المنبهـــات

أولاً – منبهات قشرة المخ Cortex Stimulants

وتتضمن:

- **قلويدات الكزانثين** Xanthine Alkaloids: مثل

الكـافيين Caffeine، ثيـوبرومين Theobromine، ثيـوفيلين Theophylline ومشتقه الأمينوفيلين Aminophylline.

- **الكوكايين** Cocaine: من المخدرات الموضعية.
- الأتروبين Atropine : من حالات نظير الودي.
- **أمفيتامين** Amphetamine: من مقلدات الودي الصنعية المحدثة للإدمان.
- **مثيل فينيدات** Methylphenidate (ريتالينRitalin)

قلويدات الكزانتين Xanthine Alkaloids

١- **الكافيين** Caffeine: وهو قلويد طبيعي يستخرج من بذور القهوة العربية، ويسـمى ١,٣,٧ تـري مثيـل كـزانتين١,٣,٧ Tri methyl xanthine.

٢- **الثيـوفيللين** Theophyline: وهـو قلويـد طبيعـي يسـتخرج مـن أوراق الشـاي،، ويسـمى ١,٣ دي مثيـل كـزانتين١,٣ Di methyl xanthine.

٣- **الثيـوبرومين** Theobromine: وهـو قلويـد طبيعـي يسـتخرج مـن بـذور

الكاكاو Theobroma cacoa، ويسمى ٣ , ٧ دي مثيل كزانتين ٣ , ٧ Dimethylxanthine.

٤- الأمينوفيللين Aminophylline: وهو مشتق من الثيوفيللين بإضافة إثيلين ديامين H2N-CH2-CH2-NH2 لذلك يدعى Theophylline Ethylene Di amine.

٥- وهناك مشتق آخر هو البنتوكسي فيللين Pentoxy phylline المعروف Trental لكنه لا يملك تأثيراً عصبياً.

الحركة الدوائية:

تمتص قلويدات الكزانتين بصعوبة من الجهاز الهضمي خاصة في وسط المعدة، وذلك لأن لها تفاعلاً قلوياً ضعيف جدا، وللتغلب على صعوبة انحلالها في الماء تحضر قلويدات الكزانتين بشكل أملاح صوديوم:

١- الكافيين (صوديوم سيترات الكافيين وصوديوم بنزوات الكافيين).

٢- الثيوفيللين (أنهيدراز ثيوفيللين أسيتات وجليسينات الصوديوم ثيوفيللين وثيوفيللين كالسيوم أسيتات).

٣- الثيوبرومين (ثيوبرومين كالسيوم ساليسيلات).

وبذلك تصبح هذه القلويدات قابلة للامتصاص فتتوزع وتنتشر في أنسجة الجسم.

وتبلغ نسبة ارتباط هذه المركبات مع بروتينات البلازما ٥٠-٦٥٪ (ثيوفيللين ٥٠٪) وحجم التوزع الدوائي ٤ , ٠-٦ , ٠ لتر/ كجم من وزن الجسم.

الأيض: تتعرض قلويدات الكزانتين للأيض بأحد طريقين:

١- الأكسدة.

٢- إزالة جذر المثيل.

آلية التأثير:

١- تثبيط نشاط فوسفو دي إستراز PDE فيؤدي إلى زيادة الناقل الكيميائي cAMP المسؤول عن إحداث كافة التأثيرات الدوائية لقلويدات الكزانتين، حيث يقوم بتنبيه مستقبلات الجهاز الودي خاصة مستقبلات□.

٢- توجد آلية تأثير أخرى وذلك في مستوى الوصل العصبي العضلي: حيث تقوم مركبات الكزانتين بتحرير شوارد الكالسيوم، فقد تبين أن قلويدات الكزانتين (خاصة الكافيين) تزيد تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية Ca^{++}_{I} التي بدورها تعمل على زوال الإستقطاب وتقلص العضلات المخططة.

٣- كما أن زيادة تركيز شوارد الكالسيوم في مستوى الوصل العصبي العضلي تؤدي إلى ارتباطه مع البروتين النوعي له وهو **الكالموديولين** وتشكيل كالسيوم – كالموديولين الدي ينشط أنزيم MLCK الذي يقوم بتنشيط البروتينات المقلصة وارتباط الأكتين والميوزين وبالتالي حدوث التقلص العضلي.

التأثيرات الدوائية لقلويدات الكزانتين:

١- على مستوى الجملة العصبية المركزية:

تنبه قشرة المخ وتزيد النشاط الحركي والفكري وتقلل درجة الشعور بالتعب ، ويكون قوة تسلسل هذا التأثير كما يلي:

كافيين > ثيوفيللين > أمينوفيللين > ثيوبرومين

والكافيين بالجرعة العالية (١٥٠-٢٥٠ ملجم) له تأثيراً منبهاً للبصلة السيسائية،وبالتالي فهو ينبه مركز التنفس كما أن له تأثيراً منبهاً للنخاع الشوكي بالجرعات الأعلى وبالتالي تزداد المنعكسات الشوكية.

٢- **على مستوى الجهاز القلبي الوعائي:**

١- **على مستوى القلب**: ينبه الكافيين عضلة القلب مباشرة ويزيد قوة التقلص وقوة ضربات القلب وسرعته، أما التسلسل في التأثير فهو

٢- ثيوفيللين > كافيين > ثيوبرومين > امينوفيللين

كما تحدث تأثيراً موسعاً للشرايين التاجية وتزيد التروية الدموية في الرئتين.وذلك **بسبب** زيادة نشاط cAMP الذي ينبه مستقبلات β_1 في القلب فتزداد قوة تقلص القلب وعدد ضرباته.

٣- **على مستوى الأوعية الدموية والضغط الشرياني**: لا تحدث أي تغيير في الضغط الشرياني بالجرعات العلاجية العادية. أما بالجرعات العالية والقريبة من الجرعات السمية فإنها تسبب هبوطاً في الضغط الشرياني (**بسبب** أن cAMP ليس له تأثير على مستقبلات β_1 بل أكثر تأثيراته على مستقبلات β_2).

٤- إعطاء **الأمينوفيللين** يسبب هبوط الضغط الشرياني **بسبب** توسع الأوعية الدموية الحشوية والكلوية.

أما بالنسبة للأوعية الدموية الدماغية فقد تبين أن **الكافيين** يقبض الأوعية الدماغية، **ويعلل** ذلك لأن للكافيين تأثيراً منبهاً أو مقلصاً مباشراً للعضلات

الملساء فيها، أولأن الكافيين يمكنه تنبيه مستقبلات □وهي المسيطرة في الأوعية الدماغية وتنبيهها دائماً منشط..

٣- على مستوى العضلات الملساء:

تسبب إرتخاءًا للعضلات الملساء وذلك بتنبيه مستقبلات ـ □(يستفاد من الثيوفيللين والأمينوفيللين في علاج الربو)، وفي **الأمعاء** تسبب حدوث ارتخاء في العضلات الملساء وبالتالي تثبيط الحركة الحوية.

ويكون تسلسل التأثير على العضلات الملساء:

أمينوفيللين > ثيوفيللين > كافيين > ثيوبرومين

٤- على مستوى الجهاز البولي:

تعتبر من المدرات البولية حيث تعمل على زيادة الجريان الدموي في مستوى الكبب وبالتالي تنشيط فعل الإدرار **ويعلل** ذلك بأنها تثبط وتنقص من إعادة امتصاص شوارد الصوديوم والكلور كما تعمل على زيادة إفراز هذه الشوارد إلى داخل الأنابيب عن طريق الأوعية المستقيمة Vasa Recta.

٥- التأثيرات الدموية:

تحدث لزوجة في الدم، لذلك لا يجوز تناول الشاي والقهوة أثناء الدورة الطمثية لأن لها تأثيراً مخثراً للدم.

الآثار الجانبية لقلويدات الكزانثين:

- صداع،وأرق، زيادة التوتر النفسي.
- غثيان وقيء بسبب تأثيره على الغشاء المخاطي بالمعدة.
- سرعة ضربات القلب، اضطراب نظم القلب وزيادة توترالعضلات مما

يسبب رعشة بالأجفان .

التأثيرات السمية لقلويدات الكزانتين:

تسبب إختلاجات عضلية إرتعاشية شبيهة بالصرع Epileptiform Convulsions.

ويبلغ المقدار السمي المميت للكافيين مثلاً ١٠ جم وتبدأ أعراض التسمم بالظهور عند تناول ١ جم كافيين (فنجان القهوة يحوي حوالي ٧٥-١٥٠ ملجم كافيين، أي متوسط ١٠٠ ملجم) وبالتالي تناول ١٠ فناجين يسبب التسمم و١٠٠ فنجان يكون مميتاً، وهناك مشروبات أخرى شائعة تحوي قلويدات الكزانتين بنسب مختلفة مثل:

١- **القهوة المرة**: تركيز الكافيين أعلي (١ كجم بن لكل ٣٠٠ سم٢ ماء) وبالتالي كل ١ مل يحوي ٥٠ ملجم أي أن ٣ مل قهوة مرة تعادل فنجان قهوة عادية.

٢- فنجان **الشاي** متوسط يحتوي على ٣٠-٥٠ ملجم كافيين و٢٠ ملجم ثيوفيللين.

٣- فنجان **الكاكاو** المتوسط ١٥-١٨ ملجم كافيين و٢٥ ملجم ثيوبرومين.

٤- بعض المشروبات الغازية بها **خلاصة الكولا** وهي مادة منبهة تحتوي على الكافيين (خلاصة الكولا بها ٣-٥ , ٣ ملجم في كل ٢٩ ميللي لتر).

محاذير إستخدام قلويدات الكزانتين:

١- إلتهاب عضلات القلب.

٢- لا يجوز تناولها مع الأطفال، على الرغم من وجود بعض الاستخدامات مع بعض حديثي الولادة.

الكافيين Caffeine

الأشـكال الصـيدلانية: · أقــراص ٦٠-١٠٠-٢٥٠ ملجم،أمبــولات ٢٥٠ ملجم/ مل وسعة الأمبول ٢ مل.

الجرعة: ١٥٠-٢٥٠ ملجم × ٣ مرات يومياً.

الاستخدامات:

١- يستخدم في عـلاج الـوهن العضـلي العصـبي والإجهـاد الـنفسي والميـل إلى النوم والنعاس.

٢- يستخدم في الحالات الخفيفة من تسمم الباربيتورات.

٣- التسمم الحاد بالكحول وذلك في مرحلة السبات.

٤- في علاج الشقيقة: حيث يحضر الكافيين بمعدل ١٠٠ ملجم بالمشاركة مع طرطرات الإرجوتامين بمعدل ١ ملجم.

٥- يستفاد منه كمنشط للقلب في حالات توقف التنفس عند حديثي الـولادة بهـدف تنبيه المركز المحرك الوعائي، إلا أن الثيوفيللين هو الأفضل في هذه الحالة.

التسمم بالكافيين: أعـراض وعلامـات التسـمم هـي: صـداع شـديد، غثيـان وقيء، تعرق، أرق، قلق، تململ، إختلاجات إرتعاشية شبيهة بالصرع.

الثيوفيللين Theophylline

الأشكال الصيدلانية:

- امبولات ٢٥٠ ملجم/ مل من ملح ثيوفيللين أسيتات.
- أقراص ٢٥٠-٥٠٠ ملجم من ملح ثيوفيللين كالسيوم ساليسيلات.
- أقراص ١٠٠ ملجم من ملح جليسينات الصوديوم ثيوفيللين

الجرعة:

٥٠-٦ ملجم/ كجم عند البالغين وذلك بطريق غير الحقن الوريدي (٢٠٠-٥٠٠ ملجم يومياً)، ٩ , ٠ ملجم/ كجم عن طريق الحقن الوريدي، وعند حديثي الولادة يعطى بالوريد بمعدل ١ , ٠-٢ , ٠ ملجم/ كجم

التركيز العلاجي الفعال: ١٠-٢٠ ميكروجرام/ مل بلازما، وتبدأ أعراض التسمم بالظهور بعد تجاوز تركيزه الـ ٢٠ ميكروجرام/ مل بلازما.

نصف العمر البيولوجي ½ t: في البالغين: ٥ , ٣-٨ ساعات في **الأطفال وحديثي الولادة:** ١٤-٥٨ ساعة.

الاستخدامات

١- علاج نوبة الربو القصبي: حيث أن الثيوفيللين مركب موسع وعائي ومضاد لتشنج العضلات الملساء، وقوة ارتباطه ببروتينات البلازما ٥٠٪، وله هامش أمان ضيق لذلك يجب رصد تركيزه الدوائي أثناء العلاج .

٢- تقلص العضلات الملساء في المرارة والجهاز البولي.

٣- له تأثير منشط للقلب، لذلك يستخدم بجرعات صغيرة في علاج توقف القلب الإحتقاني ووذمة الرئة الحادة ولا يستخدم في علاج الذبحة الصدرية

٣- الأمينوفيللين Aminophylline :

يشتق من الثيوفيللين بإضافة جذر إثيلين ديامين Ethylene Diamine NH2-CH2-CH2-NH2 وله نفس إستعمالات الثيوفللين.

الأشكال الصيدلانية:

أمبولات ٢٥٠ ملجم/ ٥ مل للحقن الوريدي، ويجب أن يتم الحقن ببطء

وحذر، ويمكن في بعض الحالات حقنه عضلياً I.M ·يوجد منه لبوس ٢٥٠ ملجم أقراص ١٠٠-٢٠٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: عند البالغين: ٢٥٠-٥٠٠ ملجم يومياً، وعند **الأطفال:** ٥ ملجم/ كجم ويفضل عدم إعطائها مساءً لتجنب حدوث الأرق.

الآثار الجانبية:

الأمينوفيللين له تأثيراً مدراً للبول وموسعاً للأوعية الدموية لا يفضل إعطاء حقنة الأمينوفيللين والمريض واقف لأنه يسبب إنخفاض الضغط الإنتصابي.

ويسبب إختلاجات عضلية خاصة عند الأطفال، وللتغلب عليها يتم مشاركه الأمينوفيللين مع الفينوباربيتون.

٤- ديبروفيللين Diprophylline

الاسم التجاري: Etaphylline أو Etaphen.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠٠ ملجم،شراب ١٠٠ ملجم/ ٥ مل،أمبولات ٥٠٠ ملجم/ ٢ مل.

الجرعة: ٢٠٠ ملجم × ٣ مرات يومياً؛ أو أمبولة واحدة يومياً.

٥- الثيوبرومين Theobromine

الأقل استخداماً، ويستخلص من بذور الكاكاو، وله تأثير مدر للبول.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥٠ ملجم من ملح كالسيوم ساليسيلات الثيوبرومين

الجرعة: ٢٥٠-٥٠٠ ملجم يومياً.

٦- بنتوكسي فيللين Pentoxyphylline

من مشتقات الكزانتين نصف المصنعه الحديثة.

الاسم التجاري: Trental وأول من أنشأه معمل هوكس الألماني.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠٠-٤٠٠ ملجم، أمبولات للحقن الوريدي

الجرعة: ١٠٠-٢٠٠ ملجم × ٣ مرات يومياً بالحقن الوريدي حيث يعطى بجرعة ١٠٠ ملجم يومياً وحتى ٤٠٠ ملجم، ويمكن حقن البنتوكسي فيللين داخل الشرايين وذلك في حالات الضرورة. ويستخدم كأقراص ٣ مرات يوميا.

الاستخدامات

يتميز بتحسين التروية الدموية في الأوعية الشعرية في الدماغ والأوعية الشعرية المغذية للأعصاب المحيطية، كما أنه يتميز بأنه يتواجد داخل كرات الدم الحمراء بتركيز عالٍ.

آلية التأثير: يثبط إنزيم PDE فوسفو دي إستراز ويرفع مستوى cAMP داخل كرات الدم الحمراء.كما يعمل على إنقاص لزوجة الدم وبالتالي فإن له تأثيراً مميعاً للدم وذلك للأسباب التالية:

١- ينقص من تكدس الصفائح الدموية **لأنه** يحرر البروستاجلاندين PGI2 ٢ (بروستاسيكلين Prosta cycline) مثبط طبيعي للصفائح.

٢- ينقص مستوى الفيبرينوجين في الدم.

مثيل فينيدات Methyl Phenidate: Ritaline.

من مشتقات البريدين.

١- ينبه قشرة الدماغ والمراكز الحيوية في البصلة السيسائية. وهو أقوى من

الكافيين في قدرته على تنبيه قشرة المخ إلا أنه أقل قوة من الأمفيتامين، وأقل إحداثاً للأثار الجانبية على القلب والأوعية الدموية.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥-١٠ ملجم،أمبولات ١٥ ملجم للحقن الوريدي في الحالات الطارئة والعضلي في الحالات العادية.

الجرعة: ١٠-٣٠ ملجم يومياً.

الاستخدامات:

١- علاج زيادة النوم والنعاس.

٢- متلازمة فرط النشاط الحركي عند الأطفال (آلية التأثير غير معروفة).