



الإيكوزانويديات Eicosanoids

تعتبر الإيكوزانويديات هرمونات موضعية.

تذكرة:

الهرمونات الموضعية: هي هرمونات يتم اصطناعها، تخريبها، وتأثيرها ضمن موقع موضعي واحد (ضمن الخلية نفسها) دون أن تذهب للدوران العام.

وتشمل:

١. البروستانويديات Prostanoids:

والتي تشمل:

↘ البروستاغلاندينات (PGs) Prostaglandins

↘ الترمبوكانات (TXs) Thromboxanes

٢. الليكوترينات (LTA4) Leukotrienes

٣. الليبوكسينات (LXs) Lipoxines

الاختصارات مع مرادف الإنكليزي مهمة جدا

اصطناع الإيكوزانويديات Eicosanoids Synthesis:

١. تنبيه غشاء الخلية (المكون من فوسفوليبيدات غشائية) نتيجة منه ما (مرض، برد، دواء...).
٢. يتفعل أنزيم يدى الفوسفوليبياز A2
٣. الذي يعمل على حلمة الفوسفوليبيدات، وتحرير حمض الأراشيدونيك
٤. ومن ثم يستقلب حمض الأراشيدونيك، ويستخدم لاصطناع الإيكوزانويديات.





حمض الأراشيدونيك Arachidonic acid هو:

🔥 أحد مكونات الفوسفوليبيدات في الأغشية الخلوية.

🔥 عبارة عن حمض دسم فيه ٢٠ ذرة كربون.

🔥 يحوي عدة روابط ثنائية، وحسب عددها تختلف البروستاغلاندينات الناتجة، حيث يختلف ترقيمها تبعاً لعدد الروابط الثنائية الموجودة (PG1, PG2,...)
🔥 يعد طليعة لتشكيل البروستاغلاندينات.

استقلاب حمض الأراشيدونيك

مسار السيكلوأوكسجيناز (COX) Cyclooxygenase Pathway:

- ☆ يتلقى أنزيم السيكلوأوكسجيناز حمض الأراشيدونيك ويحوّله إلى مواد أخرى تسمى الإيندوبيريوكسيداز (PGG2 – PGH2) endoperoxidas والتي تتحول بسرعة بواسطة أنزيمات خاصة موجودة في النسيج التي تشكلت ضمنها إلى:
- البروستاغلاندينات^٢ (PGs): تتواجد في جميع الأنسجة، وتملك دوراً خاصاً بكل عضو.
 - البروستاسايكلينات (PGI2): يتم تصنيعها وتواجدها في الخلايا البطانية للأوعية الدموية.
 - الترومبوكزانات (TX2) أو (TXA2): تتواجد في الصفائح الدموية.

للبروستاسايكلين والترومبوكزانات دورين متعاكسين في عملية التخثر.

مسار الليبوأوكسجيناز (LOX) Lipoxygenase Pathway:

✱ يتشكل من أكسدة حمض الأراشيدونيك إلى

Hydroperoxy eicosatetraenoic acids (HPETEs)

تتحول الـ HPETEs (اعتماداً على النسيج) بواسطة أنزيم 5-LOX إلى:

- ♥ الليبوكسينات Lipoxines (LXs)
- ♥ الليكوترينات Leokotrienes (LTA4) التي تتحول بوجود أنزيم خاص إلى:



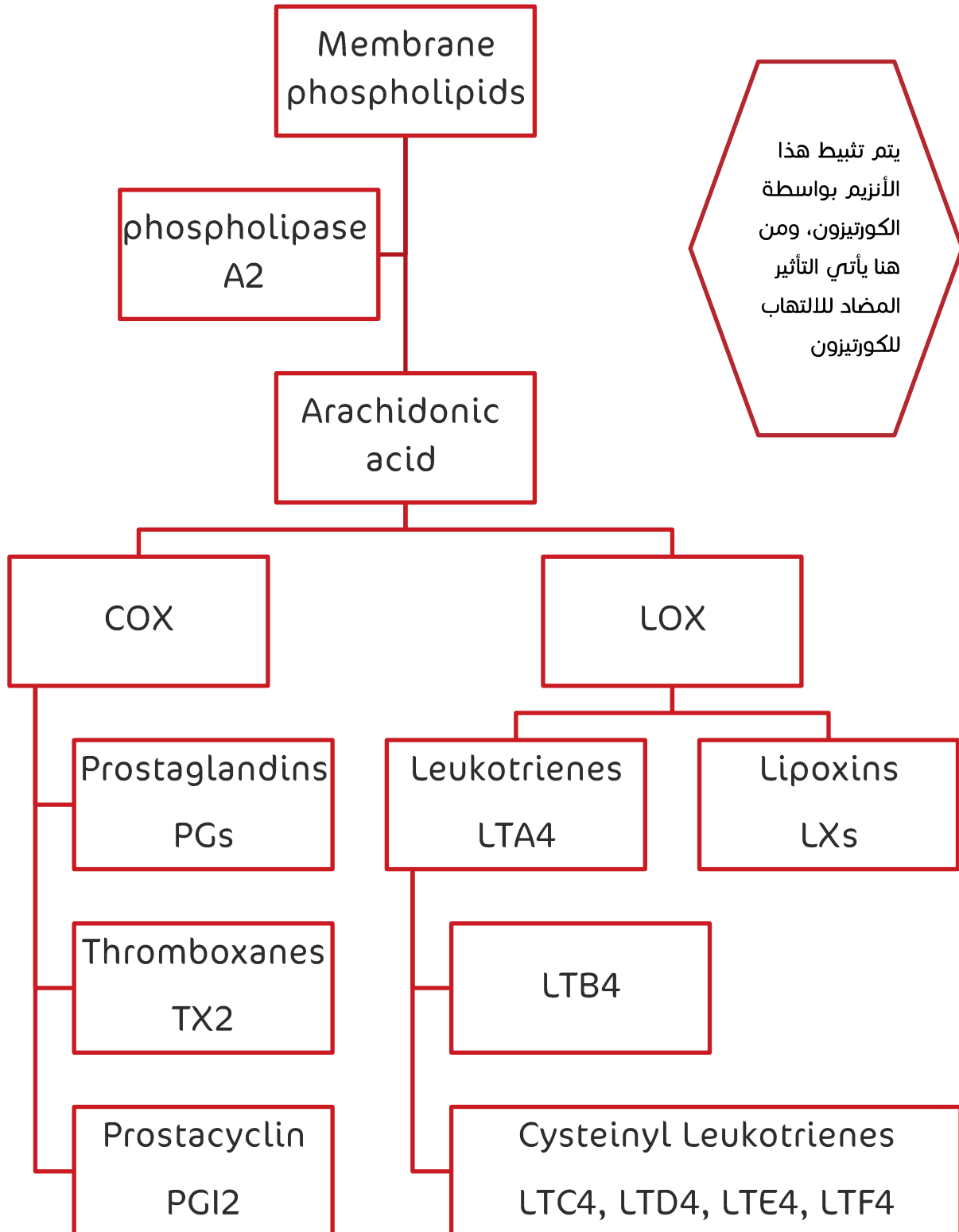


👉 **LTB4**: يتشكل بشكل رئيسي في العدلات، وله دور رئيسي في عملية الالتهاب.
 👉 **الليكوترينات السيستينية** *cysteinyl Leukotrienes*: والتي تضم أربع أنواع:

LTC4, LTD4, LTE4, LTF4

وتتشكل في الحمضات - الأسسات - البالعات - الخلايا البدينة (Mast Cell).

ونلخص عملية اصطناع الإيكوزانويدات من استقلاب حمض الأراشيدونيك بالمخطط التالي:





البروستاغلاندينات (PGs)

- ✱ عائلة كبيرة من المركبات المتماثلة بنيوياً، يملك كل منها أفعالاً بيولوجية خاصة وقوية.
- ✱ تعد مشتقات لحمض دسم غير مشبع يحتوي على ٢٠ ذرة كربون (لذلك تسمى أحياناً ذوات العشرين Eicosanoids).
- ✱ تحوي أيضاً روابط ثنائية هي المسؤولة عن التسمية المختلفة لأفراد عائلة البروستاغلاندينات.
- ✱ تنتج بكميات دقيقة في جميع الأنسجة، وتؤثر عليها موضعياً.
- ✱ تستقلب بسرعة إلى مركبات غير فعالة، وذلك في أماكن تأثيرها.

مستقلبات البروستانويدات

هناك ٥ أنواع رئيسية من المستقلبات وجميعها من النمط المرتبط بالبروتين G ، وهي تقوم بـ:



البروستانويدات	المستقبل
PGE ₂	EP
PGF ₂	FP
PGI ₂	IP
PGD ₂	DP
TXA ₂	TP

لاحظ تشابه الحرف الأول من المستقبل مع نوع البروستانويدات.





تذكر:

★ أنواع البروتين G:

GI

- تفعيله يؤدي إلى تثبيط أنزيم الالانيل سيكلاز
- تثبيط

GS

- تفعيله يؤدي إلى فسفرة أنزيم الالانيل سيكلاز
- تحويل ال ATP إلى CAMP
- تنبيه

GQ

- تفعيله يؤدي إلى تفعيل أنزيم الفوسفوليباز C
- حلمة PIP2 إلى IP3 و DAG
- تحرير الكالسيوم من مخازنه
- تنبيه

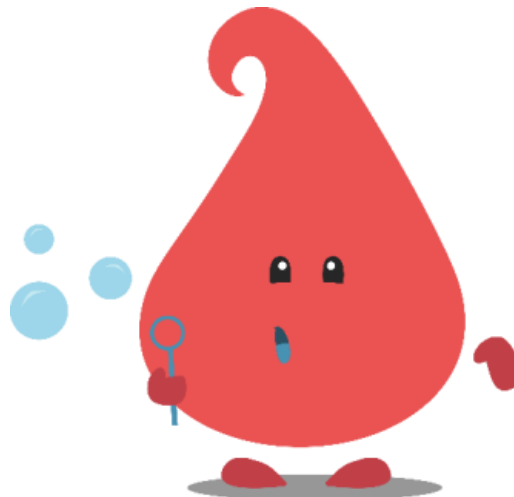
تأثيرات البروستانويدات

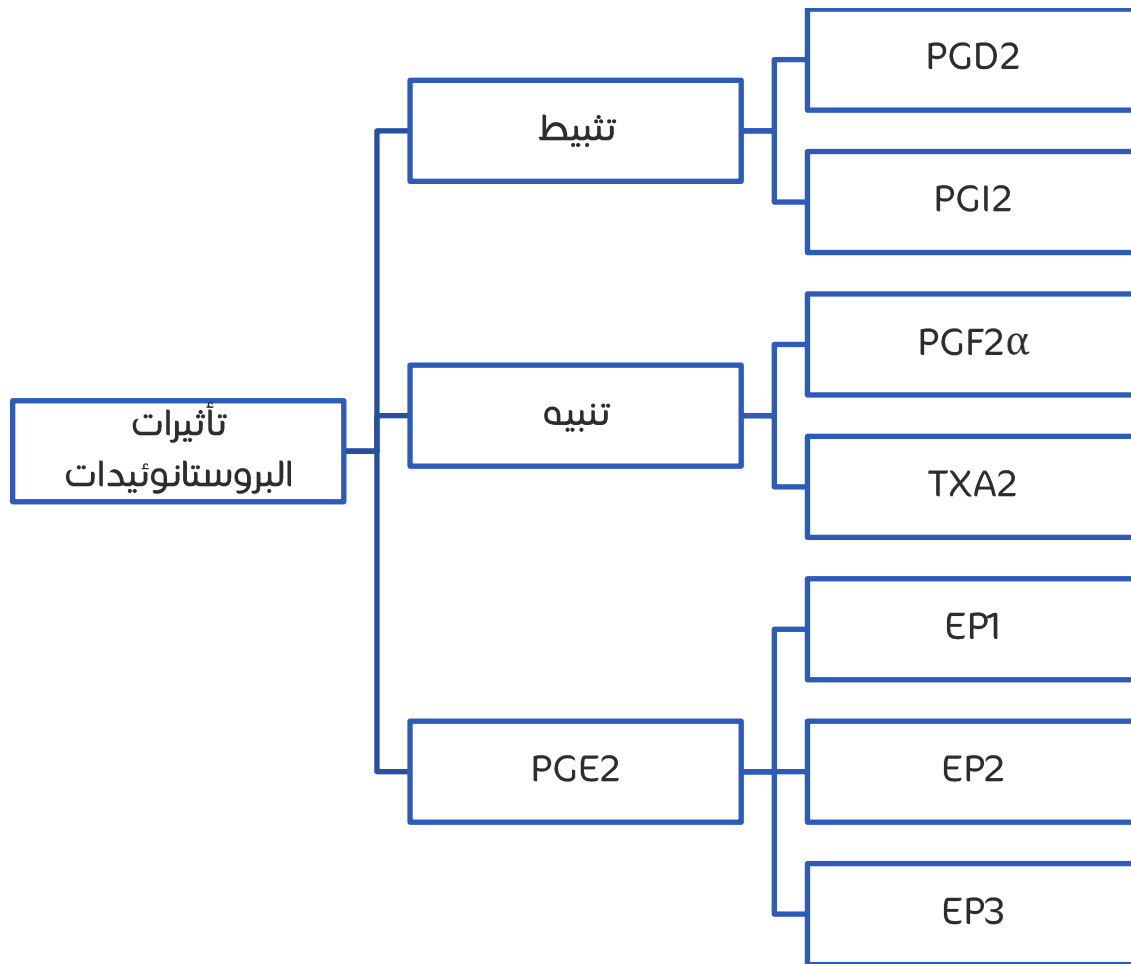
☒ لتسهيل عملية الحفظ، نقسم عملية تأثيرات البروستانويدات بشكل عام إلى:

• تثبيط: PGI₂ و PGD₂.

• تنبيه: α PGD₂ و TXA₂.

• أما PGE₂ فندرس تأثيره على ٣ مستقبلات (EP1+ EP2+ EP3).





البروستاسيكلين PGI2

البروستاغلاندين PGD2

توسيع الأوعية

توسيع الأوعية

تثبيط جميع الصفائح (مميع)

تثبيط جميع الصفائح (مميع)

يؤمن الحماية للغشاء المخاطي المعدني^٣

ارتخاء العضلات الملساء الهضمية

موسع وعائي هام في الكلية (هام)

ارتخاء العضلات الملساء الرحمية

مقبض للقصات عبر تأثيراته على مستقبلات TP

^٣ البروستاغلاندينات أحد عوامل الدفاع في المعدة ضد القرحة.





ملاحظات:

- البروستاغلاندين PGD2 مثبط، ما عدا تأثيره على القصبات فهو مقبض (منبه).
- PGI2 يسمى البروستاسيكلين، ومن أهم تأثيراته تأثيره على الكلية كموسع وعائي.
- على الرغم من أن مستقبل TP خاص بالترومبوكزانات، إلا أن البروستاغلاندين PGD2 يرتبط به ويحدث تقلص الوعائي القشري، مما يعني أن هذه المواد لا ترتبط بمستقبلاتها فقط.

الترومبوكزانات (TXA2 (TX2
تسبب من خلال ارتباطها
بالمستقبلات TP:

البروستاغلاندين $PGF2\alpha$

تقبض الأوعية الدموية

تقلص الأوعية

تقلص القصبات

مقبض للقصبات

تجمع الصفائح الدموية (تخثر)

تقلص العضلات الملساء الرحمية





✿ الترومبوكزانات TXA2 تعاكس عمل البروستاسيكلين، حيث:



البروستاغلاندين PGE2 (يختلف تأثيره حسب المستقبل الذي يرتبط به):

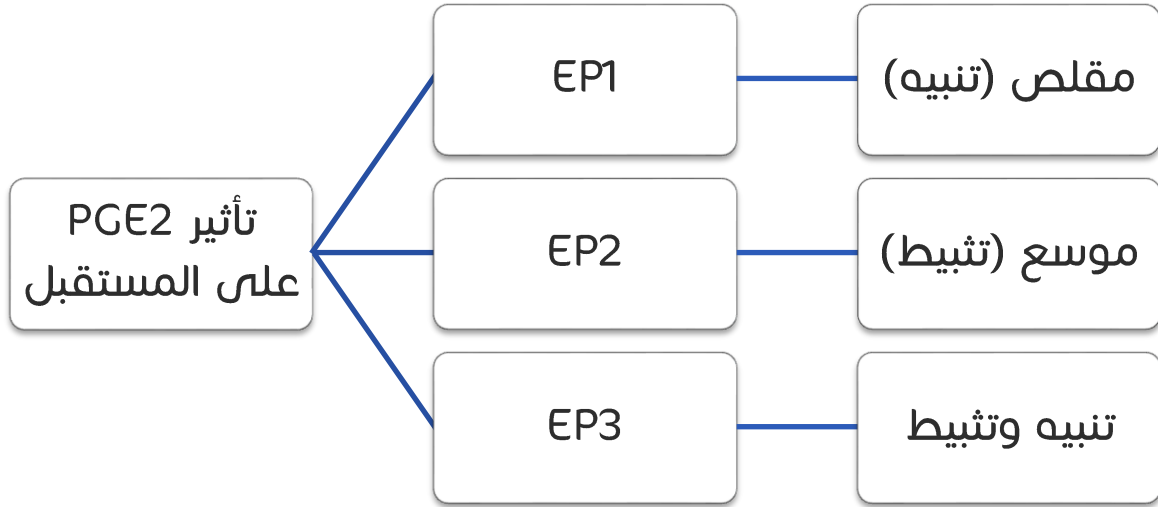
على المستقبلات EP3:	على المستقبلات EP2:	على المستقبلات EP1:
تثبيط إفراز الحمض المعدني بارتباطه بالمستقبل EP3 الموجود على سطح الخلية الجدارية	توسع الأوعية، مما يحافظ على نفوذية القناة الشريانية خلال التطور الجنيني ^٤	تقلص العضلات الملساء الهضمية
تثبيط تحرر النواقل العصبية التلقائية (الأستيل كولين- الأدرينالين)	توسع قصبي	تقلص العضلات الملساء القصبية
تقلص العضلة الملساء الهضمية	ارتخاء العضلات الملساء الهضمية	
زيادة إفراز المخاط المعدني (لحماية المعدة من HCL)	تنبيه إفراز السوائل المعوية	
تنبيه تقلص رحم المرأة الحامل عند المخاض.		

^٤ شرح هذه الفكرة في الصفحة التالية.



استنتاجات:

PGI₂ هو أشهر فرد من عائلة البروستاغلاندينات، وأكثرها نشاطاً.

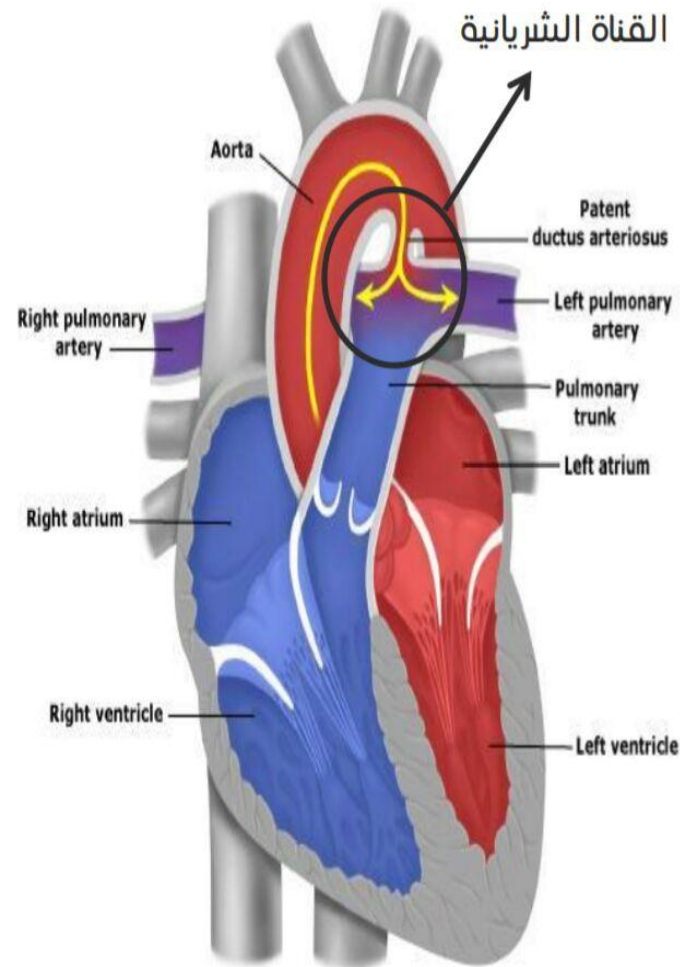


PGI₂: يعمل على حماية المعدة بطريقتين:

تثبيط إفراز الحمض المعدي.

زيادة إفراز المخاط المعدي، وذلك بالتأثير على المستقبل EP₃.

- في الحياة الجنينية تكون الدورة الدموية للجنين مختلفة عن الدورة الدموية الطبيعية، حيث يوجد قناة تصل بين الشريان الأبهر والشريان الرئوي.
- لحظة الولادة تغلق هذه القناة، ويفصل الشريان الرئوي عن الشريان الأبهر.
- في حال لم يتم الإغلاق بشكل تلقائي تحدث حالة تشوه خلقي.
- يكون دور البروستاغلاندين PGE₂ هو المحافظة على هذه القناة خلال الحياة الجنينية.
- في حال ولادة أطفال خدج وكانت هذه القناة غير مغلقة، يتم في بداية الأمر إعطاء الطفل PGE₂ تسريب وريدي للمحافظة على بقاء هذه القناة، وتهيئته للقيام بعمل جراحي أو دوائي.





الاستخدامات السريرية للبروستاغلاندينات ومقلداتها:

١. الاستخدام النسائي:

◆ تستخدم كأدوية مجهزة، حيث استعمل PGE2 و PGF2 كمجھضان في الثلث الثاني من الحمل.

◆ ومن الادوية المستخدمة للإجهاض والتي تستعمل كمقلد للـ PGE1 الـ Misoprostol الذي يعطى مع معاكسات البروجسترون مثل: Mifepristone.

■ ملاحظة:

الميزوبروستول في بداية ظهوره كان يستخدم للقرحة المعدية، فهو يعمل على تثبيط إفراز الحمض المعدي، ومع تطور استخدامه أصبح يستخدم كمجھض من قبل أطباء نسائية.

٢. كأدوية محرضة للولادة، مثل: *Misoprostol, Dinoprostone*.

٣. استخدامها في الجهاز القلبي الوعائي.

✿ يعطى الدواء المقلد لـ PGE1 بالتسريب الوريدي للمحافظة على بقاء القناة الشريانية مفتوحة عند الرضع المصابين بتشوه خلقي (الذين لم ينفصل عندهم الشريان الأبهر عن الشريان الرئوي لحظة الولادة) حتى يتم إجراء التصحيح باستخدام أدوية معينة، وفي حال فشل العلاج الدوائي يتم اللجوء إلى الإجراء الجراحي.

ومن الأدوية المستخدمة لدينا: الـ Alprostadil (مقلد PGE1).

٤. استخدامها في تثبيط تجمع الصفائح:

⊙ مثل الـ Epoprostenol (مقلد PGI2) الذي يعمل كمميع، كما يفيد في ارتفاع الضغط الرئوي الشديد.

٥. الاستخدام الهضمي:

✿ حيث يمنع الـ Misoprostol (مقلد PGE1) تشكل القرحة المعدية المترافقة مع استخدام مضادات الالتهاب الغير الستيرويدية (NSAIDs).

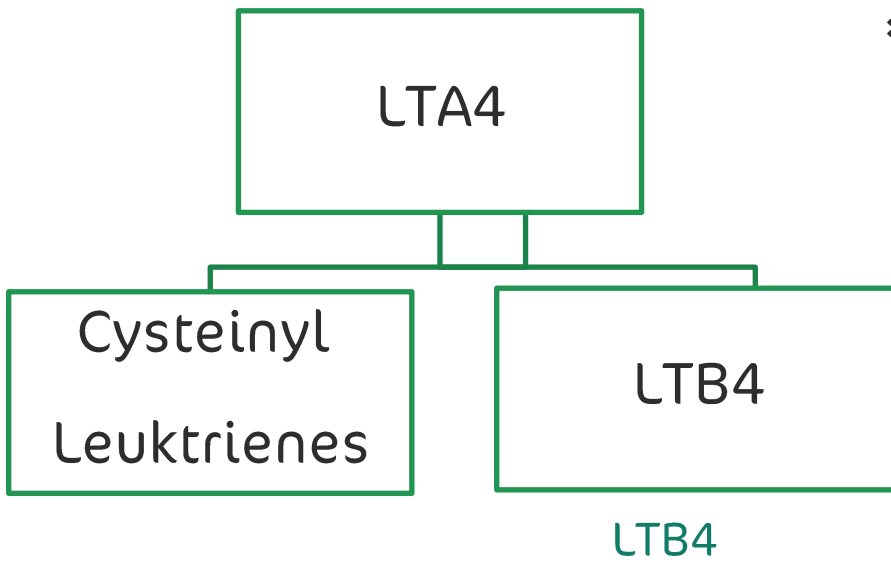


٦. الاستخدامات العينية:

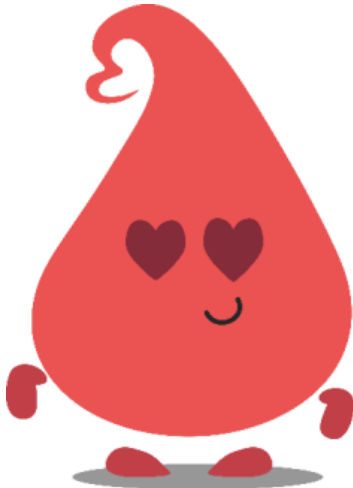
يستخدم دواء الـ Latanoprost (مقلد α PGF2) لعلاج الجلوكوما.
والآن بعد انتهاء حديثنا عن البروستاغلاندينات ومقلداتها من الأدوية سنتحدث عن
العائلة الثانية من الهرمونات الموضعية وهي الليكوترينات.

الليكوترينات (KTA4) Leukotrienes

تنقسم الليكوترينات لقسمين:



- ♥ تتشكل من الكريات البيضاء العذلة، ولها مستقبلات خاصة بها موجودة على سطح الكريات البيضاء تسمى مستقبلات $BLT1^o$.
- ♥ يعتبر هذا النوع من الليكوترين عامل جذب كيميائي قوي للكريات البيضاء (العذلات والبالعات) في الحالات الالتهابية (وسيط هام في الالتهاب).



اسم الليكوترين LTB4 وبقلب الأحرف نحصل على اسم المستقبل $BLT1$.



الليكوترينات السيستينية Cysteinyl Leukotrienes

تشمل أربعة أنواع وهي:

LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTF₄

كما يتم تشكيلها ضمن الكريات البيض.

كما ترتبط مع المستقبل الخاص بها CYSLT1 الموجود على سطح الخلايا الملساء القصية، حيث تسبب الـ (LTC₄, LTD₄) تقلص العضلات القصية.

كما تملك تأثيراً موسعاً على جميع الأوعية (بتأثيرها على نفس المستقبل CYSLT1) باستثناء الأوعية التاجية بالقلب.

كما وهذا النوع من الليكوترينات له دور في مرض الربو، لذلك سنرى كيف تستخدم الأدوية الحاجبة له في منع تقلص القصبات.

الجدول التالي يحوي على الأدوية المقلدة والمعاكسة لتأثيرات الإيكوزانويدات السابقة:

مقلدات ومعاكسات الإيكوزانويدات:

مشابه PGE ₁	Misoprostol: دواء نسائي- لحماية المعدة.
مشابه PGE ₂	Dinoprostone: مجهض
مشابه PGE ₁	Alprostadil: لتشوهات الخُدج القلبية.
مشابه PGI ₂	Epoprostenol: مميّع
مشابه PGF _{2α}	Latanoprost: للغلوكوما
مثبط LTD ₄	Montelukast
مثبط LTD ₄	Zafirlukast
مثبط LOX	Zileuton
مثبط COX	NSAIDs: لعلاج الالتهاب، وتسبب القرحة الدوائية عبر تثبيط الـ COX ومنه تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات.

Zafirlukast، Zileuton، Montelukast من أدوية الربو، سندرسها في أدوية جهاز التنفس.





البراديكينين Bradykinin

عامل آخر من الهرمونات داخلية المنشأ، والتي تقوم بعملها ضمن مكان اصطناعها. وهو أحد الكينينات الموسعة للأوعية (استخدامه الرئيسي موسع وعائي).

١. اصطناعه:

☆ يتشكل من الكينينوجين Kininogen تحت تأثير العديد من الأنزيمات الخاصة، مثل الكاليكرين Kallikrein.

٢. تخريبه:

⌘ يتم بتأثير أنزيمات نوعية (كينيناز Kininase).

٣. يعمل على مستقبلات خاصة هي:

B1, B2

٤. تأثيراته:

- موسع وعائي هام ويرجع تأثيره جزئياً إلى أنه يؤدي إلى:
- ✓ إنتاج البروستاسيكلين PGI₂
- ✓ ويعمل على زيادة تحرير الـ NO (أوكسيد الآزوت).
- ✓ كما يؤثر مباشرة على العضلات الملساء الوعائية.

ويتم تضافر هذه المواد في الفعل الموسع الوعائي.

- كنتيجة للتوسع الوعائي تتباعد الخلايا عن بعضها، فتزداد نفوذية الأوعية مما يسبب وذمة نتيجة تسرب السوائل والبروتينات إلى خارج الوعاء.
- عامل قوي محرض للألم ويتم تأييده بواسطة الـ PGs (عمل تآزري).
- يقلص العضلات الملساء في القصبات والرحم والأمعاء.
- له دور في الالتهاب.



وهنا ينتهي القسم الأول من المحاضرة، وننتقل للقسم الثاني وهو الهيستامين

ومضاداته.

Histamine الهيستامين

- هو عبارة عن أمين حيوي (هرمون موضعي) موجود ضمن الجسم في مناطق عديدة، ويتوسط العديد من الأفعال الحيوية (كالتحسس والالتهاب).
- يتحرر نتيجة تخرب الخلايا الناجم عن:
 - البرد Cold.
 - الذيفانات الجرثومية Bacterial Toxins.
 - لسعات الحشرات Venoms Bee Sting (مانحل والدبابير مما يؤدي إلى إطلاق الهيستامين المدخر في الجسم).
 - الرضوض Trauma.
 - مضادات حيوية معينة (كالبنسلين).
 - تناول أطعمة معينة (ك قشور البرتقال).
 - أو تفاعلات التحسس Allergic Reactions.

تختلف مسببات الحساسية وردود الفعل عليها من شخص لآخر.

أماكن تواجد الهيستامين في الجسم:

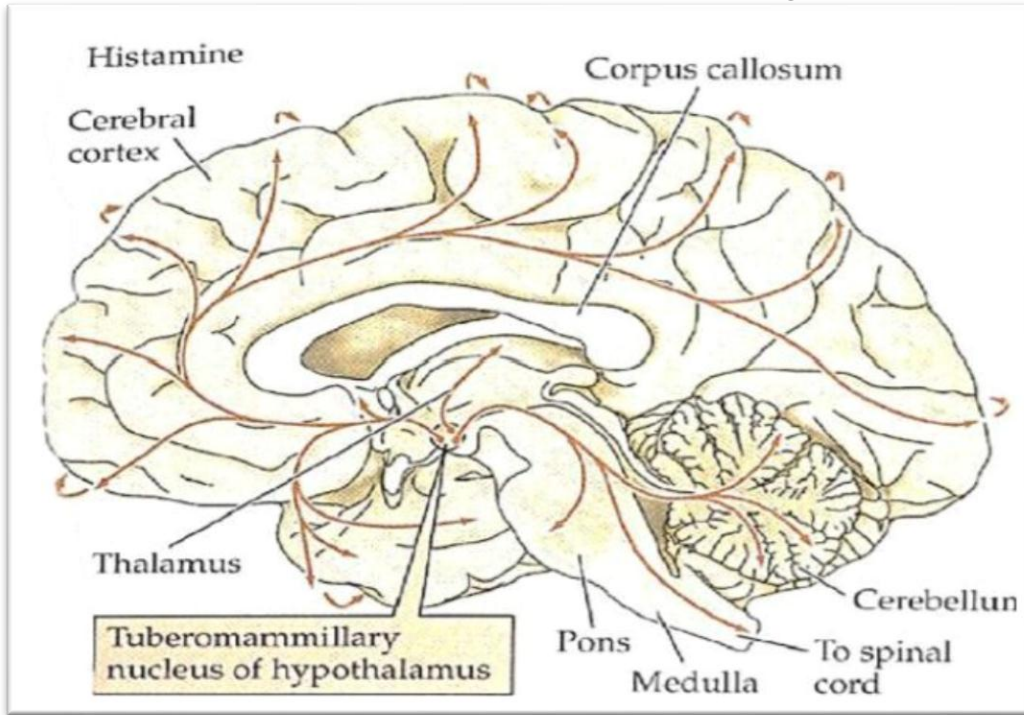
- يتواجد ويصنع في العديد من الأنسجة ويتركز بشكل أساسي في:
 - الرئة Lung: يظهر التحسس فيها بشكل تقبض قصبات (نوبة ربو).
 - الموقع الرئيسي لتركز الهيستامين: الجلد Skin: يظهر التحسس فيه بشكل طفح.
 - الخلايا المخاطية المعدية المعوية Gastrointestinal Tract: يزيد الهيستامين من افراز الحمضي المعدي عبر تأثيره على مستقبلات H₂.
 - الخلايا البدينة Mast Cell تعد المركز الرئيسي لتخزين الهيستامين.
 - الأسس Basophils.



عصبونات معينة في الدماغ Neurotransmission in the Brain: تسمى بالأعصاب الهستامينرجية.

السبل الهستامينرجية Histaminergic Pathway:

تتوضع في منطقة صغيرة من تحت المهاد، تعتبر حزمة العصبونات وسط المخ الأمامي إلى مناطق أكبر من القشرة والمخ المتوسط.

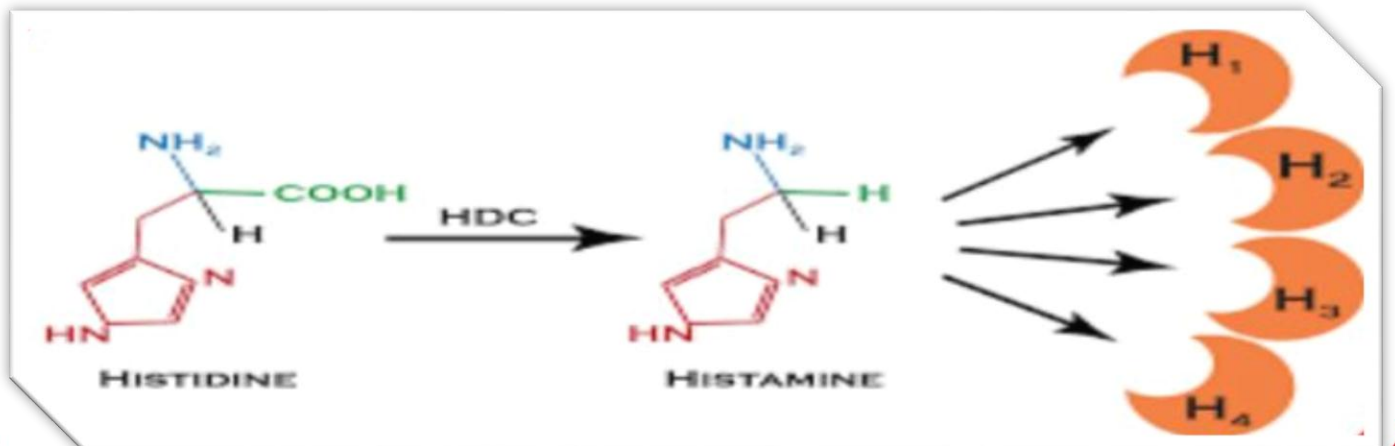


اصطناع الهستامين Histamine Synthesis:

هو أمين حيوي يتم اصطناعه كرد فعل من الجسم لينبه وجود مادة غريبة.

يتشكل انطلاقا من الحمض الأميني الهيستيدين Histidine بواسطة **نزع** الكربوكسيل

decarboxylation بتأثير أنزيم الهيستيدين دي كربوكسيلاز histidine decarboxylase، وتحصل هذه العملية بشكل خاص وبكثرة في الخلايا البدينة.





استقلاب الهيستامين:

❖ يستقلب بواسطة أنزيمات الأمين أو أكسيداز (MAO) التي تخرب الكاتيكولامينات: (الدوبامين، والسيروتونين، والنور أدرينالين).

اختزان الهيستامين:

❧ يختزن في الخلايا البدينة Mast Cell ضمن الحبيبات (Granules) على شكل مركب عاطل من الهيستامين مع شاردة عديد السلفات (Polysulfated Anion).

KEEP IN MIND

يمكن كشف زيادة انتاج الهيستامين من خلال قياس تركيز المركب الناتج عن تخريبه (وهو الإيميدازول أسيتيك أسيد) في البول مخبرياً.

دور الهيستامين في عملية الالتهاب والتحسس:

آلية حدوث التحسس:

١. (التعرض الأول للمنبهات التحسسية:

❧ دخول المستضد النوعي Antigen (مادة غريبة كالغبار مثلاً) يؤدي إلى استجابة مناعية تتمثل بتشكيل الأضداد IgE antibody (الغلوبولين المناعي Immune globulin E) تتحد هذه الأضداد مع مستقبلاتها الخاصة على سطح الخلايا البدينة Mast Cell.

٢. (التعرض الثاني:

❧ عند دخول المستضد النوعي Antigen مرة أخرى سيتفاعل مع الأضداد (antibody) النوعية المرتبطة بالخلايا البدينة Mast Cell، مما يؤدي إلى تحرر (إطلاق Release) محتويات حبيبات

خلايا ماست، والتي تشمل:

الهيستامين Histamine

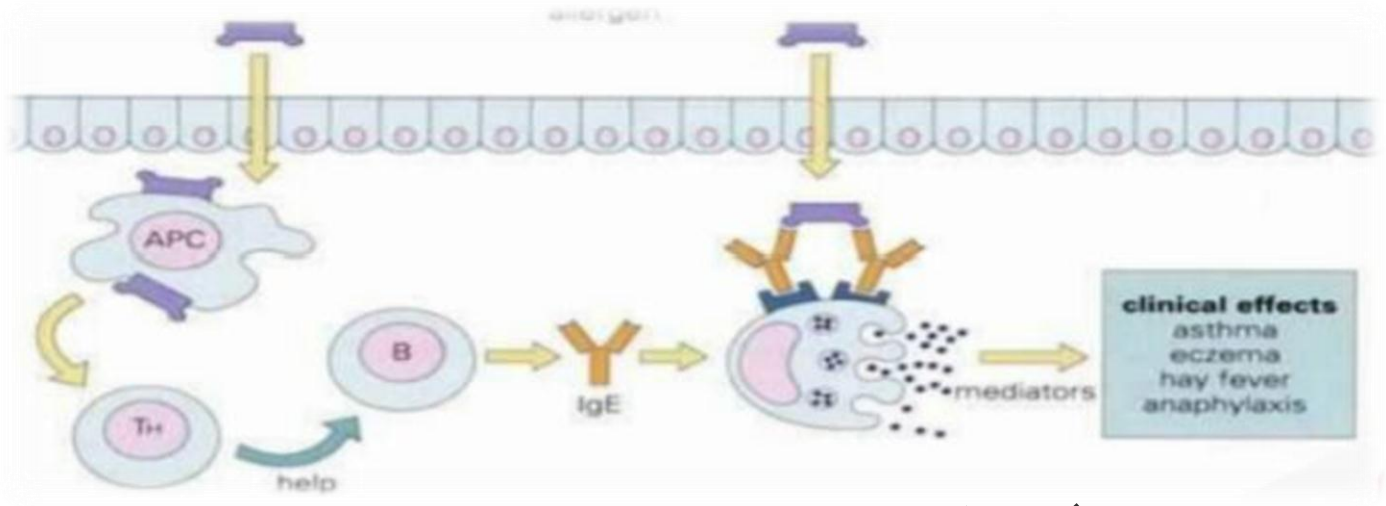
الإنترلوكين Interleukin

السيروتونين Serotonin

الليكوترين Leukotriene

البروستاغلاندين Prostaglandin





دور الهستامين بشكل خاص في عملية الالتهاب والتحسس:



وهذا بالنتيجة يسبب:

A. الاستجابة الثلاثية للهستامين^٦، والتي تتمثل بـ :

- وذمة.
- وهج (إحساس بالحرارة).
- احمرار الجلد.
- B. حكة (يوجد الهستامين في نهاية الأعصاب الحسية).
- C. عطاس + سيلان أنف + دموع (التهاب الملتحمة التحسسي).

^٦ يُعرف الهستامين بهذه الاستجابة.



المستقبلات الهستامينية:

✗ للهستامين أربع مستقبلات H1, H2, H3, H4.

✗ تتوزع مستقبلات H1, H2 بشكل واسع في الجسم، أما H3, H4 فتواجدها محدود في بعض الخلايا.

✗ المستقبلات H1, H2, H3 من نمط المرتبطة بالبروتين G، يختلف تأثيرها باختلاف نمط البروتين G الذي يرتبط به المستقبل، وهي:

مستقبل الـ H3	مستقبلات H2 ترتبط بالبروتين GS	مستقبلات H1 ترتبط بالبروتين من نمط GQ
كمستقبل ذاتي Auto Receptor	تعمل بآلية تشكيل الـ CAMP	تعرض الفوسفوليبيز C
ينقص تدفق الكالسيوم المسؤول عن تحرر الناقل	تعرض الأدينيل سيكلاز	مما يؤدي إلى زيادة تشكيل IP3+ DAG
مما يؤدي إلى تنشيط تحرر الناقل	الذي يحول الـ ATP إلى CAMP	زيادة تركيز الكالسيوم
تأثير مثبط	ينبه البروتين كيناز	تنبيه البروتين كيناز
	تأثير منبه	تأثير منبه

لا توجد دراسات كافية عن دور المستقبل H4 حتى الآن



أماكن تواجد المستقبلات الهستامينية:

H1	✓ العضلات الملساء ^٧ (الأوعية، القصبات، الأمعاء، المثانة، الرحم) ✓ الخلايا الظهارية لبطانة الأوعية ✓ الدماغ
H2 (أقل انتشاراً)	✓ الخلايا الجدارية المعدية ✓ الخلايا البدينة ✓ العضلة القلبية ✓ الدماغ
H3	✓ الدماغ (مستقبل ذاتي)

تأثيرات الهستامين:

تنبيه مستقبلات H1 (الأوسع تواجداً)

١) يعتبر المسؤول عن عمليتي الالتهاب والتحسس:

● حيث تتواجد هذه المستقبلات في الخلايا البطانية الوعائية، وتنبيهها يعزز التوسع الوعائي (بآلية غير مباشرة^٨) وذلك بـ:

إطلاق أحيائي أكسيد الآزوت NO من البطانة الوعائية ← الذي يحرض بدوره إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي CGMP ← مما يؤدي إلى توسع وعائي واحمرار ووهج وزيادة النفوذية الشعرية ← التي تسمح بتسرب عدة مواد (مثل البروتينات) ← مما يؤدي إلى تشكيل وذمة موضعية.

٢) تقلص العضلات الملساء في القصبات:

لذلك يخشى خاصة من تحسس مرضى الربو.

٣) تقلص العضلات الملساء في الأمعاء:

^٧ العضلات الملساء الموجودة في الجسم خمس عضلات.
^٨ يشابهه في هذه الآلية مستقبل M3 في الأوعية الدموية



٤) تنبه النهايات العصبية الحسية:

مما يعطي شعور بالحكة والألم.

تنبيه مستقبلات H2:

- ✱ تعمل كمنبه قلبي (مثل النور إبينفرين، في حين يكون الأستيل كولين مبطناً للقلب) من خلال تحسين تدفق الكالسيوم مما يؤدي إلى زيادة القلوصية القلبية.
- ✱ تتوسط مستقبلات H2 الإفراز الحمضي من الخلايا الجدارية في المعدة، فيزيد تنبيهها من الإفراز الحمضي.
- ✱ تنقص من تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة بتأثير التلقيح الراجع السلبي.

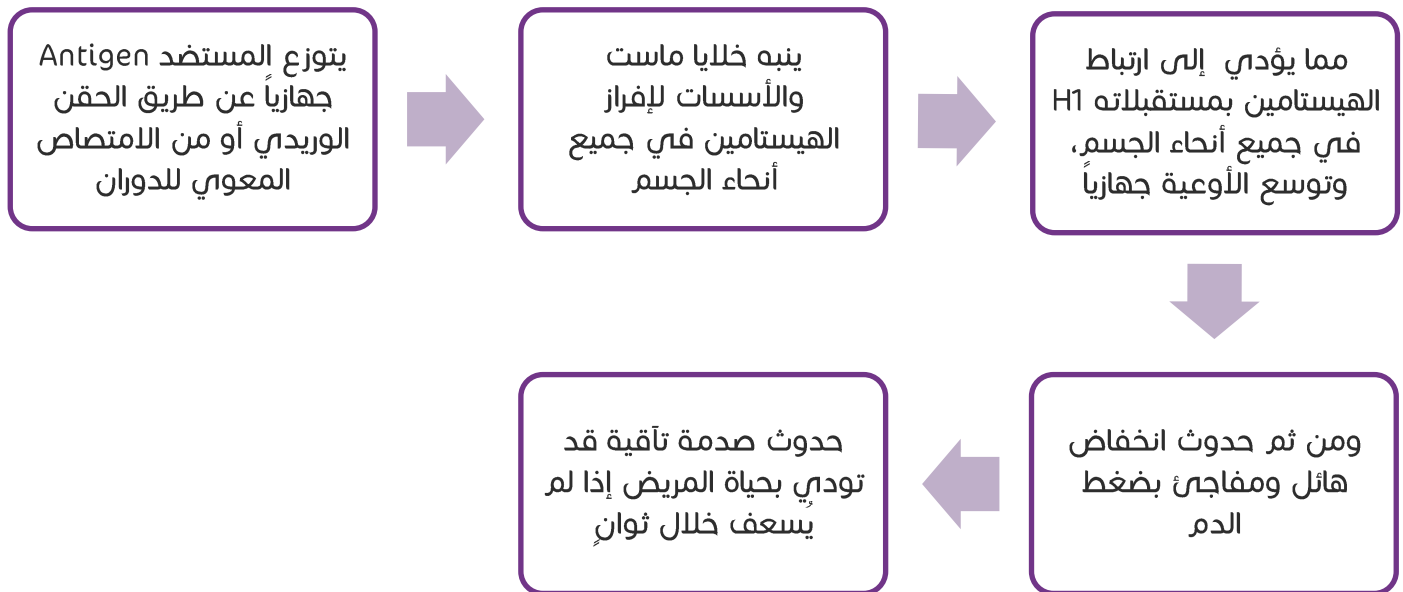
الصدمة التأقية Anaphylactic shock

◆ تتراوح درجة الحساسية بين طفق خفيف إلى وذمة تؤدي لانتفاخ الوجه لتصل إلى أقصى درجاتها بالصدمة التأقية.

ولكن ماهي الصدمة التأقية؟

- ✱ هي عبارة عن هبوط ضغط مفاجئ وسريع نتيجة دخول جسيم غريب للجسم^٩.
- ✱ تؤدي إلى فقدان وعي يؤدي بحياة الشخص خلال ثوانٍ إذا لم يتم إسعافه.

ما سبب حدوثها؟



^٩ ليس بالضرورة أن يسبب هذا الجسم تحسس من الدخول الأول، حيث يمكن أن يسبب تحسس بدخوله الثاني أو حتى العاشر...





ما هو العلاج الاسعافي الفوري؟

إعطاء ابرة الإبنفرين (الأدرينالين) وريدياً لنحصل على التأثير السريع

إذ أنه يملك تأثيرات معاكسة على العضلات (الملساء الوعائية) يحدث تقلص وعائي ويرفع الضغط).

الدوبامين أفضل من الإبنفرين في معالجة الصدمة التأقية

لأنه يضيق الأوعية باستثناء الأوعية الكلوية، فيحافظ على وظائف الكلى، إلا أن الأدرينالين أكثر توافراً.

الوسائط المرافقة للحالات الأرجية:

الهستامين Histamine

السيروتونين Serotonin

الليكوترين Leukotriene (مقبض للقصبات)

عامل جذب الحمضات الكيميائي التآقي Eosinophil Chemotactic Factor of
.Anaphylaxis

الأعراض المتافقة مع التحسس والصدمة:

تنتج هذه الأعراض عن الوسائط المتحررة من الحبيبات المرافقة لتحرر الهستامين:
كالسيروتونين، والليكوترينات، وعامل جذب الحمضات الكيميائي التآقي.

تشمل هذه الأعراض:

تقلص القصبات contraction of smooth muscle

تحريض الإفرازات (كالإفرازات المخاطية) stimulation of secretions

توسع وزيادة نفوذية الأوعية الشعرية (التي تسبب الوذمة والاستجابة الثلاثية) dilation and
.increased permeability of the capillaries

تنبيه النهايات العصبية الحسية stimulation of sensory nerve endings



مضادات الهيستامين H1

هي حاصرات تنافسية^{١٠} على المستقبل H1 (أي أنها تنافس الهيستامين على مستقبلاته، وحصرها يتعلق بالتركيز).

وهي عبارة عن جيلين:

(١) يعبر الجيل الأول من هذه الأدوية الجملة العصبية المركزية (يعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB) ويسبب التركين (النعاس) بسبب انحلالته العالية بالدسم.

(٢) بينما تكون مركبات الجيل الثاني أقل انحلالاً بالدسم، فلا تعبر الحاجز الدموي الدماغي، وبالتالي لا تملك تأثير مركن (منوم).

First generation	Second generation
Hydroxyzine	Acrivastine
Cyclizine	(يستخدم موسع أوعية دماغية، منشط
Meclizine	Cetirizine (ذاكرة)
Promethazine	(الاسم التجاري كلاريناز) Loratadine
(كما يستخدم كفاتح شهية) Cyproheptadine	Desloratadine
(يستخدم أيضاً لدوار السفر) Diphenhydramine	Fexofenadine
Dimenhydrinate	
Azelastine	
Chlorpheniramine	
Doxylamine	
Doxepin	

تظهر التأثيرات الجانبية لأدوية الجيلين الأول والثاني من خلال ارتباطها مع المستقبلات الأخرى (المسكارينية، الكولينرجية، الأدرينالية، والمستقبلات السيروتونينية..)

^{١٠} تتنافس مع الهيستامين على المستقبل، وتبعاً للتركيز تتغلب على الهيستامين وترتبط بالمستقبل عوضاً عنه.



الاستخدام العلاجي لمضادات الهيستامين:

A. علاج الأرجية (الحالة التحسسية) والالتهابية Allergic and inflammatory conditions

مفيدة في علاج حالات التحسس الناجم عن فعل المستضدات على الخلايا البدينة والأسسة على الغلوبين المناعي IgE، فهي العلاج الأمثل لـ:

- ضبط أعراض التهاب الأنف التحسسي allergic rhinitis.
- التهاب الملتحمة.
- الشرى urticarial.
- الحكة.



B. داء الحركة والغثيان Motion sickness and nausea

☹ حيث يستعمل مضاد للقيء عبر تثبيط مركزي الإقياء:

الأول: عبر تثبيط الإشارات الهيستامينية من النواة الدهليزية في الأذن إلى مركز الإقياء (VC) في النخاع المستطيل، فتستخدم في دوار وغثيان السفر.

الثاني: يؤدي تثبيطه إلى إيقاف الغثيان المرتبط بالمعالجة الكيميائية والأدوية السرطانية: وذلك عبر التأثير في مركز الـ CTZ (منطقة زناد المستقبل الكيميائي) الذي يتنبه بالمواد الكيميائية، ويرسل إشارات إلى المعدة والأمعاء تحرض الغثيان والإقياء.



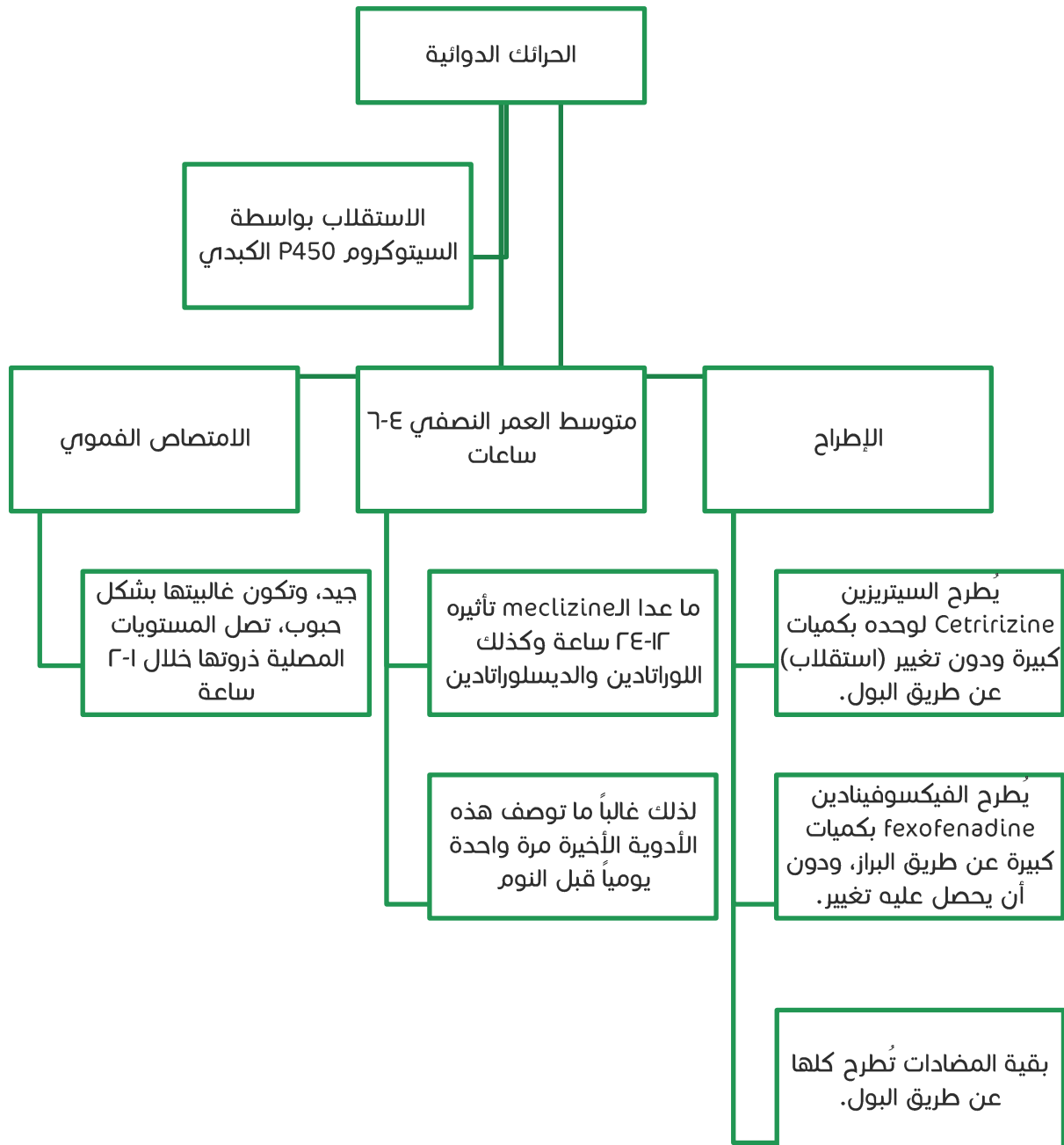


تكون بعض المضادات الهيستامينية H1 وليس جميعها هي الأفضل لمعالجة دوار السفر أو الحركة، ويتم ذلك بمشاركة مضاد مسكاريني (السكوبولامين scopolamine) مع أحد مضادات الهيستامين التالية التي تملك التأثير المضاد للقيء: Hydroxyzine, Cyclizine, Meclizine, Diphenhydramine, Dimenhydrinate.

C. تأثيرات منومة:

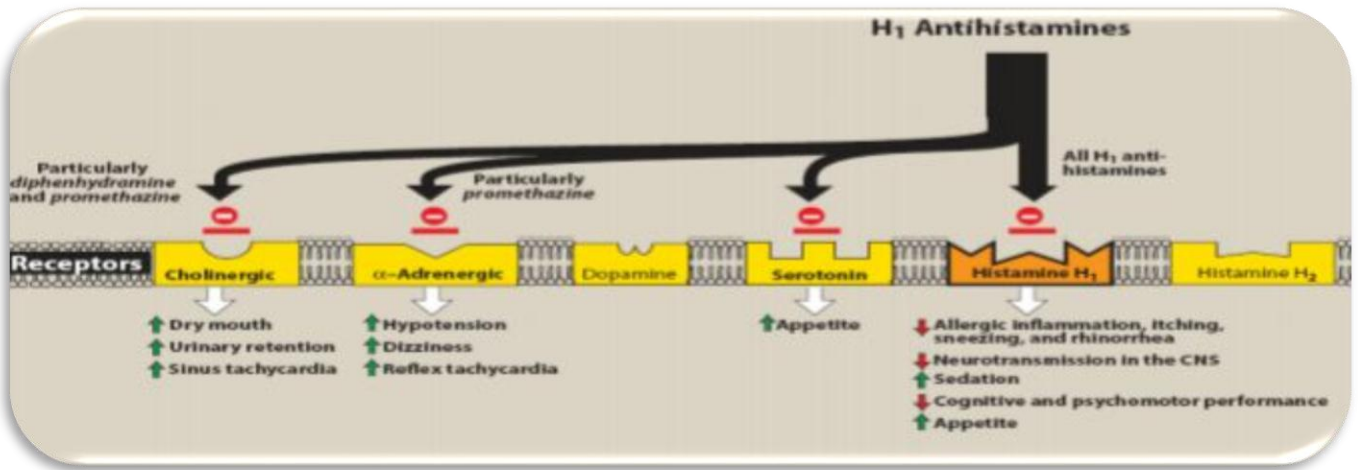
❁ تملك أدوية الجيل الأول فقط، كالـ diphenhydramine والـ doxylamine تأثيراً مركباً قوياً (تأثيرات مثبطة للـ CNS)، لذلك تستخدم كمكونات لعلاج الأرق.

الحرائك الدوائية:



الآثار الجانبية

- ⊖ تتفاعل هذه الحاصرات مع المستقبلات المسكارينية معطية التأثير المضاد للكولين (حاصر مسكاريني)، مثل جفاف الفم والأنف، توسع الحدقة، تشوش الرؤية، الاحتباس البولي، والامساك.
- ⊖ تتفاعل مع المستقبل α والمستقبلات السيروتونينية (حصر مستقبلات α يسبب هبوط الضغط).
- ⊖ تأثير مركزي: كالتركين والطين والتعب والارتعاشات.
- ⊖ سمية قلبية.
- ⊖ سمية عصبية.



التداخلات الدوائية:

- ✱ تزيد تأثير جميع المثبطات العصبية المركزية، بما فيها الكحول (تآزر التركيز المركن).
- ✱ لا تعطى مع مثبطات الـ MAO (مضادات الاكتئاب)، لأنها تفاقم التأثيرات المضادة للكولين:

لأن أحد تأثيرات مثبطات الـ MAO هو كونها حابج مسكاريني، وهو الأمر الذي تشترك فيه مع مضادات الهيستامين H1، فإعطائها معاً يؤدي إلى تآزر التأثيرات الحابجة (المسكارينية) (التأثيرات المضادة للكولين).

- ✱ تتداخل مع مثبطات الكولين استيراز المستخدمة لمعالجة داء الزهايمر (الذي ينتج عن نقص الأسيتيل كولين) مثل Donepezil, Rivastigmine, Galantamine وتنقص من فعاليتها بسبب تأثيرها المضاد المسكاريني.

■ لذلك فإن مضادات الهيستامين مضادات استطباب لمرضى الزهايمر.



الجرعة المفرطة Overdose

- ◆ تسبب الجرعة المفرطة من مضادات الهيستامين H1 تسمماً حاداً.
- ◆ أكثر تأثيراته شيوعاً على الجملة العصبية المركزية:
- الهلوسة
- الإثارة (زيادة النشاط والحركة).
- الرنح (فقدان الوزن).
- اختلاطات تنتهي بحالة سبات عميق يؤدي إلى وهط (تثبيط بالجهازين التنفسي والقلبي) تنتهي بالوفاة إذا لم يعالج.

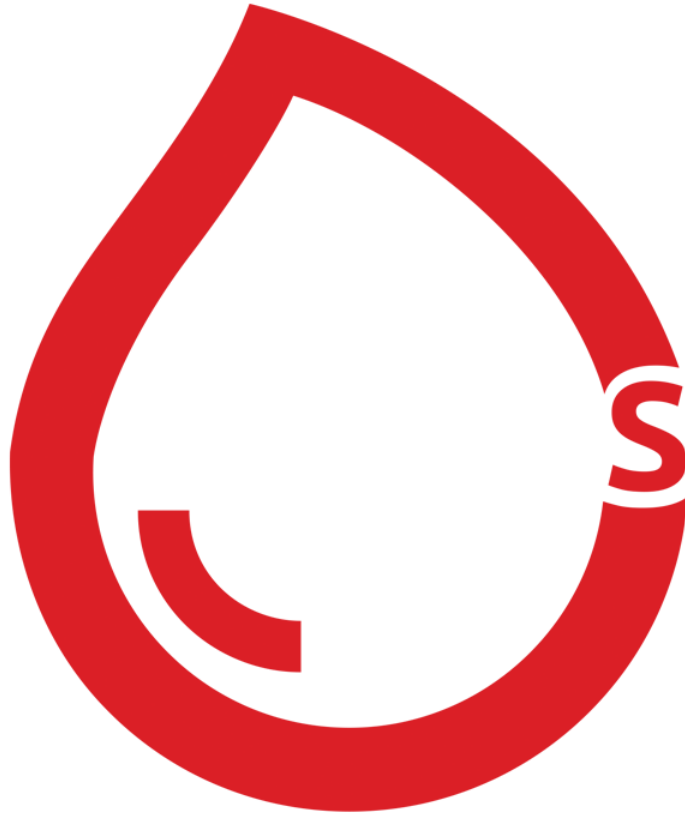
حاصرات مستقبلات الهيستامين H2

Cimetidine, Ranitidine, Famotidine

✿ تقوم بحصر تنافسي للمستقبل H2 الموجود في الخلايا الجدارية للمعدة، وبالتالي تثبيط إفراز الحمض المعدي، وتستخدم الأدوية الثلاث السابقة لمعالجة القرحة الهضمية.

وصلنا أصدقائي إلى نهاية محاضرتنا سائلين من المولى أن تنال إعجابكم.....





RBCs