هي عبارة عن عوامل حيوية مشابهه للهرمونات، تؤثر في منطقة قريبة من مكان إفرازها، كما أنها لا تنقل عبر الدم، وتشمل كل من:

الأدوية التلقائية Autacoids

الإيكوزانوئيدات eicosanoids والأنجيوتنسين angiotensin والـ NO والكينينات kinins والهيستامين histamine والبراديكينين ... إلخ.

الإيكوزانوئيدات Eciosanoids

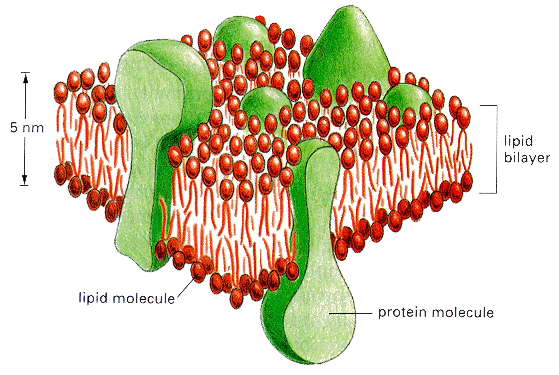
الإيكوزانوئيدات هي عبارة عن هرمونات موضعية، تشمل كل من:

* البروستانوئيدات Prostanoids: التي تشمل بدورها:
* البروستاغلاندينات Prostaglandins (PGs).
* الترمبوكزانات Thromboxanes (TXs).

الاختصارات مهمة

* الليكوترينات Leukotriens (LTA4).
* الليبوكسينات Lipoxines (LXs).

1. اصطناع الإيكوزانوئيدات Eicosanoids synthesis:

* يعتبر حمض الأراشيدونيك arachidonic acid، الذي هو

أحد مكونات الفوسفوليبيدات في الأغشية الخلوية، طليعة للبروستاغلاندينات Prostaglandins.

* وكيميائياً فإن حمض الأراشيدونيك هو عبارة عن حمض دسم يحوي 20 ذرة كربون (لذلك سميت Eicosa=20 باليوناني)، كما يحوي على 4 روابط ثنائية.
* تمر عملية اصطناع الإيكوزانوئيدات بمرحلتين رئيسيتين، هما:
* **أولاً: يتحرر حمض الأراشيدونيك من الفوسفولبيدات الغشائية، بتأثير أنزيم الفوسفوليباز A2، وذلك استجابة للعديد من المنبهات.**
* **ثم يتم استقلاب الأراشيدونيك بآليات متعددة:**

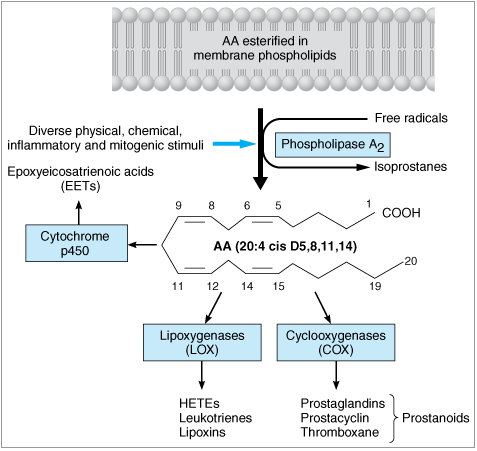
1. **مسار السيكلوأوكسيجيناز Cyclooxygenase (COX):**

* يتشكل منه: الإندوبيروكسيداز Endoperoxidas (PGG2، PGH2).
* التي تتحول بسرعة بواسطة أنزيمات خاصة موجودة في النسج إلى:
* بروستاغلاندينات PGs في جميع الأنسجة.
* بروستاسيكلينات PGI2 في الخلايا البطانية للأوعية الدموية.
* ترمبوكزانات TX2 في الصفيحات الدموية.

1. **مسار الليبوأوكسيجيناز lipoxygenase (LOX):**

* يتشكل من أكسدة حمض الأراشيدونيك مركب الـ HPETEs (Hydro peroxy eico stetraenoic acids).
* الذي يتحول اعتماداً على النسيج الذي تشكل فيه، وبواسطة أنزيم 5-LOX، إلى:
* الليبوكسينات Lipoxines (LXs).
* الليكوترينات Leukotrienes (LTA4)، الذي يتحول إلى:
* LTB4 الذي يتشكل بشكل رئيسي في العدلات.
* Cysteinyl-leukotrienes التي تشمل:  
  LTC4 وLTD4 وLTE4 وLTF4، وتتشكل هذه في الحماضات والأسسات والبالعات والخلايا البدينة.

وهذا مخطط يوضح طرق الاصطناع السابقة، وطريقة الاستقلاب الكبدي:



والآن سنتحدث عن بعض الإيكوزانوئيدات وعن أهم تأثيراته العلاجية:

أولاً: البروستانوئيدات Prostanoids

تشمل كل من:

1. **البروستاغلاندينات Prostaglandins (PGs).**

هي عائلة كبيرة من المركبات المتماثلة بنيوياً، كل منها يملك أفعالاً بيولوجية خاصة وقوية.

وهي مشتقة من حمض دسم غير مشبع يحوي 20 ذرة كربون، لذلك تسمى ذوات العشرين Eicosanoids.

تنتج بكميات دقيقة في جميع الأنسجة وتؤثر موضعياًعليها، كما تستقلب بسرعة إلى منتجات غير فعالة في أماكن تأثيرها.

1. **الترمبو كزانات Thromboxanes.**

* **مستقبلات البروستانوئيدات:**
* يوجد 5 أنماط رئيسية كلها من النمط المرتبط بالبروتين G، تقوم بتفعيل او تثبيط الأدنيل سكلاز، أو تقوم بتحريض الفوسفوليباز C، وهذ المستقبلات هي:

|  |  |
| --- | --- |
| المستقبل | البروستانوئيد |
| EP | PGE2 |
| FP | PGF2 |
| IP | PGI2 |
| DP | PGD2 |
| TP | TXA2 |

* **تأثيرات البروستانوئيدات:**

أولاً: تأثيرات الـ PGD2:

* توسع الأوعية.
* تثبيط تجمع الصفيحات. (هذا يعني أنه مضاد تخثر)
* ارتخاء العضلات الملساء الرحمية والهضمية.
* تعديل هرمونات الوطاء/النخامى.
* تأثير مقبض للقصبات عبر تأثيرها على مستقبلات TP.

ثانياً: تأثيرات الـ PGI2:

* توسع الأوعية.
* تثبط تجمع الصفيحات. (هذا يعني أنه مضاد تخثر)
* يؤمن الحماية للغشاء المخاطي المعدي.
* موسع وعائي مهم للكلية.

ثالثاً: تأثيرات الـ PGF2α:

* تقلص العضلات الملساء الرحمية.
* تقلص الأوعية.
* تأثير مقبض للقصبات.

رابعاً: تأثيرات الـ TXA2:

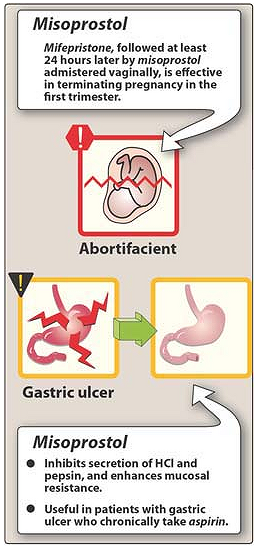
حيث يسبب ارتباط الترمبوكسانات مع مستقبلاتها الـ TP:

* تقبض الأوعية الدموية.
* تجمع الصفيحات الدموية.
* تقلص القصبات.

خامساً: تأثيرات الـ PGE2:

* على المستقبلات EP1 يسبب: تقلص العضلات الملساء الهضمية والقصبية.
* على المستقبلات EP2 يسبب:
* توسع الأوعية ← يحافظ على نفوذية القناة الشريانية خلال التطور الجنيني.

(القناة الشريانية هي عبارة عن قناة توجد عند الأجنة، وتصل بين الشريان الرئوي والأبهر، وعند الولادة تتلاشى هذه القطعة).

* ينبه إفراز السائل المعدي
* ارتخاء العضلات الملساء الهضمية
* توسع قصبي.
* على المستقبلات EP3 يسبب:
* تثبيط إفراز الحمض المعدي.
* تقلص العضلة الملساء الهضمية.
* تثبيط تحرر النواقل العصبية التلقائية (النورأدرينالين والأستيل كولين).
* يزيد إفراز المخاط المعدي.
* تبيه تقلص رحم المرأة الحامل عند المخاض.

الاستعمالات السريرية للبروستانوئيدات:

* **أولاً: الاستعمال النسائي:**
* كأدوية مجهضة: حيث استعمل الـ PGF2α والـ PGE2 كمجهضات في الثلث الثاني من الحمل، ومن هذه الأدوية لدينا:  
  مشابهات الـ PGE1 (Misoprostol) + معاكسات البروجسترون (Mifoprestone).
* لتحريض الولادة: ومن هذه الأدوية: Misoprostol + Dinoprostone.
* **ثانياً: للجهاز القلبي الوعائي:**

حيث يعطى الـ PGE1 تسريباً وريدياً للمحافظة على بقاء القناة الشريانية مفتوحة عند الرضع المصابين بتشوه خلقي، ريثما يتم

التصحيح الجراحي، مثل دواء الـ Alprostadil الذي هو مشابه للـ PGE1.

* **ثالثاً: لتثبيط تجمع الصفيحات:**

مثل دواء الـ Epoprostenol (مشابه للـ PGI2) كما يفيد في ارتفاع الضغط الرئوي الشديد.

* **رابعاً: للجهاز الهضمي:**

مثل دواء الـ Misoprostol الذي يمنع تشكل القرحات المترافقة مع الـ NSAIDs.

* **خامساً: استخدامات عينية:**

حيث يستخدم لعلاج الغلوكوما، مثل دواء Latanoprost المشتق من الـ PGF2α.

1. الليكوترينات Leukotrines A4

كما ذكرنا سابقاً (ص3)، تشمل الليكوترينات عدة أنواع هي:

* LTB4: الذي يعمل على مستقبلات نوعية، وهو عامل جذب كيميائي قوي للعدلات والبالعات في حالة الالتهاب، فهو وسيط مهم في الالتهاب.
* الـ Cysteinyl-leukotrines لها دور رئيسي في الربو، كما أنها توسع معظم الأوعية ماعدا الأوعية التاجية.
* LTD4 وLTC4: تسبب تقلص العضلات الملساء القصبية.

والآن جدول بأهم الأدوية المقلدة Agonist والمعاكسة Antagonist للإيكوزانوئيدات:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| المقلدات | | | المعاكسات | | |
| اسم الدواء | | وظيفته | اسم الدواء | | وظيفته |
| Misoprostol | | مشابه PGE1 | Montelukast | | مثبط LTD4 |
| Dinoprostone | | مشابه PGE2 | Zafirlukast | | مثبط LTD4 |
| Alprostadil | | مشابه PGE1 | Zileuton | | مثبط LOX |
| Epoprostenol | | مشابه PGI2 | NSAIDs | | مثبط COX |
| Latanoprost | | مشابه PGF2α |  | | |

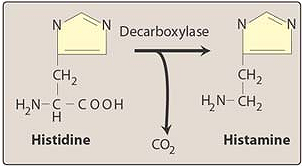
البراديكينين Bradykinin

* هو أحد الـ Autacoids، وهو أيضاً أحد الكينينات الموسعة للأوعية الدموية.
* ينشأ من الكينينوجين Kininogen (داخلي)، تحت تأثير العديد من الأنظيمات مثل الكالكرين Kallikreins.
* يتعطل بواسطة أنزيمات نوعية : تدعى كينيناز Kininase.
* له مستقبلاته الخاصة B1-B2.

تأثيراته على الجسم:

1. موسع وعائي ((وهو التأثير الأهم)): يرجع تأثيره جزئياً لتوالد البروستاسيكلين PGI2 وتحرر أوكسيد الآزوت NO .
2. زيادة نفوذية الأوعية الدموية، بسبب التوسع الوعائي الحاصل، والذي بدوره أدى لفتح المسامات في الوعاء، مؤدية في النهاية إلى حدوث تسريب للبروتينات والسوائل للخارج مسببة مايدعى بالوذمة (Oedema).
3. عامل قوي محرض للألم ،ويتأيد (يتآزر) هذا الفعل بواسطة البروستاغلاندينات PGs.
4. يقلص العضلات الملساء في الرحم، الأمعاء، القصبات.
5. له دور في الالتهاب.

الهيستامين Histamine

* هرمون موضعي (هو أيضاً من الـ Autacoids)، كما أنه أمين حيوي يتوسط العديد من الأفعال الخلوية.
* يتحرر نتيجة تخرب الخلايا الناجم عن البرد أو الذيفانات الجرثومية أو لسعة الحشرات أو الرضوض أو مضاد حيوي مثل البنسلين أو تناول أطعمة معينة أو تفاعلات التحسس.
* يصطنع في العديد من الأنسجة ويتركز بشكل رئيسي في الرئة - الجلد - المخاطية المعدية المعوية - الخلايا البدينة - الأسسات - عصبونات معينة في الجهاز العصبي المركزي (CNS) حيث يكون وجوده في الدماغ بكميات صغيرة مقارنة مع النسج الأخرى.
* يتشكل من الحمض الأميني الهيستيدين Histidine بواسطة نزع الكاربوكسيل بتأثير أنزيم هيستيدين دي كابوكسيلاز.
* يستقلب بواسطة أنزيمات الأمين أوكسيداز إلى المستقلب الرئيسي حمض الإيميدازول أستيك.
* يمكن كشف زيادة إنتاج الهيستامين في الجسم من قياس المستقلب في البول.
* **السبل الهيستامينرجية Histaminergic Pathways:**

تتوضع في منطقة صغيرة من تحت المهاد تعبر حزمة العصبونات وسط المخ الأمامي إلى مناطق أكبر من القشرة والمخ المتوسط.

* **المستقبلات الهيستامينية:**

هذه المستقبلات هي H1- H2 - H3، وتم مؤخراً اكتشاف مستقبل جديد مازال قيد الدراسة هو H4، وهي جميعها من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G ولها التأثيرات التالية:

1. تأثير منبه (H1) وذلك بتحريض الفوسفوليباز C الذي يؤدي لزيادة تشكل DAG (دي أسيل غليسيرول) و IP3 (إينوزيتول ثلاثي الفوسفات) الذي بدوره يؤدي لزيادة تركيز الكالسيوم.
2. تأثير منبه (H2) بآلية أخرى هي تشكيل cAMP.
3. تأثير مثبط (H3) الذي يعمل كمستقبل ذاتي (أي يتواجد على العصبون ماقبل المشبك)، فتنبيهه يؤدي إلى التقليل من تدفق الكالسيوم بالتالي تثبيط تحرر الناقل العصبي.

تواجد المستقبلات الهيستامينية H1-H2-H3:

* **H1:** العضلات الملساء((قصبية – وعائية..)) - الخلايا الظهارية لبطانة الأوعية - الدماغ.
* : **H2**في الخلايا الجدارية للمعدة والتي لها دور بزيادة إفراز HCl - العضلة القلبية - الخلايا البدينة - الدماغ .
* **H3**: الدماغ.
* **تأثيرات الهيستامين:**

مستقبلات **H1** :

* مستقبلات تتوسط عملية الالتهاب والتحسس.
* يعزز التوسع الوعائي بإطلاق NO من البطانة الوعائية، الذي يحرض إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات cGMP فيسبب احمرار الوجه وحرارة ووهج.
* زيادة النفوذية الشعرية للمنطقة المجاورة بالتالي وذمة موضعية .
* تقلص العضلات الملساء القصبية والمعوية.
* تنبه النهايات العصبية الحسية وتسبب الشعور بالحكة والألم.



مستقبلات **2H** :

* منبه قلبي : يحسن تدفق الكالسيوم فيؤدي لزيادة القلوصية (التقلص).
* يتوسط الإفراز الحمضي من الخلايا الجدارية في المعدة.
* ينقص تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة بتأثير التلقيم الراجع السلبي.
* **دور الهيستامين في حالات الإلتهاب التحسسي:**

المستضد Antigen ((المادة المثيرة للحساسية)) تنبه خلايا ماست (Mast Cell) و الأسسات على إفراز الهيستامين، فيرتبط مع المستقبلات H1 على خلايا العضلة الملساء الوعائية مما يؤدي إلى توسع الأوعية، وزيادة تدفق الدم الموضعي، وزيادة نفوذية الأوعية وتسرب البروتينات والسوائل للخارج مؤديا لحدوث:

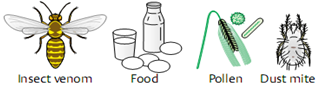
* الإستجابة الثلاثيةالتي تشمل وذمة (انتباج) - وهج - احمرار الجلد.

ويعتبر الوهج و الاحمرار علامة مميزة لحصول حساسية بالهيستامين عند إجراء اختبار التحسس للبنسلين.

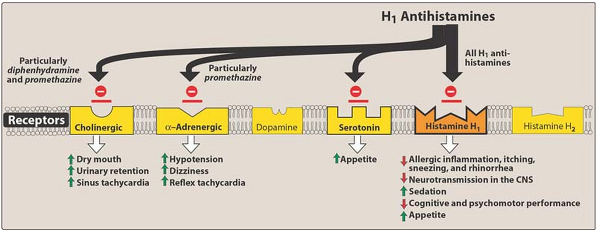
* بالإضافة لما سبق تحدث الحكة.
* وفي حالات التهاب الأنف التحسسي: عطاس - سيلان أنف - دموع.

**الصدمة التأقية (Anaphylactic Shock):**

* وهي هبوط ضغط مفاجئ وشديد بسبب توسع الأوعية الدموية (نتيجة لتأثير الهيستامين).
*  الآلية: المستضد Antigen الذي يتوزع جهازياً عن طريق الحقن الوريدي أو الإمتصاص للدوران ينبه الخلايا البدينة Mast Cells والأسسات على إفراز الهيستامين في جميع أنحاء الجسم، مما يؤدي لتوسع الأوعية جهازياً بالتالي انخفاض هائل ومفاجئ في ضغط الدم وحدوث الصدمة التأقية.
* العلاج الإسعافي**: ا**لإبينفرين أو الأدرينالين وريديا IVلأن له تأثيرات معاكسة على العضلة الملساء (يؤدي لتقلصها بالتالي زيادة ضغط الدم).
* الأعراض المترافقة مع التحسس والصدمة:
* تقلص القصبات .
* تحريض الإفرازات .
* توسع وزيادة نفوذية الأوعية الشعرية .
* تنبه النهايات العصبية الحسية (الألم والحكة).



1. **مضادات الهيستامين 1 (Anti H1):**

* هي حاصرات تنافسية على المستقبل H1 (تنافس الهيستامين على الـ H1).
* الجيل الأول (First Generation): يعبر الجملة العصبية المركزية و يسبب التركين.
* الجيل الثاني (Second Generation) أقل إنحلالاً في الدسم ولا يعبر ال BBB فليس لها تأثير مركن.
* أهم الأدوية المضادة للهيستامين 1 (Anti H1) لدينا الجدول التالي:
* ئتؤثر هذه الأدوية أيضاً على مستقبلات أخرى مثل (M ، **α** ) مؤدية إلى التأثيرات الجانبية (المخطط التالي للاطلاع)
* **الاستخدامات العلاجية لمضادات H1 :**

1. علاج حالات الأرجية و الإلتهابية: التهاب الأنف التحسسي - التهاب الملتحمة - الشرى(Urticaria) - الحكة.
2. علاج الأرق : تستخدم أدوية الجيل الأول لأنها تملك تأثيرات مركنة قوية مثبطة للCNS مثل ال Diphenhydramine – Doxylamine
3. مضادة للقيء.

مضادة لدوار وغثيان السفر Motion Sickness، عبر تثبيط الإشارات الهيستامنيرجية من النواة الدهليزية إلى مركز الإقياء في النخاع المستطيل.

مضاد لحالات الغثيان المرتبطة بالمعالجة الكيميائية عبر المستقبل الكيميائي (CTZ) (Chemoreceptor Trigger Zone) في منطقة الزناد.

من الأمثلة على الأدوية المستعملة لهذا الغرض:  
Diphenhdramine وMeclizine وHydroxyzine وCyclizine وPromethazine وDimenhydrinate.

* **الحركية الدوائية لمضادات الهيستامين H1:**
* امتصاصها الفموي جيد وتصل مستويات المصلية ذروتها بعد 1 إلى 2 ساعة من الإعطاء.
* متوسط عمرها النصفي 4 - 6 ساعات.
* تستقلب بواسطة السيتوكروم P450 الكبدية.
* يطرح دواء السيتريزين Cetrizine بكميات كبيرة وبدون تغير **بالبول**.
* يطرح الفيكسوفينادين Fexofenadine بكميات كبيرة وبدون تغير بالبراز. (الوحيدين اللذين يطرحان دون تغيير – استقلابهما قليل جداً - ).
* **الآثار الجانبية لمضادات الهيستامين H1:**
* يتفاعل مع المستقبلات المسكارينيةM و α و السيروتونية:

مما يؤدي إلى التركين - الطنين - التعب و الارتعاشات.

* تأثير مضادات كولين:

(توسع الحدقة - جفاف الفم والأنف - تشوش الرؤية- جفاف الفم والأنف- تشوش الرؤية ).

* سمية قلبية وسمية هضمية.



* **التداخلات الدوائية لمضادات الهيستامين H1:**

زيادة تأثير جميع المثبطات العصبية المركزية بما فيها الكحول .

لا تعطى مع مثبطات MAO بسبب تفاقم التأثيرات المضادة للكولين.

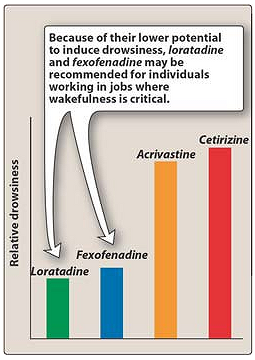
1. **حاصرات مستقبلات الهيستامين 2H (Anti H2):**

* حاصرات تنافسية على المستقبلات الموجودة في الخلايا الجدارية المعدية بالتالي فهي تثبط إفراز HCl المعدي.
* تستخدم لمعالجة القرحة الهضمية.
* من الأمثلة عليها:  
  سيمتيدينCimetidine

رانتيدينRanitidine

فاموتيدين Famotidine

وسنمر عليها بالتفصيل لاحقا.

**يوضح الشكل المجاور الفرق بين مضادات هستامين الجيل الثاني من حيث القدرة على إحداث النعاس ونلاحظ أقلها للوراتادين(يعني للكلاريتين كاسم تجاري)** 



لمن لديه استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة الرجاء إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:

[**Topphamra.team@gmail.com**](mailto:Topphamra.team@gmail.com)

ولمتابعة آخر أخبار الفريق والمحاضرات الرجاء زيارة صفحتنا على الفيسبوك:

**facebook.com/TopPharmaTeam**

***Done by: Amira – Eyad***

