

المنبهات

أولاً – منبهات قشرة المخ Cortex Stimulants

وتتضمن:

– قلويدات الكزانثين Xanthine Alkaloids: مثل

الكافيين Caffeine، ثيوبرومين Theobromine، ثيوفيلين Theophylline ومشتقه الأمينوفيلين Aminophylline.

☉ الكوكايين Cocaine: من المخدرات الموضعية.

☉ الأتروبين Atropine: من حالات نظير الودي.

☉ أمفيتامين Amphetamine: من مقلدات الودي الصناعية المحدثه للإدمان.

☉ مثيل فينيدات Methylphenidate (ريتالين Ritalin)

قلويدات الكزانثين Xanthine Alkaloids

١ – الكافيين Caffeine: وهو قلويد طبيعي يستخرج من بذور القهوة العربية،

ويسمى ١، ٣، ٧ تري مثيل كزانثين Tri methyl xanthine.

٢ – الثيوفيلين Theophylline: وهو قلويد طبيعي يستخرج من أوراق

الشاي،، ويسمى ١، ٣ دي مثيل كزانثين Di methyl xanthine.

٣ – الثيوبرومين Theobromine: وهو قلويد طبيعي يستخرج من بذور

الكاكاو Theobroma cacao، ويسمى ٧، ٣ دي مثيل كزانتين
Dimethylxanthine ٧، ٣.

٤ - الأمينوفيللين Aminophylline: وهو مشتق من الثيوفيللين بإضافة إيثيلين
ديامين $H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$ لذلك يدعى Theophylline
Ethylene Di amine.

٥ - وهناك مشتق آخر هو البنتوكسيني 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 جداً، 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 سالييلات).
- 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، ٦-٠، ٠ لتر/ كجم من وزن الجسم .
- الأيض: تتعرض قلويدات الكزانتين للأيض بأحد طريقتين:

١- الأكسدة.

٢- إزالة جذر المثل.

آلية التأثير:

١- تثبيط نشاط فوسفودي إسترز PDE فيؤدي إلى زيادة الناقل الكيميائي cAMP المسؤول عن إحداث كافة التأثيرات الدوائية لقلويدات الكزانتين، حيث يقوم بتنبية 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 الذي 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
السياسية، 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 < أمينوفيللين

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، ويعمل ذلك لأن للكافيين تأثيراً منبهاً أو مقلصاً مباشراً للعضلات

المساء فيها، أولاً لأن الكافيين يمكنه تنبيه مستقبلات □ وهي المسيطرة في الأوعية الدماغية وتنبيهها دائماً منشط..

٣- على مستوى العضلات الملساء:

تسبب إرتخاءاً للعضلات الملساء وذلك بتنبيه مستقبلات □ □ (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 الكبد وبالتالي تنشيط فعل الإدراة ويعمل 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 توتر العضلات 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 و ١٠٠ فنجان يكون مميتاً، وهناك مشروبات أخرى شائعة تحوي قلويدات الكزانتين بنسب مختلفة مثل:

١ - القهوة المرة: تركيز الكافيين أعلي (١ كجم بن لكل ٣٠٠ سم ٢ 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 و ٢٠ ملجم ثيوفيللين.

٣ - فنجان الكاكاو المتوسط ١٥-١٨ ملجم كافيين و ٢٥ 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 استخدام قلويدات الكزانتين:

١ - إلتهاب عضلات القلب.

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

الكافيين Caffeine

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٦٠-١٠٠-٢٥٠ ملجم، أمبولات ٢٥٠ ملجم / مل وسعة الأمبول ٢ مل.

الجرعة: ١٥٠-٢٥٠ ملجم $\times$ ٣ مرات يومياً.

الاستخدامات:

١- يستخدم في علاج الوهن العضلي العصبي والإجهاد النفسي والميل 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 الولادة بهدف تنبيه المركز المحرك الوعائي، إلا أن الثيوفيللين هو الأفضل في هذه الحالة.

التسمم بالكافيين: أعراض وعلامات التسمم هي: صداع شديد، غثيان وقيء، تعرق، أرق، قلق، تلمل، إرتعاشية شبيهة بالصرع.

الثيوفيللين Theophylline

الأشكال الصيدلانية:

✍ أمبولات ٢٥٠ ملجم / مل من ملح ثيوفيللين أسيتات.

✍ أقراص ٢٥٠-٥٠٠ ملجم من ملح ثيوفيللين كالسيوم سالي سيالات.

✍ أقراص ١٠٠ ملجم من ملح جليسينات الصوديوم ثيوفيللين

الجرعة:

٥٠-٦٠ 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 $t_{1/2}$: 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 إيثيلين ديامين NH_2 -Ethylene Diamine $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ وله نفس إستعمالات الثيوفيللين.

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 مدرراً للبول وموسعاً للأوعية الدموية لا يفضل إعطاء حقنة الأمينوفيللين والمريض واقف لأنه يسبب انخفاض الضغط الإنتصابي. ويسبب إختلاجات عضلية خاصة عند الأطفال، وللتغلب عليها يتم مشاركته 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 $\times$ 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 سالييلات الثيوبرومين

الجرعة: ٢٥٠-٥٠٠ ملجم يومياً.

٦ - بنتوكسي فيللين Pentoxifylline

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 $\times$ 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 يومياً.

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 فوسفودي إسترز ويرفع مستوى cAMP داخل كرات الدم الحمراء. كما يعمل على إنقاص لزوجة الدم وبالتالي فإن له تأثيراً مميماً للدم وذلك للأسباب التالية:

١ - ينقص من تكدس الصفائح الدموية لأنه يحرر البروستاجلاندين PGI_2 (بروستاسيكلين Prosta cycline) مثبط طبيعي للصفائح.

٢ - ينقص مستوى الفيبرينوجين في الدم.

مثيل فينيدات Methyl Phenidate: Ritaline.

من مشتقات البيريدين.

١ - ينبه قشرة الدماغ والمراكز الحيوية في البصلة السيائية. 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).