

مقدمة في علم تأثير الأدوية

ما هو الدواء ؟

- مادة يتناولها الإنسان المريض بناءً على نصيحة طبيبة لتحقيق أحد الأغراض التالية :
- ١- الشفاء من مرض معين .
مثل : استعمال مضادات حيوية للشفاء من عدوى (Infection) بواسطة البكتيريا .
 - ٢- التخلص من أعراض معينة غير مريحة .
مثل : استعمال مضادات الحموضة (Hyper acidity) لإزالة الحموضة من المعدة .
أو استعمال الأدوية المسكنة للألم مثل : أعراض الصداع (Headache) .
 - ٣- التعويض من نقص معين في الجسم .
مثل : الفيتامينات أو الهرمونات (نقصها في الجسم يسبب أمراض معينة)
من أين يأتي الدواء ؟

المستحضر الصيدلاني للدواء قد يكون مركب من مادة واحدة أو عدة مواد ويقوم بعلاج مرض أو خلل في الجسم ، ويتم الحصول على المادة الفعالة من أحد المصادر التالية : النبات أو الإنسان أو الحيوان

علم الأدوية Pharmacology : هذه الكلمة مشتقة من دمج لكلمتين باللغة اليونانية: Pharmakon (دواء) + logos (دراسة)، وبالتالي فهو العلم الذي يدرس التأثيرات المتبادلة بين الدواء والكائن الحي.

التأثيرات الدوائية Pharmacodynamics : تتضمن دراسة التأثيرات التي يحدثها الدواء في الكائن الحي من خلال دراسة تفاعل الدواء مع الهدف الحيوي أو المستقبل.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics : تتضمن دراسة تأثير الكائن الحي على الدواء وبالتالي دراسة العوامل التي تحدد كمية الدواء في مواقع التأثير بعد إعطائه بأوقات متباينة.

علم الأدوية

دستور الأدوية (Pharmacopeias) :

وهو المرجع الدوائي للأدوية المسجلة لدولة ما ، ويحتوي على معلومات مهمة لدواء ما كتركيبه أو تفاعله أو جرعته وطرق الكشف عنه والتعرف عليه .

الإدمان (Addiction) :

حسب تعريف منظمة الصحة العالمية (WHO) :

هو خدر أو سكر مزمن للفرد أو المجتمع وينجم عن تعاطي الفرد لغرض غير طبي لأحد الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي .

التحمل (Tolerance) :

هو تدني التجاوب الفسيولوجي مع تكرار تناول الجرعات من الدواء ذاته والحاجة الى زيادة الجرعة للإبقاء على تأثير ثابت .

وينقسم التحمل إلى ثلاثة أقسام :

أقسام التحمل (Tolerance)

التحمل الاستقلابي (Metabolic Tolerance) :

هو زيادة نشاط استقلاب الدواء داخل الجسم ويؤدي ذلك إلى سرعة تكسره وبالتالي تدني تأثيره على الجسم .

التحمل الخلوي (Cellular Tolerance) :

هو تضائل تأثير الدواء نتيجة حساسيته على المستقبل وبالتالي تتضاءل قدرته على الإستجابة ، وتؤدي هذه الظاهرة إلى تكيف خلوي غير معروف في آلية عمل الدماغ .

التحمل المتصائب (Cross Tolerance) :

هو أن يؤدي تناول دواء مثبط لوظيفة من وظائف الجهاز العصبي بكثرة إلى ظهور تحمل لدواء مثبط آخر .

الجرعة (Dose) :

هي كمية الدواء اللازمة تغير وظيفة عضوية لأجل علاج أو تشخيص أمر معين أو مرض معين .

النظام العلاجي (Dosage regimen) :

هو استمرار استعمال الدواء ، ويشمل الجرعة الدوائية وتكرار استعمالها ومدة إعطائها .

التآزر (Synergism) :

يحدث عندما يزيد دواء من فعالية دواء آخر ، بحيث يكون تأثيرهما معاً أكبر من المجموع الحسابي لتأثير الدوائين عندما يُعطى كلا منهما على حده .

الإضافة (Addition) :

يحدث عندما يُضاف تأثير دواء لتأثير دواء آخر ويساوى التأثير الإجمالي لتأثيرهما عندما يُعطى كلا منهما على حدة .

التأثيرات الجانبية (Side effects) :

هي التأثيرات الغير مرغوبة ، وتكون أعراض خفيفة مُحتملة لا تترك أثراً خطيراً للدواء مثل : الصداع ، والغثيان ، والحكة وبعض البقع على الجلد و زغللة العينين ، وقد يكون التأثير خطيراً ومدمراً أحياناً أخرى .

كيف يصل الدواء الى مكان التأثير ؟

يصل الدواء الى مكان التأثير بانتقاله من مكان إعطائه أو تناوله عبر القنوات المختلفة في الجسم ليصل للدورة الدموية ومنها الى مكان التأثير ، ويعتمد انتقال الدواء عبر هذه القنوات على قدرة نفاذيته عبر الأغشية الخلوية وهناك عدة عوامل تعتمد عليها نفاذية الدواء :

- ١- الوزن الجزيئي للدواء .
- ٢- درجة ذوبانه في الشحوم .
- ٣- درجة تأينه في الوسط الحيوي الذي يوجد فيه هذا الدواء.
- ١- الانتشار المائي :

حيث ينتقل الدواء عبر الغشاء الحيوي خلال القنوات المملوءة بالماء ، ولكي يمر الدواء عبر القنوات لابد ان يكون ذو حجم جزيئي أقل من (٥٠٠ جم/مول) ، وأن تكون له قابلية الذوبان في الماء ، وتوجد هذه القنوات بكثرة في الأوعية الدموية الشعرية خارج الجهاز العصبي المركزي ، كما ان وجودها محدود

ماهو الانتشار السلبي (Passive) ؟

هو استعمال الدواء عبر الأغشية الحيوية من تركيز أعلى إلى تركيز أدنى بدون استخدام الطاقة في عملية النقل

ماهو الانتشار النشط (Active) ؟

هو انتقال الدواء من تركيز أدنى إلى تركيز أعلى باستخدام الطاقة في عملية النقل

٢- الإنتشار الدهنى (Lipids) :

يمر الدواء عبر الغشاء الحيوى الشحمى نفسه ، حيث يعتمد مروره علم : درجة ذوبان الدواء فى الشحم ، فكلما كان معامل الذائبية عالى كلما دل ذلك على أن الدواء ذائب فى الشحوم ، ومن ثم مروره بيسر وسهولة عبر الأغشية الحيوية .

* درجة التأين (Degree of ionization) :

يعتبر عن درجة التأين للدواء فى الوسط الحيوى ، ويكون الدواء فى الوسط الحيوى للجسم إما على هيئة متأينة (حامل للشحنة) أو على هيئة غير متأينة (غير حامل للشحنة) . الجزء الغير حامل للشحنة (الغير متأين) هو الذي يستطيع المرور عبر الأغشية الخلوية لأن درجة ذوبانه عالية فى الشحوم .

* الأس الهيدروجيني للوسط الحيوى (PH) :

يؤثر الـ (PH) على درجة تأين الدواء ، ففي الوسط القلوي تتأين الأحماض الضعيفة وتقل بذلك فرصة مرورها عبر الأغشية الخلوية ، ويحدث العكس للقواعد الضعيفة ، أما فى الوسط الحمضى فيتم تأين القواعد الضعيفة ولاتتأين الأحماض الضعيفة ، وتستعمل هذه الخاصية فى التخلص من بعض الأدوية عند تناولها بجرعات سُمية عالية .

٣- الإنتشار الحامل :

حيث توجد فى هذه الحالة بعض الخلايا على الغشاء ، وتقوم بحمل الدواء من جهة إلى جهة أخرى .

٤- الإمتصاص الخلوى :

حيث تتم بلعمة جزيئية للدواء بواسطة حُويصلات معينة موجودة فى الغشاء الحيوى ، وهذه الحويصلات تنقل الدواء إلى الجهة الأخرى حيث يتم اخراجه ، وهذا النقل قليل ونادر الحدوث .

Pharmacokinetics

علم حركية الدواء :

إن علم حركية الدواء يعتني بما يفعله الجسم بالدواء ، أي كيفية حركة الدواء في الجسم وماذا يحدث له إلى أن يتم التخلص منه ، وذلك عن طريق امتصاصه ومن ثم توزيعه ثم استقلابه وأخيراً إخراجة .

أولاً – الإمتصاص :

ويعتمد امتصاص الدواء على عدة عوامل نذكر منها :

١- طريقة تناول الدواء :

يُتناول الدواء بغرض العلاج بعدة طرق لكل منها سلبياتها وإيجابياتها ، حيث تؤثر طريقة التناول على درجة الإمتصاص .

* أهم طرق تناول الدواء :

(أ)- عن طريق الفم (Oral) :

مُعظم الأدوية يتم تناولها عن طريق الفم ، ولذلك فإن لها عدة مزايا فهي سهلة التناول وأمنة وأكثر اقتصاداً في التكلفة ، ولانحتاج لشخص متخصص لإعطاء الدواء .
سلبياتها :

١- بعض الأدوية تتكسر بالمعدة والأمعاء فلا تصل إلى مكان التأثير المطلوب ، وبعض الأدوية لا تمتص بشكل كاف ، وبعضها تستقلب نتيجة مرورها عبر الكبد .

٢- هنالك اختلاف بين الأشخاص في درجة إمتصاص الدواء، كما لا يمكن إعطاء الشخص الدواء إن لم يكن راغباً فيه، أو إذا كان في حالة غيبوبة، وُتمتص الأدوية عبر الجهاز الهضمي وهي في حالة غير متأينة (تذوب في الشحوم بشكل جيد) ولذلك فمن المتوقع أن يتم امتصاص الأدوية القلوية الضعيفة، فُتمتص من الأمعاء لأن الأس الهيدروجيني في الأمعاء قلوي، وبذلك تكون هذه الأدوية غير متأينة.

(ب)- عن طريق الحقن (Injection) :

هنالك عدة طرق لحقن الدواء ، منها :

- الحقن الوريدي (Intravenous) .

- الحقن العضلي (Intramuscular) .

- الحقن تحت الجلد (Intracutaneous) .

- الحقن داخل القراب (Intrathecal IT) .

وهي جميعاً تشترك في عدة مزايا أهمها أنه بالإمكان إعطاؤها للمريض وهو في حالة غيبوبة .

(ج)- عن طريق الإستنشاق (Inhalation) :
يُعطى الدواء عبر الجهاز التنفسي عن طريق الغازات أو السوائل المُتطايرة مثل : المُبْنِجات
كما يُعطى الدواء على هيئة محلول رذاذي ، ومثال ذلك : أدوية الربو .

إعطاء الدواء على شكل موضعي :
وذلك بتطبيقه على عدة أماكن في الجسم ، كالجلد أو الأغشية المخاطية، على هيئة كريمات
أو مراهم ، أو يُستعمل الدواء في أي جزء من الجسم .
* تعتمد كمية الدواء المُمتصة في هذه الحالة على مساحة المنطقة الموجودة على الجسم ،
وعلى درجة ذوبان الدواء في الشحوم ، وعلى وجود التهاب في مكان وضع الدواء .

٢- صيغة المُستحضر الصيدلاني :
وجود الدواء في مُستحضر مائي يُسرّع من إمتصاصه ، أما وجوده في مُستحضر زيتي
فإنه يبطيء من امتصاصه .
فدرجة امتصاص الدواء على الهيئة الصلبة (Tablets) يعتمد على سرعان ذوبان
القرص في الأمعاء ، كما يؤثر المُستحضر الصيدلاني على درجة الإمتصاص .

٣- مساحة الإمتصاص :
كلما كبرت مساحة الإمتصاص التي يتعرض إليها الدواء ، كلما زادت الكمية المُمتصة من
الدواء ، لذلك فالأمعاء والرئتين توفران مساحة واسعة للإمتصاص ، فحين أن مُلتحمة
العين لها مساحة صغيرة للإمتصاص لذلك لا يصل الدواء الى الدم بتركيز عالي .
مالفرق بين الدورة الدموية الكبرى والصغرى ؟
* كلما زاد جريان الدم الى العضو المعني لإمتصاص الدواء ، كلما زادت نسبة الدواء
المُمتصة لذلك فإن عملية تدليك المرهم على العضو تزيد من سرعة الإمتصاص ، لأن التدليك
يوسّع الأوعية الدموية وبالتالي يزيد تدفق الدم فيها ، لذلك تزيد سرعة إمتصاص الدواء .
* والعكس عند انقباض الأوعية الدموية ، عند البرد الشديد أو الخوف أو القلق أو نتيجة
بعض الأدوية ، فإن امتصاص الدواء يقل.

تأثير المرور الأول عبر الكبد : First pass effect :

عندما يتم امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي ، فإنه يمر عبر الوريد البابي إلى الكبد قبل أن يصل إلى الدورة الدموية العامة . وهذا قد يكون مهماً باعتبار أن العديد من الأدوية تستقلب أثناء مرورها في الكبد بحيث أن جزءاً من الدواء الممتص فقط يصل بشكل فعلي إلى الدورة الدموية يدعى هذا الاستقلاب للدواء في الكبد " تأثير المرور الأول " إن الأدوية التي تتأثر جداً للمرور الأول تكون غالباً غير فعالة إذا أعطيت عن طريق الفم ، ومثال ذلك : اللينوكانين والغليسيريول ثلاثي النترات

ثانياً – توزيع الدواء :

عندما يصل الدواء إلى الدورة الدموية الكبرى عن طريق الإمتصاص يرتبط جزء منه مع بروتين بلازما الدم وخاصة مادة (الألبومين) عملية الترابط مع بلازما الدم هي عملية معكوسة :
دواء حر + بروتين بلازما الدم $\rightleftharpoons$ [مركب الدواء-بروتين] + دواء حر
الجزء الحر من الدواء هو الذي يتعرض الى هذا التوزيع والإفراغ والاستقلاب أما الجزء المترابط مع بلازما الدم يبقى مُخزناً ، ويقوم بإفراز الدواء ببطء ويتم توزيع الجزء الحر من الدواء الى الحيزات التي تحتوي على سوائل الجسم

• تتعلق عملية التوزيع وعبر الدواء من الدم إلى النسيج بالعوامل التالية:

1. التروية الدموية الخاصة بالعضو (عالية في الكبد والكلية وقليلة في النسيج الشحمي).

2. حجم العضو.

3. نفوذية أغشية الأوعية الشعرية (قبطانة الأوعية الدموية في الدماغ تشكل ما يعرف بالحاجز الدموي الدماغي (BBB)).

4. الخواص الكيميائية للمواد، فالمواد المحبة للدهن تعبر الغشاء الخلوي في حين تمر المواد المحبة للماء عبر القنوات الشاردية.

5. ارتباط الدواء ببروتينات البلازما كالألبومين.

ويُعبّر عن حركة الدواء مابين حيزات سوائل الجسم بـ(حجم التوزيع الظاهري)

* توزيع الدواء الى الدماغ :

لم يجعل الخالق عز وجل لبطانة الأوعية الدموية الشعرية أي قنوات مملوءة بالماء لذلك لا يوجد أي انتشار مائي للأدوية الى داخل الدماغ ، ومن ثم لاتدخل أي مادة موجودة في الدم الى الدماغ

* كيف تدخل الأدوية الى الدماغ ؟

بواسطة الإنتشار الدهني ، أي أن الدواء ذا ذوبان عالي في الشحوم (غير متأين) فيدخل الى الدماغ ، وكلما زادت درجة الذوبان في الشحوم ، زادت سرعة دخول الدواء الى الدماغ .

* توزيع الدواء الى العظام :

توزيع الدواء الى العظام مهم جداً ، وخاصة مع بعض الأدوية والمواد السامة فالعظام مثلاً تقوم بتخزين الرصاص وبعض المعادن الأخرى ، ثم تفرزها ببطء الى أعضاء الجسم مثل : الدماغ ، مما يسبب تلف بطيء لتلك الأعضاء كما تقوم بتخزين الأدوية مثل: المضادات الحيوية ، لذلك لاتستعمل هذه الأدوية دون سن الثامنة من العمر .

* توزيع الدواء الى الجنين :

الجنين يتعرض الى جميع الأدوية التي تتناولها الأم ، حيث تنتقل هذه الأدوية إليه عبر المشيمة ، ويعتمد تركيز الدواء الذي يصل الى الجنين على درجة ذوبانه في الشحوم ، وبالتالي زيادة كمية الدواء التي تصل الى الجنين في رحم الأم ..

ثالثاً - الاستقلاب

الاستقلاب الكبدي (Liver metabolism)

إن الكبد هو المقر الرئيسي لاستقلاب الدواء. وإن مرمى الاستقلاب هو إنتاج مُسْتَقْلَبَات (Metabolites) تكون قطبية (Polar)، أو مشحونة (Charged)، ويمكن إطرأها بواسطة الكلية. تُسْتَقْلَب العوامل الذوابة بالشحم بواسطة الكبد باستخدام مجموعتين من التفاعلات، تدعى الطور I والطور II.

تكتنف تفاعلات الطور I كثيراً نظام الـ P-450 أما تفاعلات الطور II فهي اقترانات (Conjugations)، غالباً مع الجلوكورونيد (Glucoronide).

1- تفاعلات الطور I

تُحوّل تفاعلات الطور I الجزيئات أليفة الشحم إلى جزيئات أكثر قطبية بإدخال أو بالكشف عن (Unmasking) المجموعة الوظيفية القطبية، مثل الـ OH- أو NH₂- وتستخدم معظم هذه التفاعلات الإنزيمات الصُغْرورية (Microsomal P-450 enzymes)، وأن قليلاً من التفاعلات المصنّفة كطور I لا تفعل ذلك. إن تفاعلات الطور I هي الأسس لأحد آليات تأثر الدواء (Drug interaction). يوجد سلسلة كاملة من إنزيمات السيتوكروم (P-450) التي يمكن تثبيطها أو تحريضها.

2- تفاعلات الطور II

إن تفاعلات الطور II هي تفاعلات اقتران. إنها تدمج حمض الجلوكورونيك (Glucuronic) أو حمض السلفوريك، أو حمض الأسيتيك، أو أي حمض أميني (Amino acid) مع جزيء الدواء لتجعله أكثر قطبية. وتستطيع الأدوية عالية القطبية بعد ذلك الإنفراغ بواسطة الكلية.

* العوامل المؤثرة على الإستقلاب :

١- الوراثة :

تختلف سرعة الإستقلاب ما بين البشر، وذلك حسب سلالة الإنسان فمثلاً نشاط الإنزيمات المسؤولة عن الأكسدة تختلف من شخص لآخر، وليس لهذا الاختلاف أهمية إكلينيكية في الغالب ، ولكنه يصبح مهماً في بعض الأشخاص الذين يعانون من نقص نشاط هذه الإنزيمات ، إذ يتعرض المريض الى التأثيرات السمية للدواء الذي يعتمد استقلابه على نشاط إنزيمات الأكسدة .

٢- التداخل الدوائي :

تناول دوائين معاً في نفس الوقت قد يسبب تداخلاً دوائياً ما بين هذين الدوائين وهذا التداخل قد يسبب إبطاء أو إسرار عملية إستقلاب أياً من الدوائين ، وأشهر أنواع التداخلات الدوائية عند موضع الإستقلاب في الإنزيمات المسؤولة عن الأكسدة ، إنزيمات الأجسام المضادة في الكبد ، وهناك من الأدوية التي تسبب زيادة نشاط الإنزيمات ، وبالتالي تزداد سرعة استقلابها ، وهناك أدوية عكس ذلك .

٣- حالة الكبد :

٤- العمر (Age) :

يؤثر العمر مباشرة على عملية الإستقلاب ، فسرعة الإستقلاب في الأطفال الحديثي الولادة تكون بطيئة

وذلك لأن الإنزيمات المسؤولة عن الإستقلاب لم تكتمل ، كما أن سرعة إفراغ الدواء من الجسم وخاصة تلك الأدوية التي تعتمد في إفراغها على الكلية تكون بطيئة بنسبة قد تصل الى ٣٠ % من سرعة الإفراغ عند البالغين ولا يحدث تغيير كبير في حركة الدواء عندما يتقدم الإنسان في العمر، ماعدا بعض النقص مع بروتين بلازما الدم مما يؤدي الى سرعة الإستقلاب والإفراغ .

رابعاً - الإفراغ :

الإفراز الكلوي (Renal excretion)

يُكْتَنَفُ الإطارُ الكلوي للأدوية ثلاث عمليات فيزيولوجية: الترشيح الكُبيبي، والإفراز الأنبوبي الداني (Proximal)، وإعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي (Distal).

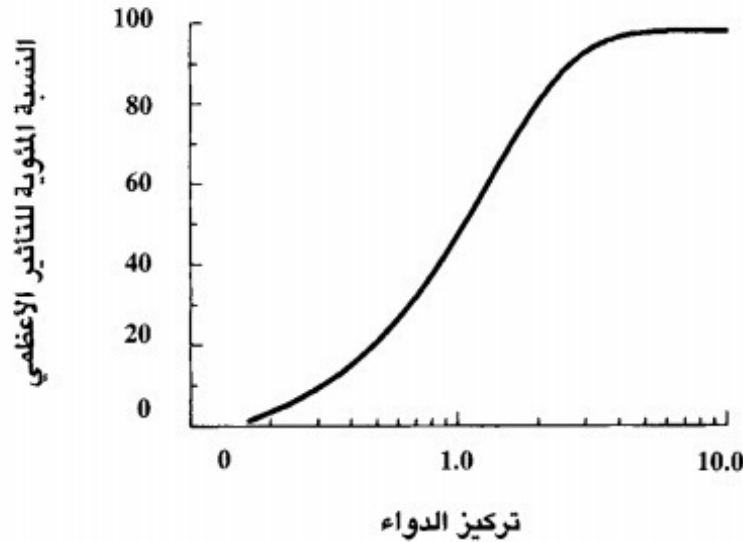
1- الترشيح الكُبيبي (Glomerular): ينساب الدواء الحرّ خارج الجسم وفي البول - ليكون جزءاً من الرشاحة الكُبيبية. وإن حجم الجزيء هو العامل المحدّد الوحيد عند هذه الخطوة.

2- الإفراز الأنبوبي الداني: تُفرز بعض الأدوية بفعاليّة في الأنبوب الداني.

3- إعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي: قد تنتشر الأدوية غير المشحونة خارج الكلية وتفلت من الإطار. وقد يُغيّر تعديل باهاء (pH) البول هذه العملية من خلال تبديل تأيّن (Ionization) الأحماض والأسس الضعيفة. وقد وُصفت هذه العملية في الفصل الثالث في سياق الانتشار اللافاعل (المنفعل) للأدوية عبر الأغشية. مع ذلك، يحتاج الدواء لكي يُفرغ أن يكون مشحوناً بحيث يُحبس في البول ولا يستطيع عبور الغشاء لينسلّ راجعاً إلى داخل الجسم.

المستقبلات Receptors

إن مُسْتَقْبِلَة (Receptor) الدواء هي جُزْيء كَبِير (Macromolecule) (ضخم) هَدَفِي مَتَخَصَّص يَرِيبُط الدواء ويتواسط فعله (تأثيره) الفارماكولوجي. وقد تكون هذه المُسْتَقْبِلَات إنزيمات (Enzymes)، أو أحماض نووية (Nucleic)، أو بروتينات مرتبطة بالغشاء مُتَخَصَّصَة. ويؤدي تشكيل مركب الدواء - المُسْتَقْبِلَة (Drug-receptor) لاستجابة بيولوجية. ويتناسب مقدار الاستجابة مع غدد مركبات الدواء - المُسْتَقْبِلَة. إن الطريقة الشائعة لتقديم العلاقة بين تركيز الدواء (Concentration) والاستجابة البيولوجية هي بمنحنى الاستجابة بدلالة التركيز (أو الجرعة) [Concentration (or-dose) response curve] منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز لأن التأثير البيولوجي متعلق بشكل وثيق بتركيز البلازما (Plasma) أكثر من تعلقه بالجرعة.



في منحنى الاستجابة بدلالة التركيز، أُخِطَّت تركيز الدواء مقابل النسبة المئوية (%) للتأثير الأعظمي. وفي هذا المخطط الدواء هو ناهض كامل (Full agonist) - يصل التأثير إلى 100 % من الحد الأعظمي الممكن.

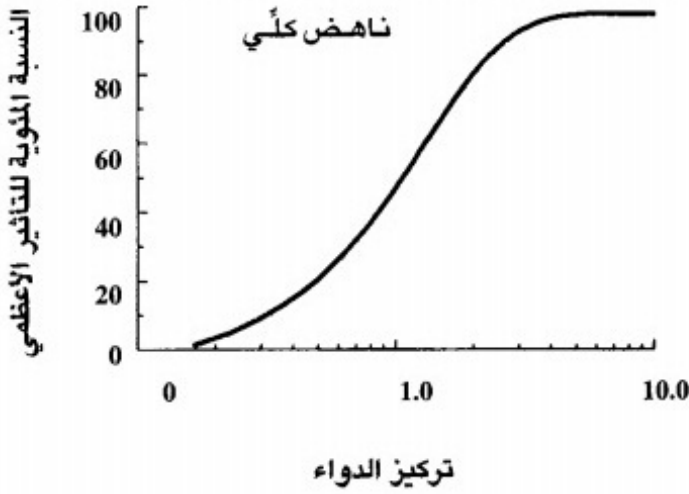
النَّجَاعَة (Efficacy) هي الاستجابة العُظْمَى التي يستطيع إنتاجها أي دواء. والفاعلية (Potency) هي قياس للجرعة اللازمة لإنتاج أية استجابة.

الناهض (Agonists):

الناهض (Agonist) مركب يرتبط مع المُستَقْبِلَة (Receptors) ويُنتج الاستجابة البيولوجية (Biological response).

قد يكون الناهض دواءً أو لَجِين داخلي المنشأ (Endogenous ligand) للمُستَقْبِلَة. وإن زيادة تراكيز الناهض سوف تزيد الاستجابة البيولوجية حتى لا تبقى مُستَقْبِلَات للناهض كي يرتبط بها أو حتى الوصول للاستجابة العُظمى. يُنتج الناهض الجزئي (Partial agonist) استجابة بيولوجية ولكن لا يستطيع إنتاج 100 % من الاستجابة البيولوجية حتى بالتراكيز العالية جداً.

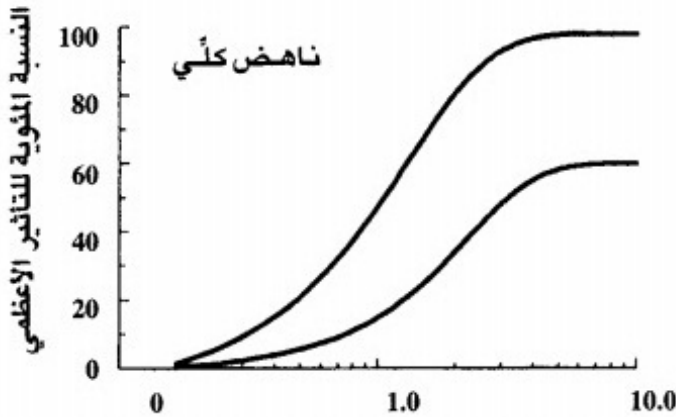
(i)



في (i)، يظهر :
منحنى الاستجابة بدلالة
التركيز
(Concentration-response)

لناهض كامل. ويستطيع
الدواء إنتاج تأثير أعظمي.
في (ب)، يظهر أيضاً منحنى
الاستجابة بدلالة التركيز
لناهض جُزئي. في هذه
الحالة، يستطيع الناهض
الجزئي أن يُنتج فقط 60 %
من الاستجابة العُظمى.

(ب)



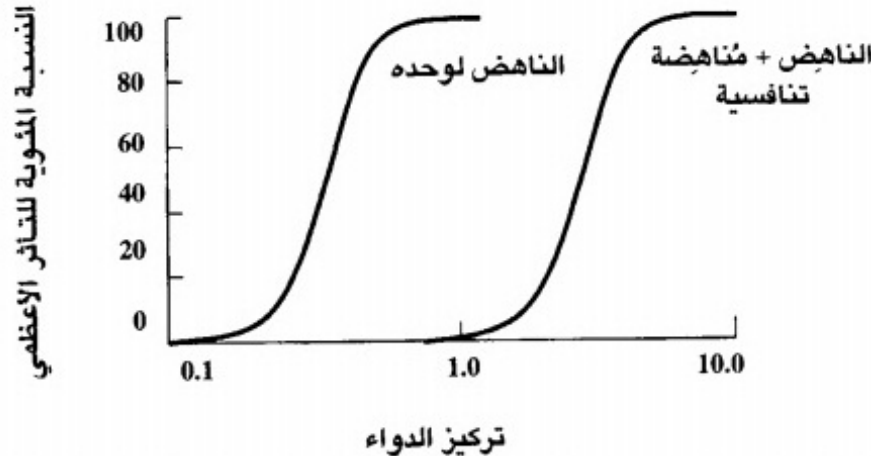
المُناهضات (الضوادة) (Antagonists):

تُحصِر المُناهضات أو تعكس تأثير النواهِض. وليس لها تأثير بحدّ ذاتها. لا يُنتِج ارتباط مُناهضة (ضادة) بالمُسْتَقْبِلَة أي تأثير بيولوجي. وتستطيع المُناهضة حَصْر تأثير الناهِض (Agonist) أو أنها تستطيع معاكسة تأثير الناهِض. إن النالوكسون (Naloxon) هو مثال عن مُناهضة، وهو مُناهضة للمفعول الأفيوني فليس للنالوكسون تأثير بحد ذاته ولكنه يُعاكس تأثيرات أي ناهِض أفيوني المفعول كان قد تمّ إعطاؤه.

وكثيراً ما تعكس المُناهضة أو تُحصِر تأثير المركبات المُنتَجة من منشأ داخلي، مثل الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) وهذه هي آلية فعل مُحَصِرات المستقبلات بيتا (β -blockers).

المُناهضات التنافسية تجعل الناهِض يبدو أقل فعّالية (Less potent).

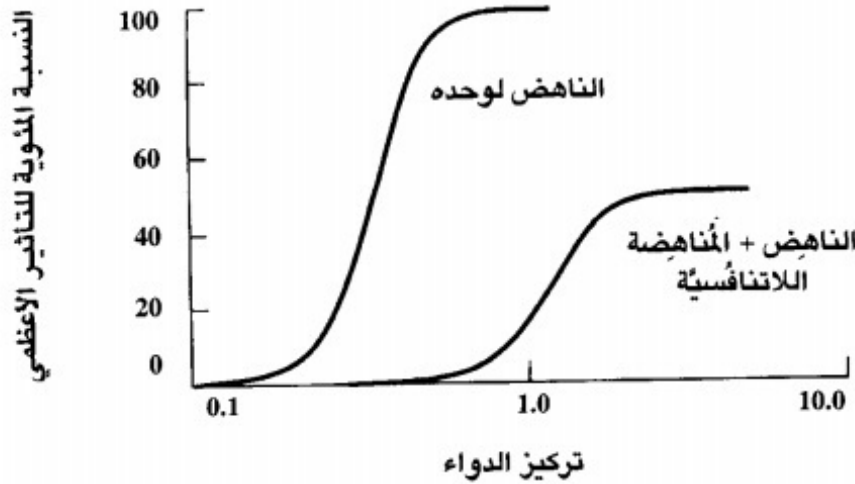
أي أنها تُنافس على نفس المقر (Site) على المُسْتَقْبِلَة التي يريدها الناهِض. فإذا ما فاز الناهِض، تُنتِج استجابة. وإذا ما فازت المُناهضة، فلا تنتج استجابة. وعندما نُزيد تركيز الناهِض، فإننا نُزيد الفرق (نُرجّح الكفّة) (Odds) بحيث أن جُزئيّ الناهِض سوف يفوز ببقعة المُسْتَقْبِلَة (Receptor spot) ويُنتِج تأثيراً. وعند وجود تركيز عالي بكفاية للناهِض، فإن المُناهضة الضعيفة لا تملك الفرصة عند المُسْتَقْبِلَة؛ إنها ببساطة مُتَفَوِّق عليها عددياً (Outnumbered).



ويبدو أن الناهِض أقل فاعلية عندما اختُبر تأثيره بوجود تركيز ثابت من المُناهضة التنافسية (Competitive antagonist). وقد تم الحصول على نفس التأثير الأعظمي، ولكن ذلك تطلّب جرعات أعلى.

تُنْقِصُ المُنَاهِضَةُ اللاتَنافُسِيَّة (Noncompetitive antagonist) الاستجابة العظمى التي يستطيع الناهِض إنتاجها .

ترتبط المُنَاهِضَات اللاتَنافُسِيَّة بالمُسْتَقْبَلَة في مقر مختلف عن الناهِض وهي إما أن تمنع ارتباط الناهِض أو تمنع تأثير الناهِض . بوجود تركيز ثابت من المُنَاهِضَة . ترتبط المُنَاهِضَة بموقعها الذاتي جداً وتُحَصِر تأثير الناهِض . لا تستطيع زيادة تراكيز الناهِض التغلب على هذا الإحصار (Blockade) . لذلك ، يبدو أن الاستجابة البيولوجية العظمى الناتجة عن الناهِض قد نقصت بسبب إضافتنا للمُنَاهِضَة اللاتَنافُسِيَّة .

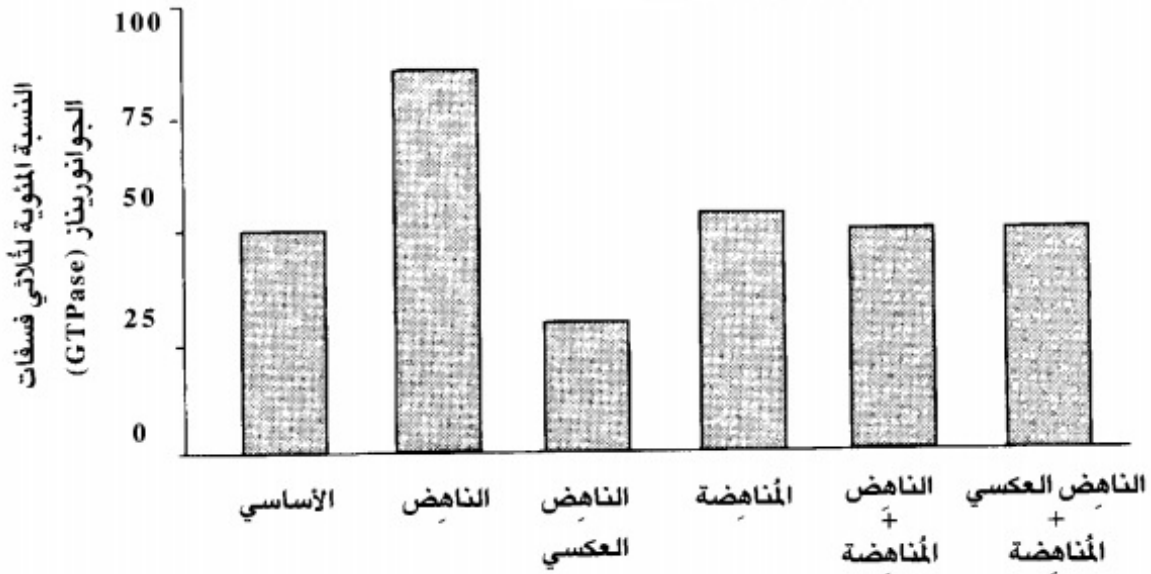


يظهر في هذا الشكل منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لنفس الناهِض لوحده . ثم اختبرت فعالية الناهِض بوجود تركيز ثابت من المُنَاهِضَة اللاتَنافُسِيَّة . فنقصت الاستجابة العظمى في هذه الحالة .

النواهض العكسيّة (Inverse Agonists)

تملك النواهض العكسيّة تأثيرات معاكسة لتأثيرات النواهض الكاملة. وإنها ليست مثل المناهضات، التي تُحصِر تأثيرات كلا النواهض والنواهض العكسيّة.

ويستعمل المصطلح حالياً في ما يتصل بالمُستقبلات المُقترنة مع البروتين G (G protein- coupled receptors). وتبيّن النظرية المعاصرة أن المُستقبلات المقترنة مع البروتين G تكون بتوازن بين الحالة الفاعلة والحالة غير الفاعلة. وترتبط النواهض العكسيّة مع المُستقبلة وتقلب التوازن باتجاه الحالة غير الفاعلة، بينما ترتبط النواهض بالمُستقبلة وتقلب التوازن باتجاه الحالة الفاعلة. أما المناهضات فمختلفة. ترتبط المناهضات أيضاً بالمُستقبلة، ولكن ليس لها تأثير على الحالة الأساسية. ومع ذلك، فهي تعمل، فتُحصِر تأثيرات كلا النواهض والنواهض العكسيّة.

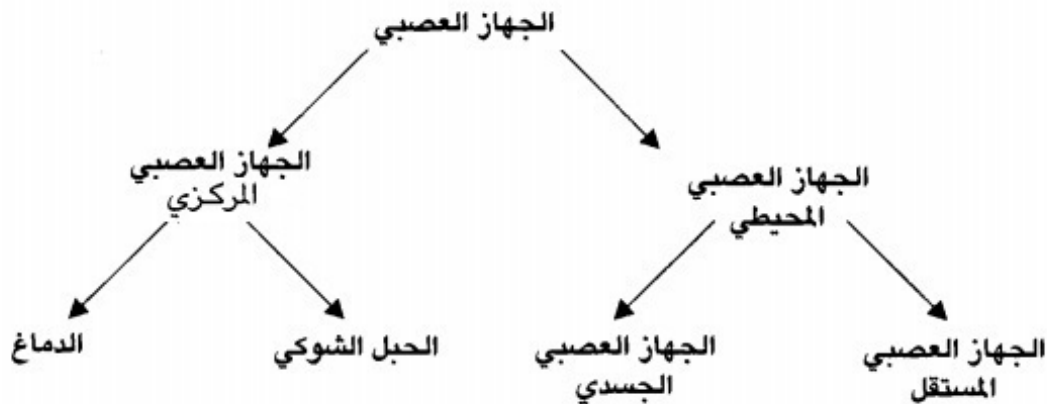


يوضّح هذا المخطط مفهوم الناهض العكسي. قُورن نشاط ثلاثي فسفات الجوانوزيناز (GTPase) الأساسي مع النشاط بوجود ناهض وناهض عكسي. ليس للمناهضة أي تأثير على نشاط (GTPase) وقد حصرت تماماً تأثيرات كلا الناهض والناهض العكسي.

مراجعة للجهاز العصبي المستقل

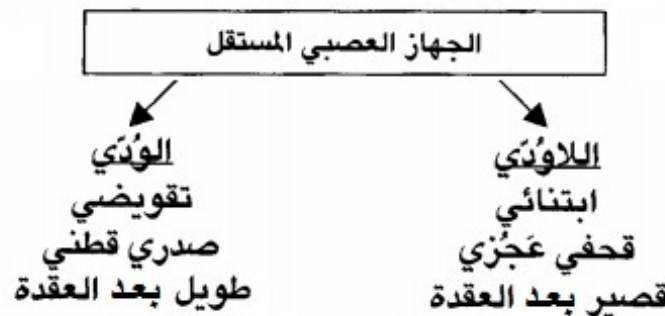
(Review of the Autonomic Nervous System)

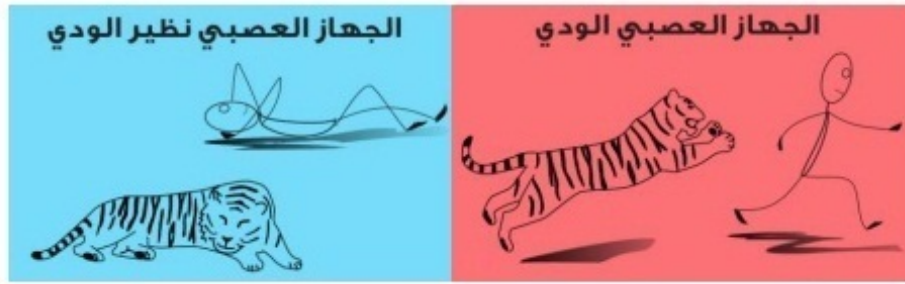
يُقسَّم الجهاز العصبي إلى جزئين رئيسين، الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي كما في الشكل ويتشكّل الجهاز العصبي المركزي من الدماغ (Brain) والحبل الشوكي (Spinal cord). ويحوي الجهاز العصبي المحيطي أي شيء غير ذلك، متضمناً كل المعلومات الحسية الذاهبة للدماغ وكل المعلومات المنسابة لخارج الدماغ. كما يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى فرعين، الجهاز العصبي الجسدي (Somatic) والجهاز العصبي المستقل. إن الجهاز العصبي الجسدي هو بشكل رئيسي الجهاز الحركي (Motor)، والذي يتضمن كل الأعصاب الذاهبة للعضلات. أما الفرع الآخر، الجهاز العصبي المستقل، فهو الجزء الذي نهتم به هنا.



يُظهر هذا المخطط التقسيمات الرئيسية للجهاز العصبي.

الجهاز العصبي المستقل مسؤول عن صيانة البيئة الداخلية في الجسم (الاستتباب: Homeostasis). يُقسَّم الجهاز العصبي المستقل إلى جهاز وُدي (Sympathetic) وجهاز لاوُدي (Parasympathetic).





يؤثر الجهاز العصبي الودي على الأعضاء المختلفة كما يلي:

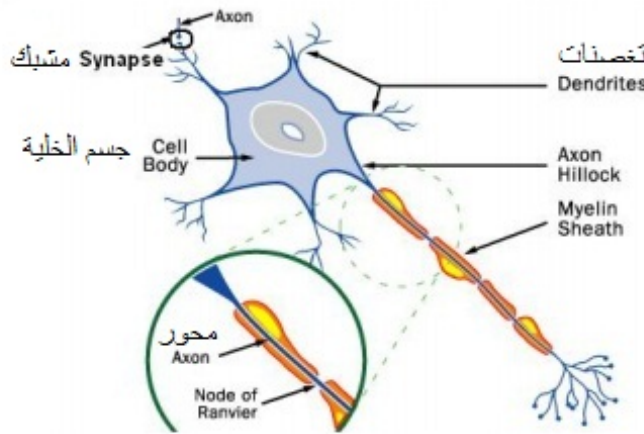
- 1- حدقة العين: موسع للحدقة. 2- القلب: يزيد عدد ضربات القلب
- 3- القصبات: موسع للقصبات. 4- المعدة والأمعاء: نقص الإفراز المعدي ونقص حركة الأمعاء.
- 5- الأوعية الدموية: مقبض للأوعية الدموية.

6- يزيد من معدل الاستقلاب الأساسي وكذلك النشاط العقلي ويرفع كمية السكر في الدم.

يؤثر الجهاز العصبي الودي على الأعضاء المختلفة كما يلي:

- 1- حدقة العين: مقبض للحدقة. 2- القلب: يخفض عدد ضربات القلب
- 3- القصبات: مقبض للقصبات. 4- المعدة والأمعاء: زيادة الإفراز المعدي وزيادة حركة الأمعاء.

العصبون (الخلية العصبية) يتكون من جسم و محور , و جسم الخلية يحتوي على نواة الخلية و يبرز من سطحه تغصنات أو تشعبات للخارج لها علاقة في إستقبال أو نقل الإشارات الكهربائية . المشبك هو عبارة عن فضاء عند إلتقاء غصن عصبون أو محور عصبون مع جسم خلية عصبون آخر لنقل الإشارات الكهربائية عن طريق مواد كيميائية تُسمى الناقلات العصبية . محور العصبون هو إمتداد يخرج من جسم الخلية و ينقل الإشارات الكهربائية من العصبون . تتجمع أجسام العصبونات في مجاميع , و هذه المجاميع في الجهاز العصبي المركزي تُسمى نواة والاعصاب الصادرة عنها ارادية , أما في الجهاز العصبي المحيطي فتُسمى هذه المجاميع عُقد والاعصاب الصادرة عنها لا ارادية



تتجمع محاور العصبونات مع بعضها لتكون الأعصاب .

وتقسم الأعصاب من حيث موقعها من العقدة الى نوعين :

- 1- أعصاب ماقبل العقدة
- 2- أعصاب مابعد العقدة

إن الجهاز الودي تقويضي (Catabolic)، ويعني أنه يحرق طاقة. إنه الوحيد المكتنف في استجابة القتال - أو - التهرب (Fight-or-flight). ويدعى الجهاز العصبي الودي أيضاً الجهاز الصدري القطني (Thoracolumbar) لأن العقد تتوضع بجانب العمود الفقري في نواحي الصدر (Thoracic) والقطن (Lumbar) إضافة لذلك، وبما أن العقد مثبتة على طول الظهر، فتكون الألياف بعد العقدة طويلة إلى حد بعيد. وتُشكّل المحاور (Axons) قبل العقدة ضمن الجهاز الودي مشابك (Synapses) مع العديد من الخلايا بعد العقدة، مما يعطي هذا الجهاز فعلاً واسع الانتشار. لاحظ أن ذلك مُتسق مع استجابة القتال - أو - التهرب.

إن الجهاز اللاودي (Parasympathetic) ابتنائي (Anabolic)، ويعني أنه يحاول أن يحفظ الطاقة. وأحياناً ما يدعى الجهاز القحفي العجزي (Craniosacral). وتوجد العصبونات قبل العقدة في جذع الدماغ وفي الناحية العجزية (Sacral) من الحبل الشوكي. تتوضع العقد في الجهاز اللاودي أقرب إلى الأعضاء الهدف (ليست مثبتة على طول العمود الفقري). ولذلك، تميل المحاور (Axons) قبل العقدة لأن تكون طويلة وتكون الألياف بعد العقدة أقصر. يميل المحور الواحد قبل العقدة ضمن الجهاز اللاودي لتشكيل مشبك مع خلية واحدة أو خليتين بعد العقدة، معطياً فعلاً أكر تموضعاً للجهاز اللاودي.

تُطلق جميع العصبونات قبل العقدة الأسيتيل كولين كناقل لها. ويرتبط الأسيتيل كولين بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic) في الخلية بعد العقدة.

تُطلق جميع الألياف اللاودية بعد العقدة الأسيتيل كولين. ويتأثر (Interacts) الأسيتيل كولين في العضو الهدف مع المستقبلات الموسكارينية تُطلق معظم الألياف الودية بعد العقدة النورإبينفرين. ويتأثر النورإبينفرين في العضو الهدف مع ضرب من المستقبلات.

يستخدم معظم الجهاز الودي النورإبينفرين، ولكن يوجد أيضاً الأسيتيل كولين (في الغدة العرقية). إضافة لذلك، إن لب الكظر (Adrenal medulla) يعتبر جزء من الجهاز العصبي الودي ويُطلق الإبينفرين (Epinephrine) (80%) والنورإبينفرين.

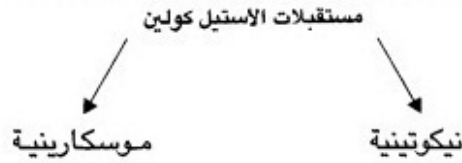
النورإبينفرين مكافئ للنور أدرينالين الإبينفرين مكافئ للأدرينالين

المُسْتَقْبَلَات (Receptors):

يوجد أصناف من المُسْتَقْبَلَات للنواقل العصبية. وينقسم كل صنف بدوره إلى نُمِيطَات (Subtypes).

يوجد صنفين رئيسيين من المستقبلات للأسيثيل كولين، موسكارينية (Muscarinic) ونيكوتينية (Nicotinic).

ويوجد نُمِيطَات للمستقبلات الموسكارينية (M_1 , M_2 ، وهكذا)، كما يوجد نمطان من المستقبلات النيكوتينية على الأقل.



توجد المستقبلات الموسكارينية بشكل سائد في الأحشاء. توجد المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة الحركية الانتهازية (Motor end plate) وفي جميع العقد المستقلة (Autonomic ganglia)، وفي لُبِّ الكُظُر. الجُملة العصبية الجسدية، التي تتحكَّم بالحركة تستخدم الأسيثيل كولين، وإن كل المستقبلات نيكوتينية.

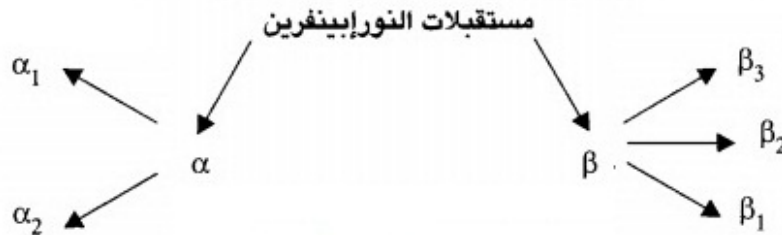
العُقد المستقلة التي توجد في كلا الفرعين الوُدِّيِّ واللَاوُدِّيِّ تُطَلِّقُ جميع الألياف قبل العقدة الأسيثيل كولين، الذي يتأثر مع المستقبلات النيكوتينية.

تقسم مستقبلات النورإبينفرين إلى مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). ويقسم كل من هذه المستقبلات ثمانية، إلى α_1 و α_2 ، و β_1 ، و β_2 ، و β_3 ، على التوالي.

توجد هذه المستقبلات في أعضاء هدفية خاصة. فمثلاً، يحوي القلب (Heart) مستقبلات β_1 بينما توجد مستقبلات β_2 في العضلة الهيكلية (Skeletal muscle)،

والأوعية الدموية (Blood vessels) والعضلة الملساء الشُعْبِيَّة.

وتوجد المستقبلات β_3 في النسيج الشحمي (Adipose tissue).



الناهضات والمناهضات الكولينية والأدرينية الفعل

النواهض كولينية الفعل

النواهض كولينية الفعل المباشرة تملك فعلاً مباشراً على مستقبلات الأسيتيل كولين.

إسترات	(Esters)	القلوانيات	(Alkaloides)
بيثا نيكول	(Bethanechol)	أريكولين	(Arecoline)
كارباكول	(Carbachol)	موسكارين	(Muscarine)
ميثاكولين	(Methacholine)	بيلوكارين	(Pilocarpine)

النواهض كولينية الفعل غير المباشرة تحصر استقلاب الأسيتيل كولين بواسطة الكولينستيراز.

مثبطات قابلة للعكس	مثبطات غير قابلة للعكس
إدروفونيوم (Edrophonium)	دي إيزوبروبيل فلورو فسفات (Diisopropyl fluorophosphate)
نيوستجمين (Neostigmine)	إيزوفلوروفات (Isofluorophate)
بيريدوستجمين (Pyridostigmine)	سارين (Sarin)

المناهضات كولينية الفعل

1- المناهضات الموسكارينية: تتنافس هذه الأدوية مع الأسيتيل كولين في الارتباط مع المستقبلات الموسكارينية.

أتروبين - إبراتروبيوم - سكوبولامين

2- المحصرات العصبية العضلية: ترتبط تنافسياً مع المستقبلات النيكوتينية

المحصرات مزيلة للاستقطاب

يرتبط بالمستقبلات ويفتح قناة الأيون منتجاً إزالة استقطاب

السكسينيل كولين

المحصرات غير مزيلة للاستقطاب

يرتبط بالمستقبلات، ولكن لا تفتح قناة الأيون.

D-توبوكورارين - جالامين - أتراكوريوم

النواهض الأدرينية الفعل

مستقبلات الجهاز العصبي الودي الأكثر أهمية

(α_1) = معظم العضلات الملساء الوعائية؛ النواهض تُقلصها.

(β_1) = القلب؛ النواهض تزيد السرعة.

(β_2) = العضلات الملساء التنفسية والرحمية؛ النواهض تُرخيها.

النواهض ذات المفعول المباشر (Direct-acting agonists)

تعمل إما على المستقبلات الألفا (α) أو البيتا (β)

الدواء	المُستقبلة	التأثير الإكلينيكي
فينيليفرين (Phenylephrine)	ناهض (α_1)	مزيل الاحتقان الأنفي
كلونيدين (Clonidine)	ناهض (α_2)	ينقص ضغط الدم من خلال فعل مركزي
دوبوتامين (Dobutamine)	ناهض (β_1)	يزيد معدل القلب والنتاج القلبي
إيزوبروتيرينول (Isoproterenol)	ناهض ($\beta_2 = \beta_1$)	
البوتيرول (Albuterol)	ناهض (β_2)	يزيل التضيق القصبي
تيربوتالين (Terbutaline)		
ميتابروتيرينول (Metaproterenol)		

الدوبامين (Dopamine)

وهو طليعة للنورإبينفرين ، تتوضع مُستقبلات الدوبامين بأحاء الجسم وفي الجهاز العصبي المركزي.

مفعول الدوبامين بالجرعات العالية مشابه جداً للإبينفرين ، يُسبب بالجرعات المنخفضة توسع الأوعية الكلوية والتاجية. كما يُفَعِّل أيضاً المستقبلات (β_1) في القلب.

العوامل ذات المفعول غير المباشر (Indirect-acting agents)

تعمل بإطلاق النورإبينفرين المخزون سابقاً.

الأمفيتامين (Amphetamine)

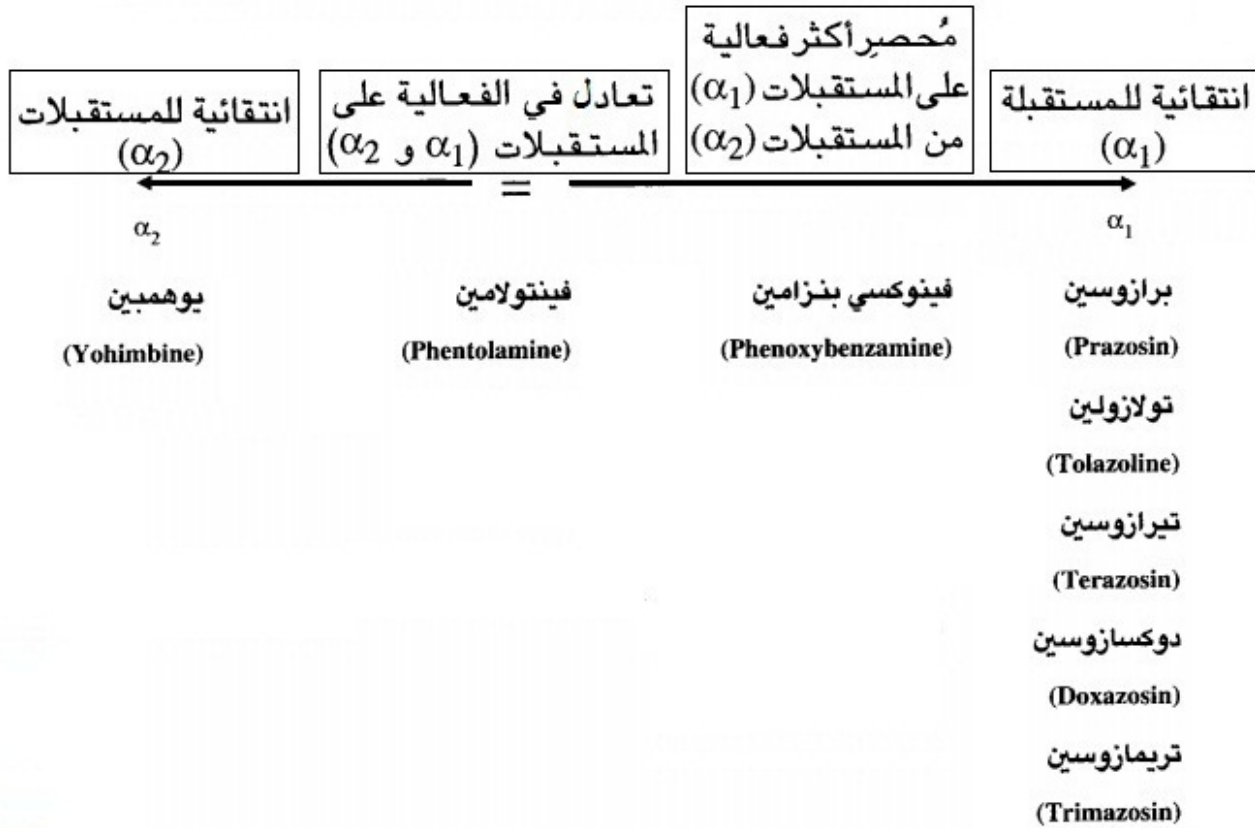
الإيفيدرين (Ephedrine)

الفنيل بروبانولامين (Phenylpropanolamine)

المناهضات الأدرينية الفعل

مُحَصِّرَاتِ الْمُسْتَقْبَلَاتِ الْآلِفَا (α -Blockers) (α)

تسمح معظم مناهضات المستقبلات الألفا (α) بتوسيع الأوعية، وبالتالي تنقص ضغط الدم.



مخطط الألفة النسبية لمختلف مناهضات المستقبلات الألفا (α).

مُحَصِّرَات الْمُسْتَقْبَلَات الْبِيْتَا (β -Blockers)

المستقبلات (β_1) = القلب؛ المناهضات تنقص السرعة

المستقبلات (β_2) = العضلة الملساء؛ المناهضات تقلص

إن لمُحَصِّرَات الْمُسْتَقْبَلَات الْبِيْتَا (β) استعملاً واسع الانتشار في تدبير اضطراب النظم القلبي، والذبحة، وفرط ضغط الدم.

معظم المستقبلات البيتا (β) في القلب هي مستقبلات (β_1) ولهذا السبب يُشار للأدوية الانتقائية للمستقبلة (β_1) بقلبية الانتقاء.

لاقلبية الانتقاء	قلبية الانتقاء
بروبرانولول (Propranolol)	أسيبوتولول (Acebutolol)
كاتيولول (Catecholol)	أتينولول (Atenolol)
ليفوبونولول (Levobunolol)	بيتاكسولول (Betaxolol)
نادولول (Nadolol)	إزمولول (Esmolol)
بنبوتولول (Penbutolol)	ميتوبرولول (Metoprolol)
بيندولول (Pindolol)	
تيمولول (Timolol)	

المُحَصِّرَات الْمُخْتَلِطَةُ لِلْمُسْتَقْبَلَات الْأَلْفَا وَالْبِيْتَا (Mixed α - and β -Blockers)

مُحَصِّرَات لِكُلَا الْمُسْتَقْبَلَات الْأَلْفَا وَالْبِيْتَا

اللابيتالول (Labetalol)

مُحَصِّرٌ لِلْمُسْتَقْبَلَات الْبِيْتَا (β) مع بعض الفعالية المُحَصِّرَةِ لِلْمُسْتَقْبَلَات الْأَلْفَا (α)

إنه ليس انتقائياً على المستقبلة (β_1)، ولكنه نوعي على المستقبلات (α)

الكارفيديلول (Carvedilol)

مُحَصِّرٌ لِلْمُسْتَقْبَلَات الْبِيْتَا (β) لانتقائي

مُحَصِّرٌ لِلْمُسْتَقْبَلَات الْأَلْفَا (α_1)

ادوية الجهاز الهضمي

أولاً- أدوية مضادات الحموضة

- ١- الادوية المضاد للحامض antacids هذه الادوية من الادوية المتوفرة والشائعة جدا في الصيدليات ممكن ان تتداخل مع امتصاص الادوية وتقلل من تأثيرها بطريقة تكوين مركب معقد غير قابل للامتصاص مثل ادوية السبرودار والتتراسيكلين والحل الافضل لهذا التداخل هو جعل فاصل ١-٢ ساعة بين استعمال المضاد الحموضة والادوية التي تتداخل معها .
- ٢- الادوية المضادة للحموضة antacids تزيد من PH داخل المعدة فتؤدي الى تحرر المواد الفعالة والادوية التي عملت على شكل حبوب معوية مغلقة او حبيبات داخل المعدة وتؤدي الى تأثيراتها داخل المعدة غير المطلوبة .
- ٣- مضادات الحموضة antacids التي تحتوي على الالمنيوم تسبب الامساك بينما التي تحوي على المغنيسيوم تسبب الاسهال ولهذا الامركبات التي تحوي كل من الالمنيوم والمغنيسيوم تقلل من هذين التأثيرين .
- ٤- مضادات الحموضة antacids التي تحوي على صوديوم بايكربونات يجب ان تتجنب ولا تعطى للمرضى اللذين ممنوع عليهم استعمال الصوديوم بكثرة مثل مرضى فشل القلب الاحتقاني وايضا الى حد ما الحوامل .
- ٥- هناك بعض الادوية التي تدمج مع مضادات الحموضة antacids مثل simeticone والتي تعمل كمضادات نفخة ; لتقليل الغازات في المعدة، وايضا يدمج alginates مع مضادات الحموضة والذي يكون جل او رغوة فوق سطح مكونات المعدة مما يقلل من تاثيرات حامضية المعدة على جدران المريء ويحميها منه .
- ٦- افضل وقت لاستعمال هذه الادوية هو بعد الاكل بساعة وذلك لان تفريغ محتويات المعدة سوف يتاخر بوجود الطعام وبالتالي تبقى هذه الادوية فترة اطول في المعدة ويطول تاثيرها المعادل للحموضة .وتعمل لمدة ثلاث ساعات .
- ٧- استعمال هذه الادوية آمن ولايؤثر على الطفل او الام الحامل ولكن يفضل تجنب مضادات الحموضة التي تحتوي على صوديوم بايكربونات لانه سوف يزيد تركيز الصوديوم وبالتالي زيادة الوزمة وزيادة الوزن وقد يسبب ارتفاع الضغط اذا كانت الحامل تعاني من ضغط الدم .

1 حاصرات مستقبلات الهيستامين (H2)

- ١- من الادوية كثيرة الاستعمال جدا و تتضمن هذه الادوية كل من :
Cimetidine
ranitidine
famotidine
Nizatidine
- ٢- تستعمل هذه الادوية لعلاج القرحة المعدية وقرحة الاثني عشري وايضا لعلاج سوء الهضم و أمراض الارتداد المعدي المعوي .
- ٣- علاج Cimetidine هو مثبط لانزيمات الكبد من نوع CYP450 isoenzymes مما يؤدي الى عدة تداخلات علاجية مع عدة ادوية مثل (e.g., theophylline, warfarin, and clopidogrel) والحل الافضل هو تجنب اعطاء الدوائين معا او تقليل جرعة هذه الادوية .
- ٤- بينما علاج Ranitidine اقل تداخلا مع الادوية من علاج السمتدين ،بينما العلاجين famotidine and nizatidine لايتدخلان مع الادوية لانهما لايشيطان انزيم الكبد .
- ٥- علاج Cimetidine يمتلك تأثير مضاد للاندروجين ضعيف ولذلك ربما يسبب gynaecomastia and impotence ولكن يمكن التخلص من هذين التأثيرين اذا تم قطع العلاج .
- ٦- تعتبر هذه الادوية من ادوية OTC التي يسمح للصيدلي صرفها حيث يسمح بصرف الفاموتدين famotidine والراندين علاج Ranitidine لفترة قصيرة لمعالجة سوء الهضم وايضا لمعالجة ارتفاع حموضة المعدة للكبار والاطفال فوق عمر ١٦ سنة .
- ٧- عندما تستعمل هذه الادوية لمعالجة أمراض الارتداد المعدي المعوي . كعلاج OTC فانه يمكنها استعمالها عند حدوث الاعراض اما اذا كان استعمالها بسبب الحموضة التي حدثت بسبب تناول بعض الاكلات فيجب ان تاخذ قبل الاكل بساعة .
- ٨- فترة استعمال علاج الرانيتدين يجب ان تحدد باسبوعين فقط بينما الفاموتدين famotidine فالفترة الزمنية لاستعمالها هي ٦ ايام فقط .
- ٩- جرعة الرانيتدين كعلاج OTC هي ٧٥ ملغم تعاد بعد ساعة اذا لم تختفي الاعراض اما الجرعة العظمى خلال اليوم الواحد فهي ٣٠٠ ملغم .بينما علاج famotidine فيعطى بجرعة ١٠ ملغم عند ظهور الاعراض تعاد بعد ساعة اذا لم تختفي الاعراض .واكبر جرعة باليوم الواحد هي ٢٠ ملغم .
- ١٠ - هذه الادوية امنة للاستعمال خلال الحمل والارضاع والكبار والصغار .

2] مثبطات مضخة البروتون

١-تعتبر أقوى الادوية المثبطة للخروج الحامض في المعدة وتتضمن

rabeprazole

omeprazole

lansoprazole

pantoprazole

٢-تستعمل في علاج قرحة المعدة وقرحة الاثني عشر وايضا تستعمل مع بعض المضادات الحيوية لعلاج *Helicobacter pylori* التي تعتبر السبب الرئيسي للقرحة الان وتستعمل ايضا لعلاج سوء الهضم و أمراض الارتداد المعدي المعوي وتستعمل ايضا لمنع حدوث القرحة التي قد تحدث بسبب استعمال ادوية NSAID بجرعة كبيرة او لفترة طويلة

٣-المضادات الحيوية التي تستعمل لعلاج بكتريا *Helicobacter pylori* هي clarithromycin, and either amoxicillin or metronidazole لمدة ١٠-١٤ يوم .

٤-تستعمل هذه الادوية قبل الاكل ٣٠-٦٠ دقيقة ،الجرعة الواحدة تستعمل صباحا قبل الفطور اما اذا كان الوصف مرتين يوميا فتفضل قبل الفطور والعشاء ٣٠-٦٠ دقيقة .

٥-توجد عدة انواع من المستحضرات لهذه الادوية مثل حبيبات (معوية) مغلقة داخل كبسولات جيلاتينية مثل علاج omeprazole و lansoprazole، وايضا توجد على شكل حبوب (معوية) مغلقة متأخرة التحرير ، حيث ان هذا التغليف يمنع انحلال هذه الادوية في حامض المعدة.

ثانيا- ادوية الملينات Laxative

١-المسهلات Laxative تسمح بتفريغ الغائط وتستعمل في علاج الامساك وايضا في تفريغ البطن قبل اجراء عملية ناظور للقناة الهضمية .
انواع المسهلات عديدة هي

Stimulant laxatives المنبهات

من اهم امثلتها هي Senna, Bisacodyl, Sodium picosulfate, and Glycerin supp .
اولا - ان الاستعمال المطول منها يؤدي الى فقدان قوة ونشاط العضلات الملساء للقولون لذا ينصح باستعمالها لفترة قصيرة فقط .

ثانيا-وايضا Bisacodyl tablet تكون على شكل enteric-coated؛ لذلك يجب ان تبتلع بصورة كاملة ويجب ان لاتؤخذ خلال ساعة من استعمال الادوية المضادة للحموضة او الحليب لانه سوف يؤدي الى تفكك الغلاف المحيط بالحباية وتحرر المادة الفعالة في المعدة وتسبب gastric irritation.

ثالثا-وايضا الجرعة الاعتيادية هي للعلاجين Senna tab., Bisacodyl 5 mg tab هي للكبار حباتين عادة تؤخذ ليلا لتنتج تأثيرها في صباح اليوم حيث يظهر تأثيرها خلال ٦-١٢ ساعة اذا تم استعمالها عن طريق الفم بينما التحاميل تؤخذ صباحا ليظهر تأثيرها بعد ساعة واحدة فقط .

رابعا-وايضا يجب معرفة ان استعمال Glycerin suppositories سوف يظهر تأثيرها بسرعة خلال ساعة واحدة وتوجد عدة احجام منها هي حجم ١ غم للرضع و ٢ غم للاطفال و ٤ غم للكبار .

خامسا-وايضا من المهم ملاحظة ان استعمال Senna سوف يغير لون البول الى اصفر بني اذا كان البول حامضي واحمر اذا كان البول قاعدي

سادسا-من النصائح المفيدة التي يجب على صيدلي ذكرها للمرض الذين يستعملون ادوية مسهلة على شكل تحاميل هي :
يفضل غمس التحميلة بالماء وتخرج مباشرة من اجل تسهيل دخولها في المكان المخصص

سابعا-من الامور التي يجب تنبيه المريض عنها هي :
ان استعمال المسهلات من النوع Stimulant laxatives: فانها تفرغ الامعاء تفريغا كاملا وهذا بدوره يؤدي الى عدم خروج البطن ليوم او يومين بعد استعماله وهذه حاله طبيعية ويجب تنبيه المريض لان بعض المرضى يظن ان الامساك عاد اليه ثانية فيستعمله الدواء مرة اخرى وهكذا حتى تفقد الامعاء قدرتها على الحركة وبالتالي المزيد من الامساك .

النوع الثاني من المسهلات هو:: الملينات الحلولية ومثال عليه هو علاج Lactulose ومن اهم الملاحظات التي يجب ان يعرفها الصيدلاني المتدرب هي عدة نقاط اهمها :

- ١- ان تستعمل لجميع الفئات الاطفال ،الكبار ،الحوامل ،الرضع .
- ٢-يمتاز بالطعم الحلو ولكنه يعتبر مع ذلك امن الاستعمال لمرضى السكري.
- ٣-جرعة الكبار الاعتيادية هي ١٥ مل مرتين يوميا وللاطفال اقل سنة هي ٢.٥ مل مرتين يوميا وللاطفال من ١-٥ سنة ٥ مل مرتين يوميا وللاطفال من عمر ٥-١٠ سنة هي ١٠ مل مرتين يوميا .

- لايتداخل هذا العلاج مع الادوية الاخرى ولكنه يحتاج الى فترة ٧٢ ساعة من الاستعمال المتواصل لينتج التأثير العلاجي المطلوب .

- يعتبر هذا النوع من المسهلات نوعا ما غالي .

النوع الثالث من المسهلات هو Bulk-forming laxative: الملينات الصلبة
ومن أهم أمثلتها هي :

Methylcellulose ميتيل سيللوز

ومن الملاحظات المهمة :

- ١- هذا النوع من المسهلات يحتاج الى عدة ايام حتى يعطى المفعول العلاجي من ١-٣ يوم ولا يوجد تداخل علاجي مع الادوية الاخرى وتستعمل ١-٣ مرات باليوم وتحتاج الى عدة ايام من الاستعمال المتواصل حتى تعطي المفعول المطلوب.
- ٢- هذا النوع من المسهلات الملينات الكتلية (الصلبة) يجب ان لاتؤخذ بصورة قريبة من الذهاب الى النوم لانه احتمال يحدث انسداد للمريء اذا المريض خلد الى النوم بعد استعمالها .
- ٣- عندما يصف الطبيب هذا النوع من المسهلات يجب على الصيدلي المتدرب ان ينصح المريض بشرب كمية كبيرة من السوائل ٢٥٠ مل من الماء او العصائر مع الاستمرار بتناول الماء خلال فترة الاستعمال .
- ٤- قد تسبب هذه الادوية بعض الغازات والانتفاخ وخصوصا في الفترة الاولى من الاستعمال يعني هذا التأثير مؤقت.
- ٥- هذه الادوية لاتمتص لذلك فليس لها تأثير على اجهزة الجسم الاخرى وايضا هذه الادوية لاتفضل عند المرضى الذين ممنوع عليهم تناول الماء بكثرة .

النوع الرابع من المسهلات هو الملينات المطرية
وقد قل استعماله الى درجة كبيرة هذه الايام نتيجة تاثيراته الجانبية الخطرة ويظهر تاثيرها خلال ٦-٨ hours .

ثالثا - الادوية المضادة للتقيؤ Antiemetics

1- مثبطات (مناهضات) مستقبلات HT3:5

حيث تحجب هذه الأدوية مستقبلات السيروتونين الموجودة في الجهاز العصبي المركزي والسبيل الهضمي، ونتيجة لذلك فهي تستعمل في علاج الغثيان والأقياء التالي للعمليات الجراحية أو التالي لاستعمال أدوية ذات سمية خلوية.

دولاسيترون: Dolasetron (Anzemet) يمكن أن يعطى بشكل أقراص أو محاليل حقن

غرانيسيترون: Granisetron (Kytril, Sancuso) يمكن أن يعطى على شكل أقراص أو محاليل فموية، أو لصقات جلدية للجزء العلوي من الذراع.

أوندانسيترون: Ondansetron (Zofran) يعطى على شكل أقراص فموية، وأقراص منحلة بالفم oral dissolving tablet أو على شكل محاليل حقنية.

تروبيسيترون: Tropisetron (Navoban) يعطى على شكل كبسولات فموية، أو بشكل حقني.

بالونسييترون: Aloxi (Navoban) تعطى حقنياً أو على شكل كبسولات فموية.

2- مناهضات الدوبامين:

وهي تعمل في الدماغ، وتستعمل لعلاج الغثيان والأقياء الناتج عن الأمراض السرطانية، والدوار الناتج عن الإشعاعات والأفيونات والتسمم الخلوي والمخدرات العامة.

* دومبيريدون

* دروبيريدول - هالوبيريدول - كلوربرومازين - بروكلوربيرازين

إن استعمال هذه الأدوية محدود جداً، بسبب التأثيرات خارج الهرمية الناتجة عنها.

* ميتوكلوبراميد

* اليزابريد

3- مضادات الهيستامين (مضادات مستقبلات الهستامين ه1)

- سيكليزين - ديفينهيدرامين - ديمنهيدرينات - دوكسيلامين

- مكليزين - بروميثازين - هيدروكسيزين - سينارزين

4- مضادات نيوروكينين NK1 receptor antagonist

- أبريبتانت

- كاسوبيتانت

— ومن هذه الادوية ايضا علاج Cinnarizine ويستعمل لمنع حدوث أمراض الحركة الذي يسبب التقيؤ أو الغثيان خلال السفر حيث يستعمل هذا العلاج قبل السفر بساعتين وهو علاج مشهور جدا تحت اسم ستاجيرون .

—علاج Domperidone له افضلية على علاج metoclopramide وعلاج Prochlorperazine حيث ان يسبب تاثيرات عصبية مركزية اقل مما يسببه هذين العلاجين مثل ردود فعل توتريه لانه لايعبر الحاجز الدماغي الدموي blood-brain barrier.

— عند استعمال علاج Metoclopramide للشخص اقل من عمر عشرين سنة فانه يجب ان تحدد الجرعة للمريض استنادا الى الوزن لمنع التأثيرات والتشنجات العصبية وجرعة (٠.١ mg/kg/dose).

- علاج Domperidone جرعة هي ١٠ ملغم قبل الاكل ثلاث مرات يوميا قبل الاكل يسمى تجاريا (Motilium) .