

علم حركية الدواء **Pharmacokinetics**

تحدثنا في المحاضرة السابقة عن عمليتي الامتصاص والاستقلاب وسنتابع الآن عمليتي التوزع والإطراح.

التوزع Distribution

**توزع الدواء drug distribution :**

هو انتقال الدواء من الدوران العام إلى الخلايا والنسج المستهدفة حيث يستطيع الدواء الوصول إلى العضو الهدف عن طريق الدم.

تختلف الأدوية من حيث سرعة ومعدل وصولها إلى أماكن التأثير، فبعضها لا يستطيع عبور أغشية الخلايا الهدف ويبقى **محتجزاً** في السائل خارج الخلوي أو في بلازما الدم كما هو الحال في المركبات الدوائية ذات القطبية العالية أو التي تكون على درجة عالية من التشرد أو ذات وزن جزيئي كبير نسبياً.

في حين تعبر المواد الأخرى المنحلة في الدسم وغير المتشردة وذات الوزن الجزيئي الأقل من 200 بسهولة إلى أماكن تأثيرها **بظاهرة الانتشار** **Diffusion.**

و يحدث لبعض المركبات الدوائية **نقل فعال Active Transport** إلى أجهزة وأعضاء معينة في الجسم ومن الأمثلة على ذلك:

* نقل اليود المشع إلى خلايا الغدة الدرقية بوساطة مضخات موجودة في أغشية هذه الخلايا.
* نقل بعض المركبات الدوائية إلى الكبد بطريقة النقل الفعال.
* نقل جزيئات بعض المركبات الدوائية إلى الأمعاء تمهيداً لإطراحها) وليس لإعطاء تأثير دوائي)، ويتم ذلك بوساطة بروتين حامل هو )**غليكوبروتين- ب( P-glycoprotein (Pgp)** وتفيد هذه الآلية في التخلص من السمية الدوائية.

يوجد الـ **غليكوبروتين- ب** في الكلية والبنكرياس والأمعاء، إلا أن له تأثير سلبي على ***الأدوية المضادة للسرطان Anticancers*** حيث يقوم البروتين الحامل بنقل الجزيئات الدوائية من داخل الخلايا السرطانية إلى خارجها مقاوماً تأثيرها ولذلك يُعطى بالمشاركة مع مضادات السرطان أدوية مثبطة للغليكوبروتين-ب تزيد مستويات الدواء في النسج مؤدية بذلك إلى زيادة بالفعالية. ومنها:

***Erythromycin , Amiodoarone , Propanolol***

العوامل المؤثرة في توزع الدواء

1. معدل الجريان الدموي للعضو المستهدف Organ Blood Flow:

كلما كان معدل الجريان الدموي في المكان الهدف كبير كلما كانت كمية الدم الواصلة أكبر، بالتالي يتوزع الدواء بشكل أفضل ويكون تأثيره أسرع.

♦ من الأعضاء ذات معدل الجريان الدموي العالي (الدماغ- الكبد- القلب- الكلية) حيث تصل إليها المركبات الدوائية بشكل كبير ويكون تأثير الأدوية عليها سريع.

♦ من الأعضاء ذات معدل الجريان الدموي الأقل (العضلات الهيكلية- الجلد- النسج الشحمية) يكون وصول الدواء إليها أبطأ وتأثير الدواء عليها أقل.

2- الارتباط ببروتينات البلازما Plasma Protein Binding:

ذكرنا سابقاً أن الدواء بعد وصوله الدوران العام فإن :

● قسماً منه يرتبط ببروتينات البلازما (ومن هذه البروتينات **الألبومين Albumin**).

● قسم يبقى بشكل حر وهذا هو القسم الفعال.

والارتباط ببروتينات البلازما ارتباط عكوس وقابل للإشباع (أي لا يتم بشكل عشوائي بل يصل إلى حد معين يقف عنده) وإن مدى هذا الارتباط يعتمد على ألفة جزيئات المادة الدوائية لمواقع الارتباط في البروتينات وعلى هذا يمكننا تقسيم المركبات الدوائية إلى نوعين:

* **شديدة الألفة لمواقع الارتباط:** حيث يرتبط 90-99% من الدواء ببروتينات البلازما.
* **قليلة الألفة لمواقع الارتباط:** حيث يرتبط حوالي 10% من الدواء.

فإذا تواجد في الدم مادتين دوائيتين A و B في آن واحد وكانت A شديد الألفة وB قليلة الألفة أزاح الدواء A المادة B من مواقع ارتباطها مؤدياً بذلك إلى زيادة القسم الحر من الدواء B وبالتالي زيادة فعاليته بشكل يمكن أن يؤدي ذلك إلى ظهور التأثيرات السمية له مع أنه معطى بجرعته العلاجية، لذلك يتم إنقاص جرعة الدواء B.

ونلاحظ أن المادة شديدة الألفة يكون تحررها بطيئاً في الدم وتأثيرها مديد.

3- الانحلالية في الدسم Lipid Solubility:

يعد هذا العامل في أهم العوامل المؤثرة في توزع الدواء وخاصة بالنسبة **للحاجز الدموي الدماغي BBB (Blood Brain Barrier)** الذي يشكل سداً منيعاً لعبور المواد عالية القطبية والمواد الدوائية المتشردة وذلك لانعدام وجود الفراغات بين خلايا هذا الحاجز (الخلايا شديدة الارتباط ببعضها وبالتالي حتى لو كان الوزن الجزيئي للمادة الدوائية أقل من 200 لا يستطيع العبور).

وهكذا نجد أن الدواء لا يؤثر على الجملة العصبية المركزية CNS إلا إذا كان شديد الانحلال في الدسم ***كالأدوية المضادة للاكتئاب Anti-Depressant.***

مثال:هناك جيلان من ***مضادات الهيستامين Anti-Histamines*** المستخدمة في حالات التحسس:

♦ الجيل الأول منحل في الدسم يعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB ويؤثر في الجملة العصبية المركزية ويؤدي إلى النعاس (أثر جانبي).

♦ أما الجيل الثاني فقد تم تطوير صيغته الكيميائية ليصبح أكثر قطبية وغير منحل في الدسم أي لا يؤدي إلى النعاس وهكذا تم التخلص من أحد آثره الجانبية.

4- حجم الجزيئات الدوائية Molecular size :

كلما كان حجم الجزيئات الدوائية كبيراً كلما كان عبورها للأغشية الخلوية أقل.

مثال:

***الهيبارين Heparin*** ذو وزن جزيئي كبير وقطبية عالية فيبقى في الدم ولا يعبر الغشاء الخلوي، إلا أن هذا الأمر يعد ميزة له إذا إن التأثير المطلوب منه يستدعي وجوده في بلاسما الدم حيث يستخدم الهيبارين كمضاد تخثر يعمل على تفعيل مادة موجودة في الصفيحات الدموية والبطانة الوعائية تحد من تخثر الدم.

الإطراح Elimination

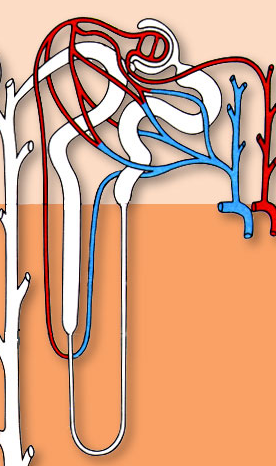
الطريق الأكثر شيوعاً لإطراح الدواء هو **الكلية** ويتم ذلك مع البول Urine، إلا أن هناك طرق أخرى للإطراح كالرئتين ، الأمعاء، الصفراء، حليب الإرضاع، التعرق، اللعاب.

توجد أقل كمية من الدواء المطروح في حليب الإرضاع إلا أن ذلك لا يعني انعدام خطورته أوسميته على الرضع...

**آلية إطراح الدواء عن طريق الكلية:**

**البنية التشريحية للكلية:**

تتألف الكلية من عدد كبير من النفرونات )حوالي 1.5 مليون نفرون( حيث يمثل النفرون الوحدة الوظيفية الأساسية في الكلية.

يتألف كل نفرون من :

**1**

1- الكبيبة الكلوية Glomerulus محاطة بمحفظة بومان Bowman’s capsule.

2- الأنبوب الكلوي القريب Proximal tubule.

**5**

**4**

3- عروة هنل Loop of Henle بقسميها النازل والصاعد.

**2**

4- الأنبوب الكلوي البعيد Distal tubule.

**شريان كلوي**

**وريد كلوي**

5- القناة الجامعة Collecting duct.

**آلية إطراح الدواء :**

**3**

يصل الدم إلى الكلية عن طريق الشريان الكلوي لتتم تصفيته في الكبيبة الكلوية وتكون الرشاحة الناتجة خالية من كريات الدم الحمراء والبروتينات الكبيرة (ذات الوزن الجزيئي الكبير) وحاوية على باقي مكونات الدم و القسم الحر (غير المرتبط بالبروتينات) من المادة الدوائية.

تعبر الرشاحة الكبية الأنبوب الكلوي القريب فيحدث **إفراز فاعل Active secretion** لبعض الجزيئات من الدوران العام إلى لمعة النفرون.

تجتاز الرشاحة الكبية عروة هنل وتصل الأنبوب الكلوي البعيد وعلى مستوى هذا الأنبوب يحدث **عود امتصاص منفعل Passive reabsorption** لمكونات البلازما ولبعض الجزيئات الدوائية غير المتشردة والمنحلة في الدسم وفقاً لمدروج تركيزها من لمعة النفرون إلى الدوران العام (إذا إن طبيعة الخلايا في جدار الأنبوب الكلوي البعيد مشابهة لتلك الموجودة في جدار المعي).

وهكذا يُطرح مع البول جزيئات الدواء الحرة المتشردة وغير المنحلة في الدسم من الجسم.

وبذلك تكون:

كمية الدواء المطروحة **=** الكمية المرتشحة من الدم **+** الكمية المُفرَزة على مستوى الأنبوب الكلوي القريب **–** الكمية التي يحصل لها عود امتصاص على مستوى الأنبوب الكلوي البعيد

رأينا سابقاً أن الهدف من استقلاب الدواء في الكبد هو جعل جزيئاته أكثر قطبية لمنع عود امتصاصها في لمعة الأنبوب الكلوي البعيد وتسهيل إطراحها مع البول وبذلك يكون أغلب الدواء في النفرون موجوداً بالشكل المتشرد ما عدا نسبة ضئيلة منه هي التي يحدث لها عود امتصاص إلى الدوران العام.

في حالات التسمم الدوائي بالأسبرين (حمض ضعيف) يحدث تحمضن استقلابي ويقل pH الدم ويصبح حمضياً عندها يتواجد القسم الأكبر من الأسبرين في الدم بالشكل غير المتشرد فعند وصوله إلى النفرون يحدث له عود امتصاص إلى الدوران مؤثراً بذلك على إطراحه.

لمعالجة هذه الحالة وزيادة إطراح المادة الدوائية نقوم بما يسمى **قلونة البول** فنعطي مادة قلوية مثل بيكربونات الصوديوم تعدل pH الدم وتجعل pH البول قلوي فيزداد تشرد الأسبرين ويقل عود امتصاصه ويزداد إطراحه مع البول.

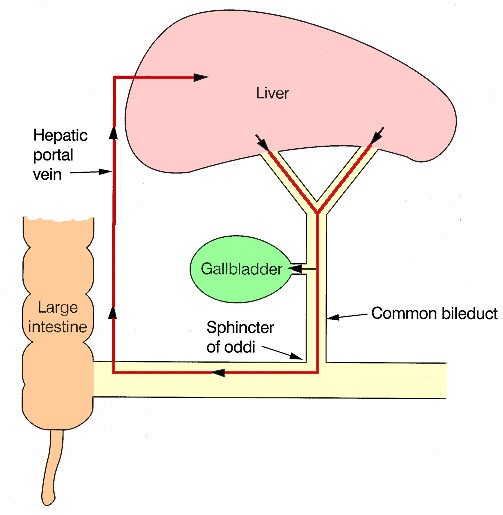
نلاحظ أن بيكربونات الصوديوم أثر على pH كل من الدم والبول معاً وفي هذه الحالة كان ذلك مفيداً لأن التسمم بالأسبرين أدى إلى انخفاض pH الدم أيضاً، أما في الحالات العادية غير المؤثرة على حموضة الدم يجب مراعاة عدم تأثير المادة المعطاة على pH الدم.

**نتيجة:**

يمكننا زيادة إطراح المركبات الدوائية ذات الخواص الحمضية الضعيفة Weak Acid من خلال قلونة البول.

كما يمكن زيادة إطراح المركبات الدوائية ذات الخواص القلوية الضعيفة Weak Base من خلال حمضنة البول. مع الانتباه إلى عدم تأثر PH الدم.

**الإطراح عن طريق الصفراء Bile :**

عندما يكون الوزن الجزيئي للمركبات الدوائية 300 فما فوق يتم إطراحه عن طريق الصفراء كما هو الحال في الستيروئيدات المُستَقلبة في الكبد إلى ستيروئيدات غلوكورينية حيث تُطرح في الصفراء لتمر منها إلى الأمعاء وتتحول بتأثير الفلورا المعوية إلى شكلها الفعال مرة أخرى ليُعاد امتصاصها واستقلابها في الكبد ...وهكذا تسمى هذه الدورة بالدورة المعوية الكبدية **Enterohepatic Cycling** .

**الكبد**

**وريد الباب**

**الحويصل الصفراوي**

ونتيجة هذه الدورة يتم:

**قناة الصفراء**

**مصرة أودي**

● التقليل من إطراح الدواء.

**الأمعاء**

● زيادة نصف العمر الحيوي له.

● زيادة مدة تأثيره.

**أسئلة الدرس (الأجوبة مع المناقشة في نهاية المحاضرة):**

**س1 : إن انزياح الدواء من مواقع ارتباطه ببروتينات البلازما يُحدث تاثيراً..ما هو..؟؟**

1. نقص تركيز الدواء في النسج.
2. زيادة تركيز الدواء في النسيج.
3. نقص حجم التوزع الدوائي.
4. نقص الامتصاص الدوائي.

**س2 : بالحيز الفاصل بين قطاعين A و B ( كالدم و الأمعاء مثلاً) ، كانت نسبة توزع الأدوية 1:100 (100 لـ A و 1 لـ B).فإذا كان الدواء حمض ضعيف فبأي قطاع يمكن أن يكون أكثر تشرداً؟؟**

1. A
2. B
3. A + B

**س3 : إن معدل الاطراح الكلوي لدواء حمضي ما ( كالأسبرين Aspirin) تزداد عن طريق:**

1. إعطاء المريض بيكربونات الصوديوم Sodium Bicarbonate.
2. إعطاء المريض كلور النشادر Ammonium Chloride.
3. إعطاء المريض حمض الأسكوربيك Ascorbic Acid (Vit.C).
4. إبقاء البول في وضع يكون فيه الـPH معتدل.
5. ليس أياً مما سبق.

**س4 : إن إطراح الدواء من الكلية يكون بالآلية التالية:**

1. ارتشاح على مستوى كبيبة كلوية.
2. إطراح عن طريق النقل الفعال للنفرون الكلوي.
3. عود امتصاص على مستوى الأنبوب الكلوي.
4. جميع ما سبق.
5. ليس أياً مما سبق.

**س5 : هناك قاعدة أساسية تقول أن التأثيرات الفارما كولوجية أو السمية لدواء ما هي مرتبطة بتركيز الدواء بالدم:**

1. هذه القاعدة صحيحة على كل الأدوية.
2. هذه القاعدة صحيحة على بعض الأدوية.
3. صحيحة فقط من أجل الصادات الحيوية.
4. صحيحة فقط على الأدوية التي تخترق الحاجز الدموي الدماغي.
5. هذه القاعدة خاطئة و لا تصلح على أي دواء.

**س6 : أي مما يلي يحدث عندما نقوم بحمضنة البول؟؟**

1. يحدث نقص بإطراح الأدوية التي هي أسس ضعيفة.
2. يحدث زيادة بإطراح الأدوية التي هي حموض ضعيفة.
3. يحدث زيادة بإطراح الأدوية التي هي اسس ضعيفة.
4. يحدث نقص في إطراح الأشكال غير المتشردة.
5. يحدث زيادة بإطراح الأدوية المتشردة بشكل كامل وتام.

**س7 : إذا كان الدواء أساس ضعيف بحيث أن بعض الجزيئات تكون متشردة و بعضها الآخر غير متشرد.. أياً منها سيكون أكثر انتشاراً عبر الأغشية الخلوية؟**

1. لا فرق....فكلاهما ينتشر بنفس المعدل.
2. المتشردة أسرع من غير المتشردة.
3. غير المتشردة عبورها أكثر.
4. يتعلق ذلك بحجم الجزيئات الدوائية.
5. يتعلق ذلك بطبيعة الخلايا.

**الجهاز العصبي التلقائي**

**The Autonomic Nervous System**

**مقدمة...**

يتألف الجهاز العصبي من:

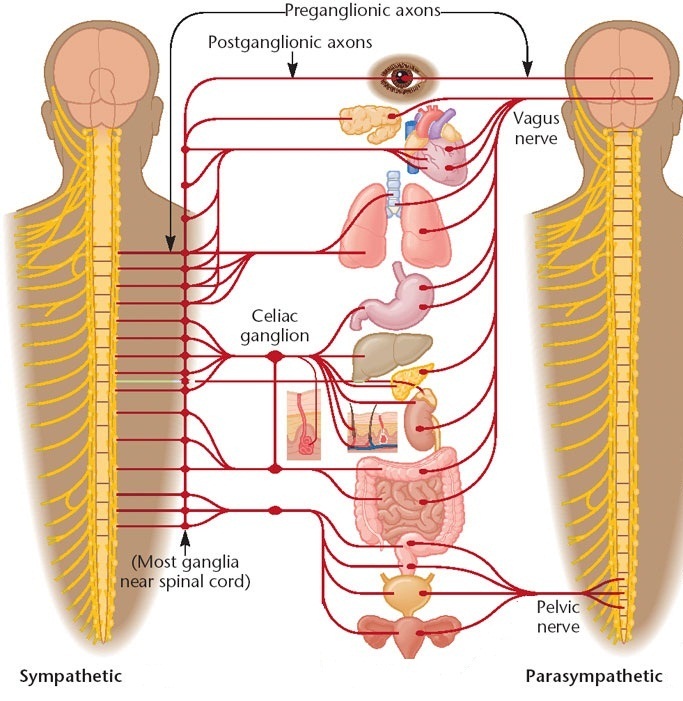
* **الجهاز العصبي المركزي: (Central Nervous System) ويرمز له CNS الذي يتألف من الدماغ Brain والحبل الشوكي Spinal Cord.**
* **الجهاز العصبي المحيطي:(Peripheral Nervous System) ويشمل مجموعة الأعصاب التي تقع خارج الجهاز العصبي المركزي وتكون واردة إليه Afferent، أو صادرة عنه Efferent.**

تصنف الأعصاب الصادرة عن CNS في مجموعتين:

* الأعصاب التي تذهب مباشرة إلى العضلات الهيكلية Skeletal Muscles: (الجهاز العصبي الحركي Somatic Nervous System)، تحرر نهايات هذه الأعصاب ناقل عصبي هو الأستيل كولين Acetylcholine ويرتبط مع مستقبلاته النوعية الكولينية النيكوتينية الموجودة على العضلات الهيكلية والتي يرمز لها NM.
* الأعصاب التي تعصب كافة الأعضاء والعضلات الأخرى ماعدا الهيكلية (كالقلب -الجهاز الهضمي - الجهاز التناسلي -القصبات) وتنظم جميع الأعمال غير الإرادية في الجسم. وهي التي تشكل الجهاز العصبي التلقائي Autonomic Nervous System.

يتألف الجهاز العصبي التلقائي من مجموعة من الأعصاب و**العقد** وهي محطات اتصال بين الـ CNS وباقي أعضاء الجسم تنتج عن اجتماع وتشابك العصبونات.

تجتمع العصبونات الواردة من CNS وبالتحديد من الحبل الشوكي والتي تسمى **عصبونات ماقبل العقدة** في العقد، وتتشابك مع أجسام **العصبونات مابعد العقدة** التي تتابع طريقها إلى أعضاء الجسم المختلفة. ونميز نوعين من العقد:

* عقد تتجمع لتشكل سلسلة قريبة من الحبل الشوكي وموازية له، تدعى العقد الودية Sympathetic.
* عقد بعيدة عن الحبل الشوكي وقريبة من الأعضاء وتكون ملتصقة ومغمورة بها أحيانا، تسمى العقد نظيرة الودية Parasympathetic.

***توضيح...!!!***

يتألف الحبل الشوكي من 4 مناطق.

1. المنطقة القحفية
2. المنطقة الصدرية
3. المنطقة القطنية
4. المنطقة العجزية

تتشكل العقد الودية نتيجة اجتماع العصبونات القادمة من المنطقتين الصدرية والقطنية، حيث تغطي الأعصاب الصدرية: الرئتين- القصبات- القلب- الأوعية الدموية- القسم العلوي من الجهاز الهضمي. أما الأعصاب الصادرة من المنطقة القطنية: فتغطي القسم السفلي للجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي.

**نظيرالودي Parasympathetic**

**الودي Sympathetic**

في حين تتشكل العقد نظيرة الودية نتيجة اجتماع العصبونات القادمة من المنطقتين القحفية والعجزية، فالأعصاب القحفية تعصب: (العين عبر العصب الثالث) و(الغدد الدمعية عبر العصب السابع) و(الغدد اللعابية عبر العصب التاسع) كذلك يتم تعصيب (القلب والرئتين والقصبات والقسم العلوي من الجهاز الهضمي عبر **العصب العاشر الحائر أو المبهم** **Vagus nerve**).أما الأعصاب العجزية فتعصب للجزء السفلي من الجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي.

**نتيجة:**

كل عضو من أعضاء الجسم يخضع للتعصيب الودي ونظير الودي غالباً، ولكن بعض الأعضاء والأنسجة قد تكون معصبة بإحداهما فقط. وستمر معنا الأمثلة بعد قليل...

**أنواع الأعصاب في الجهاز العصبي التلقائي:**

* الأعصاب الودية:
* العصب ماقبل العقدة: يصدر عن الـ CNS من الحبل الشوكي ويصل إلى العقدة الودية المجاورة في سلسلة العقد الودية، حيث يحرر من نهايته ناقل عصبي هو **الأستيل كولين Acetylcholine**، يرتبط الأستيل كولين بمستقبلاته النوعية الموجودة على مستوى العقدة وهي المستقبلات الكولينية (كولينرجية) النيكوتينية، يرمز لها NN تمييزاً عن المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العضلات الهيكلية NM.
* العصب مابعد العقدة: ينشأ من العقدة الودية وينتهي بالعضو الهدف، حيث يحرر ناقل عصبي هو **النورأدرينالين** **Noradrenaline (النورابنفرين)** الذي يرتبط بمستقبلاته النوعية الأدرينرجية α و β الموجودة على العضو الهدف.
* الأعصاب نظيرة الودية:
* العصب ماقبل العقدة: يصدر عن الـ CNS من الحبل الشوكي ويصل إلى العقدة نظيرة الودية الموجودة بجوار العضو الهدف لذلك يكون طويلاً، حيث يحرر من نهايته ناقل عصبي هو **الأستيل كولين Acetylcholine**، يرتبط الأستيل كولين بمستقبلاته النوعية الموجودة على مستوى العقدة وهي المستقبلات الكولينية النيكوتينية، يرمز لها: NN تمييزاً عن المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العضلات الهيكلية NM. (M=Muscles)
* العصب مابعد العقدة: ينشأ من العقدة نظيرة الودية وينتهي بالعضو الهدف فهو قصير، حيث يحرر ناقل عصبي هو أيضاً **الأستيل كولين** الذي يرتبط بمستقبلاته النوعية الموجودة على العضو وهي من نمط المستقبلات الكولينية المسكرينية نرمز لها بـ M ولها أنواع M1 ، M2 ، M3 ، M4 ، M5.

فيمكننا تلخيص ماسبق بشكل عام:

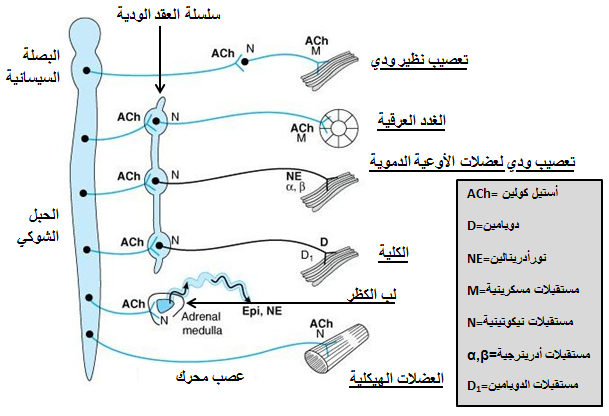
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **العصب** | **الناقل العصبي المتحرر** | **المستقبل النوعي** |
| الأعصاب الحركية | الأستيل كولين Acetylcholine | مستقبلات كولينية نيكوتينية في العضلات الهيكلية (NM) |
| الأعصاب الودية ما قبل العقدة | الأستيل كولين Acetylcholine | مستقبلات كولينية نيكوتينية (NN) |
| الأعصاب الودية ما بعد العقدة | النورأدرينالين Noradrenaline | مستقبلات أدرينرجية α و β |
| الأعصاب نظيرة الودية قبل العقدة | الأستيل كولين Acetylcholine | مستقبلات كولينية نيكوتينية (NN) |
| الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدة | الأستيل كولين Acetylcholine | مستقبلات كولينية مسكرينية  M1 ، M2 ، M3 ، M4 ، M5 |

فجميع الأعصاب الواردة من الجملة العصبية المركزية CNS ستحرر الأستيل كولين ليرتبط بمستقبلاته الكولينية النيكوتينية (في التلقائي NN وفي الحركي NM).

وسيؤدي هذا الارتباط في الجهاز العصبي التلقائي إلى تحريض إفراز الناقل العصبي من العصب مابعد العقدة.

س: عند إعطاء دواء من نمط Agonist بالنسبة للمستقبلات NN في العصبونات قبل العقدة، سواء الودية أو نظيرة الودية، فإن ذلك سيؤدي إلى تحرير النورأدرينالين في الودي والأستيل كولين في نظير الودي، ولكن تأثيريهما متعاكسين...فلمن سيكون التأثير الغالب ؟؟

التأثير الغالب يكون لنظير الودي أي للأستيل كولين في أكثر الأحيان، باستثناء بعض الحالات عندما يخضع العضو للتعصيب الودي فقط ...

**حالات خاصة في الجهاز العصبي التلقائي:**

**الغدد العرقية Sweat glands:**

وهي ذات تعصيب ودي، ولكن الناقل العصبي في العصب مابعد العقدة هو **الأستيل كولين**، لذلك تمتلك هذه الغدد مستقبلات **كولينية مسكرينية M**.

**الكلية Kidney:**

وهي ذات تعصيب ودي بشكل رئيسي، ولكن العصب بعد العقدة يفرز ناقل عصبي هو **الدوبامين** **Dopamine**. فللكلية مستقبلات نوعية **دوبامينرجية (دوبامينية)**.

**لب الكظر Adrenal medulla:**

تتألف غدة الكظر من لب الكظر وقشر الكظر، يتم تعصيب لب الكظر مباشرة من CNS عبر الحبل الشوكي، لذلك يحرر العصب الوارد ناقلاً عصبياً هو **الأستيل كولين** ليرتبط مباشرة بالمستقبلات **الكولينية النيكوتينية NN**الموجودة على لب الكظر.

يحرض هذا الارتباط لب الكظر على إفراز **الأدرينالين والنورأدرينالين** إلى الدوران العام.

**العضلات الملساء الوعائية:**

تكون معصبة تعصيب ودي فقط دون أي تعصيب نظير ودي، لكنها تمتلك مستقبلات **أدرينرجية ومستقبلات كولينية مسكرينية M** و بالتالي فهي تستجيب **للنورأدرينالين والأستيل كولين** كذلك.

**ملحوظات مهمة..!!**

**الأدرينالين ليس ناقلاً عصبياً لأنه لا يتحرر من النهايات العصبية بل من لب الكظر...**

**لتحديد نوع العصبون ودي أو نظير ودي... ننظر إلى مكان نشوء العقدة وليس إلى نوع الناقل العصبي...**

يتم تخريب الأستيلكولين بتأثير أنزيم كولين استيراز Cholinesterase.

أما النورأدرينالين يتخرب بتأثير أنزيم COMT (Catechol-O-methyltransferase)

**اصطناع النواقل العصبية:**

**النورأدرينالين Noradrenalineأو Norepinephrine:**

يتم اصطناع النورأدرينالين في نهايات محاور العصبونات انطلاقاً من التيروزين Tyrosine:

1. يدخل التيروزين بتأثير أنزيم تيروكسين هيدروكسيلازTyrosinehydroxylase(TH)
2. يتحول التيروكيسن إلى دي هيدروكسي فينيل ألانين Dihydroxyphenylalanine (DOPA)
3. يتحول الـ DOPA إلى دوبامين بتأثير أنزيم دوباديكاربوكسيلاز dopa-decarboxylase
4. يتم اختزان الدوبامين في الدرنات الموجودة في العصبون ويتحول إلى نورأدرينالين.
5. تلتحم الدرنات مع غشاء العصبون بتأثير شوارد الكالسيوم.
6. يتحرر النورأدرينالين إلى الفالق المشبكي.

**مصير النورأدرينالين بعد تحرره:**

- قسم منه يحدث له عود التقاط او امتصاص uptake إلى العصبون.

- قسم يرتبط بمستقبلاته الأدرينرجية.

- قسم يتخرب بتأثير أنزيم COMT (Catechol-O-methyltransferase)

خلال اصطناع النورأدرينالين نلاحظ تأثير المركبات الدوائية التالية:

الـ ***Metyrosine*** يمنع دخول التيروزين إلى النهايات العصبية .

الـ ***Reserpine*** يمنع خزن الدوبامين في الدرنات.

الـ ***Guanethidine*** يمنع تحرر النورأدرينالين.

نعلم أن النورأدرينالين يؤدي إلى تقبض وعائي وبالتالي ارتفاع في الضغط فيمكن استخدام المركبات الثلاث السابقة كأدوية خافضة للضغط تمنع اصطناع أو تحرر النورأدرينالين وبالتالي تمنع تأثيره.

**الأستيل كولين Acetylcholine:**

يتم اصطناع الأستيل كولين في نهايات محاور العصبونات انطلاقاً من الـ Choline.

1. يدخل الكولين بتأثير الأستيل كوأنزيم أ (Acetyl-CoA).
2. يتحول الكولين إلى أستيل كولين Ach بتأثير أنزيم كولين أسيتات ترانسفيراز (ChAT) Choline acetate transferase

(حيث الأستيل كولين = **كولين** + **أسيتيل** كو أنزيم).

1. يتم اختزان الأستيل كولين في الدرنات الموجودة في العصبون.
2. تلتحم الدرنات مع غشاء العصبون بتأثير شوارد الكالسيوم.
3. يتحرر الأستيل كولين إلى الفالق المشبكي.

**مصير الأستيل كولين بعد تحرره:**

- قسم منه يحدث له عود التقاط أو امتصاص uptake إلى العصبون.

- قسم يرتبط بمستقبلاته المسكرنية الموجودة على الأعضاء.

- قسم يتخرب بتأثير أنزيم كولين أأستيراز Cholinesterase.

خلال اصطناع الأستيل كولين نلاحظ تأثير المركبات الدوائية التالية:

الـ ***Hemicholinium*** يمنع دخول الكولين إلى النهايات العصبية.

الـ ***Vesamicol***يمنع خزن الأستيل كولين في الدرنات.

الـ ***Botulinum*** يمنع تحرر الأستيل كولين.

يمكن استخدام المركبات الثلاث السابقة كأدوية تمنع اصطناع أو تحرر الأستيل كولين معطية تأثير معاكس لتأثيره.

**الفرق بين المستقبلات الكولينية (مستقبلات الأستيل كولين) النيكوتينية والمسكرنية:**

تنبيه المستقبلات الكولينية النيكوتينية يؤدي إلى:

فتح قنوات الصوديوم ← عبور شوارد الصوديوم إلى داخل الخلايا ← زيادة الشحنة الموجبة داخل الخلايا ← إزالة استقطاب الغشاء ← تحرر شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية الداخلية ← يزيد تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلايا مؤدية إلى التقلص حسب طبيعة العضو المؤثرة عليه.

تنبيه المستقبلات الكولينية المسكرنية يؤدي إلى:

فتح قنوات البوتاسيوم ← عبور شوارد البوتاسيوم إلى خارج الخلايا ← نقص الشحنة الموجبة داخل الخلايا ← فرط استقطاب الغشاء ← نقص في تحرر شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية الداخلية. وبالتالي تأثير معاكس لحالة إزالة الاستقطاب.

فإذا أردنا زيادة تأثير أو إحداث تأثير مشابه لتأثير الناقل العصبي على عضو معين فذلك يتم بـ:

* تنشيط اصطناع الناقل العصبي.
* تثبيط الأنزيم المسؤول عن تخرب الناقل العصبي.
* تثبيط عود الامتصاص للناقل العصبي.
* نؤثر مباشرة على المستقبلات.

**مقارنة بين تأثير التعصيب الودي ونظير الودي على بعض الأعضاء:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| العضو | التأثير نظير الودي(أستيل كولين) | التأثير الودي(نورأدرينالين) |
| حدقة العين | تضيق حدقة العين | توسع حدقة العين |
| القصبات | تضيق في القصبات | توسع في القصبات |
| القلب | تباطؤ ضربات القلب ونقص في قوة تقلص العضلة القلبية | زيادة ضربات القلب وزيادة في قوة تقلص العضلة القلبية |
| الأوعية الدموية | لايوجد تعصيب نظير ودي للأوعية الدموية ولكن الأوعية الدموية تمتلك مستقبلات مسكرينية يؤدي تنبيهها إلى حدوث توسع وعائي | انقباض وعائي وبالتالي ارتفاع صغط الدم. |
| الجهاز الهضمي | زيادة في الحركة المعدية المعوية وقد يؤدي إلى الإسهال | نقص في الحركاتا لمعدية المعوية وقد يؤدي إلى الإمساك |
| الجهاز البولي | تنبيه عملية التبول وإفراغ المثانة | حدوث احتباس بولي |
| الكبد | خفض غلوكوز الدم عن طريق اصطناع الغليكوجين | زيادة تركيز الغلوكوز في الدم عن طريق تحلل الغليكوجين |

يتبع في الحلقة القادمة ...

**ملاحظات حول المحاضرة الثانية:**

صـ 2: سطر3: عند إعطاء دواء بالحقن الوريدي لا يحصل امتصاص، فالامتصاص يحصل فقط عبر الطريق الفموي.

**أجوبة الأسئلة صـ 7 :**

1. b
2. a(بما أن الدواء يوجد بكمية أكبر في القطاع A أي أنه لايستطيع عبور الحاجز الفاصل بين القطاعين، فهو الأكثر تشرداً)
3. a (لزيادة إطراح دواء حامضي نقوم بقلونة البول وذلك عن طريق بيكربونات الصوديوم القلوية)
4. d
5. b (فوصول الدواء إلى الدم شرط لازم وغير كافي لإحداث الفعالية)
6. c
7. c

**لمن لديه أي استفسار أو سؤال أو ملاحظة حول المحاضرة**

**يرجى إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:**

**Toppharma.team@gmail.com**



**Done by: *Amira***

***Eyad***