

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
& Scientific Research
University of Al-Qadisiyah
College of Veterinary Medicine



دراسة بعض المواصفات الدوائية لشادات الفا 2 الادرينالية في الحيوانات المستأنسة

A Graduation Project Submitted to the Department Council of the Internal and Preventive Medicine-College of Veterinary Medicine/ University of Al-Qadisiyah in a partial fulfillment of the requirements for the Degree of Bachelor of Science in Veterinary Medicine and Surgery.

By Student :

نورالهدى حسين محمدعلي

Supervised by :

أ.م.د. وسام حسين سلمان

.A.D 2021

.A.H 1442

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
& Scientific Research
University of Al-Qadisiyah
College of Veterinary Medicine



Study of some pharmacological properties of alpha 2 adrenergic agonists in domestic animals

A Graduation Project Submitted to the Department Council of the Internal and Preventive Medicine-College of Veterinary Medicine/ University of Al-Qadisiyah in a partial fulfillment of the requirements for the Degree of Bachelor of Science in Veterinary Medicine and Surgery.

By Student :

Noor Alhuda Hussein Mohammed Ali

Supervised by :

A. M. D. Wisam Hussien Salman

.A.D 2021

.A.H 1442

الاية القرانية

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ لَوْ كَانَ الْبَحْرُ مِدَادًا لِكَلِمَاتِ رَبِّي لَنَفِدَ الْبَحْرُ قَبْلَ
أَنْ تَنْفَدَ كَلِمَاتُ رَبِّي وَلَوْ جِئْنَا بِمِثْلِهِ مَدَدًا (109)

صدق الله العلي العظيم

(سورة الكهف آية 109)

الى امي وابي اللذين لم يقصرا في تربيتي وتعليمي

الى اساتذتي من مرحلتي الابتدائية وحتى الجامعة

الى اخوتي واخواتي

الى اصدقائي ومن كان بجانبني

شكر وتقدير

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الاخيرة في حياتنا الجامعية من وقفة جادة نعود بها
للأيام الجميلة التي قضيناها في حياتنا الجامعية و اشكر الله العظيم لوصولي هنا
الان

ابي العزيز... الى من علمني معنى الحياة وغرس حب الله في فوائدي ونور
ايامي , دمت لي دوما

امي الغالية ... الى من كانت المعلم الاول والتي زرعت الحب والامل في حياتي
, انتي من امسكت يدي لاجد نفسي هنا , دمت لي دوما

دكتورتي العزيز... لك جزيل الشكر والتقدير على صبرك وتعبك

اخوتي واخواتي ... الذي لهم بالغ الاثر في كثير من عقبات الحياة

اصدقائي ... اذا لم تجمعنا الايام فجمعتنا الذكريات اسأل الله ان يحفظكم في هذه
الحياة ويرزقكم ما تتمنون ...

الخلاصة :

تعد ادوية شادات مستقبلات الفا الأدرينالينية 2 من الادوية الواسعة الانتشار في مجال الطب البيطري. هنالك العديد من هذه المجموعة من الادوية المستخدمة في المجال البيطري مثل الزيلازين وو الديتوميدين والميديتومين الخ – ان الية عمل هذه المجموعة من الادوية تتلخص بقابليتها على الارتباط بمستقبلات الفا 2 المتواجدة قبل الاشتباك العصبي مؤديتا الى قلة في افراز النورادرنالين والذي ينتج عنه العديد من التأثيرات الدوائية المختلفة على أجهزة الجسم المختلفة. ان دواعي استخدام ادوية شادات الفا 2 يتلخص بشكل رئيسي بكونها عامل لأحداث التسدير وتسكين الالم وارتخاء العضلات كما وانها تعد احد الادوية المهمة ذات التأثير الحال للقلق وهذا ما يجعلها جزءا مهما في ادوية احداث التخدير او دوائية ما قبل التخدير. ان التداوي بشادات الفا2 يؤدي الى انخفاض في معدل ضربات القلب وتغير في إيقاع القلب ، و انخفاض ضغط الدم لفترة طويلة وانخفاض النتاج القلبي – ويعد التأثير السلبي على الجهاز القلبي الوعائي من اهم الاضرار الجانبية السلبية لهذه المجموعة من الادوية. كما يكون استخدام هذه المجموعة من الادوية مصحوبا بانخفاض في معدل تنفس الحيوان المعالج. توجد هناك العديد من التأثيرات الدوائية الأخرى لأدوية شادات الفا2 على الفعاليات الفسيولوجية لأجهزة الجسم المختلفة منها احداث القيء ، وزيادة حجم البول ، والتغيرات في وظائف الغدد الصماء ونشاط الرحم ، وانخفاض حركية الأمعاء ، وانخفاض ضغط العين و انخفاض درجة حرارة الجسم ، وارتعاش العضلات. يجب مراعاة الجرعات الموصى بها من ادوية شادات الفا2 لتعزيز التخدير والتسكين والاعراض الدوائية الأخرى ولكن بنفس الوقت العمل على تقليل مدة تأثيرها قدر الممكن لتقليل الشدة المحتملة للآثار الجانبية القلبية الوعائية السلبية المرافقة لاستخدام هذه المجموعة الدوائية.

قائمة المحتويات

الصفحة	المحتويات	ت
3	الاية القرانية	
4	الاهداء	
5	شكر وتقدير	
6	الخلاصة	
7	قائمة المحتويات	
9	الفصل الاول : المقدمة	1-1
10	الفصل الثاني تصنيف المستقبلات الادريينالية	1-2
10	موقع ناهضات الفا 2 الادريينالية	2-2
11	الية عمل مستقبلات الفا 2	3-2
11	امثلة ادوية ناهضات الفا 2	4-2
12	التاثيرات المهدئة لناهضات الفا 2	5-2

13	تأثير ناهضات الفا 2 على التنفس	6-2
14	تأثير القلب والاعوية الدموية لتنشيط مستقبلات الفا 2	7-2
16	تأثير ارتخاء العضلات من ناهض الفا 2	8-2
17	تأثير مسكن لناهضات الفا 2	9-2
18	تأثير ناهضات الفا 2 على نشاط الرحم	10-2
18	تأثير ناهضات الفا 2 على الجهاز الهضمي	11-2
19	تأثير ناهضات الفا 2 على بعض الغدد الصماء	12-2
21	تأثير ناهضات الفا 2 على درجة حرارة الجسم	13-2
21	الاستخدام السريري لبعض ناهضات الفا 2	14-2
22	مضادات مستقبلات الفا 2 او كيفية عكس تأثيرها الدوائي	15-2
23	الاستنتاجات	
24	المصادر	

الفصل الاول

المقدمة : INTRODUCTIONS

تم تصنيف المستقبلات الأدرينية في البداية إلى ألفا وبيتا بواسطة Ahlquist في عام 1948. استند هذا التصنيف إلى سلسلة من المنبهات الطبيعية والاصطناعية في مجموعة من الأنسجة المعزولة. وهكذا ، فإن النورأدرينالين وألفا ميثيل نورأدرينالين يتسببان في تنشيط العضلات الملساء ، وتقلص الأسهر وتحفيز الرحم ، في حين أن الأدرينالين والأيزوبرينالين وألفا ميثيل أدرينالين تأثيرات معاكسة. أذن فإن ناهضات الفا 2 مثل الزايلازين، والكلونيدين هي عقاقير مسكنة قوية تسبب أيضا تغيرات فسيولوجية وسلوكية، مثل ارتفاع ضغط الدم وبطء القلب والتخدير المفرط والرنح.

لكن على الرغم من الأهمية العلاجية السريرية لمجموعة ناهضات الفا الا ان تفحص المصادر المنشودة تشير الى قلة وجود مصادر تصف المواقع المختلفة والتأثيرات الدوائية لناهضات الفا في الحيوانات المستأنسة.

ان الاهداف التي يمكن الحصول عليها من ناهضات الفا 2 هي يمكن مراجعة التأثيرات الفسيولوجية العامة والتعرف على تأثيرها في القلب الرئوي

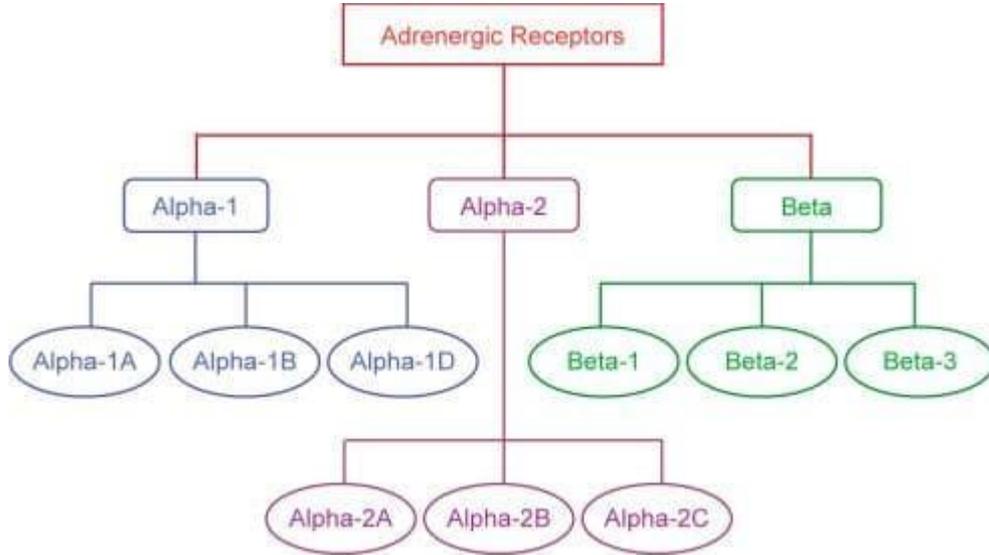
الغرض من هذه المقالة هو تزويد القارئ بنظرة شاملة للتأثيرات الفسيولوجية الرئيسية لمنبهات الفا 2 وتقديم ملخص عن المستجدات العلمية .

الفصل الثاني

استعراض المراجع

2-1- تصنيف المستقبلات الأدرينالية: Classification of Adrenergic Receptor:

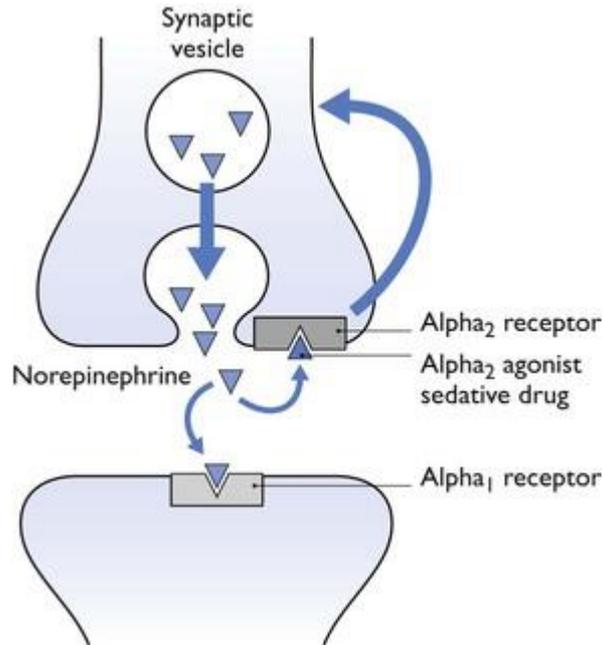
المستقبلات الأدرينالية ، تصنف إما على أنها مستقبلات ألفا أو بيتا. تنقسم هاتان الفئتان أيضًا إلى ألفا-1 و ألفا-2 و بيتا-1 و بيتا-2 و بيتا-3 . تحتوي كل من مستقبلات ألفا-1 و ألفا-2 على ثلاثة أنواع فرعية. هذه المستقبلات كلها مستقبلات G المرتبطة بالبروتين.



2-2- موقع ناهضات ألفا 2 الأدرينالية : Location of Alpha 2 adrenoceptors:

1. في جميع أنحاء الدماغ والحبل الشوكي . (في الغالب على الخلايا العصبية)
2. المهاد ، خلايا العضلات الملساء الوعائية. (ما قبل و بعد المشبكي)
3. اللوزة الدماغية، وخاصة في العقد القاعدية (قبل وبعد المشبكي)

2-3- آلية عمل مستقبلات الفا 2 : Mechanism of alpha 2 receptors activation :



2-4- امثلة ادوية ناهضات الفا : Examples of alpha 2 agonists drugs :

- كلونيدين (Catapres®)
- رقعة كلونيدين (Catapres-TTS®)
- ميثيل دوبا (Aldomet®)
- Tizanidine (Zanaflex)® - يستخدم كمريح للعضلات
- كلونيدين (Kapvay®) - يستخدم لعلاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه
- Guanfacine (Intuniv)® - يستخدم لعلاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه

· Lofexidine (Lucemyra) (™) - معتمد من إدارة الأغذية والعقاقير (FDA) لعلاج انسحاب الأفيون

5-2- التأثيرات المهدئة لناهضات الفا 2 Sedative effects of alpha 2 agonist :

يعود الاهتمام الكبير باستخدام ناهضات مفعول الفا 2 في التخدير البيطري لقدرة هذه الأدوية على إنتاج مهدئات ومضادات قلق فعالة ، هذه التأثيرات تتم من خلال مستقبلات الموجودة في الخلايا العصبية للجسر الرابط بين نصفي الدماغ (locus coeruleus) ، في جذع الدماغ pons وجذع المخ السفلي lower brainstem

(De Sarro , Ascioti .1987) (Correa , Rabin. 1992)

❖ ترتبط هذه النواقل العصبية باغشية alpha 2 adrenoreceptors وتغيرها داخليا, ما يمنع تحرر المزيد من الناقل العصبي النورابينفرين (norepinephrine) والذي يعد ضروريا في ابقاء الجهاز العصبي المركزي في حالة اليقظة. ولذا فإن توقف تحرر النورابينفرين يؤدي الى التخدير

قد يعود الفشل في الحصول على الدرجة المثلى من فعالية ناهضات الالفا 2 ناتجًا عن حالات الإجهاد الموجود مسبقًا أو الخوف أو الإثارة أو الألم ، لان هذا الحالات لها تأثير في زيادة مستويات الكاتيكولامين التي تتداخل مع تفاعلات ناهضات الفا 2 المستحثة في إطلاق الناقل العصبي الاستثاري. قد تصبح الكلاب أو القطط المخدرة نشطة وعدوانية ، إذا اضطربت كما تصبح اكثر حساسية للصوت والتحفيز اللمسي

(Clarke, England .1989)

6-2- تأثير ناهضات الفا 2 على التنفس : Effect of alpha 2 agonists on respiration

يؤدي التخدير الى انخفاض في معدل التنفس لفترات متفاوتة, وأن هذا الانخفاض في معدل التنفس يأتي بالدرجة الثانية بعد التثبيط في الجهاز العصبي المركزي الناتج عن تحفيز alpha 2 adrenoreceptors وبالرغم من ذلك فان مستوى تثبيط الفا 2 اقل من غيرها من المهدئات حتى بجرعات شبه مميته. (Lammintausta. 1991)

يؤدي الميديتوميديين الى انخفاض ملحوظ في معدل التنفس

(England GCW, Clarke KW.1989) (Hammond RA , England (Vainio O, Palmu L. 1989) (GCW1994) في تلك الدراسات التي تم فيها /قياس توترات غازات الدم الشرياني لوحظ زيادة في ثنائي اوكسيد الكربون ومع ذلك فان الانخفاض في الاوكسجين الشرياني لم يكن كبيرا عند اعطاء الميديتوميديين بمفرده

(Ko JCH, Bailey J. 1996) (Ko JCH, Pypendop B, Verstegen J.1990) (Fox SM. 2000) (Pettifer GR, Dyson DH.1993)

من المهم أن ندرك أن مدى تثبيط الجهاز التنفسي لأي من ناهضات الفا 2 ستزداد عندما يتم إعطائها مع غيرها من المهدئات. وقد سجلت حالات انخفاض معدل التنفس ، زيادة توتر ثنائي اوكسيد الكربون الشرياني (Cullen) (Thurmon JC, Ko JCH, et. 1994) (LK, Reynoldson, et. 1993). ونقص الاوكسجين والزرقة

(Vainio O.1991) (Cullen LK, Reynoldson, et. 1993) في الكلاب التي اعطيت الميديتوميديين مسبقا وتم تحفيزها بالبروبوفيل.

نظرا للانخفاض في المعدل التنفسي فإن الأوكسجين يجب اعطائه عن طريق قناع الوجه أو التنبيب الرغامي (ادخال انبوب بلاستيكي الى داخل الرغامي (القصبة الهوائية) لإبقاء المجاري التنفسية مفتوحة) عند استخدام ناهضات الفا 2 مع المهدئات الأخرى أو التخدير بالحقن على التوالي.

لوحظت الزرقة في ما يصل الى 33% في الكلاب التي تم تخديرها بالميديتوميدين (England GCW, Clarke KW,1989) (Clarke KW, England GCW, (Vaha-Vahe AT. 1989) (Vaha-Vahe AT.1989) (1989

سريريا تنتج الزرقة عامتا عندما يكون الدم المؤكسج غير كافٍ في الرئتين او عندما يكون الهيموجلوبين غير قادر على حمل الاوكسجين. اما السبب الثالث لتكون الزرقة فهو ركود الدم داخل اطراف الاسرة الشعرية، مما يؤدي الى زيادة امتصاص الاوكسجين. ان حالات الزرقة المتعلقة باستخدام الميديتوميدين من المرجح ان تكون ناتجة عن انخفاض تدفق الدم في الاسرة الشعرية المحيطة وعدم تشبع الدم الوريدي. الا ان هذه النظرية لم يتم التحقق من صحتها الى الان . بالرغم من حالات الزرقة التي تمت ملاحظتها في الحيوانات الصغيرة فإن شحوب اغشيتها المخاطية ناتج بالدرجة الثانية من تضيق الاوعية المحيطة التي تتم بوساطة الفا 2

2-7- تأثير القلب والوعية الدموية لتنشيط مستقبلات الفا 2 Cardiovascular effect of alpha 2 receptors activations :

ان اعطاء كلونيدين ، زيلازين ، ديتوميدين ، ميديتوميدين أو روميث ينتج عنه بطء شديد في دقات القلب حتى عند استخدامها بجرع قليلة

(Clarke & Hall, 1969; Kerr et al., et al., 1985; Clarke, 1988; Poulsen)
(Nautrup, 1988; Bryant, 1992

ينخفض معدل ضربات القلب بسرعة ، عادةً في غضون دقيقة واحدة بعد الإعطاء الوريدي لجميع الأدوية.

إن الآلية المعقدة التي تجعل هذه الادوية منتجة لتأثيرات مماثلة كانت موضعاً للنقاش مسبقاً ويبدو في معظم الحالات انها ذات علاقة بالجرع المعطاة قد يكون الانخفاض الفعلي في

معدل ضربات القلب متشابهة لجميع مضادات الفا المستخدمة في الحيوان, على الرغم من ان الزايلازين اظهر ان له اقل واقصر تأثير على معدل ضربات القلب. (Clarke (1988) and England et al. (1992

Artio-ventricular بطء القلب عادة يرافقه انسداد في القلب، في معظم الاحيان نوعه اذيني بطيني ، على الرغم من انه قد يكون جيبياً اذينياً، واحياناً يمكن رؤية كلا النوعين في الحيوان نفسه

(McCashin & Gabel, 1975; Vainio, 1985; Clarke & Taylor, 1986;)
(Clarke, 1988; Voegtli, 1988

انسداد القلب يكون شديد في الدقائق الاولى من الحقن وبعد ذلك يزداد معدل ضربات القلب تدريجياً ويختفي انسداد القلب. (Clarke, 1988)

ومن الاثار الاخرى لناهضات الالفا 2 هو قدرتها على زيادة حساسية القلب لعد انتظام ضرباته التي يحفزها الادريالين. وظهر هذا التأثير بعد استخدام الزيلازين على الكلاب. (Muir el al., 1975) . ورغم عدم الحصول على نتائج متوافقة الا ان عدم انتظام ضربات القلب كانت سببا للوفات في بعض الحيوانات المخدرة بعد استخدام الديتوميدين عليها

يؤدي إعطاء كلونيدين أو زيلازين أو ديتوميدين أو ميديتونيد أو روميبيدين في الوريد للحيوان إلى زيادة مؤقتة في ضغط الدم (اعتماداً على الجرعة التي يتم اعطائها) ، يلها انخفاض مستمر وخفيف في ضغط الدم

(Garner et al., 1971; Wintzer et al., 1985; Vainio, 1985; Savola, 1986;)
(Clarke, 1988; Voegtli, 1988; Bryant, 1992

مع ذلك هناك بعض النتائج المتضاربة حول هذا التأثير

(Short el al., 1984; Poulsen Nautrup, 1988)

يحدث ارتفاع ضغط الدم بسرعة كبيرة، عادة بعد الاعطاء ب2-10 دقائق

(Poulsen Nautrup, 1988; Biwant, 1999)

في دراسات عديدة وجد ان طول ومدة ارتفاع ضغط الدم له علاقة بجرعة مضادات الالفا المعطاة (Vainio, 1985; Clarke, 1988; Sarazan et al., 1989)

يتبع فترة ارتفاع ضغط الدم انخفاض في حتى بجرع قليلة من الادوية. وتكون مدة الانخفاض في الضغط غير معلومة

(Wagner et al., 1991; Scrollavezza & Zanichelli, 1993)

تتشابه التأثيرات التي تنتجها ناهضات الالفا المختلفة (Bryant 1992)

مع ذلك وجد ان انخفاض الدم في الميديتوميدين لم يكن كبيرا مثل تأثر الجرعات المهدئة للديتوميدين (Clarke 1988)

8-2- تأثير ارتخاء العضلات من ناهض الفا 2 Muscle relaxant effect of alpha 2 : agonist

من المعروف ان ناهضات الالفا ذات تأثير مرخي ومسكن للعضلات (Paddleford RR, 1999) (Harvey RC.1999)

ويعود هذا التأثير المصاحب للتخدير الى تثبيط العضلي مستقبلات الالفا ادرينو للخلايا الحسية الموجودة في الحبل الشوكي وهو خاصية فعالة لناهضات الالفا في الطب البيطري. (Cullen LK. 1996)

ومن المثير للاهتمام ان تيزانيددين وهو ناهض الفا جديد يستخدم في الطب البشري و وجد ان له فعالية في تخفيف التشنج العضلي الناتج عن السكتة الدماغية والصدمات الدماغية والتصلب العصبي المتعدد, وهذا يعود الى قدرته الكبيرة على ارخاء العضلات

(Kita M, Goodkin DE.1994) (Nance PW, et al.,1994)

9-2- تأثير مسكن ناهضات الفا 2 Analgesic effect of alpha 2 agonists :

تسكن ناهضات الفا 2 بتحفيز المستقبلات في مواقع مختلفة في مسار الألم داخل الدماغ والحبلى الشوكي (Stenberg D.1989).

يؤدي تنشيط قنوات البوتاسيوم في العصبون قبل المشبكي إلى استقطاب الخلية ، مما يجعلها غير مستجيبة للمدخل الايوني المحفز ويقطع مسار الألم . وبالتالي فإن ناهضات الفا والناهضات الافيونية تنتج تأثير التخدير في الآلية ذاتها.

تشير الأدلة التجريبية والسريية إلى أن انعدام الاحساس بالألم لا يستمر طيلة مدة التخدير عند استخدام ناهضات الفا وإن هذه الادوية بمفردها غير كافية في العمليات الجراحية الكبرى .حيث انها تدوم لنصف مدة التخدير فقط . فعلى سبيل المثال ، ماعطاء الميديتوميدين بجرعات تتراوح بين 20-40 ميكروغرام/كجم من وزن الجسم يؤدي الى تخدير يدوم لمدة 60-90 دقيقة ، بينما لاتطول اثاره المسكنة الا لمدة 30-45 دقيقة (Cullen LK,et al.1996) ، وإذا استمر تأثير الألم فإن فترة التخدير تقصر وتسرع عملية استعادة الوعي ، بشكل عام ، يجب أن يتم الجمع بين ناهضات الفا 2 مع أدوية التخدير الموضعي أو الادوية المخدرة الأخرى بالعمليات الجراحية.

تظهر الأبحاث الحالية حول استخدام الجرعات الدقيقة من ناهضات الفا 2 للألم الحاد والمزمن حيث ان فائدتها على مستوى الجسم وفوق الجافية (Weinbroum AA,et al)

2001. , Eisenach JC,et al.1987) ومع ذلك ، قد تكون التأثيرات المهدئة والقلبية
الوعائية التي تصاحب التسكين مع ناهضات الفا-2 غير مرغوب فيها

10-2- تأثير ناهضات الفا 2 على نشاط الرحم effect of alpha 2 agonists on uterine : activity

الأدوية التي تحفز مستقبلات الفا 2 الأدرينالية تزيد من انقباض رحم الحامل (Jedruch
J,et al.1989) ورحم غير الحامل (Rexroad CE,et al.1989 , Jedruch J,et al.1989
al.1978) الزيلازين ، مثل الأوكسيتوسين ، يسبب تقلص الرحم البقري (LeBlanc
MM,et al.1984) ؛ لذلك ، تحذر كتب التخدير من استخدام الزيلازين في الأبقار
الحامل بسبب الابحاث السابقة عن الولادة المبكرة والإجهاض (Hall LW,et al.1996 ,
Lumb WV,et al.2001)

ومع ذلك ، فإن إعطاء جرعات صغيرة من الديتوميدين في الأبقار الحامل (Jedruch
J,et al.1986) والجرعات السريرية من ميديتوميدين في الكلاب الحوامل (Jedruch
J,et al.1989) تؤدي إلى انخفاض انقباض عضلة الرحم. لم يلاحظ أي إجهاض في أي
من الدراستين ، ولكن في دراسة الكلاب ، لوحظ زيادة في نشاط عضلة الرحم في جميع
الحالات خلال فترة ما بعد الولادة.

يعتمد تأثير الأدوية التي تحفز ناهضات الفا 2 الأدرينالية بدرجة عالية على مستوى
الستيرويدات : يؤدي زيادة مستوى هرمون الاستروجين إلى زيادة حساسية مستقبلات الفا
الأدرينالية ، في حين أن ارتفاع مستوى هرمون البروجسترون أثناء الحمل يحفز حساسية
مستقبلات البيتا الأدرينالية ويقلل من انقباض الرحم (Jedruch J,et al.1989).

لا يبدو أن الميديتوميدين يحفز عمليات الإجهاض في الكلاب الحوامل ؛ ومع ذلك ، فإن
الشركة المصنعة للدواء لا تنصح باستخدامه في تربية الكلاب أو الحوام

2-11- تأثير ناهضات الفا 2 على الجهاز الهضمي effect of alpha 2 agonists on

: gastrointestinal

يبدو أن التنظيم الأدرينالي لإفرازات الجهاز الهضمي والحركة يعتمد بشكل أساسي على تنشيط أو تثبيط مستقبلات الفا 2-الأدرينالية الموجودة على حد سواء قبل المشبكي وبعد المشبكي. بشكل عام ، ناهضات الفا 2 تقلل من إفراز أحماض المعدة (Soldani G,et al 1984, 1982. Del Tacca M,et al) ، تطيل وقت العبور المعوي (McNeel 1980, 1984. Ruwart M,et al. SV,et al.) ، وتمنع الانكماش تجويف الكرش وحركة القولون في الأغنام والماشية (Ruckerbusch Y,et al.1987) وفي الخيول (Roger T,et al.1987).

2-12- تأثير ناهضات الفا 2 على بعض الغدد الصماء effect of alpha 2 agonists on

: some endocrine gland

أظهرت دراسات عديدة أن ناهضات الفا-2 تقلل من مستويات الهرمونات المرتبطة بالتوتر في الفترة المحيطة بالجراحة ، وبالتالي تخفف من استجابة الكلاب للتوتر في الجراحة (Ambrisko TD,et al.2000 , Benson Gj,et al.2000)

في التخدير البشري والجراحة ، تعتبر الاستجابة للتوتر أحد العوامل المهمة التي تسبب الاعتلال المريض ؛ لذلك ، تشمل الأدوية الممهدة للتخدير ناهضات الفا 2 للتقليل من هذه الاستجابة (Desborough JP.2000). لا تزال أهمية الاستجابة للتوتر المرتبط بالجراحة في الطب البيطري غير معلومة ؛ ومع ذلك ، هناك اهتمام متزايد باستخدام ميديتوميدين كمخدر أولي لتعزيز التخدير المتزن وتقليل الاستجابة العامة للتوتر (Ambrisko TD,et al.2000 , Benson Gj,et al.2000).

تمت ملاحظة ان ناهضات ألفا 2 ، عادة الزنازين ، يحث على زيادة الجلوكوز في الدم عن طريق تثبيط فراز الأنسولين ، أو تحفيز إفراز الكلوكاجون ، أو كليهما ، في خلايا

البنكرياس الفا او بيتا ، على التوالي) Brockman , Angel I,et al.1988 , (RP.1981).

من المعلوم جيداً أن الحيوانات التي تتعافى من التخدير ابناهضات الفا 2 تعاني عادةً من كميات كبيرة من البول ذات الثقل النوعي المنخفض (England , Crighton M.1990 , Clarke KW,et al .1989 , GCW,et al .1989)

أدى إعطاء ميديتوميدين بجرعات 10 و 20 ميكروجرام / كجم من وزن الجسم عن طريق الوريد إلى إحداث تأثير مدر للبول استمر حتى 4 ساعات (Burton S,et al.1989).

لذا يعد هذا التأثير المدر للبول من موانع استعمال هذه الادوية في الحيوانات التي تعاني من انسداد في المسالك البولية. تتضمن أسباب إدرار البول التأثير الذي تظهره ناهضات الفا 2 على الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) ونظام الرينين أنجيوتنسين. التحفيز المركزي للمستقبلات الفا 2 الأدرينالية في منطقة ما تحت المهاد بواسطة ناهضات الفا2 يشمل تقليل افراز الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) أو إنتاجه أو كلاهما من الغدة النخامية في الكلاب ، افترض مؤلفون آخرون أن هرمون ADH ينخفض بشكل غير مباشر بسبب التغيرات في الدورة الدموية الناتجة عن تخدير الفا 2 (Humphreys MH,et al .1975). وقد ثبت أيضاً أن ناهضات ألفا 2 لها تأثير كلوي محيطي نظراً لتعارضها مع التأثيرات الأنبوبية الكلوية لـ ADH

(Smyth DD ,et al . 1985 , Gellai M,et al.1988) وقدرتها لإخراج الصوديوم في البول (Strandhoy JW,et al .1982 , Barr JG,et al.1979).

يمكن أن يؤثر أيضاً استخدام ناهضات الفا 2 على نظام الرينين أنجيوتنسين بشكل مباشر أو غير مباشر. أظهرت التجارب المختبرية انخفاضاً واضحاً في إنتاج الرينين مباشرة عن طريق مستقبلات الفا 2 الكلوية

(Smyth DD,et al.1987) ؛ ومع ذلك ، قد يتأثر نظام الرينين-أنجيوتنسين أيضاً بشكل غير مباشر بارتفاع ضغط الدم الناجم عن ناهض الفا2 (Short CE,et al .1986). تعمل ناهضات ألفا 2 أيضاً على تحفيز إفراز هرمون النمو (Hayashi Y,et al .1993) ، مع ان النتائج السريرية لهذا التأثير على الأرجح غير خطيرة.

2-13- تأثير ناهضات الفا 2 على درجة حرارة الجسم effect of alpha 2 on body temperature :

قد تنخفض درجات الحرارة في الحيوانات المخدرة بناهضات الفا 2. بشكل عام، الانخفاض في درجة الحرارة يعود الى تثبيط في عمل الجهاز العصبي المركزي ، بالإضافة الى انخفاض في النشاط العضلي

(MacDonald E,et al .1988 , Virtanen R. 1989).

مع ذلك في الكلاب لاحظت انخفاضات طفيفة في درجة حرارة المستقيم عند استخدام الميديتوميدين، بينما لم يوجد انخفاض ملحوظ عند استخدام الروميفودين

(Pypendop B,et al.1998 , Pettifer GR,et al .1993 , MacDonald E,et al)
(Verstegen J,et al .1993 , 1988.

قد توفر ناهضات الفا 2 حفاظاً أكبر على درجة حرارة الجسم بسبب تضيق الاوعية الدموية واعادة التوزيع المركزي للدم ، وما يليه من فقدان في للحرارة عن طريق الجلد ، على عكس المُخدّرات الاخرى التي تقوم بخفض درجة الحرارة بشكل مستمر بسبب توسع الاوعية الدموية . على الرغم من ذلك يجب مراقبة درجة الحرارة في الحيوانات الصغيرة وينبغي محاولة الحفاظ على حرارة الجسم من انخفاض درجة الحرارة المفاجئة

2-14- الاستخدام السريري لبعض ناهضات الفا 2 clinical use of some alpha 2

: agonists

تُستخدم ناهضات ألفا الأدرينالية ، وعلى وجه التحديد مستقبلات التلقائية للخلايا لألفا 2 في الخلايا العصبية ، في علاج الجلوكوما عن طريق تقليل إنتاج السائل المائي بواسطة الأجسام الهدبية للعين وأيضاً عن طريق زيادة التدفق الخارجي للعين. ادوية مثل الكلونيدين والديكسميديتوميدين تستهدف المستقبلات الذاتية القبل المشبكية ، وبالتالي تؤدي إلى نقصان عام في النورإيبينفرين الذي يمكن أن يتسبب سريريًا في اعراض مثل التخدير ، وتسكين الألم ، وخفض ضغط الدم وبطء القلب. كما ان هناك أدلة ضعيفة على أنها يمكن أن تقلل من الارتعاش بعد الجراحة (Lewis,et al .1465)

ويفترض أن تقليل الاستجابة للتوتر الناجم عن ناهضات ألفا 2 يمكن ان يكون فعالاً في الفترة المحيطة بالجراحة من خلال تقليل المضاعفات القلبية ، من الناحية السريرية لم يكن هنالك انخفاض في عدد الحالات قلبية او الوفيات ولكن كان هنالك زيادة في عدد انخفاض ضغط الدم وبطئ القلب (Duncan, Dallas.et al.1465)

2-15- مضادات مستقبلات ألفا 2 او كيفية عكس تاثيرها الدوائي : Alpha 2 antagonists

أتيباميزول فعال في عكس التأثيرات السريرية لأدوية ناهضات الفا 2 . إذ يستخدم هذا المضاد الانتقائي جدا على نطاق واسع في الطب البيطري لعكس تأثير التخدير للديكسميديتوميدين في الكلاب . اثبتت دراستان مماثلتان فعالية اتيباميزول في عكس اثاره في البشر . يوفر الاتيباميزول عكس التأثير المخدر والمحلل للودي (sympatholytic) للدكسوديتوميدين بصورة سريعة . ومع زيادة استخدام الديكسوديتوميدين كعامل مخدر في الرعاية الحرجة والتخدير الخارجي ، لابد من المزيد من البحث لضمان سلامة وفعالية هذا الدواء

Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current)
Clinical Application Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A
(Review of Current Clinical Application

يوهمبين وهو مضاد للمستقبل الفا 2 الادرينالي. توجد دراسات محدودة على اليوهمبين باعتباره مضاد لمستقبلات الفا 2 الادرينالية في البشر. يؤدي تأثيره على هذا المستقبلات في انقطاع حلقة التغذية الراجعة للهرمون الناقل العصبي المثبط (norepinephrine) ماينتج عنه انخفاض في افراز اليوهمبين عندما يتم تحفيز المستقبلات الذاتية . سابقا كان اليوهمبين يستخدم كمنشط جنسي ولعلاج العجز الجنسي بالرغم من ان فعاليته في اي من الحالتين لاتزال موضع نقاش . اما في الاونه الاخيرة يستخدم اليوهمبين في علاج هبوط ضغط الدم الانتصابي. (D.B. Bylund, M Lavicky) (2016).

الاستنتاجات :

- 1- ان لشادات الفا الادرينالية تاثيرات دوائية واسعة داخل الجسم وتستخدم بشكل واسع جدا في المجال السريري البيطري لأغراض متعددة أهمها كجزء من دوائية التخدير او في مجال توفير التسكين ومن الأمثلة عليها الاوسع انتشارا هي زيلازين وديتوميدين وروميفيدين
- 2- تستخدم للأغراض المذكورة أعلاه اما بمفردها او كجزء من توليفات دوائية مع الكيتامين او مع ادوية أفيونية المفعول
- 3- بشكل عام يتشابه النشاط الدوائي لهذه المجموعة الدوائية على الرغم من وجود بعض الاختلافات الطفيفة في نشاطها والتي تحدث بسبب الاختلاف في الانتقائية تجاه المستقبلات المختلفة
- 4- ان وجود بعض الاختلافات في التأثيرات المهدئة والمسكنة لهذه الادوية والتي قد توجه الجراح البيطري تشكل دافعا نحو اختيار دواء معين بمواصفات محددة على غيره لإجراء سريري معين
- 5- يعد التنشيط القلبي الوعائي المحدث بواسطة شادات الفا اهم مشكلة تواجه استخدام هذه الادوية ويمكن التقليل من اثارها بخلط هذه الادوية مع الكيتامين لأنشاء توليفة دوائية لأحداث التخدير امنة نسبيا

6- ان شادات الفا هي مسكنات قوية وفعالة في الأغنام خصوصا مقارنة مع باقي الأصناف الحيوانية

7- ان درجة نقص الاوكسجين في الدم التي تحدث بسبب شادات الفا تكون متباينة وتختلف في شدتها من صنف الى اخر من الحيوانات ولكن اخطرها يحدث بعد الجرع الوريدي العالية اثناء التخدير العام لذلك ينصح بتجنب الحقن الوريدي بجرع عالية مالم يتم توفر أجهزة غاز الاوكسجين الاستنشاقية

المصادر : References

- 1) Ambrisko TD, Hikashi Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. Can J Vet Res 2002;66:42–49.
- 2) Ambrisko TD, Hikashi Y. The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic left ventricular outflow tract obstruction in cats. J Am Vet Med Assoc 2002;221:1276–1281
- 3) Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycaemia in anaesthetised rats: involvement of peripheral 2-adrenoceptors. Eur J Pharmacol 1988;154:191–196.
- 4) Barr JG, Kauker ML. Renal tubular site and mechanism of clonidine-induced diuresis in rats: clearance and micropuncture studies. J Pharmacol Exp Ther 1979;209:389–395

- 5) Benson GJ, Grubb TL, Neff-Davis C, et al. Perioperative stress response in the dog: Effect of pre-emptive administration of medetomidine. *Vet Surg* 2000;29:85–91.
- 6) Brockman RP. Effect of xylazine on plasma glucose, glucagons and insulin concentrations in sheep. *Res Vet Science* 1981;30: 383–384.
- 7) Burton S, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance; and fractional clearance of sodium, chloride, potassium, and glucose in dogs. *Am J Vet Res* 1998;59: 756–761.
- 8) Clarke KW, England GCW. Medetomidine, a new sedativeanalgesia for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract* 1989;30:343–348.
- 9) Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A Hypnotic response to dexmedetomidine, an 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992;76:948–952
- 10) Crighton M. Diuresis following medetomidine. *Vet Rec* 1990;126: 201
- 11) Cullen LK. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J* 1996;152: 519–535.

- 12) Cullen LK, Reynoldson JA. Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. *Vet Rec* 1993;132: 378–383
- 13) De Sarro GB, Ascioti C, Froio F, Libri V, Nistico G. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at 1- and 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol* 1987;90:675–685.
- 14) Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109–117
- 15) Duncan, Dallas; Sankar, Ashwin; Beattie, W Scott; Wijeyesundera, Duminda N (2018-03-06). "Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery". *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd004126.pub3. ISSN 1465-1858. PMC 6494272.
- 16) Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM. Epidural clonidine produces antinociception but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987;66:496–501
- 17) England GCW, Clarke KW. The effect of route of administration upon the efficacy of medetomidine. *J Assoc Vet Anaes* 1989;16: 32–34.
- 18) Gellai M, Edwards RM. Mechanism of 2-adrenoceptor agonist-induced diuresis. *Am J Physiol* 1988;25

- 19) Hammond RA, England GCW. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *J Assoc Vet Anaes* 1994;21:24–28.
- 20) Hayashi Y, Maze M. Alpha₂ adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108–11
- 21) Humphreys MH, Reid LA, Chou LYN. Suppression of antidiuretic hormone secretion by clonidine in the anesthetized dog. *Kidney Int* 1975;7:405–412.
- 22) Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs* 2000;59:487–495.
- 23) Ko JCH, Bailey JE, Pablo LS, Heaton-Jones TG. Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs. *Am J Vet Res* 1996;57:535–540.
- 24) Ko JCH, Fox SM, Mandsager RE. Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216:1578–1583.
- 25) Lammintausta R. The alpha-2 adrenergic drugs in veterinary anaesthesia. 4th Proc Int Cong Vet Anaes 1991:3–8.
- 26) Lewis, Sharon R; Nicholson, Amanda; Smith, Andrew F; Alderson, Phil (2015-08-10). "Alpha-2 adrenergic agonists for the

prevention of shivering following general anaesthesia". Cochrane Database of Systematic Reviews (8): CD011107. doi:10.1002/14651858.cd011107.pub2. ISSN 1465-1858. PMID 26256531.

27) Lumb WV, Jones EW. Preanesthetics and Anesthetic Adjuncts. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds. *Veterinary Anesthesia*. 3rd Edition. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1996:183–209.

28) MacDonald E, Scheinin H, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative. *Eur J Pharmacol* 1988;158:119–127.

29) Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, Sheremata W, MartinezArizala A. Efficaspasticity in patients with spinal cord injury. *Neurology* 1994;44: 44–51

30) Paddleford RR, Harvey RC. Alpha2 agonists and antagonists. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999;29:737–745.

31) Pettifer GR, Dyson DH. Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels. *Can J Vet Res* 1993;57:99–105.

32) Pypendop B, Verstegen J. Cardiorespiratory effects of a combination of medetomidine, midazolam, and butorphanol in dogs. *Am J Vet Res* 1999;60:1148–1154.

- 33) Pypendop B, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998;27:612–622.
- 34) Short CE, Stauffer JL, Goldberg G, Vainio O. The use of atropine to control heart rate responses during detomidine sedation in horses. *Acta Vet Scand* 1986;27:548–559.
- 35) Smyth DD, Unemura S, Pettinger WA. Alpha2-adrenoceptor antagonism of vasopressin-induced changes in sodium excretion. *Am J Physiol* 1985;248:767–772.
- 36) Stenberg D. Physiological role of alpha2-adrenoreceptors in the regulation of vigilance and pain. *Acta Vet Scand* 1989;85: 21–28
- 37) Strandhoy JW, Morris M, Buckalew VW. Renal effects of the antihypertensive, guanabenz, in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;221:347–352.
- 38) Vaha-Vahe AT. Clinical efficacy of medetomidine. *Acta Vet Scand* 1989;85:151–153.
- 39) Vaha-Vahe AT. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet Scand* 1989;30:267–273.
- 40) Vainio O, Palmu L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand* 1989;30:401–408.

- 41) Vainio O. Propofol infusion anesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *J Assoc Vet Anaes* 1991;18:35–37.
- 42) Verstegen J, Petcho A. Medetomidine-butorphanol-midazolam for anaesthesia in dogs and its reversal by atipamezole. *Vet Rec* 1993;132:353–357.
- 43) Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989;85:29–37.
- 44) Thurmon JC, Ko JCH, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA. Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am J Vet Res* 1994;55: 363–367
- 45) Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Dextromethorphan and dexmedetomidine: new agents for the control of perioperative pain. *Eur J Surg* 2001;167:563–569