الباب الرابع

منبهات أو محاكيات الجملة العصبية الودية

SYMPATHOMIMETIQUES

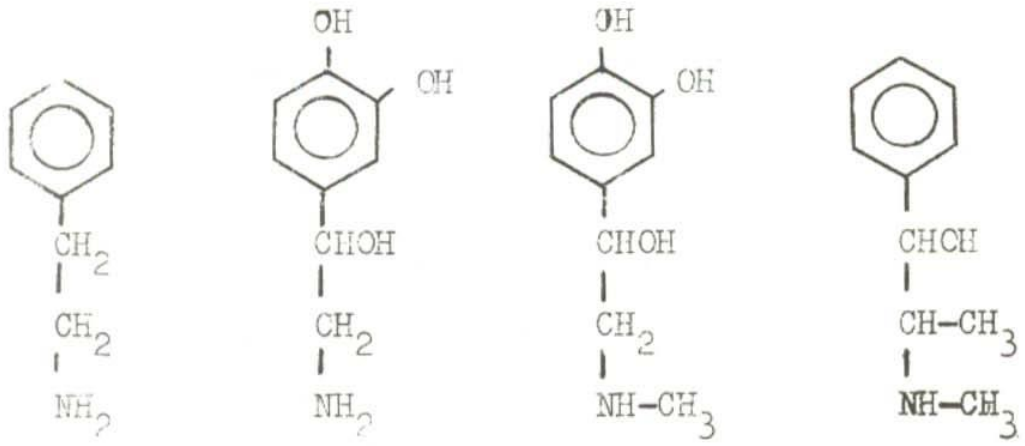
ان الادرينالين هو النموذج الاول لهـذه الزمرة من المركبات وهو هرمون يفرزه لب الكظر Médullosurrénale ، كان قد عزل من قبل Takamine عام ١٩٠١ واصطنع كيميائيا لاول مرة من قبل Stolz عام ١٩٠٤ .

يتداخل الادرينالين والنور ادرينالين كوسيطين كيميائيين في عمـل الجملة العصبية الودية Ortho-sympathique . يطلق على المركبـات التي تقوم بالـدور نفسه منبهات أو مقلدات أو محاكيات الودي Sympathomimétique

يصنف الادرينالين والمركبات المشابهة تحت زمرة كيميائيـة واحـدة هي : بيتا ـ فينيل ايتيل امين β-Phényl éthylamine .

ان الحاجة الى الحصول على مركبات يتغلب فيها احـد تأثيرات الادرينالين الفيزيولوجية على التأثيرات الاخرى قادت الى اصطناع مركبات عديدة تحمل في بنيتها العناصر الاساسية الموجودة في بنية الادرينالين .

ومن جهة أخرى ، يوجد في نبات الايفدار Ephédra قلويـد هو الايفدرين Ephedrine الذي يتمتع ببعض الخواص الفيزيولوجية المشتركة مع الادرينالين مما يستدعي تصنيفه ايضا في زمرة منبهات الجملة العصبية الودية .



يبدو واضحا من الصيغ المنشورة اعلاه أن هناك تشابها آخر في البنية الكيميائية بين الادرينالين والايفدرين ، وهو أنهما يحملان في السلسلة الجانبية للحلقة العطرية مجموعة غولية ـ امينية حيث تكون الوظيفة الغولية بوضع (α) الفا بالنسبة للوظيفة الامينية .

ان الدراسة المكثفة لمشتقات هذين المركبين قد ادت الى الاستعمال الدوائي لمركبات لها الهيكل العام نفسه للبنية (بيتا فينيل ايتيل امين) ، ولكنها لا تحمل أية وظيفة هيدروكسيلية وقد عرفت هذه المركبات باسم « أمينات التنبيه » Amines de réveil أو المقهمات Anoréxigènes وأهم افرادها هو الامفيتامين Amphétamine .

إن تعدد أوجه التشابه في البنية والتأثير بين الادرينالين ، الايفدرين والامفيتامين تقود الى دراسة هذه المركبات ومشتقاتها في زمرة دوائية واحدة Sympathomimétique حسب التصنيف الكيميائي التالي :

آ ـ اغوال امينية وتقسم الى :

١ ـ أغوال أمينية فينولية (مجموعة الادرينالين) وهي اما ان تكون :

آ ـ اغوال امينية ثنائية الوظيفة الفينولية (الكاتيكولاميات Cathecholamines

ب ـ اغوال أمينية ثنائية الوظيفة الفينولية اصطناعية .

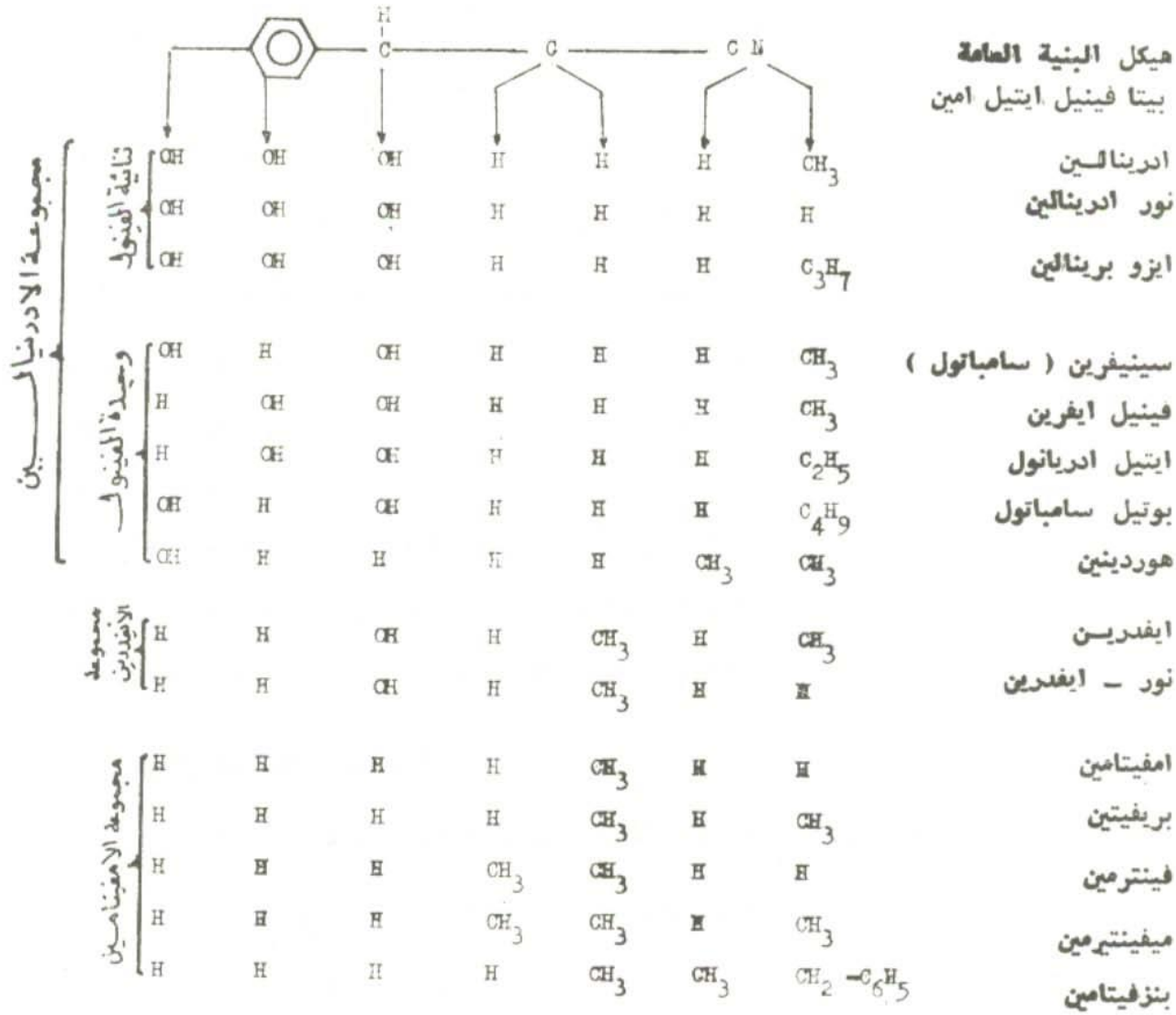
جـ ـ أغوال أمينية وحيدة الوظيفة الفينولية (اورتو ـ ميتا ـ بارا) •

٢ ـ أغوال امينية غير فينولية (مجموعة الايفدرين) •

ب ـ امينـات (مجموعة الامفيتامين) :

جـ ـ مركبات مختلفة البنية

يشمل الجدول التالي أهم افراد منبهات العصب الودي او محاكياته • يوجد في اغلب هذه المركبات فحـم غير متناظر Asymétrique في بنية السلسلة الجانبية وبالتالي فانه يوجد عدة مماكبات (زمراء) Isomères • ان الفعالية الفارمكولوجية تختلف في بعض الاحيان بين المماكب الميمن ، الميسر أو المترازم • لهذا فانه يفضل في بعض الحالات استعمال احدها في المعالجة الطبية •



التصنيف الفيزيولوجي والمستقبلات لمنبهات الجملة الودية :

تعد المركبات المحاكية أو المنبهة للجملة العصبية الودية أدويـة تقوم بتنبيه الاعصاب الودية بدرجات مختلفة ، ويمكن ان تقسم الى قسمين رئيسيين : منبهات ودية مباشرة حيث يكون تأثيرها في الالياف العضلية الملساء ونموذجها الكيميائي هو الادرينالين •

ومنبهات وديـة غير مباشرة حيث تقوم بتحرير النورادرينالين في النهايـات العصبية المحيطية ونموذجها الكيميائي هو الايفدرين •

ان نوع التأثيرات التحريضية في الاعضاء المحاطـة بالاعصاب Innervés الودية عديدة وهي إما منبهة Excitants أو مثبطة Inhibiteurs • وبغيـة توضح ذلك فقد تم تمييز عـدة أ نواع من طبيعة مختلفة مـن المستقبلات Récepteurs وبالتالي هناك منبهات ودية فعالة بصورة أكبر على أحد انواع هذه المستقبلات•أي أن هناك أدوية منبهة للعصب الودي تؤثر بدرجات مختلفة في هذه المستقبلات •

المستقبلات ادرينالية الفعل Récepteurs adrénergiques :

لقد تم في ضوء دراسـة نتائج تأثيرات المركبـات المضادة للادرينالين التي تحدثها بعض المركبات مثل الايروغوتامين Ergotamin ومشابهاته تمييز نموذجين للمستقبلات الودية على الخلية المتأثرة نفسها • اطلـق على هذيـن النموذجـين مستقبلات الفا (α) ومستقبلات بيتا (β) • ان تنشيط Activation مستقبلات الفا يؤدي الى تضيق الاوعية ، تقلص الرحم ، توسع قزحية العين ، زيادة إفراز الغدد اللعابية ، ارتخاء الامعـاء ، زيادة تركيز الغلوكوز وحمض اللبن والبوتاسيوم في الدم ، تحرر الرينين Rénine وإنقاص افراز الانسولين •

أما تنشيط مستقبلات بيتا فيؤدي الى زيادة تواتـر الضربات battments القلبية وقوتها ، وتوسع الاوعية ، وارتخاء الرحـم والامعـاء ، ارتخاء عضلات القصبات ، زيادة افراز الغدد اللعابية ، تنشيط الاستقلاب مـع زيادة استهلاك الاوكسجين ، تحلل الشحوم • تحلل غليكوجين العضلات وزيادة تركيز الغلوكوز وحمض اللبن في الدم وتحرير الرينين •

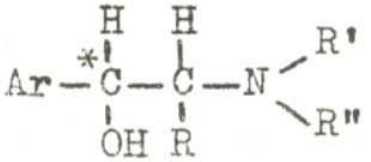
ان دراسة تأثير مثبطات المستقبلات بيتا قادت الى تمييز نوعين من هذه المستقبلات أطلق عليها مستقبلات (β_1) ومستقبلات (β_2) • توجد مستقبلات (β_1) بشكل رئيسي في القلب وهي المسؤولة عن تواتر ضربات القلب وقوتها وعن ارتخاء العضلات الملساء ونموذجها الكيميائي هو Dobutamine ، أما مستقبلات (β_2) فتتواجد بشكل رئيسي في القصبات والاوعية وهي المسؤولة عن ارتخاء العضلات الملساء في الاوعية الدموية وفي القصبات وفي الرحم ، ونموذجها الكيميائي الـ Salbutamol .

ان اكتشاف مضادات ارتفاع التوتر الشرياني المشابهه للمركبات المؤثرة في مستقبلات الفا الادرينالية قاد الى تمييز نوعين من هذه المستقبلات (a_1) و (a_2) تتواجد مستقبلات (a_1) بعد العقد (المشبكي) Postsynaptiques وإن تحريضها يؤدي الى تضيق الاوعية • أما مستقبلات (a_2) فتتواجد في ما قبل العقد (المشبكي) Présynaptiques ، وان تحريضها يؤدي الى إنقاص افراز النورادرينالين في العقد في الجملة العصبية الودية للدماغ •

اضافة الى المستقبلات الادرينالية السابقة يقترح بعض المؤلفين وجود مستقبلات اخرى أطلق عليها مستقبلات دلتا (δ) • وهي خاصة ونوعية لمركب Dopamine حيث تتواجد في الكلية والاحشاء البطنية •

سنهتم في هذا البحث بدراسة محاكيات أو منبهات الجملة العصبية الودية حسب التصنيف الكيميائي المذكور آنفا •

اغوال ـ امينية AMINO-ALCOOLS



البنيـة العامـة .

Ar : حلقة عطرية يمكن ان تحمل او لاتحمل وظائف هيدروكسيلية •

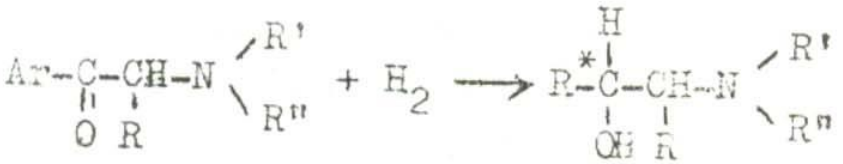
الاستحصـال :

تستحصل هذه المركبات اصطناعيا بطرق كيميائية عـديدة ، وسنقتصر على ذكر مراحل انطريقة العامة •

المـادة الاولية المستعملـة في الاستحصال هي مشتق عطري ـ سيتوني ـ هالوجيني بوضع الفا α -Halogéno-arylcétone حيث يعالج بمرحلتين :

١ ـ الانضمام مع النشادر أو مع مادة امينية فيتكون مشتق اميني ـ سيتوني •

٢ ـ هدرجة الوظيفة السيتونية : وهذا ما يقود الى مشتق غولي ـ اميني .



تتم الهدرجـة بوجـود وسيط (حفاز) Catalyseur كيميائي (بلاتين ـ بالاديوم) •

ان الفحم الذي يحمل الوظيفة الغولية الثانوية هو فحم غير متناظر ، والهدرجة تعطي في اغلب الاحيان المماكب المترازم (الزمير الزريم) Amino-alcools racémique ولاجل الحصول على احد المماكبين الضوئيين (ميمن أو ميسر) تجري عملية شطر Dédoublement المركب المترازم في مرحلة ثالثة هي :

شطر الغول الاميني المترازم :

يمكن الحصول على شطر المركب المترازم بتحضير ملح هذا المركب مع حمض الطرطير الميمن (+) فنحصل على مزيج من :

(+) طرطرات الغول الاميني الميسر — L

(+) طرطرات الغول الاميني الميمن — D

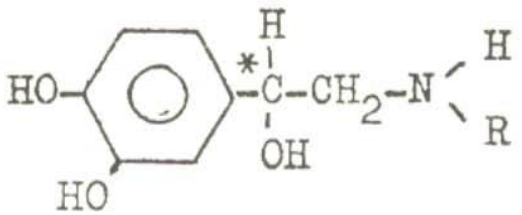
وهذان المركبان ليس لهما خواص انحلالية واحدة ، حيث يمكن فصلهما بالبلورة المجزأة .

يمكن تحويل المماكب الضوئي غير المستعمل طبيا الى المماكب المترازم بتسخينه مع احد الحموض المعدنية ومن ثم تجري عملية الشطر من جديد .

١ ـ مجموعة الادرينالين

أ ـ الكاتيكولامينات Cathecholamins

هي مركبات ثنائية الوظيفة الفينولية تكون فيها وظيفتا الهيدروكسيل (OH) في وضع اورتو Ortho بنسبة بعضهما بعضا ، اما الكاتيكولامين فهو من مشتقات البيروكاتشول Pyrocatéchol ويملك البنية العامة التالية :



(دي هيدروكسي ـ ٣ ، ٤ فينيل) ـ ١ الكيل امينو ـ ٢ ايتانول .

المركبـات الرئيسة

١ ـ نور ادرينالين Nor-adrénaline :

المركب الطبي هو المماكب الميسر الذي يعد الآن الوسيط الكيميائي الرئيسي للجملة العصبية الودية Ortho-sympathique

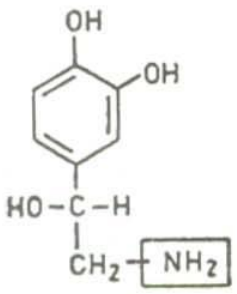
تستعمل الاحرف NOR لتمييزه عن الادرينالين وتعني عـدم وجود جـذر ميتيل علـى آزوت الوظيفـة الامينية أي : آزوت لا يحمل جـذرا Notrogen Ohen Radikal واختصارا NOR .

٢ ـ الادرينـالين Adrénaline **أو الايبينفرين** Epinéphrine :

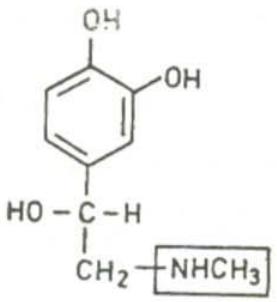
المركب الطبيعي naturel هو المماكب الميسر وهو المستعمل طبيا •

٣ ـ الايزوبرينالين Isoprénaline **أو ايزوبروبيل نورادرينالين :**

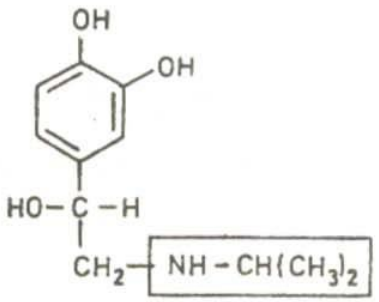
المركب الذي يستعمل في المعالجة هو المماكب المترازم •



ل-Noradrenalin



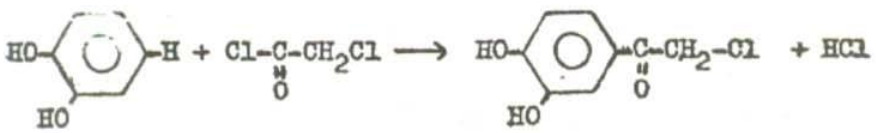
ل-Adrenalin



ل-Isopropylnoradrenalin

الاستحصـال :

يستحصل على المركبات السابقة اصطناعيا باتباع الطريقة العامة في استحصال الاغوال ـ الامينية ـ الفينولية • والمادة الاولية المستعملة هي كلورور اسيتيل بيروكاتشول الـذي يحضر بتأثير كلـورور حمض الخل وحيـد الكلور عـلى البيروكاتشول بوجود كلور التوتياء (تفاعل فريدل ـ كرافت) :



يعالج كلورور اسيتيل بيركاتشول مع النشادر ، أو مع الامينات فتتكون مشتقات أمينو ـ سيتونية ، وبهدرجة الوظيفة السيتونية نحصل على المركب المطلوب :

فمع النشادر نحصل على : النور ادرينالين •
مع ميتيل امين نحصل على : الادرينالين •
مع ايزو بروبيل امين نحصل على : الايزوبرينالين •

الصفات Caractères :

الفيزيائية Physiques :

الاسس : مساحيق مبلورة بيضاء ، عديمة الرائحة ، مرة الطعم ، قليلة الانحلال في الماء وفي الغول ، لا تنحل في أغلب المذيبات العضوية •

ان محاليل الادرينالين والنور ادرينالين في حمض كلور الماء ، أو حمض الكبريت تحرف النور المستقطب نحو الايسر •

الاملاح : طرطرات النورادرينالين الميسرة ، كلوريدرات أو كبريتات الايزوبرينالين هي الاكثر استعمالا • وهي مساحيق مبلورة بيضاء عديمة الرائحة ، مرة الطعم • تنحل في الماء ، قليلة الانحلال بالغول •

الكيميائية Chimiques :

يعطي الادرينالين ، النور ادرينالين والايزوبرينالين تفاعلات الوظائف والمجموعات الكيميائية الموجودة في بنيتها ، وهي عبارة عن اسس آزوتية ثنائية الوظيفة الفينولية •

١ ـ اسس آزوتية Bases azotées :

تتميز هذه المركبات بوجود وظيفة امينية واحدة فهي اسس وحيدة المعادل (المكافىء) Bases monovalentes .

تكون محاليلها المائية قلوية التفاعل ، تكوّن مع الحموض أملاحا منحلة ،

وتترسب ببعض كواشف أشباه القلويات (حمض الفوسفوتنغستي وحمض الفوسفو موليبدي) •

ب ـ ثنائية الوظيفة الفينولية Diphénols-ortho :

ان وجود وظيفتي الهيدروكسيل بوضع اورتو على الحقلة العطرية ، يفسر قابلية هذه المركبات للاكسدة السريعة كما تفسر الصفات والتفاعلات الخاصة التالية :

١ ـ الانحلال في المحاليل القلوية (تكوين الفينات Ar-ONa) •

٢ ـ قابليتها للاكسدة السريعة فهي تتخرب بسرعة حتى في الحالة الصلبة عند تعرضها للنور ، وبخاصة بوجود الرطوبة فتأخذ اللون الزهري ، ولهذا يجب حفظها بعيدا عن الهواء والنور والرطوبة بوضعها في حبابات مغلقة بالفراغ أو بوجود غاز خامل •

٣ ـ الخاصة الارجاعية Caractère réducteur :
ترجع نترات الفضة النشادرية وكلور الذهب بالبرودة وترجع سائل فهلنغ بالحرارة •

٤ ـ تفاعل فولبيان Vulpian :
تعطي محاليلها المائية المشبعة أو المحاليل الحمضية مع محلول فوق كلور الحديد لونا أخضر يتحول الى أحمر باضافة النشادر ، هذا التفاعل وصفي لنواة البيروكاتشول •

٥ ـ تفاعل دينيجس Deniges .
تعطي بوجود خلات الايتيل (٤٠٪) وقليل من محلول كلور الزئبق (١ر٠٪) لونا أحمر حساسا جدا يسمح بالمعايرة اللونية •

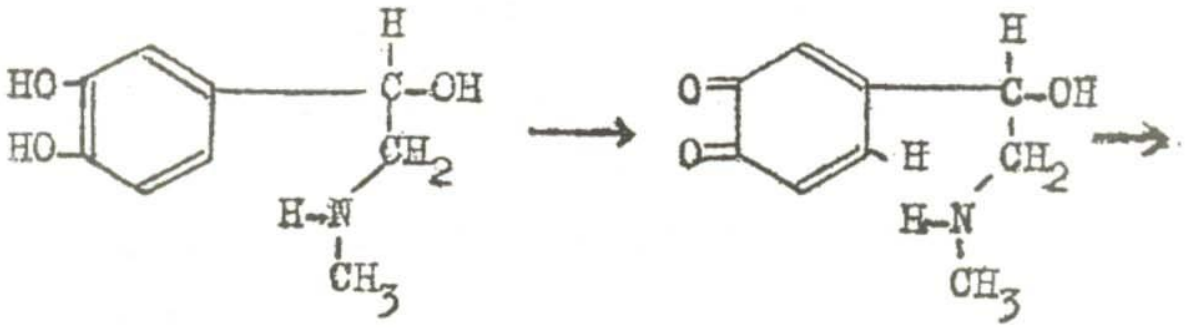
٦ ـ التفاعل مع اليود في محاليل مختلفة الـ PH :
تعطي محاليلها الموقاة في PH = 6.3 باضافة محلول اليود عشر النظامي

ثم باضافة زيادة من محلول تحت كبريتيت الصوديوم بعد خمس دقائق من الاضافة الاولى لونا أحمر بنفسجيا •

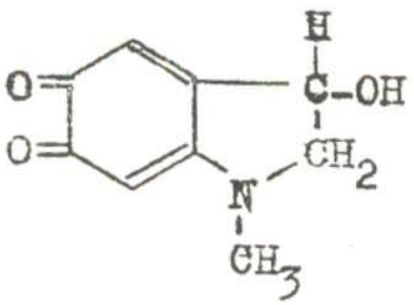
اما في المحاليل الموقاة في PH = 3.5 فيعطي الادرينالين والايزوبرينالين اللون الاحمر (النورادرينالين لا يعطي هذا التفاعل) •

٧ ـ تأثير المؤكسدات :

تتحول الكاتيكولامينات بتأثير المؤكسدات ، (هواء ، اكسيد الفضة) الى ادرينوكروم Adrénochrome ذي اللون الاحمر :



adrénaline



adrénochrome

المعايرة Dosage .

هي معايرة أساس ضعيف أو ملح أساس ضعيف وحيد المعادل في وسط لا مائي : تذاب كمية معينة من المركب حوالي (٣ر٠) غ موزونة بدقة في (٥٠)مل من حمض الخل الثلجي (يضاف محلول خلات الزئبق للملح كلوريدرات) وتعاير بحمض فوق الكلور عشر النظامي بوجود البنفسجية المبلورة •

التأثير الفيزيولوجي :

يعد الادرينالين نموذجا لمنبهات الودي Sympathomimétique فهو يؤثر في الخلية نفسها على نوعين من المستقبلات Récepteurs تدعى مستقبلات (α) و (β)

ان تنبيه المستقبلات (α) يؤدي الى تضيق الاوعية وبالتالي ارتفاع الضغط Hypertension الشرياني • وان تنبيه المستقبلات (β) يؤدي الى توسيع القصبات Bronches وزيادة عمل القلب وتوسيع الاوعية Vaso-dilatation .

ان التأثير المثبط للالياف العضلية الملساء في الامعاء الذي يؤدي الى بطء الحركات الحولية المعوية Péristaltisme هو نتيجة تداخل تأثيرات المستقبلات (α) و (β) •

ان استجابة المستقبلات (α) و (β) الى العمل ترتبط بالبنية الكيميائية لمشتقات الكاتيكولامين التي تؤثر عليها ، فبتأثير الادرينالين تستجيب المستقبلات (α) و (β) معا •

وبتأثير النور ادرينالين تستجيب المستقبلات (α) اما تأثير الايزوبرينالين فتستجيب به المستقبلات (β) •

ان هذه المواد الثلاث لا تختلف عن بعضها بعضا الا بوجود احد المتبادلات الالكيلية على آزوت الوظيفة الامينية ، ويبدو ان هذه المتبادلات تلعب دورا كبيرا في التأثير الفيزيولوجي • ويلاحظ من الناحية العملية أن :

- المشتقات غير المتبادلة أو المتبادلة بجذر ميتيل تكون ذات فعالية مضيقة للاوعية Vaso-constricteurs ورافعة للضغط الشرياني Hypertenseurs .
- المشتقات المتبادلة بجذر يحوي ثلاثة فحوم وما فوق تكون ذات تأثير موسع للاوعية Vaso-dilatateurs وخافضة للضغط الشرياني Hypotenseurs .

الاستعمال Emploi :

الادرينالين : يستعمل لاجل :

- تأثيره المضيق للاوعية : بالاستعمالات الخارجية مزيلا لاحتقان الانف بشكل مرهم أو حلالة هوائية أو رذاذ (١ر٠٪) • ويستعمل ايضا بالمشاركة مع بعض المخدرات الموضعية في سبيل اطالة زمن تأثير المخدر الموضعي •
- تأثيره الموسع للقصبات : حقنا تحت الجلد أو بشكل حلالة هوائية (١ر٠٪) في حالات الربو Asthme .

لم يعد يستعمل الادرينالين لاجل تأثيره على القلب • وكذلك فانه لا يعطى عن طريق الفم فهو بطيء الامتصاص ويتخرب بسرعة في الكبد •

النـــور ادرينـــالين :

ان تأثير النور ادرينالين المضيق للاوعية هو أكبر بـ (٥ر١ ــ ٢) مرة من تأثير الادرينالين • أما بالنسبة للتأثيرات الاخرى فهي بشكل عام اضعف بكثير مما عليه في الادرينالين • وعمليا فانه يستعمل لاجل تأثيره الرافع للضغط في حالات خاصة (صدمة نزف الدم • أو في العمليات الجراحية) • ان حقنه بالوريد يؤدي مباشرة الى ارتفاع الضغط الشرياني ولكن تأثيره سريع الزوال •

يعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ١) ملغ حقنا في الوريد مع المصل الفيزيولوجي أو تحت الجلد • لايعطى النورادرينالين مطلقا الى المخدرين بالكلوروفورم •

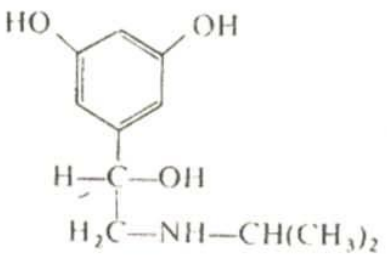
الايزوبرينالين :

يعد الايزوبرينالين احد أقوى المركبات الموسعة للقصبات ، وهو اقوى من الادرينالـــين •

يستعمل منبها للقلب بمقدار (١) ملغ حقنا مع المصل الفيزيولوجي ، وموسعا للقصبات في الربو بشكل أقراص توضع تحت اللسان أو بشكل حلالة هوائيـــة (محلول ١٪) •

ب ـ مشتقات ثنائية الوظيفة الفينولية الاصطناعية

اورسيبرينالين Orciprenaline
(Alupent)



التركيب :

(دي هيدروكسي ــ ٣ ، ٥ فينيل) ــ ١ ايزوبروبيل امينو ــ ٢ ايتانول •

لم يعد يستعمل الادرينالين لاجل تأثيره على القلب • وكذلك فانه لا يعطى عن طريق الفم فهو بطيء الامتصاص ويتخرب بسرعة في الكبد •

النـــور ادرينـــالين :

ان تأثير النور ادرينالين المضيق للاوعية هو أكبر بـ (٥ر١ ــ ٢) مرة من تأثير الادرينالين • أما بالنسبة للتأثيرات الاخرى فهي بشكل عام اضعف بكثير مما عليه في الادرينالين • وعمليا فانه يستعمل لاجل تأثيره الرافع للضغط في حالات خاصة (صدمة نزف الدم • أو في العمليات الجراحية) • ان حقنه بالوريد يؤدي مباشرة الى ارتفاع الضغط الشرياني ولكن تأثيره سريع الزوال •

يعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ١) ملغ حقنا في الوريد مع المصل الفيزيولوجي أو تحت الجلد • لايعطى النورادرينالين مطلقا الى المخدرين بالكلوروفورم •

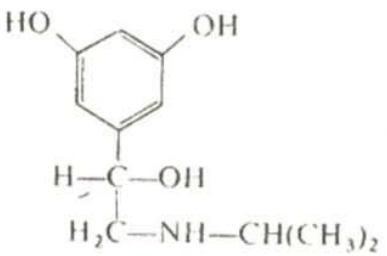
الايزوبرينالين :

يعد الايزوبرينالين احد أقوى المركبات الموسعة للقصبات ، وهو اقوى من الادرينالـــين •

يستعمل منبها للقلب بمقدار (١) ملغ حقنا مع المصل الفيزيولوجي ، وموسعا للقصبات في الربو بشكل أقراص توضع تحت اللسان أو بشكل حلالة هوائيـــة (محلول ١٪) •

ب ـ مشتقات ثنائية الوظيفة الفينولية الاصطناعية

اورسيبرينالين Orciprenaline
(Alupent)



التركيب :

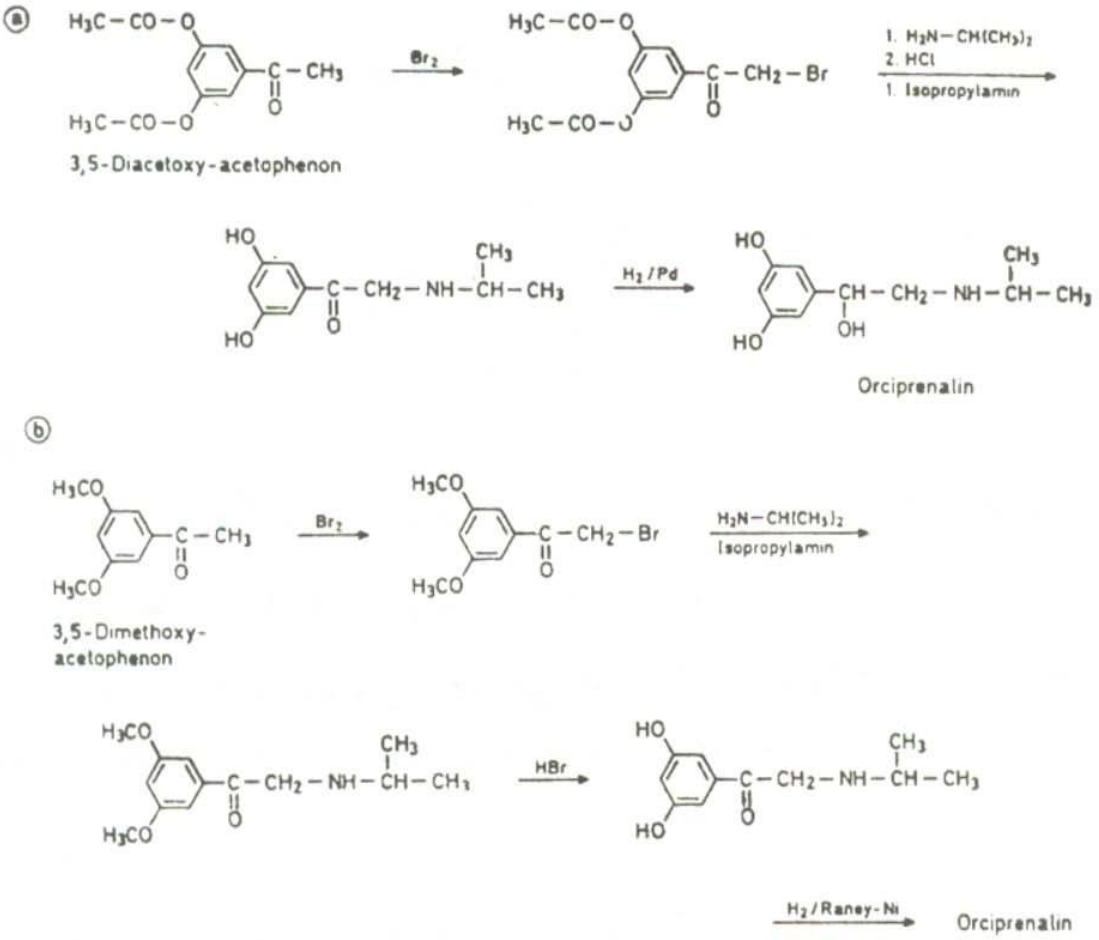
(دي هيدروكسي ــ ٣ ، ٥ فينيل) ــ ١ ايزوبروبيل امينو ــ ٢ ايتانول •

يحتوي هذا المركب على مجموعتي هيدروكسيل فينولية بوضع ٣ ، ٥ على الحلقة العطرية ، أما الجذر المتبادل على الآزوت طهو مماثل للجذر الموجود في بنية الايزوبرينالين • يستعمل بشكل ملح كبريتات الاورسيبرينالين المترازم (الرزيم)•

الاستحصال :

يستحصل الاورسيبرينالين حسب الطريقة العامة في استحصال الاغوال الامينية الفينولية • المادة الاولية المستعملة هي إما مركب دي استيوكسي ٣ـ٥ اسيتوفينون الطريقة (a) أو دي ميتوكسي ـ ٣ ، ٥ اسيتوفينون الطريقة (b) • حيث يعالج هذان المركبان مع البروم ، ثم مع المركب ايزوبروبيل أمين • ثم يتم تحرير مجموعتي الهيدروكسيل •

واخيرا تتم عملية الارجاع للمجموعة السيتونية :



الصفـات :

كبريتات الاورسيبرينالين مسحوق بلوري أبيض اللون ، عديم الرائحـة ، ذو طعم مر • يحتوي على (٦٪) من وزنه ماء وغول ميتيلي بلوري يشكل منهـا الماء نسبة (٢٪) • ينصهر بدرجة (٢٠٥)° • ينحل في الماء والغول ، لا ينحل في الكلوروفورم ولا في الايتر • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الاستعمـال :

الاورسيبرينالين مـن منبهات الجملة العصبية الوديـة المباشرة ، ويؤثر في مستقبلات (β_2) • يستعمل بشكل خاص موسعا للقصبات في الربو على شـكل حلالة هوائية بتركيز (٠٫٥٪) ، أو عن طريق الفم بمقدار (٢٠ ــ ٨٠) ملغراما في اليوم موزعا على عدة جرعات • وله محاذير استعمال السالبوتامول نفسها •

تيربوتالين Terbutaline

(Bricanyl)

Terbutaline Bricanyl

التركيب :

(دي هيدروكسي ــ ٣ ، ٥ فينيل ــ ١) بوتيل امينو ــ ٢ ايتانول •

ويستعمل بشكل ملح كبريتات التيربوتالين •

يحتوي هذا المركب على مجموعتي هيدروكسيل فينولية بوضع ٣ ، ٥ • أما الجذر المتبادل على الازوت فهو بوتيل(tert-Butyl) •

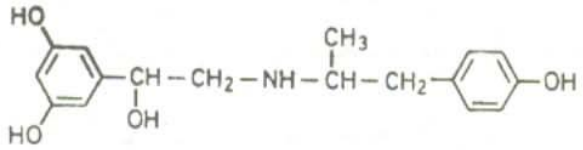
الاستعمـال :

التيربوتالين من منبهات الجملة الودية المباشرة ، يؤثر في مستقبلات (β_1) و (β_2)

يستعمل موسعا للقصبات في الربو ويعطى بمقدار (٥ ــ ١٥) ملغراما عن طريق الفم موزعة على عدة جرعات • يمكن ان يستعمل ايضا بشكل حلالة هوائية ؛ وله محاذير استعمال السالبوتامول نفسها •

فينوتيرول Fenoterol

(Berotec)



التركيب :

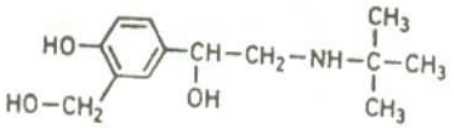
(دي هيدروكسي ــ ٣ ، ٥) فينيل ــ [(هيدروكسي ــ ٤ فينيل] ــ ٢ متيل ــ ١] ايتيل امينو ــ ٢ ايتانول • يستعمل بشكل ملح بروميدرات •

الاستعمال :

يتمتع الفينوتيرول بتأثير منبه للجملة الودية بشكل مباشر، يؤثر في مستقبلات (β) • يستعمل موسعا للقصبات في الربو بشكل حلالة هوائية • ويؤثر ايضا مثبطا لتقلص عضلات الرحم • وله محاذير استعمال السالبوتامول نفسها •

سالبوتامول Salbutamol (Albuterol)

(Ventoline)



التركيب :

[(هيدروكسي ــ ٤ هيدروكسي ميتيل ــ ٣) فينيل] ــ ١ بوتيل امينو ــ ٢ ايتانول • يستعمل بشكل ملح كبريتات •

لقد استبدلت في بنية هذا المركب مجموعة غولية أولية باحدى مجموعتي الهيدروكسيل الفينولية • أما الجذر المتبادل على الازوت فهو جذر بوتيل (tert-Butyl) غير نظامي •

الاستعمال :

السالبوتامول من منبهات الجملة العصبية الودية المباشرة • يؤثر بشكل خاص في مستقبلات (β_2) ، فهو موسع للقصبات وموسع للاوعية ومثبط لتقلص عضلات الرحم • وقد أدخل هذا المركب في أدوية منظمة الصحة العالمية •

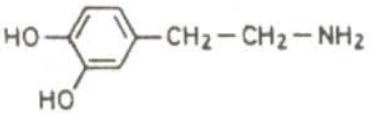
يستعمل في معالجة الربو بشكل حلالة هوائية بتركيز (١١٨٪) ، حيث يبقى تأثير كل جرعة استنشاق مدة (٥) ساعات •

يحظر استعمال هذا المركب عند مرضى الربو المصابين بالقصور القلبي التاجي ، أو باضطرابات في نبض القلب ، أو بارتفاع التوتر الشرياني الحاد ، أو عند مرضى السكري ، أو عند المصابين بفرط الدرق •

ومن محاذير استعمال هذا المركب انه يولد حالة من الادمان أو الاعتياد نظرا لسرعة تأثيره والراحة الفورية التي يولدها عند مرضى الربو •

يستعمل السالبوتامول ايضا في حالة خطر الاجهاض ويعطى بمقدار (٦ ــ ١٠) ملغ يوميا عن طريق الفم •

دوبامين Dopamine



التركيب :

(دي هيدروكسي ــ ٣ ، ٤ فينيل) ــ ٢ ايتيل امين • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

يمكن ادخال الدوبامين في زمرة ثنائيات المجموعة الهيدروكسيلية الفينولية

لقد استبدلت في بنية هذا المركب مجموعة غولية أولية باحدى مجموعتي الهيدروكسيل الفينولية • أما الجذر المتبادل على الازوت فهو جذر بوتيل (tert-Butyl) غير نظامي •

الاستعمال :

السالبوتامول من منبهات الجملة العصبية الودية المباشرة • يؤثر بشكل خاص في مستقبلات (β_2) ، فهو موسع للقصبات وموسع للاوعية ومثبط لتقلص عضلات الرحم • وقد أدخل هذا المركب في أدوية منظمة الصحة العالمية •

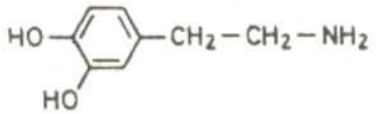
يستعمل في معالجة الربو بشكل حلالة هوائية بتركيز (١١٨٪) ، حيث يبقى تأثير كل جرعة استنشاق مدة (٥) ساعات •

يحظر استعمال هذا المركب عند مرضى الربو المصابين بالقصور القلبي التاجي ، أو باضطرابات في نبض القلب ، أو بارتفاع التوتر الشرياني الحاد ، أو عند مرضى السكري ، أو عند المصابين بفرط الدرق •

ومن محاذير استعمال هذا المركب انه يولد حالة من الادمان أو الاعتياد نظرا لسرعة تأثيره والراحة الفورية التي يولدها عند مرضى الربو •

يستعمل السالبوتامول ايضا في حالة خطر الاجهاض ويعطى بمقدار (٦ ــ ١٠) ملغ يوميا عن طريق الفم •

دوبامين Dopamine



التركيب :

(دي هيدروكسي ــ ٣ ، ٤ فينيل) ــ ٢ ايتيل امين • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

يمكن ادخال الدوبامين في زمرة ثنائيات المجموعة الهيدروكسيلية الفينولية

المنبهة للجملة العصبية الودية ، علما بأنه لا يحتوي على الوظيفة الهيدروكسيلية الغولية على الفحم الفا (a) ، وأنه لا يحمل أي جذر على الازوت حيث تكون الوظيفة الامنية حرة .

التاثير الفيزيولوجي والاستعمال :

يعد الدوبوتامين من مشتقات الدوبامين على الوظيفة الامينية ، حيث يحتوي حيث يؤثر بشكل مباشر في المستقبلات الادرينالية بيتا وفي المستقبلات الادرينالية الفا بشكل غير مباشر وذلك بصورة اضعف من النورادرينالين .

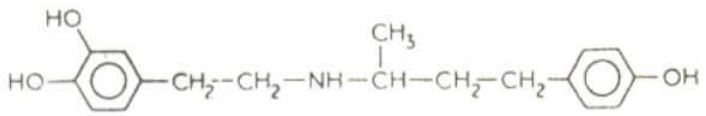
يشكل الدوبامين من وجهة نظر فيزيولوجية طليعة النورادرينالين في الاعصاب الودية حيث يتكون في الجسم من عملية نزع الكاربوكسيل للمركب : Levodopa .

يستعمل الدوبامين في حالات الصدمة من منشأ قلبي المترافقة مع توقف الادرار وفي حالة القصور القلبي ويعطى حقنا مع المصل الفيزيولوجي بمقدار (٢ ــ ٥) ميكروغرام لكل كلغ من وزن الجسم .

لا يعطى الدوبامين في حالة قصور الاوعية التاجية .

دوبوتامين Dobutamine

(Dobutrex)



البنية :

يعد الدوبوتامين من مشتقات الدوبامين على الوظيفة الامينية ، حيث يحتوي هذا المركب على جذر هيدروكسي فينيل ايزو بوتيل على ازوت الوظيفة الامنية .

الاستعمال :

يعد الدوبوتامين من منبهات الجملة العصبية الودية حيث يؤثر في المستقبلات (β_1) المتواجدة بشكل رئيس في القلب .

يستعمل في معالجة القصور القلبي • وفي عمليات جراحة القلب ويعطى حقنا مع المصل الفيزيولوجي بمقدار (٥ر٢ ــ ١٠) ميكروغرامات لكل كلغ من وزن الجسم •

لا يعطى الدوبوتامين في حالة اعتلال العضلة القلبيه الانسدادي •

جـ ــ مشتقات وحيدة الوظيفة الفينولية

لا نجد في بنية هذه المركبات الا وظيفة فينولية واحدة ، وهذا مما يؤدي الى ظهور خواص مختلفة عن خواص الكاتيكولامينات •

فمن الناحية الكيميائية تعد هذه المركبات ثابتة نسبيا ، لا تتأكسد بسهولة وينتج عن ذلك سهولة العمل بها وادخالها في كثير من الاشكال الصيدلانية واستعمالها بطريق الفم وعدم تخربها بالجسم وبالتالي زيادة مدة تأثيرها •

أما من الناحية الفيزيولوجية فان تأثيرها العام هو أقل شدة من تأثير الادرينالين ويختلف ذلك باختلاف موضع الوظيفة الفينولية على الحلقة العطرية بالنسبة الى السلسلة الجانبية ، فعندما تكون :

ــ OH في موضع اورتو : يكون التأثير على القلب وعلى الاوعية خفيفا بشكل ملحوظ •

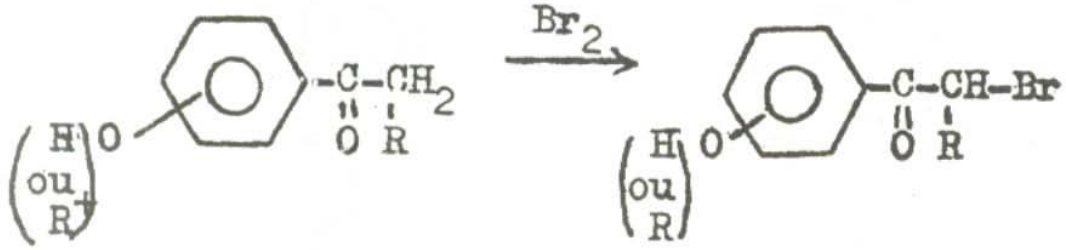
ــ OH في موضع ميتا : يكون التأثير على القلب خفيفا مع الاحتفاظ بالتأثيرات الاخرى •

ــ OH في موضع بارا : لا يؤدي ذلك الى اختلاف في التأثير العام •

الاستحصال :

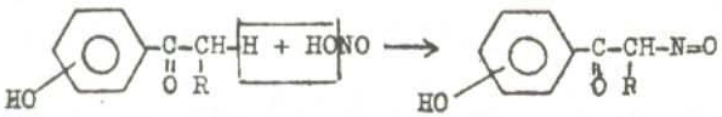
تستحصل المشتقات وحيدة الوظيفة الفينولية بالطريقة العامة لاستحصال الكاتيكولامينات • يتم ذلك بمعالجة مشتق الهيدروكسي فينيل سيتون مع البروم • لاجل امكانية ادخال ذرة البروم على السلسلة الجانبية وليس على الحلقة

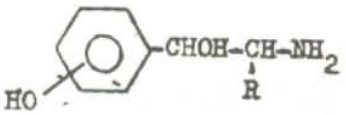
العطرية فيلجأ الى لجم الوظيفة الفينولية بشكل ايستر أو ايتير (اضعاف فعالية النواة الكيميائية) ويكون ذلك بشكل خاص بتحويل الوظيفة الفينولية الى وظيفة ايتيرية بنزيلية ($-O-CH_2-C_6H_5$) التي يمكن نزعها بسهولة في نهاية التفاعل بالهدرجة العادية •



ثم يعالج المشتق البرومي الناتج مع النشادر أو مع الامينات كما جاء في الطريقة العامة •

هناك طريقة اخرى لادخال الوظيفةالامينية على السلسلة الجانبية وبخاصة اذا كانت حرة ، وذلك بمعالجة المشتق هيدروكسي فينيل سيتون مباشرة مع حمض الآزوتي ، ثم ارجاع المشتق النتروزي الناتج بالهدرجة :





مركبات ـ ميتا ـ فينولية

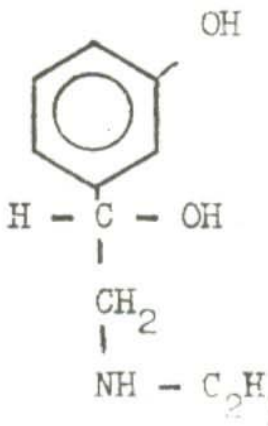
تكون الوظيفة الفينولية OH في هذه المركبات بوضع ميتا بالنسبة الى السلسلة الجانبية • ان اهم هذه المركبات هي :

١ ـ فينيل ايفرين Phenylephrine :

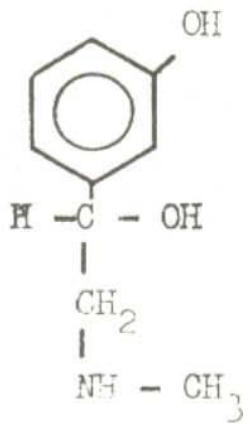
ويدعى ايضا نيو سينفرين Neosynéphrine : يستعمل المماكب الميسر بشكل كلوريدرات •

٢ ـ ايتيل ادريانول Ethyladrianol (Effortil) :

يستعمل المماكب المترازم بشكل كلوريدرات •



ايتيل ادريانول



فينيل ايفرين

الصفـات :

الاملاح هي مساحيق عديمة اللون ، تنحل في الماء ، تعطي تفاعلات الأسس الآزوتية وتفاعـلات الوظيفة الفينوليـة (الانحـلال في القلويات واعطاء اللون البنفسجي مع محلول فوق كلور الحديد) ولكنها لا ترجع محلول فهلنغ •

المعـايرة :

تعاير بمقياس البروم حيث تثبت الحلقة العطرية ثلاث ذرات من البروم ، اذ فهي تستهلك ٦ ذرات من البروم والمعادل هو $\frac{\text{الوزن الجزيئي}}{٦}$ •

الاستعمـال :

فينيل ايفريـن :

رافع الضغط ، مقو للقلب والاوعية Toniques cardiovasculaire ، موسع للقصبات ، مضيق للاوعية (استعمال موضعي)• يعطى بمقدار (٥٠) ملغ عن طريق الفم أو (١ ـ ٥) ملغ حقنا تحت الجلد ••

ايتيل ادريانول :

يستعمل بالاستعمالات السابقة نفسها ويعطى بمقدار (٢ ــ ١٠) ملغ •

مركبـات ـ بـارا ـ فينولية

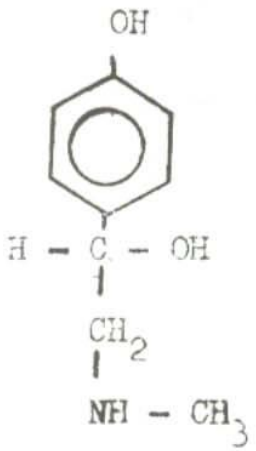
تكون الوظيفة الفينولية في موضـع بارا بالنسبة للسلسلة الجانبية ، امـا المركبات الرئيسية فهي :

١ ـ سامباتول Sympathol :

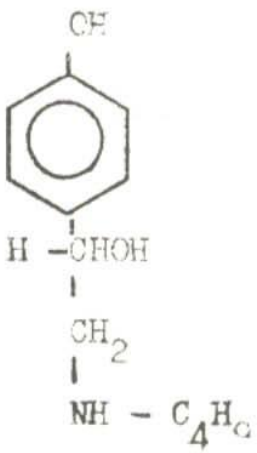
يدعى ايضا سينفرين Synéphrine (لم يعد يستعمل حاليا) •

٢ ـ بوتيل سامباتول (Vasculat) Butyl sympathol :

ترتبط وظيفته الامينية بجذر بوتيل (جذر ثقيل) ولهذا فيمتاز بفعالية كبيرة موسعة للاوعية المحيطية • يؤثر البوتيل سامباتول بشكل عام في المستقبلات بيتا كالايزوبرينالين • يعطى بمقدار (٥٠ ــ ٦٠) ملغ يوميا •



سامباتول



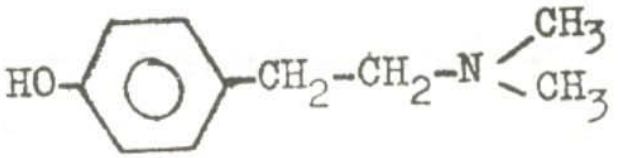
بوتيل سامباتول

٣ ـ الهوردينـين Hordénine :

يصنف الهوردينين مع هذه الزمرة من المركبات ، على الرغم من انه لا يحمل

وظيفة هيدروكسيلية غولية في السلسلة الجانبية • وهو مركب دستوري يستعمل بشكل كبريتات •

لم يعد يستعمل لأجل تأثيره المنبه للجملة الودية ، انما يستعمل بشكل عام لفعاليته المثبطة للحركة الحولية المعوية péristaltisme • يعطى بمقدار (٠ر٢٥ ــ ٠ر٥) غ عن طريق الفم •



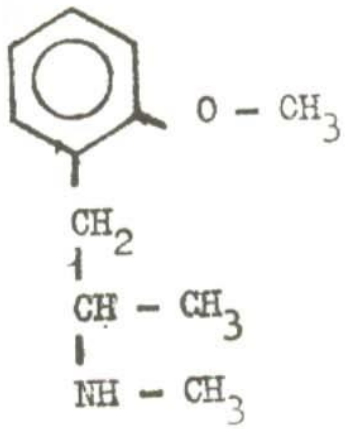
hordénine

مركبات اورتو ـ فينولية

تكون الوظيفة الفينولية ، الموجودة بوضع أورتو بالنسبة للسلسلة الجانبية، بشكل وظيفة ايتيرية وهذا مما يخفف تأثير المركب على القلب • اهم هذه المركبات هو :

الاورتوكسين Orthoxine :

يستعمل بشكل كلوريدرات لأجل تأثيره الموسع للقصبات ، ويعطى بمقدار (٥٠ ــ ٢٠٠) ملغ يوميا عن طريق الفم •

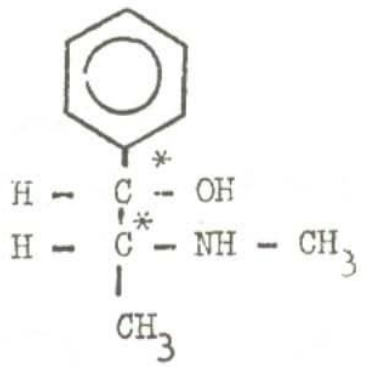


٢ ـ مجموعـة الايفدريـن

الايفدريـن Ephédrine

الايفدرين قلويد كان يستخرج مـن نبات الايفدرا Ephédra ، أما الآن فلقد اصبح يستحصل بالطرق الاصطناعية •

وهو عبارة عن غول اميني تختلف بنيته عن بنية الادرينالين بعدم وجود أية وظيفة هيدروكسيلية فينولية وبوجود جذر ميتيل على الفحم (β) ، أي انـه من مشتقات البروبانول (فينيل ـ ١ ميتيل امينو ـ ٢ بروبانول) •

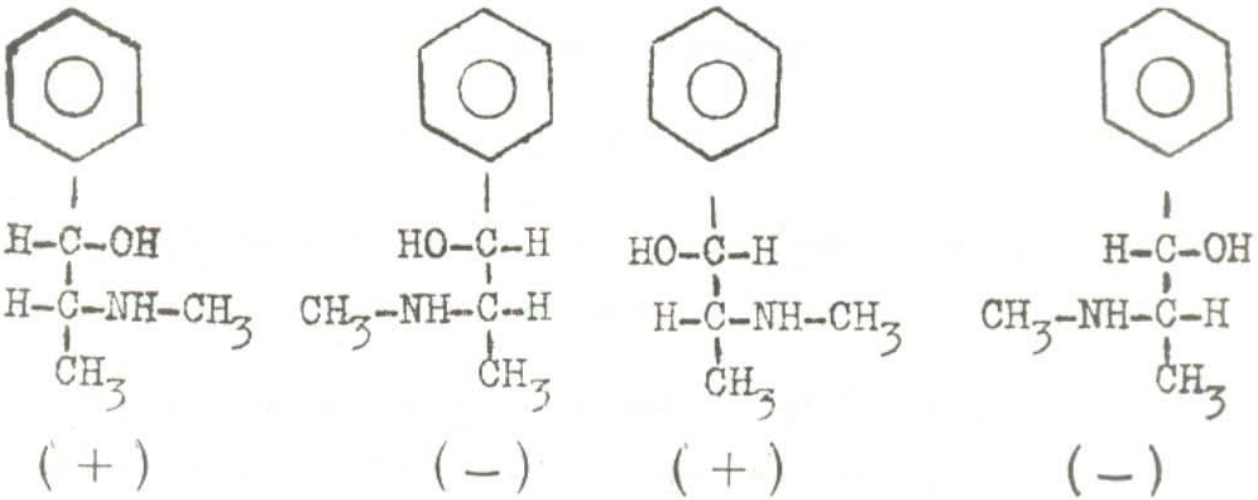


يحوي الايفدرين في بنية سلسلته الجانبية فحمين غير متناظرين Asymétriques اذن فله أربعة مماكبات ضوئية ومماكبان مترازمان • تقسم هـذت المماكبات الى سلسلتين كل منها تشتمل على ثلاثة مماكبات (+) ، (ـ) ، و (∓) وذلك بحسب التوضعات الفراغية Configuration للوظيفة الغوليـة بالنسبة الى مجموعة ميتيل امينـو :

١ ـ سلسلة الايفدرين : توافق التوضعات ايريترو Erythro ، أي أن الوظيفتين في الاتجـاه نفسه •

٢ ـ سلسلة الايفدرين الكاذب Pseudo-ephédrine : وتوافق التوضعات الفراغية تريو Thréo ، أي أن الوظيفتين في اتجاه مختلف •

الايفدرين المستعمل طبيا هو الايفدرين الطبيعي (ـ) الذي يتو ـ ـد الايفدرين الكاذب (+) الى جانبه في نبات الايفدرا •



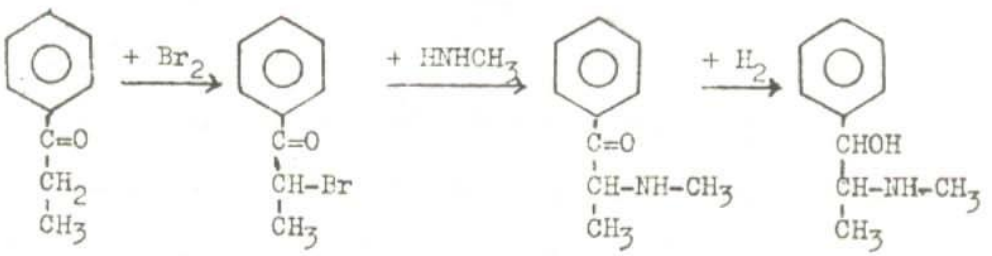
(+) (−) (+) (−)

الاستحصـــال :

يستحصل الايفدرين :

١ ــ بطريقة الاستخلاص من مسحوق الايفدرا •

٢ ــ بالاصطناع الكيميائي الكامل وذلك باستخدام طريقة Fourneau ابتـــداء من البربيوفينون كما يلي :



إن العملية الصعبة في هذا الاصطناع هي عملية هدرجـــة الكاربونيل التي تؤدي الى اعطاء مزيج الايفدرين والايفدرين الكاذب • يمكن اختيار بعض طرق الهدرجة التي يمكن أن تقود الى الايفدريـــن المترازم دون الايفدرين الكاذب ، وذلك باستعمال بعض الوسطاء الكيميائية (بلاتين أو نيكل) • تتم عملية شطر Dédoublement الايفدرين المترازم الى (+) و (ــ) بواسطة البلورة المجزأة للملح طرطرات (+) الايفدرين •

يمكن تحويل الايفدرين (±) الى الايفدرين (ــ) بتسخينه مـــع حمض كلور الماء وكذلك فان الايفدرين الكاذب يتحول الى الايفدريـــن بتسخينه مـــع حمض كلور الماء (٢٠٪) في انبوب مغلق •

٣ ــ طريقة نصف اصطناعية :

هناك طريقة اخرى يمكن بواسطتها الحصول مباشرة على الايفدرين (ــ) الطبي باستعمال المركب فينيل اسيتيل كاربينول الميسر (فينيل ــ ١ هيدروكسي ــ ١ بروبانون ــ ٢) كمادة أولية في الاصطناع حيث يستحصل عليه بطريقة تخمر Fermentation حيوية للغلوكوز بوجود الدهيد الجاوي •

ان هدرجة هذا المركب ، بوجود ميتيل امين ، تقود مباشرة الى الايفدرين الميسر (ــ) :

$$C_6H_5 - CHOH - CO - CH_3 \xrightarrow[\text{Réd.}]{NH_2 - CH_3} C_6H_5 - CHOH - \underset{\underset{NH-CH_3}{|}}{CH}-CH_3$$

الصفات Caractères :

الاساس : بلورات بيضاء ، أو كتل عديمة الشكل تنصهر بدرجة (٤٠)°،تنحل في الماء (خاصة شاذة بالنسبة للقلويدات) وفي الغول والايتير •

الايفدرين مركب ثابت يمكن تعقيمه بالحرارة •

الكلوريدرات : بلورات عديمة اللون ، طعمها مر ، تنحل في الماء والغول ، محلولها المائي معتدل التفاعل ، يتحرر منها الاساس بشكل قطرات زيتية عند اضافة الصود او الفحمات القلوية الى محاليلها المائية •

الذاتية Identité :

١ ــ يتأكسد محلول الايفدرين باضافة محلول فري سيانور البوتاسيوم أو محلول البرمنغنات بالحرارة في حمام مائي ويعطى البنزالدهيد ذا الرائحة المميزة •

٢ ــ يعطى محلول الايفدرين مع محلول كبريتات النحاس لونا أزرق وعند اضافة الغول الاميلي تتلون طبقة الغول باللون الاحمر البنفسجي • لا يعطى الادرينالين هذه التفاعلات •

المعايرة Dosage :

هي معايرة أساس ضعيف أو كلوريدرات أساس ضعيف وحيد المعادل •

تجرى المعايرة في وسط لا مـائي : تـذاب الاخيذة (٣ر٠) غ في حمض الخل الثلجي (يضاف محلول خلات الزئبق عند معايرة الكلوريدرات) وتعاير بحمض فوق الكلور عشر النظامي بوجود البنفسجية المبلورة •

التأثير الفيزيولوجي :

يعد الايفدرين من منبهات العصب الودي غير الكاملة ، أي أنـه لا يملك كل فعاليات الادرينالـين الفيزيولوجية ، فتأثيره على اوعيـة القلب أخف مـن تأثير الادرينالين • يستعمل لاجـل فعـاليته الموسعة للقصبات والموسعـة للحدقـة Mydriatique .

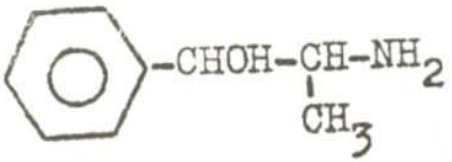
يختلف عن الادرينالين بأنه ينبه الجملة العصبية المركزية (S.N.C.) وبشكل خاص فانه ينبه مركز التنفس •

الاستعمـال Emploi .

- في وقاية نوبات الربو Asthme ومعالجتها •
- منعش للقلب ولمركز التنفس Analéptique Cardio-respiratoire .

يستعمل بالمشاركة مع مثبطات الجملة العصبية المركزيـة كالاورفين للمحافظة على تنفس جيد • يعطى بمقدار (٥٠) ملغ يوميا بطريق الفم ، ويمكن ان يعطى حتى مقدار (١٥٠) ملغ في حالات خاصة •
يستعمل ايضا بشكل قطرة عينية (١٪) •

نور ايفدريـن Nor-ephédrine



هو فينيل ــ ١ امينو ــ ٢ بروبانـول • يستعمل بشكل ملـح كبريتات •
يتمتع النور ايفدرين بتأثير وسطي بين تأثير الادرينالين والايفدرين •
يعطى بمقدار (٢٥ ــ ٥٠) ملغ/يوم •

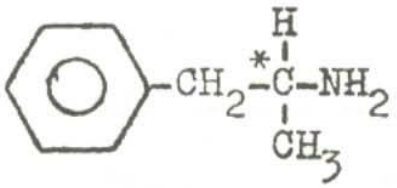
الامينـــات Amines

مجموعة الامفيتامين

تشمل هذه المجموعة مركبات لا تحمل ايـــة وظيفة غولية أو فينولية فهي اذن من زمرة الامينات ، ومن وجهة نظر كيميائيـــة فان بنيتها العامـــة تقترب من بنية الايفدرين • تشتق مركبات هذه المجموعة من بنية فينيل ــ ١ امينو ــ ٢ بروبان (الامفيتامـــين) •

تعد افراد هذه المجموعة من منبهات الودي ولكن تأثيرها الفيزيولوجي أخف بكثير من تأثير الاغوال الامينية العطرية السابقة • وبالمقابل فانها تمتاز بفعالية منبهة قوية للجملة العصبية المركزيـــة (S. N. C) التي يبديهـــا الايفدرين بصورة غير كاملـــة •

الامفيتامين Amphétamine



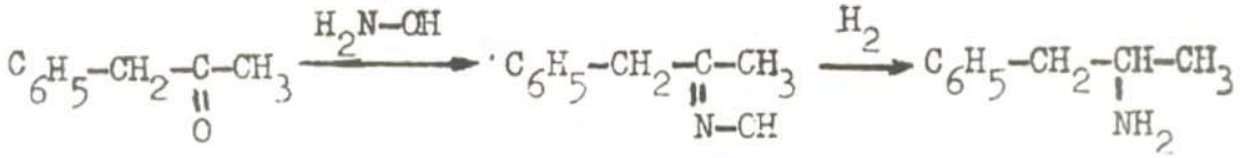
يحتوي الامفيتامين في بنيته على فحم غير متناظر ، فيوجـــد لـــه مماكبان ضوئيان والمركبات الدستورية هي :

ــ كبريتات الامفيتامين المترازم وتدعى بنزيدرين Benzédrine أو Orthidrine

ــ كبريتات الامفيتامين الميمن وتـــدعى ديكسا مفيتامين Dexamphétamine (Maxiton)

الاستحصـــال :

تعتمد الطريقة الاكثر استعمالا في استحصال الامفيتامين على معالجة بنزيل ميتيل سيتون مع الهيدروكسيل امين ومن ثم ارجاع الاوكسيم الناتج :



تتم عملية شطر المركب المترازم بالبلورة المجزأة لملح طرطرات (+) الامفيتامين •

الصفات Caractères :

الامفيتامين : سائل عديم اللون ذو رائحة امينية ، وطعم محرق ، يتبخر ببطء بالدرجة العادية من الحرارة • قليل الانحلال في الماء وينحل في الغول والايتير •

كبريتات الامفيتامين : بلورات بيضاء عديمة الرائحة ، طعمها مر خفيف تترك على اللسان احساسا بالخدر ، تنحل في الماء والغول ، لا تنحل في الايتير ، تتميز كبريتات الامفيتامين المترازم عن الميمن بقدرة حرف النور المستقطب •

الذاتية Identité :

- اذا اضيف الصود الى المحلول المائي للكبريتات فان الاساس يتحرر ويطفو على سطح الانبوب •
- تعطي المحاليل المائية راسبا أبيض مع حمض المر •
- تعطي المحاليل المائية مع كلورور البنزوئيل بوجود الصود راسبا أبيض تختلف درجة انصهاره بين المماكب المترازم والمماكب الميمن •

المعايرة Dosage :

ان كبريتات الامفيتامين هي ملح لحمض قوي وأساس ضعيف • لهذا يمكن معايرة حمض الكبريت الموجود فيها مباشرة بالصود :

يذاب حوالي (٠ر٢) من الديكسامفيتامين في مزيج مؤلف من (١٠) مل ماء و (١٠) مل غول درجة ٩٥ وتعاير بمحلول الصود الغولي عشر النظامي بوجود (٥) قطرات من محلول اورتوكرايز فتالئين حتى يتحول اللون الى ازرق بنفسجي•

يجرى الحساب باعتبار المعادل (المكافىء) من كبريتات الامفيتامين هو ($\frac{1}{2}$) الوزن الجزيئي •

التأثير الفيزيولوجي :

يتمتع الامفيتامين بفعالية منبهة للجملة العصبية الودية كما هي الحال بالنسبة للايفدرين وبفعالية منبهة قوية للجملة العصبية المركزية • تختلف نسبة هاتين الفعاليتين من المماكب الميسر عنها في المماكب الميمن ، فالميمن (+) يؤثر كمنبه نفسي أكثر منه كمنبه للعصب الودي والميسر (ـ) هو بعكس ذلك •

الاستعمال :

يستعمل الامفيتامين بسبب تأثيره :

ـ المنبه للعصب الودي في حالة هبوط الضغط الشرياني •

ـ المنبه للجملة العصبية المركزية وهنا يمكن أن تكون الغاية من استعمال الامفيتامين :

١ ـ مقويا نفسيا Psychotonique : يزيد قابلية الانسان النفسية على بذل الجهد العضلي ، ويخفف الشعور بالتعب أو الحاجة الى النوم • يعطى بطريق الفم بمقدار (٥) ملغ. ويمكن اعطاؤه بطريق الحقن بالعضلات أو بالوريد حتى (١٠٠) ملغ في حالة التسمم بالباربتوريات (عند حدوث الغيبوبة) • لهذا اطلق عليه وعلى مشتقاته التي لها التأثير نفسه بـ « امينات التنبيه » Amines de réveil .

٢ ـ مولدا للقهم Anoréxigène : يثبط الامفيتامين مركز الاحساس بالجوع ، فهو مفقد للشهية حيث يستعمل في معالجة السمنة Obésité لاجل المساعدة على تحمل نظام الحمية •

ينتج عن استعمال الامفيتامين بمقادير كبيرة اعراض مرضية قد تكون خطرة (ثرثرة في الكلام Loquacté ، الشعور بالمرح ثم الاضطراب agitation والارق insomnie وكذلك يسبب تضيقا في الاوعية المحيطية وارتفاعا في الضغط الشرياني) •

اما استعمال الامفيتامين مدة طويلة فسيبب التسمم بالادمان Toxicomanie مع حدوث اضطرابات نفسية (هذيان وهلوسة délirehalucinatoire) .

أمينات التنبيه ومولدات القهم

Amines du réveil et anorexigènes

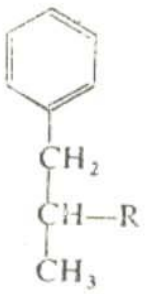
علاقة البنية ـ التأثير :

نظرا للقرابة البنيوية بين هـذه المركبات ومشتقات بيتا فينيل ايتيل امين أو الفينيل الكيل أمين غير الحاوية على أية مجموعة فينولية الوارد ذكرها فيما تقدم والمنبهة للجملة العصبية الودية فاننا ندرج هنا نوعين من الادوية التي تتميز بتأثير دوائي واستعمال خاصين :

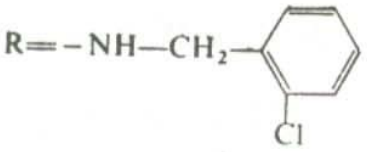
- أمينات التنبيه ومركبات منبهة للجملة العصبية المركزية •
- مولدات القهم Anorexigène أو مفقدات الشهية •

وقد يحـدث احيانا ان تتواجـد هاتان الخاصتان في المـركب نفسه مثل الامفيتامين • ومع ذلك فقد أمكن حاليا الحصول على مركبات يتغلب فيها التأثير المولد للقهم ، على باقي التأثيرات المنبهة للجملـة العصبية المركزيـة الاخرى مثل التأثير على القلب الذي يشكل عائقا في الاستعمال الدوائي • وبسبب التداخل أو عدم الفصل في الوقت الحاضر بين التأثيرات المنبهة المركزية والتأثير المفقد للشهيه لهذه المركبات فقد جرت العـادة ان تدرس المركبات الامينية المنبهة مـع مفقدات الشهية في فقرة واحدة • نذكر فيما يلي باختصار ، التغيرات البنيوية التي تمت على بنية الامفيتامين من اجل اصطفاء التأثير الدوائي المفقد للشهية :

آ ـ ادخال متبادلات على الازوت : وقد تم ذلك على المركبات التالية :

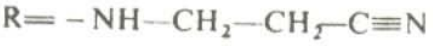


امفيتامين	Amphétamine	$R = -NH_2$
ايتيل امفيتامين	Adiparthrol	$R = -NH-C_2H_5$
بنز فيتامين	Inapétyl Benzphétamine	$R = -N(CH_3)(CH_2-C_6H_5)$
فورفينوريكس	Frugalan Furfénorex	$R = -N(CH_3)(CH_2-C_4H_3O)$



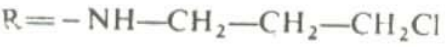
Clobenzorex
Dinintel

كلوبنزوريكس



Fenproporex
Perphoxène

فينبروبوريكس

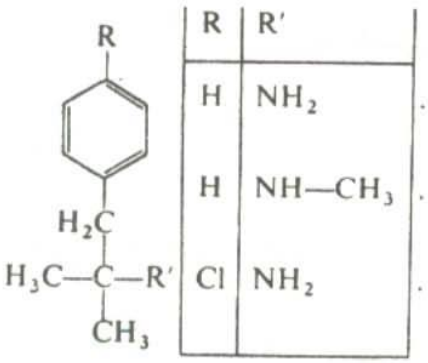


Méfénorex
Pondinil

ميفنوريكس

ب ـ ادخال متبادلات على الفحم بيتا :

وقد تم ذلك في المركبات التالية :



R	R′	
H	NH_2	.....Phentermine Linyl
H	$NH-CH_3$	.....Méphentermine Wyamine
Cl	NH_2	.....Chlorphentermine Lucofène

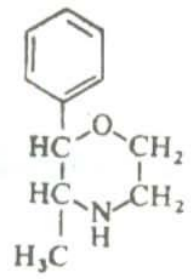
فينترمين

مفينترمين

كلور فينترمين

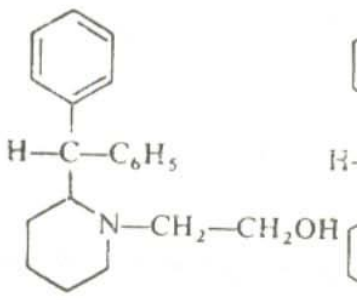
جـ ـ ادخال الازوت في حلقة غير متجانسة :

وقد تم ذلك في المركبات التالية :



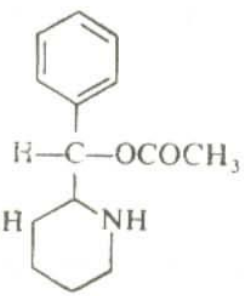
Préludine
Phenmétrazine

فينميترازين



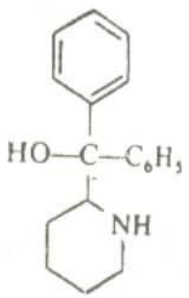
Cléofil
. Diphéméthoxidine

دي فيميتوكسيدين



Lidépran
Lévophacétopérane

ليفوفاسيتوبيران

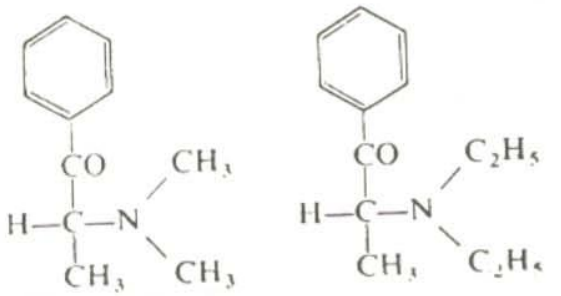


Mératran
Pipradol

ميراتران

د ـ ادخال مجموعة كاربونيل على الفحم الفا :

وقد تم ذلك في المركبتين التاليتين :



Métamfépramone
Effilone

Amfépramone
Derfon-Tenuate
Dospan-Préfamone

ميتامفيبرامون **دي ايتيل بروبيون**

الاستعمـال :

بنزفيتامين Benzphetamine (Inapetyl) (Didrex) :

يحتوي هذا المركب على مجموعتي ميتيل وبنزيل متبادلتين على الازوت في بنية الامفيتامين • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات للمماكب الميمن •

يعد البنزفيتامين من منبهات الودي المستعملة في معالجـة السمنة Obésité يعطى بمقدار (٢٥ ــ ١٠٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم •

يسبب استعماله ارتفاعا في التوتر الشرياني وحالة من التنبيه الام •

فورفينوريكس Furfénorex (Frugalan)

يحتوي هذا المركب على مجموعتي ميتيل وميتيل فوريل متبادلتين على آزوت المجموعة الامينية • يستعمل بشكل ملح سيكلامات (Cyclohexylsulfamate) .

الفور فينوريكس من منبهات الودي المستعملة في معالجة السمنة ، ويعطى بمقدار (٤٠ ــ ٨٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم •

فينترمين Phentermine (Linyl) (Adipex)

هو من مجموعة المركبات المتبادلة على الفحم بيتا بجذر ميتل • يستعمل بشكله الاساس أو بشكل ملح كلوريدرات •

يعطى في معالجة السمنة بمقدار (١٠ ــ ٣٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم•

كلورفينترمين Chlorphentermine (lucofene)

هو من مجموعة المركبات المتبادلة على الفحم بيتا بجذر ميتيل كما هو الحال في المركب السابق ، انما يحتوي على ذرة كلور متبادلة على الحلقة العطرية في موضع بارا بالنسبة للسلسلة الجانبية • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

يستعمل في معالجة السمنة ويعطى بمقدار (٦٥) ملغ بعد وجبة الافطار صباحا •

يعد هذا المركب أقل سمية من المركب السابق (فينترمين) وذلك لان تأثيره في الجملة العصبية المركزية ضعيف •

فينميترازين Phenmetrazine (Preludine)

هو من مجموعة المركبات التي أدخلت فيها ذرة الازوت في حلقة غير متجانسة يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

يعد الفينميترازين من منبهات الودي التي تتميز بتأثير منبه للجملة العصبية المركزية أضعف من تأثير الامفيتامين •

يستعمل في معالجة السمنة ويعطى تمقدار (٢٥ ــ ٧٥) ملغ في اليوم عن طريق الفم • أما تأثيراته الجانبية فهي مشابهة لتلك التي يسببها الامفيتامين (ارتفاع في التوتر الشرياني وتنبيه الجملة العصبية المركزية) انما بصورة اخف •

يجب استعماله بحذر عند مرضى السكري

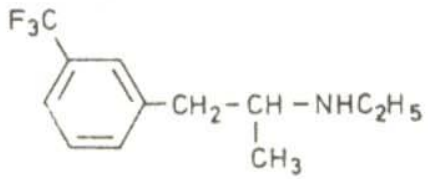
دي ايتيل بروبيون Diethylpropion أو الامفيبرامون Amfepramon

(Derfon) (Apisat) (Tenuat)

يتميز هذا المركب بوجود مجموعة سيتونية على الفحم الفا وتكون فيه ذرة الآزوت متبادلة بجذري ايتيل يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

يستعمل في معالجة السمنة بمقدار (٢٥ ــ ٧٥) ملغ في اليوم موزعة على ثلاث جرعات تؤخذ كل منها قبل الطعام بساعة واحدة •

فينفلورامين Fencflramine (Ponderal) (Ponderax)



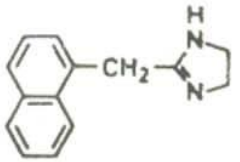
Fenfluramin (Ponderax)®

يعد الفينفلورامين من منبهات الجملة العصبية الودية المستعملة في معالجة السمنة ويتميز بعدم تأثيره على الجملة العصبية المركزية بالمقدار العلاجي المستعمل• يعطى في بداية العلاج تمقدار خفيف نسبيا (٢٠) ملغ على مرتين يوميا في الاسبوع الاول ثم يزداد المقدار بالتدريج حتى (٦٠ ــ ٨٠) ملغ في اليوم • يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية مثل الغثيان ، الاسهال ، ألم الرأس ، الدوار ••• وبعض الاندفاعات الجلدية •

يجب استعماله بحذر لدى السكريين •

مركبات مختلفة البنية منبهة للجملة العصبية الودية

نافـازولين Naphazoline



التركيب :

(نافتيـل ميتيل ـ ١) ـ ٢ ايميدازولـين ـ ٢ ، يستعمل بشكل ملـح كلوريدرات أو بروميدرات •

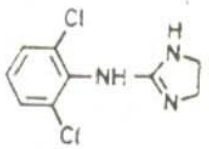
الاستعمـال :

النافازولين من منبهات الجملـة العصبية الوديـة حيث يؤثر في المستقبلات الادرينالية الفا • وهو مضيق للاوعية بتأثير أسرع واطول مدة من الادرينالين •

يستعمل بشكل حلالـة أو قطرة أنفية في حالـة الرشح والزكـام مضادا للاحتقـان •

كلونيديـن Clonidine

(Catpressan) (Catapres)



التركيب :

(دي كلورو ـ ٢ ، ٦ فينيل) امينو ـ ٢ ايميدازولين ـ ٢ • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

التأثير الفيزيولوجي :

الكلونيدين من منبهات الجملة العصبية الودية ، حيث يؤثر في المستقبلات الادرينالية الفا (α_2) المركزية وهو من مشابهات النافازولين • يتميز الكلونيدين

أيضا بتأثيره قصير المدة في المستقبلات (α) المحيطية مما يؤدي الى ارتفاع التوتر الشرياني بشكل مؤقت وقصير المدة ، ثم يسيطر على المستقبلات (α_2) المركزية فينظم افراز النورادرينالين ، وهذا مما يؤدي الى ابطاء ضربات القلب وانقاص التنبيه الودي ، وانقاص صبيب débit الدم الى الدماغ والكلية والقلب وبالتالي يؤدي الى انخفض التوتر الشرياني ونتيجة لهذا التأثير يعد الكلونيدين من خافضات التوتر الشرياني .

يقوم الكلونيدين ايضا بانقاص افرازات اللعاب والمعدة والتعرق وينقص الادرار ويحرض على النوم والركود .

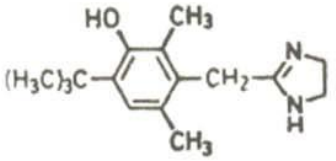
الاستعمال :

يستعمل الكلونيدين خافضا للتوتر الشرياني ويعطى بمقدار (١٥ر٠ ــ ١) ملغ في اليوم عن طريق الفم . ويمكن ان يعطى عن طريق الحقن الوريدي بمقدار (١٠٠ ــ ٣٠٠) ميكروغرام . يستعمل بالمشاركة مع المدرات بغية زيادة التأثير الخافض للضغط الشرياني .

يسبب استعمال الكلونيدين اعراضا ثانوية كالنعاس وجفاف الفم . ولايعطى في حالات الاكتئاب النفسية .

اوكسي ميتازولين Oxymetazoline

(Nasivin) Iliadin)



التركيب :

(بوتيل ــ ٤ هيدروكسي ــ ٣ دي ميتيل ــ ٢ ، ٦ بنزيل) ــ ٢ ايمدازولين .

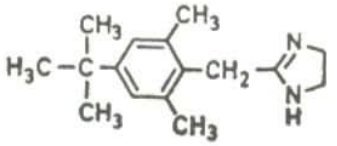
يستعمل بشكل ملح كلوريدرات .

الاستعمال :

يستعمل الاوكسي ميتازولين بشكل محلول بتركيز (٠٥ر٠٪) مضيقا للاوعية في معالجة الاحقان الانفي حيث يستمر التأثير عدة ساعات .

كسيلوميتازولين Xylometazoline

(Otrivine)



التركيب :

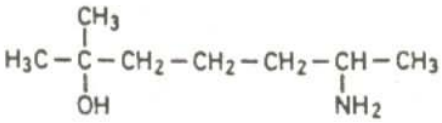
(بوتيـــل ــ ٤ دي ميتيل ــ ٢ ، ٦ بنزيـــل) ــ ٢ ايميدازولين • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الاستعمـــال :

الكسيوميتازولين من منبهات الجملة العصبية الودية المؤثرة في المستقبلات الفا • يستعمل من أجل تأثيره المضيق للاوعية بشكل قطرة أنفية بتركيز (١ر٠٪) في معالجة الاحتقان الانفي •

هيبتامينول Heptaminol

(Hept - A - Myl)



التركيب :

امينو ــ ٦ ميتيل ــ ٢ هيبتانول ــ ٢ • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الاستعمـــال :

الهيبتامينول مـــن منبهات الجملة العصبية الوديـــة • يستعمل منبها للقلب وموسعا للاوعية في حالـــة الصدمة القلبية ويعطى حقنا مـــع المصل الفيزيولوجي بمقدار (١٠ ــ ٤٥) ملغ ــ٠ ويعطى عن طريق الفم بمقدار (٢ر٠ ــ ٤ر٠) غ في اليوم بشكل مضغوطات •