جامعة حماة
كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية

المحاضرة الثانية عشرة

الدكتورة طلة قنبر

أدوية الجهاز المركزي

العام الدراسي 2018-2019

العقاقير التي تؤثر على الجهاز البولي

لمحة عن الجهاز البولي:

-الجهاز البولي مسؤول عن تكوين وإطراح البول، حفظ الضغط الأزموزي لسوائل الجسم وتعادل الأحماض والقلويات في الجسم.

- يتعبر الممر الرئيسي لإطراح مخلفات الاستقلاب، المواد الغريبة، الأدوية.

- الكلية تشكل البول بواسطة آلية ترشيح خلايا الكبب، ويحدث الامتصاصات والإفرازات المختلفة بالأنابيب الكلوية.

- خلايا الكبب تعطي رشاحة تحتوي على عدد من المركبات الفسيولوجية الضرورية إضافة إلى مخلفات التمثيل الغذائي في الجسم والمواد اللازمة من الالكتروليت (الإيونات) مثل الصوديوم، البوتاسيوم، الكلوريد. الجلوكوز يوجد بالرشاحة أيضا التي تمر عن طريق الأنابيب الملوية ثم الأنابيب المجتمعة يصل البول حوض الكلية محتويا فقط زيادة في كمية الالكتروليت وكمية صغيرة من المواد الغير الالكتروليت. مثل الجلوكوز، فضلات التمثيل الغذائي (اليوريا، حمض البول و الكرياتينين) و 98% من الماء يمر عبر محفظة بومان يمتص ويعبر جزءا منه تحت تأثير الهرمون المضاد للإدرار.

العقاقير التي تؤثر على الجهاز البولي تقسم إلى:

١- المدرات البولية

٢- مضادات إدرار البول

٣- مضادات حمض البولة

٤- المطهرات البولية

٥- المكسنات البولية

٦- معوضات الالكتروليت

آلية تحكم الإدرار البولي:

- مركز التبول في النخاع الشوكي، - الهرمون المضاد للإدرار، - أنزيم الكاربونك انهيدريز - أنزيم السلفادريل، - هرمون الألدوسيترون (يفرز من قشرة الكظر)، - المستقبلات المطاطية للمثانة البولية، - الجهاز العصبي الذاتي.

المدرات البولية:

عبارة عن العقاقير التي تزود كمية إدرار البول في فترة محددة.

- المدرا ت البولية الأولية:

١- مانعات إفراز الهرمون المضاد للإدرار: تناول كمية كافية من الماء أو الكحول ينتج عنه تخفيف وهبوط في تركيز الالكتروليت في البلاسما وبالتالي تؤدي إلى منع إفراز الهرمون المضاد للإدرار في الفص الخلفي للغدة النخامية باعتباره المسؤول عن امتصاص الماء ثانية من الأنابيب الملوية السفلى. نقص مستوى الهرمون يؤدي إلى مرور الماء في البول بدلا من امتصاصه ثانية إلى مجرى الدم.

٢- مانعات الأنزيمات:

آ- مانعات الكربونك انهيدريز: تبادل أيونات الصوديوم والهيدروجين في الخلايا تحت تأثير أنزيم الكاربونك انهيدريز. بعض الأدوية تمنع هذا الأنزيم (اسيتازولاميد، الثيازيد، الهايدراثيازيد). توقف تبادل أيونات الصوديوم والهيدروجين يؤدي إلى كمية كبيرة من البيكربونات وبالتالي تزداد كمية الماء المطروحة. إعطاء مانعات أنزيم الكربونك انهيدريز ينتج عنه تحمض استقلابي. الثيازيد والهايدراثيازيد من مانعات هذا الانزيم الضعيفة والتي

تستعمل عادة في حالات استسقاءات القلب، الحمل وما بعد العمليات الجراحية وفي حالات ارتفاع ضغط الدم.

ب- مانعات أنزيم السلفا دريل: من أمثلتها الأملاح الزئبقية، بعد تناول الأملاح الزئبقية المعدنية مثل الكالوميل، ينتج التأثير المدر الخفيف بسبب فعل أيونات الزئبق على الكلية أثناء فترة الإطراح، أما الجزء الغير ممتص من الكالوميل يسبب الإسهال.

الأملاح الزئبقية العضوية مثل الميرساليل أو السليرجان لهم تأثير أقوى من الأملاح الزئبقية الغير عضوية.

الميرساليل عبارة عن حمض عضوي يحتوي على أيونات الزئبق. يحضر بصورة ملح الصوديوم مع الثيوفللين (حقن في العضل) أثناء طرح الميرساليل بعض الجزيئات تلتصق على الأنابيب الخلوية والأيونات الحرة من الزئبق تتحد مع أنزيم السلفادريل (إعادة امتصاص الماء و أيونات الكلوريد في الأنابيب الملوية العليا).

أيضا أثناء طرح الزئبق يسبب تهيج الخلايا الكبيبية مؤدية إلى زيادة الإطراح. لابد من أعطاء كلوريد المونيوم مع المدرات الزئبقية العضوية ليعوض الكمية المفقودة من الكلوريد. هذا النوع من المدرات شائع الاستعمال في حالات الاستسقاء بسبب هبوط القلب.

٣- مضادات الألدوستيرون: هرمون الألدوسيترون يفرز من قشرة غدة الكظر ويتحكم بامتصاص الصوديوم. أي دواء يمنع إفراز الألدوسيترون أو يحد من نشاطه يسبب الأدرار. من هذه الأدوية: الأمفنون ب، الميتروبون حيث تمنع تخليق الألدوسيترون وبالتالي تمنع امتصاص أيونات الصوديوم مرة ثانية من الأنابيب الكلوية فترفع الضغط الأزموزي وتسبب خلل في التوازن الشاردي. هناك أدوية تنافس الألدوسيترون في الأنابيب الكلوية مثل السبيرونولاكتون.

٤- المدرات الأزموزية: عبارة عن المواد التي لاتمتص بواسطة الأنابيب الكلوية مثل السلفات، النترات. ,ايضا المجموعة التي تمتص ويزيد تركيزها عن الحد الطبيعي لمقدرة الكلى مثل الغلوكوز اليوريا. كل هذه المواد تؤدي إلى زيادة الضغط الأزموزي في لمعة الأنابيب الكلوية فيتم سحب كمية من الماء معادلة لهذه الزيادة في الضغط الأزموزي.

المدرات البولية الأزموزية تقسم إلى:

- المدرات الأزموزية الملحية: تشمل أملاح الصوديوم والبوتاسيوم (النترات، الكلوريد، البيكربونات، الأسيتات، و السترات) أملاح البيكربونات، الأسيتات والسترات تزود من قلوية البول.

- المدرات الأزموزية الغير ملحية: اليوريا، الجلوكوز، المانيتول.

اليوريا: بودرة بيضاء متبلورة، تذوب بالماء، تمتص بسرعة من الأمعاء لاتمتص بواسطة الأنانبيب الكلوية وتطرح مع البول بنسبة من الماء.

اليوريا لاتستعمل في حالات مرض الكلى لتجنب لتجنب حدوث يوريا الدم.

الجلوكوز: يعطى بجرعات كبيرة ليتركز بنسبة عالية في الدم يزيد عن الحد الطبيعي لمقدرة الكلى لذلك يطرح مع البول محتفظا معه بكمية من الماء.

المانيتول: عبارة عن سكريات تستخدم في محاليل مائية بتركيز 15-25% عن طريق الوريد.

٥- مدرات البول الحامضية: تشمل هذه المجموعة محمضات البول مثل كلوريد الأمونيوم، نترات الأمونيوم، كلوريد الكالسيوم. حيث تحدث تأثيرها المدر نتيجة الحموضة في الجسم. أيونات الأمونيوم في الكبد تتحول إلى اليوريا حيث لها التأثير المدر حيث تصطحب معها كمية مناسبة من الماء و أيضا أيونات الكلوريد تطرح مع كمية من الماء.

٦- المدرات المهيجة: تسبب التهيج للخلايا الظهارية المبطنة للكبيبات الكلوية حيث تزود درجة النفاذية و بالتالي تزود ترشيح الكبيبات وتشكل البول. الزيوت الطيارة (زيت التربنتين)، الكالوميل، الكانثريدين هذه المجموعة لا تستخدم في حالات الإصابات الكلوية

٧- المدرات الحديثة: وتستعمل على نطاق واسع

- المدرات الثانوية: تسبب الإدرار بطريقة غير مباشرة وذلك بزيادة تدفق تيار الدم إلى الكلى عن طريق التأثير المباشر على القلب و الأوعية الدموية. لذا تدعى بمدرات الجهاز الدوري.

منها مدرات الجهاز الدوري:

آ- جلوكوسيدات القلب: وتشمل الدجتاليز، الستروفانسس و العنصل. تستخدم فقط في حالات أمراض القلب لتحسن الدورة الدموية و لتزيد من قوة القلب.

ب- الزانسين: وتشمل الكافيين، الثيوفيللين و الثيوبرومين. تأثيرهم المدر يعزى بسبب زيادة قوة وكفاءة القلب وتحسين الدورة الدموية وبالتالي يؤدي إلى زيادة الترشيح من الخلايا الكبيبية إضافة للتأثيرات التالية:

- زيادة نفاذية الكبيبيات وزيادة كفاءتها، - يقلل امتصاص الماء ويزود طرح الكلوريد،- يمنع إفراز الهرمون

المضاد للإدرار.

مجموعة الزانسين تستعمل في حالات هبوط القلب.

منها العوامل التي تزود الضغط الأزموزي للبلاسما:

هذه العوامل تسبب زيادة الضغط الأزموزي للبلاسما بسبب ارتفاع وزنها الجزيئي. من أمثلة ذلك : الدكستران يعطى عن طريق الوريد فتؤدي إلى زيادة الضغط الأزموزي لبروتينات

البلاسما وسحب الماء من الأنسجة إلى تيار الدم فتزود الرشاحة الكبيبية. كذلك تستعمل للبلاسما كمعوض في حالات النزيف.

الغرض من استعمال المدرات البولية:

- لإزالة السوائل الزائدة المجتمعة في تجاويف الجسم المسببة بالاستسقاء.

- تنشيط القلب في الحالات المرضية وذلك عن طريق زيادة طرح البول وتخفيف الضغط الزائد من السوائل.

- لإزالة المواد السامة، - لتخفيف الحرارة الغير طبيعية بالجسم كما في حالات الحمى.

- خافضة للضغط الدموي، - استسقاءات الحمل، الكلى، الاستسقاءات الناتجة بعد العمليات الجراحية.

مضادات الإدرار

عبارة عن العقاقير التي تستعمل لتقلل كمية البول المطروحة وهي عبارة عن:

- تقلل من ترشيح الكبب الكلوية، - تزود من امتصاص الماء من الأنابيب الكلوية.

مفرزات الهرمون المضاد للإدرار: يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية وهو مسؤول عن التحكم بامتصاص الماء بواسطة الأنابيب الكلوية. افرازه يعتمد على الضغط الأزموزي في البلاسما، فعندما يزداد تركيز الالكتروليت تنبه الغدة النخامية لتفرز الهرمون المضاد للإدرار فتقلل ارتشاح الماء بسبب انقباض في أوعية الكلى فيقل الترشيح وينتج قلة البول الذي يسببه تركيز الشوارد في البلاسما.

توجد بعض الأدوية التي تزود من إفراز الهرمون المضاد للإدرار مثل النيكوتين، الفينوباربتون، المورفين و الداي ميركابرول.

الفازوبرسين: عبارة عن هرمون يحصل عليه من الغدة النخامية للثيران (يحضر على شكل محاليل مائية تحقن تحت الجلد في حالة البول السكري) مما يسبب قلة في دقات القلب ومن ثم تقل كمية الدم الخارجة من القلب وكذلك الدم الخارج من الكليتين مما ينتج عنه قلة البول وتركيزه.

العوامل التي تثبط الأنابيب الكلوية: عبارة عن العوامل التي تعوق طريق النقل خلال خلايا الأنابيب الكلوية للأدوية الأخرى و بالتالي تؤدي إلى تأخير الامتصاص عن طريق المنافسة. مثال ذلك حمض البارا أمينو هبيورك يثبط نقل البنسلين ويؤخر اطراحه من الأنابيب الكلوية مما يسبب ارتفاع في مستوى البنسلين في الدم.

مضادات ومفرزات حمض البولة

عبارة عن الأدوية التي تستعمل لمعاجة داء الملوك الناتج عن خلل في استقلاب حمض البولة حيث يرتفع مستواه في الدم ويقل اطراحه، حيث يترسب في المفاصل مسببا اضطراب وآلام شديدة. الأدوية المستعملة في هذه الحالة: الكوليشين، السنكوفان، البروبنسيد ومشتقات السالسيلت معظم هذه الأدوية مضادات ومفرزات حمض البولة بأن تتدخل مع تخليق حمض البولة وزيادة سرعة اطراحه عن طريق تقليل الحد الطبيعي لمقدرة الكلى إضافة إلى تأثيره كمسكن ومضادة للالتهابات.

مسكنات الجهاز البولي:

عبارة عن الأدوية التي تستعمل لإزالة أو تخفيف تهيج الجهاز البولي والتأثير المسكن بواسطة:

- إزالة مسببات تهيج الجهاز البولي مثل أدوية المضادات الحيوية والسلفانوميد.

- تخدير الغشاء المخاطي للجهاز البولي خاصة في حالات المغص الكلوي مثل مركبات الأتروبابلادونا والمسكنات مثل النوفالجين.

مطهرات الجهاز البولي:

عبارة عن الأدوية التي تستعمل لمعالجة الإصابات الجرثومية للجهاز البولي وتقسم إلى:

- الأدوية التي تستعمل لتغير البول من الحموضة إلى القلوية وتدعى قلويات البول أو إعطاء أدوية معاكسة وتدعى محمضات البول حيث أن تغير درجة البهاء للبول إلى الجهة المعاكسة تؤثر على الكائنات الجرثومية الموجودة في الجهاز البولي حيث تمنع وتوقف نمو وتكاثر الجراثيم.

الهدف الرئيسي من استعمال قلويات البول أثناء إعطاء مركبات السلفانوميد لمنع تكون وترسب بلورات السلفا و لتساعد في انحلال السلفانوميد.

- أدوية تعطي مواد مطهرة أثناء عملية الإطراح علاوة على أن هذه الأدوية بحد ذاتها غير مطهرة. مثال ذلك الهكسامين يطرح على شكل الفورمالدهيد وهذا الأخير له تأثير مطهر.

الهكسامين: بلورات عديمة اللون والرائحة تذوب بالماء والكحول، في حالة البول الحامضي يسبب الإدرار وله تأثير مطهر حيث يتحول إلى الفورمالدهيد.

حمض الماندليك: يستعمل في حالات إصابة الجهاز البولي بالبكتريا عندما لا تستجيب للمعالجة بالسلفانوميد. حيث يعطى بشكل أملاح إما ماندليت الكالسيوم أو الأمونيوم. هذه الأملاح تعطى عن طريق الفم حيث في المعدة تتحول إلى حمض الماندليك وفي الأمعاء يمتص ويصل إلى الدم ويطرح عن طريق البول من دون تغيير. أما في حالة البول الحامضي فيعمل كموقف لنمو البكتريا لذا يجب إعطاء محمضات البول قبل استعماله. له تأثير مهيج ولا يكرر علاجه إلا بعد مرور 14 يوم.

الأربيوتين: عبارة عن جلوكوسيدات له تأثير مطهر وموقف لنمو وتكاثر الجراثيم.

- المطهرات البولية الخاصة: أدوية السلفانوميد مثل السلفاديميدين، السلفاسوميدين. هناك أيضا المضادات الحيوية التي تطرح عن طريق البول وتكون لها تأثير مطهر وخاصة واسعة الطيف (سيبروفلوكساسين).

معوضات الالكتروليت

يجب أن تعوض السوائل و الالكتروليت المفقودة بإعطاء محاليل الالكتروليت مثل إعطاء محلول كلوريد الصوديوم عن طريق الوريد.

الهرمونات النسيجية

1- الأمينات:

السيروتونين: عبارة عن **هرمون** يتحرر من الأنسجة ويعد وسيطاً عصبياً للمخ.

يوجد: في المخ، الصفائح الدموية، الخلايا المعوية الكرومافينية، وخلايا الأورجانتفين بالرئتين.

السيروتونين: يتركب من الحمض الأميني التربتوفان.

تأثيراته: - يلعب دوراً هاماً في النوم واليقظة والقلق ومرض الشقيقة في الإنسان.

- يلعب دوراً في إفرازات هرمون الغدة النخامية والصنوبرية.

أما تأثيراته المحيطية:

- الأوعية الدموية: يسبب انقباضاً للأوعية الدموية الكلوية و الرئوية، بالحالة الطبيعية يسبب توسعاً في الأوعية الأكليلية و تضيقاً في الحالة المريضة.

القلب: يسبب اضطراباً في نظم القلب و يزيد من تقلص عضلة القلب.

الضغط الشرياني: غير ثابت.

ألياف العضلات الملساء: انقباض في الأمعاء و عضلة الرحم و القصبات الهوائية و الحالب.

القناة الهضمية: يسبب زيادة في الحركة المعوية (اسهال) واحياناً تقيء (حيث يؤثر على العصب الحائر) وممكن أيضاً ان يسبب غثيان.

<u>نظائر السيروتونين:</u>

- النظائر المباشرة: أوكزافلوزان حيث يستعمل في حالة الأمراض النفسية حيث له تأثير ضد الأكتئاب النفسي.

- النظائر الغير مباشرة: التربتوفان يؤدي إلى زيادة السيروتونين عن طريقة زيادة اصطناعية و تثبيط استقلابه.

له تأثير منظم للنوم ومضاد للأكتئاب يخفف الشهية وخاصة للسكر.

مونو أمينو أكسيداز: يؤدي إلى زيادة تركيز السيروتونين وله تأثير مضاد للأكتئاب وذلك عن طريق تثبيط استقلابه.

<u>مضادات السيروتونين:</u>

1- مضادات مستقبلات 5H T2 السيروتونية:

هذه الأدوية تستعمل كمضادات للخوف و النسيان و من أمثلة هذه الأدوية كيتاسيرين.

2- مضادات مستقبلات 5H T3 السيروتونية:

يستعمل هذا النوع من الأدوية في الأمراض السرطانية و من هذه المضادات الدوائية غرانيسيدرون.