

**Lippincott's
Illustrated
Reviews**

علم الأدوية

Series Editors:

**Richard A. Harvey
Pamela C. Champe**

بِاللغة العربية

Pharmacology
4th edition

Collaborating Editors:

**Richard Finkel
Luigi X. Cubeddu
Michelle A. Clark**

علم الأدوية

مراجعة مصورة

Lippincott's
Illustrated Reviews:
Pharmacology

علم الأدوية

مراجعة مصورة

Lippincott's
Illustrated Reviews:
Pharmacology

ترجمة وإعداد
الدكتور: حكم الزعيم



علم الأدوية - مراجعة مصورة

جميع الحقوق محفوظة لدار اللآلئ ©



Tel: +96311/6334848

Fax: +96311/6328223

E-mail: Pearls@mail.sy

بسم الله الرحمن الرحيم
(وقل ربي زدني علماً)

إلى ضياء الحق
إلى من بعثه الله هدى ومرحمة للعالمين
«محمد صلى الله عليه وسلم»

جدول المحتويات

الفصل 1: مدخل إلى الفارماكولوجيا - علم الأدوية
الفصل 1: الحرائك الدوائية 1
الفصل 2: التداخلات الدوائية مع المستقبلات: الفارماكوديناميكا 25

الفصل 3: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية
الفصل 3: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية 35
الفصل 4: المقلدات الكولينية 43
الفصل 5: المعاكسات الكولينية 55
الفصل 6: المقلدات الأدرينية 65
الفصل 7: المعاكسات الأدرينية 83

الفصل 8: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية
الفصل 8: معالجة الأدوية التنكسية العصبية 93
الفصل 9: الأدوية الحائلة للقلق والنومة 105
الفصل 10: منبهات الجملة العصبية المركزية 117
الفصل 11: المنتجات (المحدرات) 127
الفصل 12: الأدوية المضادة للإكتئاب 141
الفصل 13: الأدوية المضادة للذهان 151
الفصل 14: الأفيونات 159
الفصل 15: الصرع 171

الفصل 16: الأدوية المؤثرة في الجملة القلبية الوعائية
الفصل 16: معالجة قصور القلب 183
الفصل 17: الأدوية المضادة للانظيمات 197
الفصل 18: الأدوية المضادة للتحاق 209
الفصل 19: الأدوية المضادة لارتفاع الضغط 213
الفصل 20: الأدوية المؤثرة في الدم 229
الفصل 21: الأدوية الخافضة لشحوم الدم 249
الفصل 22: الأدوية المدرة للبول 261

الفصل 23: الأدوية المؤثرة في الجهاز الصماوي
الفصل 23: هرمونات النخامى والدرق 275
الفصل 24: الأنسولين وخافضات سكر الدم 285
الفصل 25: الأستروجينات والأندروجينات 299
الفصل 26: الهرمونات الستيرويدية القشرية الكظرية 311

الفصل 27: الأدوية المؤثرة في الأجهزة العضوية الأخرى
الفصل 27: الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس 319
الفصل 28: الأدوية الهضمية والأدوية المضادة للإقياء 329
الفصل 29: علاجات أخرى 341

الفصل VII: أدوية المعالجة الكيميائية

- الفصل 30: مبادئ المعالجة المضادة للمكروبات 347
الفصل 31: مثبطات تركيب جدار الخلية 359
الفصل 32: مثبطات تخليق البروتين 373
الفصل 33: الكوينولونات. مضادات حمض الفوليك. مطهرات
السييل اليولي 387
الفصل 34: الأدوية المضادة للمتفطرات 399
الفصل 35: الأدوية المضادة للفطور 407
الفصل 36: الأدوية المضادة للأوالي 416
الفصل 37: الأدوية المضادة للديدان 431
الفصل 38: الأدوية المضادة للحمات الراشحة (الفيروسات) 437
الفصل 39: الأدوية المضادة للسرطان 457
الفصل 40: الأدوية الكابتة للمناعة 489

الفصل VIII: الأدوية المضادة للالتهاب والأدوية الذاتية

- الفصل 41: الأدوية المضادة للالتهاب 499
الفصل 42: الأدوية النلقائية ومعاكساتها 519
الفصل 43: السموميات 529
ملحق: 541
-

1

الحرائك الدوائية

Pharmacokinetics

1. نظرة عامة



الشكل 1.1

مخطط يبين امتصاص وتوزع واستقلاب وإطراح الدواء.

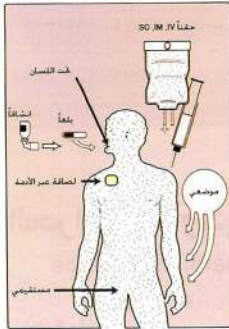
تهدف المعالجة الدوائية إلى الوقاية أو الشفاء أو ضبط ضروب من حالات المرضى، لتحقيق هذا الهدف يجب إيصال جرعات دوائية كافية إلى الأنسجة الهدف بحيث يمكن تحصيل مستويات علاجية وغير سمية، تنقص الحرائك الدوائية حركة الدواء في الجسم خلال الزمن. ترتبط التأثيرات الدوائية والسمية للأدوية بشكل أساسي بتراكبها البلاسمية. يجب على الطبيب أن يعرف بأن سرعة بدء فعل الدواء وشدة التأثير الدوائي ومدته الفعل الدوائي تكون مضبوطة بأربع سبل أساسية لحركة الدواء وتعديله في الجسم (شكل 1-1). السبيل الأول، امتصاص الدواء بعد إعطائه (دخول) حيث يدخل (إما مباشرة أو غير مباشر) إلى البلازما. السبيل الثاني، التوزع، حيث يفاد الدواء على نحو عكوس الدوران ويتوزع في السوائل الخلالية وداخل الخلية. السبيل الثالث، الاستقلاب، فقد يستقلب الدواء في الكبد أو الكلية أو الأنسجة الأخرى. وأخيراً التخلص من الدواء ومستقلباته من الجسم (إطراح، خروج) في البول أو البراز أو الصفراء. يصف هذا الفصل كيف تؤثر هذه العمليات على قرار الطبيب باختيار طريق الإعطاء لدواء ما، وكمية وتواتر الإعطاء لكل جرعة والفترات بين الجرعات.

1.1. طريق إعطاء الدواء

يتحدد طريق الإعطاء بشكل أساسي على خصائص الدواء (مثلاً: ذوبانه بالماء أو بالدم، تأينه = تشرده) والأغراض العلاجية (مثلاً الرغبة في بدء فعل سريع أو الحاجة لإعطاء الدواء على نحو مديد أو الاقتصاد على تأثير وظيفي). ثمة طريقتين رئيسيتين لإعطاء الدواء، معوي Enteral وخطالي Parenteral (يظهر الشكل 1-2 تصنيفاً مفصلاً لهذه الطرق بالإضافة إلى طرق أخرى لإعطاء الدواء).

A. هضمي Enteral

الطريق المعوي، أو إعطاء الدواء عن طريق الفم، هو أبسط طرق إعطاء الأدوية وأكثرها شيوعاً. عندما يعطى الدواء عن طريق الفم فإما أن يكمل طريقه عبر السبيل الهضمي أو أن يوضع تحت اللسان ليتمتص مباشرة إلى مجرى الدم.



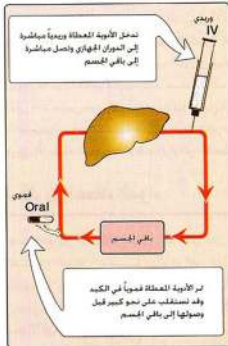
الشكل 2.1

طرق الاستعمال الشائعة لإعطاء الدواء.
IV = وريدي، IM = عضلي، SC = تحت الجلد.

1. **فموي Oral**: يقدم الطريق الفموي كثيراً من الفوائد للمريض، كسهولة تناول وقلّة حدوث الإنتانات الجهازية الناجمة عن إعطاء الدواء (بالمقارنة مع طرق الإعطاء الأخرى). أكثر من ذلك، فإن السمية أو زيادة الجرعة عبر الطريق الفموي يمكن التغلب عليهما بواسطة الدرياقات، كالفحم المفعّل. ومن جهة أخرى، فإن عمليات امتصاص الدواء هي الأكثر تعقيداً، كما أن الدواء يتعرض إلى الوسط المعدي القاسي الذي قد يحد من امتصاصه. تتعرض هذه الأدوية إلى استقلاب بالمرور الأولي في الكبد، حيث يمكن أن تتعرض لاستقلاب شديد قبل أن تدخل الدوران الجهازية (الشكل 3-1). (لاحظ: استقلاب المرور الأولي بواسطة الأمعاء أو الكبد يحد من فعالية كثير من الأدوية عندما تعطى فموياً. على سبيل المثال، أكثر من 90% من النثروغليسرين يتم تصفيته خلال مرور لمرة واحدة عبر الكبد، وهذا هو السبب الرئيسي وراء عدم إعطاء هذا الدواء فموياً.) إن الأدوية التي تتعرض لاستقلاب عال بالمرور الأولي، فيجب أن تعطى بمقادير كافية للتأكد من وصول الكميات المطلوبة من الدواء الفعال إلى العضو المستهدف. إن تناول الأوجية مع الطعام أو مشاركتها مع أدوية أخرى يمكن أن يؤثر على امتصاصها. كما أن وجود الطعام في المعدة يؤخر من إفراجها، ولذلك فإن الأدوية التي تتخرب بالحمض (مثل البنسلين) تصبغ غير متاحة للامتصاص (ص 364). التغليف المعوي للدواء يحيمه من الوسط الحمضي، كما أنه قد يمنع تخريش المعدة بواسطة الدواء. واعتماداً على التركيبية الدوائية فقد تطول مدة تحرر الدواء مسببة تأثيراً مديداً.

2. **تحت اللسان Sublingual**: يسمح وضع الدواء تحت اللسان بانتشار الدواء إلى الشبكة الوعائية الشعيرية ومنها يدخل للدوران الجهازية مباشرة. يمتاز الدواء المعطى بهذا الطريق بسرعة الامتصاص، سهولة الإعطاء، ندرة حدوث الإنتان، تجنب الوسط الهضمي القاسي، وتجاوز الأمعاء والكبد وتجنب الاستقلاب بالمرور الأولي.

B. الخلائي Parenteral



الشكل 3.1

يمكن أن يحدث الاستقلاب بالمرور الأولي للأدوية المعلقة فموياً.

IV = وريدي

الطريق الخلائي يمثل دخول الأدوية عبر الحواجز الدفاعية للجسم إلى الدوران الجهازية أو إلى نسج وعائي آخر. ويستعمل للأدوية ذات الامتصاص العسير من السبيل الهضمي (كالهيبارين)، وتلك التي تتعرض للتلف في الوسط الهضمي (كالأنسولين)، ويستعمل هذا الطريق في معالجة المرضى غير الواعين وفي الحالات التي تستدعي بدء فعل سريع. وكذلك، تتميز هذه الطرق بالتوافر الحيوي الأكبر كما أنها لا تخضع إلى استقلاب المرور الأولي أو الأوساط الهضمية القاسية. تقدم الطرق الخلائية ضبطاً ممتازاً للجرعة الفعّلية للدواء المراد إيصاله للجسم، إلا أنها غير عكوسة وقد تسبب الأثم والخوف والإنتان. الطرق الخلائية الثلاث الرئيسية هي: داخل الوعاء (الوريدي أو الشرياني)، ضمن العضل، تحت الجلد (الشكل 2-1). يمتلك كل منها مزايا ومساوئ.

1. **الحقن الوريدي**: الحقن الوريدي هو الطريق الخلائي الأكثر استعمالاً. وبالنسبة للأدوية لا تمتص بالطريق الفموي، كالتحاصر العضلي **أتراكويريوم**، فليس هناك خيار آخر. يجتنب طريق الوريد السبيل المعدي المعوي ولذلك

فلا يستقلب بالمرور الكبدي الأولي، يمتلك هذا الطريق تأثيراً سريعاً وضبطاً كبيراً لمستوى الدواء في الدوران. وخلافاً للطريق الهضمي، فإن الأدوية المحقونة في الوريد لا يمكن استرجاعها (والتخلص منها) عبر تحريض الإقياء أو الارتباط بالفحم المنشط Activated Charcoal. إذا حدث تلوث في موضع الحقن فقد يؤدي إلى دخول الجراثيم إلى الدوران. وأيضاً ربما يحرض الحقن الوريدي انحلالاً دموياً أو تفاعلات ضارة أخرى ناجمة عن وصول الدواء بسرعة لتركيز عالية في البلازما والأنسجة. ولذلك يجب ضبط سرعة التسريب الوريدي بحرص. تطبق هذه المحاذير أيضاً على الأدوية المحقونة داخل الشريان.

2. **الحقن العضلي (IM):** يجب أن تكون الأدوية المعطاة بالحقن العضلي ذوّابة بالماء أو مستحضرات مدخرية depot خاصة - وتكون غالباً على شكل معلق دوائي في سواغ غير مائي، مثل اليولي /بيثلين /غليكول. يعد امتصاص الدواء من المحلول المائي سريعاً بينما امتصاصه من المستحضرات المدخرية بطيئاً. عندما ينتشر السواغ ضمن العضلة يترسب الدواء ضمن موضع الحقن، ثم يذوب ببطء موفرًا بذلك جرعة مستمرة Sustained Dose على مدى فترة زمنية مديدة. يعد الهالوبيريدول ديكونات (راجع ص 163) مثلاً على الأدوية ذات الإطلاق المستمر حيث ينتج تأثيره المضاد للذهان عن الانتشار البطيء من العضلات.

3. **تحت الجلد (SC):** يتطلب هذا الطريق، مثل الحقن العضلي، امتصاصاً. وهو أبداً قليلاً من الطريق الوريدي. يقلل الحقن تحت الجلد من الإختطار المترافق مع الحقن داخل الوعائي. [لاحظ أنه تشترك أحياناً كميات قليلة من Epinephrine مع الدواء المحقون تحت الجلد لحصر باحة الفعل. يعمل الأبينفرين كمقبض وعائي وينقص من نزوح الدواء مثل الستيرويدات من مقر الإعطاء]. تتضمن الأمثلة الأخرى للإعطاء تحت الجلد تتضمن بعض المواد الصلبة، حيث تزرع تحت الجلد محفظة تحتوي على مانع الحمل etonogestrel فتمتلك بذلك فعالية طويلة الأمد (انظر ص 306). وكذلك يتضمن المضغات الميكانيكية المبرمجة التي تزرع تحت الجلد لإعطاء الأنسولين عند بعض المرضى.

C. طرق أخرى للإعطاء

1. **طريق الاستنشاق:** يقدم هذا الطريق إبتاءً سريعاً للدواء عبر السطح الواسع للأغشية المخاطية للسبيل التنفسي والتهوية الرئوية، منتجاً بذلك تأثيراً سريعاً كما في الحقن الوريدي. يستعمل طريق الإعطاء هذا للأدوية الغازية (مثلاً بعض المُنخِجات أو الأدوية التي تتبعثر Dispered في الضباب aerosol). يعد هذا الطريق فعالاً وملائماً عند المصابين بالشكايات التنفسية (مثل الربو أو الداء الرئوي السد المزمن COPD) وذلك لأن الدواء يوتى مباشرة إلى مقر الفعل وتكون تأثيراته الجهازية صغيرة. من الأدوية التي يمكن إعطاؤها عبر هذا الطريق: ألبوتيرول، والستيرويدات القشرية كالفلوتيكازون.

2. **داخل الأنف:** يتضمن إعطاء الأدوية مباشرة داخل الأنف، ويستعمل مع مضادات الاحتقان الأنفية كالستيروئيد القشري المضاد للالتهاب mometasone furoate. يعطى الديرزموبرسين Desmopressin داخل الأنف لمعالجة البيلة التقهية ويستعمل الكالسيتريول سالتون وهو هرمون بيتيدي في معالجة تخلخل العظام وهو متوفر أيضاً كإرذاذ أنفي. أيضاً، الدواء المساء استعماله الكوكائين الذي يؤخذ عموماً عبر الاستنشاق.

3. **الحقن داخل الضراب (النخاع) وداخل البطين:** من الضروري أحياناً إدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي. يستعمل على سبيل المثال أمفوتيرسين-B لمعالجة التهاب السحايا بالمستخفيات (راجع صفحة 408).

4. **الطريق الموضعي:** يستعمل التطبيق الموضعي عندما يكون التأثير الموضعي للدواء مرغوباً. يطبق مثلاً كريم Clotrimazol مباشرة على الجلد لمعالجة الفطار الجلدي، ويطبق كل من التروبيكاميد والسايكلوبنتولات كقطرات مباشرة على العين لتوسيع الحدقة مما يسمح بقياس أخطاء الإنكسار.

5. **بطريق الأدمة:** يحقق هذا الطريق تأثيرات جهازية بتطبيق الدواء مباشرة على الجلد عادة عبر لصاقة عبر الأدمة. يختلف معدل الامتصاص بشكل واضح اعتماداً على الخصائص الفيزيائية للجلد في موضع التطبيق. يستعمل هذا الطريق غالباً من أجل الإيتاء المستمر للأدوية كما في النتروغليسرين الدواء المضاد للخناق، ومضاد الإقياء السكوبولامين، واللصاقة المانعة للحمل (Ortho Evra) التي تعطى مرة واحدة أسبوعياً وتملك فعالية معادلة لممانعات الحمل الفموية.

6. **المستقيمي Rectal:** 50% من العود الوريدي في منطقة المستقيم يعبر الدوران البابي، ولذلك فإن التحول الحيوي للأدوية قليل. وبشكل مشابه للطريق تحت اللسان، يمتلك الطريق المستقيمي مزايا إضافية من قبيل تجنب الدواء التخرب بواسطة الإنزيمات المعوية أو حموضة المعدة. ويفيد الطريق الشرجي أيضاً في إعطاء الأدوية التي تخرض الإقياء إذا أعطيت عبر الفم، أو إذا كان المريض يعاني من الإقياء في الأصل، أو إذا كان غير واع. (لاحظ: يستعمل الطريق المستقيمي على نحو شائع لإعطاء مضادات الإقياء...) إلا أن الامتصاص المستقيمي عادة متبدل وغير كامل، كما أن كثيراً من الأدوية تخرش مخاطية المستقيم.

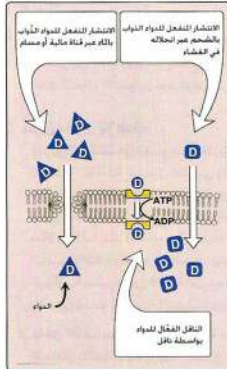
III. امتصاص الأدوية

امتصاص الدواء هو نقل الدواء من مقر الإعطاء إلى مجرى الدم. تعتمد سرعة وكفاية الامتصاص على طريق الإعطاء. يكون الامتصاص تاماً بالطريق الوريدي، حيث تصل الجرعة كاملة إلى الدوران الجهازى. بينما إعطاء الدواء بالطرق الأخرى قد ينتج عنه امتصاص جزئي وبالتالي يكون توافره الحيوي أقل. مثلاً، يتطلب الطريق الفموي ذوبان الدواء في السوائل المعدية المعوية ومن ثم نفوذه إلى الخلايا الظهارية للمخاطية المعوية. قد تتأثر هذه العملية بالحالات المرضية وبوجود الطعام في السبيل المعدي المعوي.

A. نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي

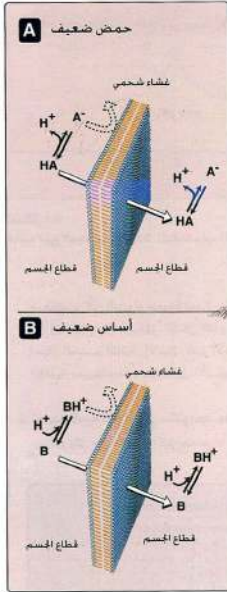
تمتص الأدوية من السبيل المعدي المعوي إما بالانتشار المنفعل أو النقل الفاعل وذلك اعتماداً على الخصائص الكيميائية.

1. **الانتشار المنفعل:** إن قوة سوق الامتصاص المنفعل للدواء تعتمد على مدرج التركيز عبر الغشاء الخلوي الفاصل بين قطاعين من الجسم، حيث يتحرك الدواء من منطقة التركيز العالي إلى منطقة التركيز المنخفض. لا يعتمد الانتشار المنفعل على الناقل carriers، كما أنه غير قابل للإشباع، ويبيد نوعية بتيوية منخفضة (أي نوعية منخفضة تجاه بنية الدواء المنتمص). تدخل الغالبية العظمى



الشكل 4.1

مخطط يمثل عبور الدواء لغشاء الخلية الظهارية للمعدة المعوية



الشكل 5.1

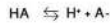
- A: انتشار الشكل غير المتأين (غير المشحون) من الحمض الضعيف عبر الغشاء الشحمي
- B: انتشار الشكل غير المتأين (غير المشحون) من الأساس الضعيف عبر الغشاء الشحمي

من الأدوية إلى الجسم بهذه الآلية. تعبر الأدوية الذوية بالشحم (Lipid-Soluble) بسهولة معظم الأغشية البيولوجية، بسبب قابليتها للذوبان في المعلقة النشائية المضاعفة، بينما تنفذ الأدوية الذوية بالماء من الغشاء الخلوي من خلال القنوات المائية (Aqueous Channels)؛ (شكل 4.1). أما المواد الأخرى فتدخل الخلية عبر نواقل بروتينية غشائية متخصصة تسهل مرور الجزيئات الكبيرة، حيث تخضع هذه النواقل البروتينية لتغيرات تسمح بمرور الأدوية والجزيئات الداخلية المنشأ إلى داخل الخلية محركة إياها من منطقة ذات تركيز عالي إلى منطقة ذات تركيز منخفض. تعرف هذه الطريقة بالانتشار الميسر facilitated diffusion، وهو لا يتطلب طاقة ويمكن إشباعه كما يمكن تثبيطه.

2. **النقل الفاعل**، تعتمد هذه الطريقة على بروتينات ناقلية نوعية موجودة في الغشاء. إن القليل من الأدوية التي تشبه على نحو وثيق البنى الطبيعية وتمتلك مستقبلات تُنقل على نحو فاعل عبر أغشية الخلية بواسطة البروتينات الحاملة النوعية. يعتمد النقل الفاعل على الطاقة الآتية من حلمهة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (راجع شكل 4-1). يعد هذا النقل قادراً على تحريك الدواء عكس مدرج التركيز - من الناحية المنخفضة التركيز إلى الناحية ذات التركيز الأعلى للدواء، وتبدي هذه العملية حرارتك إشباع للناقل تشبه إلى حد كبير تفاعل الحفاز الأنزيمي الذي يصف بسرعة أعظمية عند المستويات العالية للركيزة، حيث تكون كل المواضع الفعالة مشبعة بالركيزة.

B. تأثير الباهاء pH على امتصاص الدواء

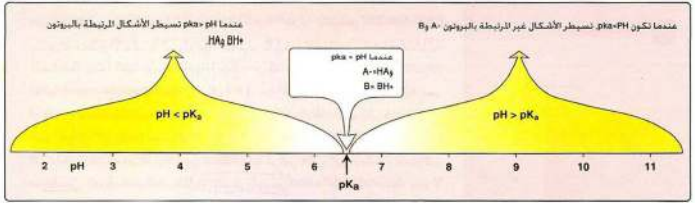
معظم الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، حيث تطلق الأدوية الحمضية (HA) أيون الهيدروجين (H⁺) وينتج عن ذلك الصواعد المشحونة (A⁻)؛ (شكل 5.1)



تطلق الأسس الضعيفة (BH⁺) أيضاً أيون الهيدروجين (H⁺)، ولكن الشكل الأخذ للبروتون من الأدوية القلوية يكون عادة مشحوناً، وفقدان البروتون عنه أساساً غير مشحون (B)؛



1. **مرور الدواء غير المشحون Uncharge عبر الغشاء**، يمر الدواء عبر الأغشية بسهولة كبيرة إذا كان غير مشحوناً (شكل 5-1). وبذلك يستطيع الحمض الضعيف غير المشحون HA النفوذ عبر الأغشية، بينما لا تستطيع الصاعدة المشحونة A⁻ النفوذ. أما الأساس الضعيف فالشكل غير المشحون منه (B) ينفذ عبر الغشاء الخلوي، بينما لا ينفذ الشكل المشحون BH⁺. لذلك يعتمد التركيز الفعّال للشكل النفوذ لكل دواء في موضع امتصاصه على التراكيز النسبية للشكلين المشحون وغير المشحون. تحدد النسبة بين هذين الشكلين بدورها بدرجة الباهاء pH في موضع الامتصاص، ويقوة الحمض الضعيف أو الأساس الضعيف التي يعتمدها الباكاف الحمضي (شكل 5-1). [لاحظ أن Pka تعبر قوة التأثير بين مركب وبروتون. كلما كان Pka لدواء



الشكل 6.1

يعتمد توزع الدواء بين الأشكال المتأينة وغير المتأينة على PH المحيط و pKa الدواء. لغايات توضيحية أعطى الدواء قيمة $pK_a = 6.5$

متخفضاً كان الدواء حمضاً قوياً، وكلما كان مرتفعاً كان أساساً قوياً.] يحصل توازن التوزع عندما يحقق الشكل القابل للنقوذ من الدواء تركيزاً متعادلاً في جميع أحياء الجسم المائية. [لاحظ: تعبر الأدوية عالية الذوبان بالشحم عبر الأغشية الخلوية بسرعة وغالباً ما تدخل الأنسجة بسرعة يحددها الجريان الدموي].

2. تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على كل من جانبي الغشاء: يعبر عن العلاقة بين pH وكل من pK_a وتركيز حمض-أساس بمعادلة هندرسن هسلباخ.

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{nonprotonated species}]}{[\text{protonated species}]}$$

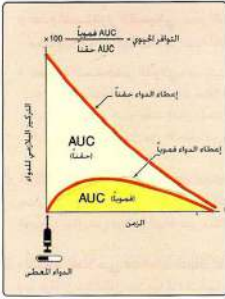
$$\text{For acids: } pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\text{For bases: } pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

تقيد هذه المعادلة في تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على كل من جانبي الغشاء الخلوي الذي يفصل بين قطاعين مختلفين بالباهاء، مثلاً المعدة (pH: 1-1.5) والبلازما الدموية (pH: 7.4) (لاحظ: يتحدد معدل توازن الدواء غير المتأين مباشرة بديناميته في الشحوم).

C. العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص

1. الجريان الدموي إلى موضع الامتصاص: يعد الجريان الدموي للمعي أكبر بكثير من الجريان الدموي للمعدة، وبذلك يكون الامتصاص منضلاً في المعى على المعدة. [لاحظ: تنقص الصدمة على نحو وخيم الجريان الدموي للأنسجة الجلدية، فنقل بذلك الامتصاص للأدوية المعطاة تحت الجلد].



الشكل 7.1

تحديد التوافر الحيوي للدواء (AUC+الباحة تحت المنحنى)

2. **باحة السطح الإجمالي المتاح للامتصاص:** يكون امتصاص الدواء عبر المعى أكثر كثافة بسبب السطح المعوي الغني بالترغيبات الدقيقة، حيث تبلغ مساحة الامتصاص في المعى 1000 مرة من مساحة سطح المعدة.

3. **زمن التماس مع سطح الامتصاص:** إذا تحرك الدواء بسرعة كبيرة عبر السبيل المعدي المعوي، كما في الإسهال الشديد، فلن يمتص على نحو جيد. وعلى العكس من ذلك، فإن أي شيء يؤخر النقل الدوائي من المعدة إلى المعى يؤخر بدوره من سرعة الامتصاص الدوائي. (لاحظ: يزيد المدخول اللاودي من سرعة إفراغ المعدة، بينما يؤدي المدخول الودي، المحرض مثلاً بالتمارين أو بالانفعالات الكريية أو معاكسات الكولين:كالديسايبكولومين، إلى إطالة الإفراغ المعدي. كذلك أيضاً فإن حضور الطعام في المعدة يمدد الدواء ويبطئ إفراغ المعدة، لذلك يكون امتصاص الأدوية التي تؤخذ مع الوجبات الطعامية بطيئاً عموماً.)

IV. التوافر الحيوي Bioavailability

يعبر عن التوافر الحيوي بالجزء المعطى من الدواء الذي يستطيع الدخول إلى الدوران الجهازى بالشكل الكيميائي غير المتبدل. إذا أعطي مثلاً 100 ملغ من الدواء فمويًا وامتص 70 ملغ من هذا الدواء على نحو غير متبدل، فيكون توافره الحيوي 70%.

A. تحديد التوافر الحيوي

يحدد التوافر الحيوي بمقارنة المستويات البلازمية للدواء بعد إعطائه بطريق معين (الفموي مثلاً) بالمستويات البلازمية للدواء التي يحققها عند إعطائه بالحقن الوريدي، حيث يدخل كامل الدواء إلى الدوران. عندما يعطى الدواء فمويًا، فإن جزءاً فقط من الجرعة المعطاة يظهر في البلازما. يرسم مخطط التراكيز البلازمية للدواء مقابل الزمن، يمكننا من قياس المساحة تحت المنحنى. يعكس هذا المنحنى مدى امتصاص الدواء. (لاحظ: بالتعريف، تكون تلك المساحة 100% بالنسبة للدواء الذي يؤتى وريدياً). بحسب التوافر الحيوي للدواء المعطى فمويًا من نسبة المساحة المحسوبة في الإعطاء الفموي مقارنة مع المساحة المحسوبة في الحقن الوريدي (شكل 7-1).

B. العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي

1. **الاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي:** عندما يمتص الدواء عبر السبيل الهضمي فإنه يدخل الدوران البابي قبل دخوله الدوران الجهازى (راجع الشكل 3-1). إذا استقلب الدواء بسرعة في الكبد، فإن كمية الدواء غير المتبدلة التي تدخل إلى الدوران الجهازى تنقص. والعديد من الأدوية مثل Propranolol و Lidocaine تخضع لتحول حيوي هام أثناء المرور عبر الكبد.

2. **ذوبانية الدواء:** إن الأدوية المحبة للماء بشكل شديد تمتص بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالشمع. وبشكل تناقضي فإن الأدوية الكارهة للماء بشدة تكون صعبة الامتصاص أيضاً، وذلك لأنها تكون كلها غير ذوابة في سوائل الجسم المائية. ولذلك لا يمكنها الدخول إلى سطح الخلايا. حتى يكون الدواء سهل الامتصاص يجب أن يكون كارهها للماء بشدة مع بعض الذوبانية في المحاليل المائية. وهذا أحد الأسباب وراء كون كثير من الأدوية حموضاً ضعيفة أو أسساً ضعيفة. وهناك بعض الأدوية ذات الذوبانية المائية في الشحوم ويتم نقلها عبر محاليل مائية في الجسم بواسطة بروتينات ناظفة كالألبومين.

3. عدم الاستقرار الكيميائي، بعض الأدوية كالبينسلين تكون غير مستقرة في باهات محتويات المعدة. كما تتخرب أدوية أخرى كالأنتسولين بالإنزيمات الهضمية.

4. طبيعة المستحضر الدوائي: قد يتبدل الامتصاص الدوائي بعوامل ليست ذات علاقة بكميائية الدواء. فقد يؤثر مثلاً حجم الجسم، شكل الملح، تعدد الأشكال البلورية، ووجود السواغات (مثل المحازم Binders وعوامل التبعثر Dispersing) على الذوبان وبالتالي يبدل من الامتصاص.

C. التكافؤ البيولوجي Bioequivalence

يعتبر دواءان متكافئين إذا تشابها بالتوافر الحيوي و زمن إنجاز التركيز الدموي الذروي. يقال عن دوائين أنهما غير متكافئين بيولوجياً إذا اختلفا بالتوافر الحيوي.

D. التكافؤ العلاجي Therapeutic Equivalence

يعد دواءان متكافئان علاجياً إذا تشابها بالنجاعة Efficacy والمأمونية Safet. [لاحظ: أن الفعالية السريعة تعتمد على كل من التراكيز المصلية الأعظمية للدواءين والزمن المستغرق بعد الإعطاء للوصول إلى التركيز الذروي. لذلك إذا كان دواءان متكافئان بيولوجياً، فقد يكونان غير متكافئين علاجياً].

V. التوزع الدوائي

التوزع الدوائي هو عملية عكوسة يترك فيها الدواء المجري الدموي ويدخل إلى الخلال (السائل خارج الخلوئي) و/أو يدخل إلى خلايا الأنسجة. يعتمد إتياء الدواء من البلازما إلى الخلال بشكل رئيسي على جريان الدم، والتنفذية الشعيرية ودرجة ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما والنسيج وعلى كراهية الدواء النسيجية للماء.

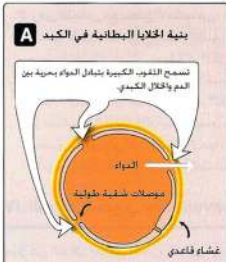
A. الجريان الدموي

يختلف معدل الجريان الدموي إلى الأوعية الشعيرية في النسيج على نحو كبير نتيجة التوزع غير المتعادل لنتاج القلب إلى مختلف الأعضاء. يعد الجريان الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية، ويمتلك النسيج الشحمي جرياناً دمويًا أخفض من ذلك. إن اختلاف جريان الدم يشرح جزئياً مدة التوزيع القصيرة الناتجة عن بلعة وريدية للثيوبنتال Thiopental. إن جريان الدم الكبير مع ذوبانيته المرتفعة بالشحم يسمح بدخول الثيوبنتال إلى الجهاز العصبي المركزي (GNS) مسبباً التخدير. إن التوزع البطيء إلى العضلات الهيكلية والتنسجي الشحمي ينقص بشكل كافٍ من التراكيز البلازمية مما ينجم عنه تناقص التراكيز العالوية في الجهاز العصبي المركزي واسترداد الوعي. على الرغم من أن هذه الظاهرة تحدث مع جميع الأدوية لدرجة ما، فإن عود التوزع يساهم في القصر الشديد في فترة تأثير الثيوبنتال والمركبات ذات الخصائص الكيمائية الدوائية المشابهة.

B. النفاذية الشعيرية

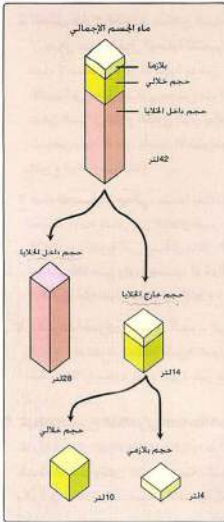
تحدد النفاذية الشعيرية من خلال بنية الشعيرات والطبيعة الكيمائية للدواء.

1. بنية الشعيرات: تختلف الشعيرات على نحو واسع بخصوص الجزء من الغشاء القاعدي المعرض للشق الوصلي S₁ junction بين الخلايا البطانية. تكون بنية الشعيرات مستمرة في الدماغ وليس ثمة شقوق وصلية (شكل 8-1). يتباين هذا



الشكل 8.1

مقطع عرضي للكبد والشعيرات الدماغية.



الشكل 9.1

الحجم النسبي لحجوم التوزع المختلفة عند شخص وزنه 70 كغ

مع الكبد والطحال حيث يكون قسم كبير من الغشاء القاعدي معرضاً للشعيرات الكبيرة المتقطعة لذلك تستطيع بروتينات البلازما الكبيرة أن تعبر.

h. الحائل الدموي الدماغى: يجب على الدواء حتى يدخل إلى الدماغ أن يعبر من خلايا الخلايا البطانية للشعيرات الدموية للجهاز العصبي المركزي أو ينقل قفلاً واعداً. على سبيل المثال، يقوم ناقل خاص بنقل الحمض الأميني المتبادل الكبير الليفودوبا إلى الدماغ. تنفذ الأدوية الذوابة بالشحم بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، لأنها تذوب في غشاء الخلايا البطانية. بينما تفشل الأدوية المتأينة والمستقطبة في دخول CNS بسبب عدم قدرتها على عبور الخلايا البطانية لل CNS والتي لا تمتلك شقوق وصلية. تشكل الخلايا المتجاورة بإحكام مواصل محكمة وتسمى بالحائل الدموي الدماغى.

2. بنية الدواء: تؤثر البنية الكيميائية للدواء على نحو كبير على قدرته على عبور الأغشية الخلوية. فالأدوية الكارهة للماء التي تملك توزعاً موحداً في الإلكترونيات ولا تملك شحنة صافية تعبر الأغشية البيولوجية بسهولة. يمكن لهذه الأدوية أن تذوب في الأغشية الشحمية وبذلك تعبر كامل سطح الخلية. يعد جريان الدم إلى المنطقة عاملاً رئيسياً يؤثر على توزع الدواء الكاره للماء. وبالمقابل، فإن الأدوية المستقطبة (المحبة للماء) التي لا تمتلك توزع الإلكترونيات موحد أو مشحونة سلبياً أو إيجابياً لا تعبر الأغشية الخلوية بسهولة ويجب أن تعبر من الشقوق الوصلية.

C. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما

إن الارتباط العكوس مع بروتينات البلازما يحتاج الأدوية بحالة غير قابلة للانتشار، ويحد من نقلها خارج القطاع الوعائى. يعد هذا الارتباط نسبياً غير انتقائى للبنية الكيميائية ويحدث في مواضع من البروتين حيث ترتبط بها عادة مركبات داخلية المنشأ مثل البيلوبروتين. إن ألبومين البلازما هو البروتين الرئيسى الرابط للدواء، ويعمل كمستودع دوائى، وعندما ينقص تركيز الدواء الحر في البلازما نتيجة الإطراح أو الاستقلاب، يتفكك الدواء المرتبط من البروتين، يحافظ ذلك على تركيز دوائى حر كجزء ثابت من إجمالى الدواء في البلازما.

VI. حجم التوزع Volume of distribution

حجم التوزع هو حجم نظري من السائل الذي ينتشر فيه الدواء. ومع أن حجم التوزع ليس له أساساً فيزيولوجي أو فيزيائي فإنه يفيد أحياناً لمقارنة توزع الدواء في أحجام القطاعات المائية من الجسم (شكل 9-1).

A. القطاعات المائية في الجسم

حالماً يدخل الدواء الجسم، عبر أي من طرق الإعطاء، فيمكنه أن يتوزع في أحد القطاعات الوظيفية الثلاثة من ماء الجسم، أو أن يحتجز في بعض المواضع الخلوية.

1. قطاع البلازما: إذا كان الدواء ذا وزن جزيئي كبير جداً أو أنه يرتبط بشدة مع بروتينات البلازما، فإن حجمه الكبير يمنع من الخروج من الشقوق الوصلية للأوعية الشعرية، ولذلك يُحسب بشكل فعال في البلازما (القطاع الوعائى). يتوزع الدواء نتيجة لذلك في حجم (هو بلازما) يشكل 8% من وزن الجسم أو حوالي أربعة أتار من سائل الجسم عند شخص وزنه 70 كيلوغرام. ويبيد الهيبارين (راجع صفحة 236) هذا النمط من التوزع.

2. **السائل خارج الخلوي:** يستطيع الدواء ذو الوزن الجزيئي المنخفض والمحسب للماء أن يدخل عبر الشقوق الوصلية للشعيرات إلى السائل الخلالي. لكن الأدوية المحبة للماء لا تستطيع عبور الأغشية ودخول الطور المائي داخل الخلية. لذلك تنتوز هذه الأدوية في حجم يساوي مجموع ماء البلازما والسائل الخلالي والذي يُؤلف ما يدعى السائل خارج الخلوي الذي يعادل 20% من وزن الجسم أو حوالي 14 ل لدى شخص وزنه 70 كغ. تأخذ الأمينوغلوزيدات (مضادات حيوية) هذا النمط من التوزع (راجع ص 377).

3. **ماء الجسم الإجمالي:** عندما يمتلك الدواء وزناً جزيئياً منخفضاً ويكون كارهاً للماء، فإنه يدخل إلى الخلال عبر الشقوق الوصلية وكذلك أيضاً يدخل عبر الأغشية الخلوية إلى السائل داخل الخلوي. ولذلك يتوزع الدواء في حجم يكافئ حوالي 60% من وزن الجسم، أو حوالي 42 لتر عند شخص وزنه 70 كغ. يمتلك الإيثانول مثل هذا الحجم من التوزع (راجع ما سيأتي).

4. **مقدرات أخرى:** قد يصل الدواء إلى الجنين أثناء الحمل. مما يزيد من حجم التوزع. وكذلك قد تمتلك الأدوية الذوابة بالدهن بشدة مثل Thiopental (راجع صفحة 134) حجوم توزع كبيرة غير عادية.

B. حجم التوزع الظاهري Apparent volume of Distribution

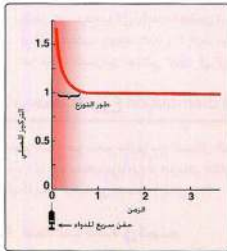
نادراً ما يحتل الدواء قطعاً مائياً واحداً من الجسم، وإنما تنتوز معظم الأدوية في عدة قطاعات وتكون غالباً مرتبطة بشدة بالمكونات الخلوية مثل الشحم (التوافر بكثرة في الخلايا الشحمية والأغشية الخلوية) والبروتينات (في البلازما وضمن الخلايا) أو الحموض النووية (في نوى الخلايا). لذلك يدعى الحجم الذي يتوزع فيه الدواء حجم التوزع الظاهري أو V_d ويمكن اعتبار هذا الثابت بمثابة معامل التوزع للدواء بين البلازما وبقيّة الجسم.

1. تحديد حجم التوزع الظاهري V_d

توزع الدواء مع غياب الاطراح: يحدد حجم التوزع الظاهري بحقن جرعة معيارية من الدواء التي تحتوي كلها في الجملة الوعائية. ربما يتحرك هذا الدواء بعدئذ من البلازما إلى الخلال وداخل الخلايا مسبباً تناقص التركيز البلازمي مع الزمن. بافتراض أن الدواء لا يطرح من الجسم (للتبسيط)، فإن الدواء سوف يحقق تركيزاً موحداً ثابتاً مع الزمن (الشكل 10-1). يساوي تركيز الدواء في القطاع الوعائي إجمالي كمية الدواء المعطاة مقسمة على الحجم الذي يتوزع فيه الدواء، V_d :

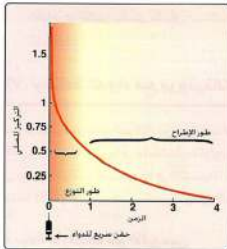
$$C = D/V_d \text{ or } V_d = D/C$$

C: التركيز البلازمي، D: كمية الدواء الإجمالية في الجسم. مثال: إعطاء 25 ملغ من الدواء ($D = 25$)، وتركيزه البلازمي 1 ملغ/ل. فإن $V_d = 25$ ملغ/(1 ملغ/ل) = 25 ل.



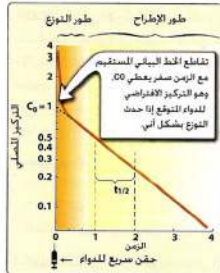
الشكل 10.1

تركيز الدواء المصلي بعد حقنة وحيدة من الدواء بالزمن صفر (0). افترض أن الدواء يتوزع ولكن لا يطرح.



الشكل 11.1

تركيز الدواء المصلي بعد حقنه مفردة من الدواء بالزمن صفر (0) بافتراض أن الدواء يتوزع ومن ثم يطرَح



الشكل 12.1

تركيز الدواء المصلي بعد حقنه مفردة من الدواء بالزمن صفر (0)، رسمت البيانات على سلم لوغاريتمي.

b. توزع الدواء مع وجود الإطراح، يوجد هنا طوران، الطور الأول هو طور توزع سريع حيث يحدث تناقص بدئي في التركيز البلازمي للدواء نتيجة انتقال الدواء من البلازما إلى الخلال والماء داخل الخلية. يلي ذلك طور الإطراح البطيء يعاد فيه الدواء القطاع البلازمي ويفقد من الجسم - مثلاً عن طريق الإطراح الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد (الشكل 11-1). يتناسب عادة معدل إطراح الدواء مع تركيزه البلازمي (C). الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن (فيما لو رسمت باستعمال التوغاريتم الطبيعي لـ C بدلاً من C بعد ذاته. الشكل 12-1) وذلك لأن العمليات الإطراحية غير إشباعية.

c. حساب تركيز الدواء إذا كان توزعه مفاجئاً (تياً)، بافتراض أن إطراح الدواء يبدأ بالزمن الذي يحقن به ويستمر خلال طور التوزع، فإن بإمكاننا إرجاع تركيز الدواء في البلازما إلى الزمن صفر (زمن الحقن) لتحديد C0 التي تعبر عن تركيز الدواء الذي يمكن تحقيته إذا حدث طور التوزع بشكل آني. مثال: إذا حقن 10 ملغ من الدواء لمريض وكان تركيز الدواء بالزمن صفر C0=1 ملغ/لتر (من الشكل 12-1) بذلك يكون حجم توزعه الظاهري = 10 ملغ/(1 ملغ/لتر) = 10 لتر.

d. توزع الدواء غير المتساوي بين القطاعات، يفترض حجم التوزع الظاهري أن الدواء يتوزع بشكل متجانس في القطاع الواحد. ولكن معظم الأدوية تتوزع بشكل غير متجانس في عدة قطاعات، ولا يعبر حجم التوزع عن الحجم الفيزيائي الحقيقي وإنما يعكس النسبة بين كمية الدواء في الأحياس خارج البلازمية وكميته في العيز البلازمي. ومع ذلك، بعد Vd مفيداً حيث يستعمل في حساب كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلازمي المرغوب. مثلاً يفترض أن اضطراب نظم القلب عند مريض غير مضبوط جيداً نتيجة عدم كفاية المستويات البلازمية للديجيتال. بافتراض أن التركيز البلازمي للديجوكسين كان C1 وكان المستوى المرغوب للديجوكسين C2 (من الدراسات السريرية) أعلى من هذا، فإن على الطبيب أن يحسب كمية الدواء المتوجب إضافتها لرفع التركيز الدوائي الدوراني من C1 إلى C2.

(C1) (Vd) = كمية الدواء الأولية في الجسم.

(C2) (Vd) = كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلازمي المرغوب.

إن الاختلاف بين القيمتين (C2-C1) Vd يساوي الجرعة الإضافية المطلوبة.

2. تأثر حجم التوزع الظاهري الكبير على العمر النضفي للدواء: يمتلك حجم التوزع الكبير تأثيراً هاماً على العمر النضفي للدواء، لأن الإطراح يعتمد على كمية إبقاء الدواء إلى الكبد أو الكلية (أو الأعضاء الأخرى المكتنفة في الاستقلاب) خلال وحدة الزمن. إن إبقاء الدواء إلى أعضاء الإطراح لا يعتمد فقط على الجريان الدموي ولكن أيضاً على ذلك الجزء من الدواء الموجود في البلازما. إذا كان حجم التوزع الظاهري كبيراً للدواء، فإن معظم الدواء يكون في العيز خارج البلازمي وغير متوافر لكي يطرَح. لذلك فإن أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النضفي وامتداد مدة فعل الدواء. [لاحظ أن حجم التوزع

الظاهري الكبير يشير بشكل استثنائي إلى احتجاز الدواء في بعض الأعضاء أو القطاعات).

VII. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما

قد ترتبط الجزيئات الدوائية مع بروتينات البلازما (عادة ما تكون الألبومين). وتكون الأدوية المرتبطة بالبروتين عازلة فارماكولوجيا، بينما يستطيع الدواء الحر غير المرتبط أن يؤثر في المواضع المستهدفة في الأنسجة، محدثاً بذلك الاستجابة البيولوجية، ويكون متاحاً للإطراح. [لاحظ أن نقص الألبومين الدم قد يعدل من مستوى الدواء الحر].

A. سعة الارتباط مع الألبومين

يعد ارتباط الدواء مع الألبومين عكوساً وقد يبدي سعة ارتباط منخفضة (جزيئة دوائية واحدة ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة) أو سعة ارتباط عالية (عدد من الجزيئات الدوائية ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة). ترتبط الأدوية أيضاً بدرجات أفئة مختلفة. حيث يمتلك الألبومين أفئة قوية تجاه الأدوية الصاعدية (Anionic) (الحموض الضعيفة) وتجاه الأدوية الكارهة للماء. معظم الأدوية المحبة للماء والأدوية المتعادلة ترتبط بالألبومين. [إن العديد من الأدوية كارهة للماء بتصميمها، بسبب أن هذه الخاصة تسمح بامتصاصها بعد إعطائها الفموي].

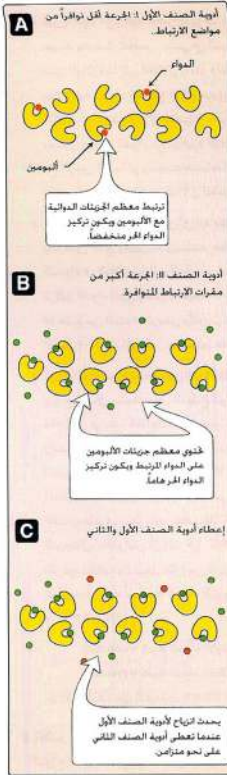
B. التنافس على الارتباط بين الأدوية

عند إعطاء دوائين، كل منهما ذو أفئة عالية تجاه الألبومين، فإنهما يتنافسان على مواضع الارتباط المتاحة. يمكن أن تقسم الأدوية ذات الأفئة العالية تجاه الألبومين إلى صنفين، اعتماداً على الجرعة الدوائية (كمية الدواء الموجودة في الجسم تحت الشروط المستعملة سريرياً) فيما لو كانت أعلى أو أقل من السعة الرابطة للألبومين. (تقدر كمياً بعدد الملي مولات من الألبومين مضرورياً بعدد مواضع الارتباط، الشكل 1-13).

1. **الصنف الأول** من الأدوية: إذا كانت الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين، فإن نسبة الجرعة/السعة تكون منخفضة، أي مواضع الربط تزيد عن الدواء المتوافر، والجزء المرتبط من الدواء يكون كبيراً. هذه هي حال الأدوية من الصنف الأول التي تتضمن غالبية العوامل المستعملة سريرياً.

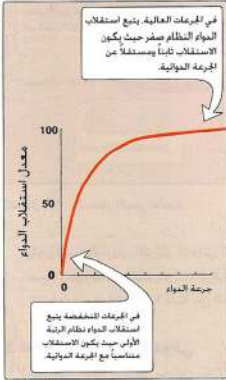
2. **الصنف الثاني** من الأدوية: تعطي الأدوية بجرعات تزيد كثيراً عن عدد مقرات ربط الألبومين، فتكون نسبة الجرعة/السعة عالية، وتتواجد نسبة عالية من الدواء بالحالة الحرة، غير مرتبطة مع الألبومين.

3. **الأهمية السريرية للأنزاح الدوائي**: يعتبر التصنيف الدوائي هاماً عندما إعطاء دواء من الصنف الأول مثل الوارفارين مع دواء من الصنف الثاني مثل مضاد حيوي سلفوناميدي. يرتبط الوارفارين بشكل كبير بالألبومين ويبقى جزء صغير منه حراً. هذا يعني أن معظم الدواء محتجز على الألبومين وهو حامل دوائياً، إذا أعطي السلفوناميد فإنه يزيج الوارفارين عن الألبومين مسبباً زيادة سرعته في التركيز البلازمي للوارفارين الحر فيصبح غالباً 100% مقارنة مع 5% الأولية. (لاحظ: الزيادة في تركيز الوارفارين تؤدي إلى زيادة كل من التأثيرات الدوائية والسمية كالتنرف).



الشكل 13.1

ارتباط الأدوية من الصنف الأول والثاني بالألبومين عندما تعطي لوجدهما (A وB) وعند إعطائها معاً (C).



الشكل 14.1

تأثير الجرعة الدوائية على معدل الاستقلاب.

C. علاقة انزياح الدواء مع حجم التوزع الظاهري

يعتمد أثر انزياح الدواء عن الألبومين على كل من V_d والنسب العلاجي للدواء (ص 33). إذا كان V_d كبيراً فإن الدواء المنزاح من الألبومين يتوزع نحو المحيط، ويكون التبدل في تركيز الدواء الحر في البلازما غير هام. إذا كان V_d صغيراً فإن الكمية المنزاحة الجديدة لا تنتقل إلى الأنسجة على نحو كبير، وتكون الزيادة في الدواء الحر في البلازما أكبر. إذا كان النسب العلاجي للدواء صغيراً، فإن هذه الزيادة في التركيز الدوائي قد تؤدي إلى عواقب سريرية هامة. [الانزياح الدوائي عن الألبومين يعد سريرياً أحد أهم مصادر للتداخل الدوائي].

VII. استقلاب الدواء

يتم التخلص من الأدوية غالباً بالتحويل الحيوي و/أو الإطراح في البول أو الصفراء. تقوم عملية الاستقلاب بتحويل الأدوية المحبة للشحوم إلى مواد أكثر قطبية وسهلة الإطراح. يعد الكبد المتمر الرئيسي لاستقلاب الدواء، ولكن ربما تخضع أدوية محددة للتحويل الحيوي في أنسجة أخرى كالكلية والأمعاء. [لاحظ: بعض الأدوية التي توصف على شكل عاقل (مطالعة دوائية) يجب أن تستقلب إلى الأشكال الفعالة].

A. الحرائك الاستقلابية

1. حرائك الرتبة الأولى: يحفز التحويل الاستقلابي للأدوية بالإنزيمات، وتخضع معظم التفاعلات إلى حرائك مايكل منن Michaelis-Menten Kinetics.

$$V = \frac{V_{max} [C]}{K_m + [C]}$$

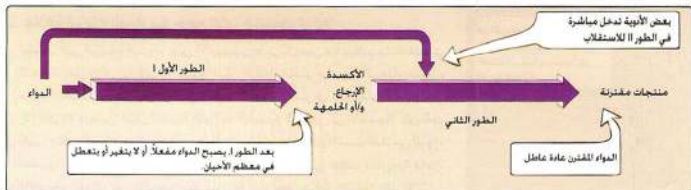
في معظم الحالات السريرية يكون التركيز الدوائي أقل بكثير من K_m فيكون:

$$V = \frac{V_{max} [C]}{K_m}$$

وبذلك يتناسب معدل استقلاب الدواء مباشرة مع تركيز الدواء الحر وتحدث حرائك الرتبة الأولى (الشكل 1-14) أي: جزء ثابت من الدواء يستقلب خلال واحدة الزمن.

2. حرائك الرتبة صفر: تكون جرعة بعض الأدوية مثل Aspirin, Ethanol وإيثانول و Phenytoin كبيرة جداً، لذلك يكون تركيزها $[C]$ أكبر بكثير من ثابتة مايكل K_m فتصبح المعادلة:

$$V = \frac{V_{max} [C]}{[C]}$$



الشكل 15.1 التحول الحيوي للأدوية.

يتم إشباع الإنزيم بالتركيز الدوائي الحر العالي، ويبقى معدل الاستقلاب ثابتاً مع الزمن. يدعى ذلك حرائك الرتبة صفر (أو أحياناً يدعى سريرياً الحرائك اللاخطية). تستقلب كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة من الزمن.

B. تفاعلات الاستقلاب الدوائي

لا تستطيع الكلية التخلص من الأدوية الأليفة للشحوم Lipophilic التي تعبر بسهولة الأغشية الخلوية ويعاد امتصاصها في النبيب القاصي. لذلك يجب أولاً أن تستقلب العوامل (الأدوية) الدوائية بالشحوم في الكبد مستعملة مجموعتين من التفاعلات العامة التي تدعى الطور I والطور II (شكل 15-1).

1. **الطور I.** يحدث فيه تحويل الجزيئات الأليفة للدسم إلى جزيئات أكثر قطبية بإدخال أو كشف مجموعة وظيفية قطبية، مثل OH- أو NH2-. إن الاستقلاب في الطور I قد يزيد أو ينقص النشاط الفارماكولوجي للدواء أو يتركه دون تبدل.

a. تفاعلات الطور الأول التي تستعمل جلمة P450: يتم تحفيز تفاعلات الطور الأول للاستقلاب الدوائي والتي كثيراً ما تدخل في استقلاب المواد بواسطة السيتوكروم P450 (الذي يدعى أيضاً الأوكسيدايز الميكروزمي ذو الوظيفة المختلطة):



تستمر الأكسدة بارتباط الدواء مع الشكل المؤكسد من السيتوكروم P450. ومن ثم يدخل الأوكسجين عبر خطوة إرجاعية مقترناً مع NADPH: إنزيم السيتوكروم P450 أوكسينو ريدكتاز.

b. ملخص جلمة السيتوكروم P450: تعد جلمة P450 هامة لاستقلاب العديد من المركبات داخلية المنشأ (ستيرويدات، شحميات، إلخ) وهامة أيضاً للتحول الحيوي للمواد خارجية المنشأ. يتركب السيتوكروم P450، أو CYP، من العديد من عائلات الهيم الحاوية على نظائر إنزيمية حيث تتوضع في معظم الخلايا. وعلى نحو رئيسي في الكبد والسبيل المعدي المعوي. يشير الرقم العربي إلى اسم العائلة ويتبع بحرف كبير يشير إلى الفصيلة Subfamily (مثلاً CYP3A). ويضاف

نظير الإنزيم: CYP2C9/10	
مُحرضات	رَكائز شائعة
Phenobarbital Rifampin	Warfarin Phenytoin Ibuprofen Tolbutamide
نظير الإنزيم: CYP2D6	
مُحرضات	رَكائز شائعة
	Desipramine Imipramine Haloperidol Propafenolol
نظير الإنزيم: CYP3A4/5	
مُحرضات	رَكائز شائعة
Carbamazepine Deamethasone Phenobarbital Phenytoin Rifampin	Carbamazepine Cyclosporine Erythromycin Nifedipine Verapamil

الشكل 16.1

بعض النطاظر الإنزيمية لـ P450

رقم آخر للدلالة على نوعية نظير الإنزيم (CYP3A4). هناك العديد من المورثات المختلفة والعديد من الأنزيمات المختلفة، ولذلك تدعى السيتوكرومات P450 بالمتماكبات. ثمة ستة نطاظر إنزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية لـ P450، وهي: CYP1A2 و CYP3A4، CYP2D6، CYP2C9/10، CYP2C19، CYP2E1، إن النسب المئوية للأدوية المتوفرة حالياً والتي هي ركائز لهذه النطاظر الإنزيمية هي: 60، 25، 15، 2.2، 2.2، 2.2 على التوالي [الاحظ: قد يكون دواء مفرد ركيزة لأكثر من نظير إنزيم]. تتواجد كميات كبيرة من السيتوكروم CYP3A4 في مخاطية المعى، تكون مسؤولة عن الاستقلاب بالمرور الأولي لأدوية مثل Chlorpromazine و Clonazepam. تبدي هذه الإنزيمات كما هو متوقع تنوعاً وراثياً مهماً يقتضي وجود أنظمة جرعات مختلفة، والأهم من ذلك أنه يحدد الاستجابات العلاجية وخطر حدوث التأخيرات الضارة. لقد أبدت CYP2D6 خاصة تعدداً شكليائياً مورثياً، تؤدي الطفرات إلى ساعات منخفضة جداً لاستقلاب الركائز، مثلاً لا يستفيد بعض الأشخاص من المسكن الأفيوني Codeine لأنهم يعوزون الأنزيم الذي ينزع الميثيل-O من الدواء حتى يتعمل، ويعتمد هذا التفاعل على CYP2D6. يختلف حدوث التعددية الشكلية حسب العرق: 5 إلى 10% عند الأوروبيين القوقاز وأهل من 2% عند سكان جنوب شرق آسيا. هناك تعددية شكلية مشابهة لفصيلة CYP2C. وعلى الرغم من أن CYP3A4 يبدي تنوعاً بين الأفراد أكبر بعشرة أضعاف، فلم يحدد له تعدد شكليائياً.

C. المحرضات Inducers: تعد الإنزيمات المعتمدة على السيتوكروم P450 هدفاً هاماً للتفاعل الحراكتي بين الأدوية وأحد هذه التفاعلات هو تحريض نطاظر إنزيمية محددة لـ CYP المنتفاة. بعض الأدوية قادرة على زيادة تركيب واحد أو أكثر من نطاظر الإنزيم CYP، وأهم الأدوية Carbamazepine، Rifampin و Phenobarbital. قد يؤدي ذلك إلى ازدياد التحولات العيوية للدواء وإلى تناقص هام في التراكمز البلازمية للأدوية التي تستقلب بواسطة تلك النطاظر الأنزيمية، والذي يقاس بالمساحة تحت المنحنى AUC، ويتزامن ذلك مع فقدان التأثير الفارماكولوجي. مثلاً، ينقص الريفامبين Rifampin المضاد للعدن (ص 402) على نحو هام التراكمز البلازمية لمثبطات بروتياز HIV، فينقص قدرتها على كبت تضاع الجسم الحموي HIV. يبين الشكل 16-1 بعض أهم محرضات النطاظر الإنزيمية CYP. تتضمن عواقب زيادة استقلاب الدواء ما يلي: (1) نقصان تراكيزه البلاسمية (2) نقصان نشاط الدواء إذا كان المستقلب غير فعال (3) زيادة نشاط الدواء إذا كان المستقلب فعالاً (4) نقصان التأثير الدوائي العلاجي وبالإضافة إلى الأدوية فإن بإمكان مواد طبيعية وملوثات أن تحرض النطاظر الإنزيمية لـ CYP. على سبيل المثال، يمكن مركبات الهيدروكربون العطرية متعددة الحلقات (والتي توجد كموا ملوثة في الهواء) أن تحرض CYP1A مما يؤثر على عدة أدوية؛ مثلاً يستقلب كل من amitriptyline و warfarin بواسطة P4501A2، بينما تقوم مركبات الهيدروكربون العطرية بتحريض P4501A2 مما ينقص التراكمز العلاجية لتلك الأدوية.

d المثبطات Inhibitors: يعتبر تثبيط النظير الإنزيمي CYP مصدراً هاماً للتداخل الدوائي الذي يؤدي إلى حوادث خطيرة ضارة. إن الشكل الشائع للتثبيط هو التنافس على نظير الإنزيم نفسه. تستطيع بعض الأدوية تثبيط التفاعلات التي هي ليست ركائز لها (مثل Ketoconazole) مؤدية إلى تداخلات دوائية. تستطيع العديد من الأدوية تثبيط واحد أو أكثر من سبل التحول الحيوي المعتمدة على CYP للوارفارين، حيث يعد الأومبرازول مثبطاً فعالاً لثلاثة من النظائر الإنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوارفارين. إذا أخذ الدواء معاً فإن التركيز البلازمي للوارفارين يزداد مما يسبب تثبيطاً أكبر وخطر حدوث النزف والتفاعلات النزفية الخطيرة. (لاحظ: تتضمن أهم مثبطات الـ CYP هي ketoconazole و erythromycin و ritonavir. لأن كلاً منها يثبط العديد من النظائر الإنزيمية لـ CYP).

e تفاعلات الطور الأول غير المتعلقة بجملة P450: تتضمن أكسدة الأمين (مثل أكسدة الكاتيكولامينات أو الهستامين)، نزع الهيدروجين من الكحول (مثل أكسدة الإيثانول)، وتفاعلات الأسترة (استقلاب pravastatin في الكبد)، والعلمة (مثل البروكايين).

2. الطور الثاني Phase II: يتضمن هذا الطور تفاعلات الاقتران. إذا أصبح المستقلب من الطور الأول الاستقلابي قطبياً على نحو كافي، فيمكن أن يطرح من الكليتين. على الرغم من أن العديد من المستقلبات أليفة للشححم يحتفظ بها في النسيب الكوية. ينتج عن تفاعلات الاقتران مع الركيزة داخلية المنشأ مثل حمض الغلوكوروني، وحمض الكبريت، وحمض الأستيك أو الحمض الأميني مركبات قطبية أكثر ذوبانية بالماء غالباً ما تكون عاطلة (غير فعالة) علاجياً. يستثنى من ذلك المورفين. 6. غلوكورونيد الذي يعتبر أقوى مرتين من المورفين في العديد من طرازات التسكين. بعد الاقتران مع الغلوكورونيد التفاعل الشائع. تكون جملة الاقتران هذه ناقصة عند الولدان، مما يجعلهم معرضين للأدوية مثل الكلورامفينيكول (راجع صفحة 376). (لاحظ: الأدوية التي تمتلك مجموعات OH، أو HN2 أو COOH. قد تدخل مباشرة الطور الثاني وتصبح مقترنة دون طور الاستقلاب الأول المسبق). قد يطرح الدواء القطبي المقترن بعد ذلك بالبول أو الصفراء.

3. معاكسة ترتيب الأطوار: لا تخضع جميع الأدوية لطور الأول والثاني بالترتيب، مثلاً يؤسثل الإيزونيازيد أولاً (تفاعل من الطور II) ومن ثم يحلمه (يماء) إلى حمض ايزونيكوتيك (تفاعل من الطور I).



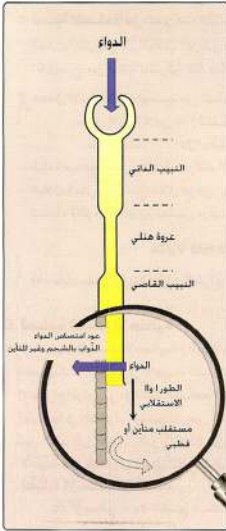
الشكل 17.1

إطراح الدواء من الكلية.

IX. الإطراح الدوائي Drug Elimination

يتخلص الجسم من الدواء عبر عدد من الطرق أهمها الإطراح البولي. وتشمل الطرق الأخرى الصفراء، المعى، الرثة، أو الحليب عند الأمهات المرضعات. قد يخضع مرضى الفشل الكلوي للديال خارج الجسم الذي سوف ينزع الجزيئات الصغيرة مثل الأدوية.

A. الإطراح الكلوي للدواء



الشكل 18.1

تأثير استقلاب الدواء على عود امتصاصه من النيبيب القاسي.

1. **الترشيح الكبيبي:** تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم إلى ضفيرة شعيرية كبيبية. يجري الدواء الحر (غير المرتبط بالألومين) عبر الشقوق الشعيرية لحيز بومان كجزء من الرشاحة الكلية (شكل 1-17). يساوي معدل الترشيح الكبيبي عادة (125 ملي/لتر/دقيقة) حوالي عشرين بالمئة من جريان البلازما الكلوي (600 ملي/لتر/دقيقة). [لاحظ: الذوبانية بالشحم والباهاء لا تؤثر على مرور الدواء إلى الرشاحة الكبيبية].

2. **الإفراز عبر النيبيب الكلوي الداني:** تقادر الأدوية التي لم تنقل إلى الرشاحة الكبيبية عبر الشريينات الصادرة، التي تنقسم لتشكّل ضفيرة شعيرية محيطة بلعبة الكلوي في النيبيب الداني. يحدث الإفراز على نحو أولي في النبيبات الدانية بواسطة جملتين للنقل الفاعل المعتمد على الطاقة (يحتاج إلى نواقل)، أحدهما من أجل الصواعد (الأشكال غير الأخذة للبروتون من الحموض الضعيفة) والأخرى من أجل الهوابط (الأشكال الأخذة للبروتون من الأسس الضعيفة). يبدي كل من جملتي النقل هاتين نوعية منخفضة ويمكنهما نقل العديد من المركبات، لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية على النواقل في كل جملة نقل (مثلاً، راجع البروينسيد صفحة 513). [لاحظ: يمتلك الولدان والخدج آليات إفراز نيببية غير كاملة، ويمكن أن يستبقون بعض الأدوية].

3. **عود الامتصاص من النيبيب القاسي:** عندما يتحرك الدواء باتجاه النيبيب الموع القاسي، يزداد تركيزه عن الحيز المحيط بالوعاء. قد ينتشر الدواء إذا كان غير مشحون إلى خارج لمة التفرّون عاتداً إلى الدوران الجهازي. التحكم بباهاء البول يزيد الشكل المتأين للدواء في اللمعة وقد يفيد ذلك في تقليل درجة عود الامتصاص وبالتالي زيادة تصفية الدواء غير المرغوب. وكقاعدة عامة، يمكن التخلص من الحموض الضعيفة بقوة البول، كما يمكن التخلص من الأسس الضعيفة بتحميض البول. مثال: مريض تناول جرعة مفرطة من الفينوباريتال يمكن أن يعطى البيكربونات الذي يقلون البول ويحافظ على الدواء على نحو متشرد فينقص عود امتصاصه. إذا كان الدواء أساساً ضعيفاً كالكوكائين فإن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH_4Cl يؤدي إلى أخذ الدواء للبروتون ويزيد من تصفيته. تدعى هذه العملية بالمصيدة الأيونية **Ion Trapping**.

4. **دور استقلاب الدواء:** معظم الأدوية ذوابة في الشحم وتنتشر خارج لمة النيبيب الكلوي بدون تبدل كيميائي عندما يكون تركيز الدواء في الرشاحة أكبر من الحيز المحيط بالوعاء. لتقليل عود الامتصاص هذا، تعدل الأدوية بشكل أساسي في الكبد إلى شكل أكثر قطبية خلال نمطين من التفاعلات: تفاعلات الطور I (ص 14) التي تتضمن إما إضافة مجموعات هيدروكسيل أو نزع مجموعات حاصرة من الهيدروكسيل، أو الكاربوكسيل أو مجموعات الأمين، وتفاعلات الطور II (ص 16) بالاقتران مع السلفات، أو الغليسرين، أو حمض الغلوكوروني فيزيد من قطبية الأدوية. الأدوية المقترنة تكون متأينة، والجزئيات المشحونة لا يمكن عود امتصاصها خارج لمة الكلية (الشكل 1-18).

B. المظاهر الكمية للإطراح الكلوي للدواء

يمسر عن التصفية البلازمية بحجم البلازما الذي يمكن أن يفرغ كل الأدوية خلال الزمن المعطى، وواحدتها ملي/لتر/دقيقة. تساوي التصفية كمية الجريان البلازما الكلوي مضروباً بنسبة الاستخلاص، وبسبب أن كلاهما غير متغير خلال الزمن، فالنصفية تكون ثابتة.

1. **نسبة الاستخلاص:** تعبر هذه النسبة عن تناقص تركيز الدواء في البلازما من الجانب الشرياني إلى الجانب الوريدي من الكلية. يدخل الدواء إلى الكلية بالتركيز C1 ويخرج من الكلية بالتركيز C2. فتكون نسبة الاستخلاص = C1/C2.

2. **معدل الاستخلاص:** بحسب من المعادلة:

$$\text{معدل الاستخلاص} = (\text{التصفية}) (\text{التركيز البلازمي})$$

$$\text{ملغ/دقيقة} \quad \text{مل/دقيقة} \quad \text{ملغ/مل}$$

عادة ما يتبع إطراح الدواء حرائك الرتبة الأولى، حيث يتناقص تركيز الدواء في البلازما على نحو أسي خلال الزمن. يمكن أن يستعمل هذا لتحديد العمر النصفى للدواء (الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء في حالة التوازن من C إلى C/2):

$$t_{1/2} = \ln 0.5 / K_e = 0.693 V_d / CL$$

ke = ثابت معدل الرتبة الأولى للإطراح الدواء من إجمالي الجسم، CL = التصفية.

C. تصفية الجسم الإجمالية

إن تصفية الجسم الإجمالية (الجهازية، CL الإجمالية أو CL) تساوي مجموع التصفيات الدوائية في الأعضاء المستقلة للدواء والطارحة له. تعتبر الكلية عضو الإطراح الرئيسي، وكذلك يساهم الكبد بفقدان الأدوية عبر استقلالها و/أو إطراحها في الصفراء، وينتفع المريض المصاب بالفشل الكلوي من الأدوية التي تطرح عبر الكبد إلى الأمعاء والبراز عوضاً عن طرحها في الكلية. قد يعاد امتصاص بعض الأدوية عبر الدوران المعوي الكبدي فيطول بذلك عمرها النصفى. يمكن حساب التصفية الإجمالية من المعادلة:

$$CL \text{ الإجمالي} = CL \text{ الكبدى} + CL \text{ الكلوي} + CL \text{ الرئوي} + CL \text{ الأخرى}$$

إلا أنه من غير الممكن قياس وجمع هذه التصفيات كلا لوحده. ولكن يمكن أن تشتق التصفية الإجمالية من معادلة الحالة الثابتة:

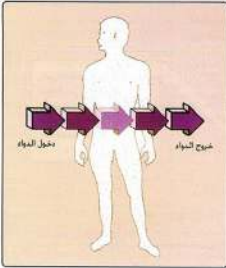
$$K_e V_d = CL \text{ الإجمالية}$$

D. الأوضاع السريرية التي تزيد العمر النصفى للدواء

عندما يكون المريض مصاباً بشذوذ يمكن أن يبدل العمر النصفى للدواء، فإن من الضروري ضبط الجرعة. ومن الأهمية بمكان التنبأ بالمرضى الذين من المحتمل أن يتغير العمر النصفى للدواء لديهم. يزداد العمر النصفى للدواء عند: (1) نقص الجريان الكلوي أو نقص الجريان الكبدى كما هي الحال في الصدمة القلبية المنشأ أو الفشل القلبي أو النزف، (2) نقص معدل الاستخلاص كما في مرضى الكلية و (3) نقص الاستقلاب الذي يحدث عند يُثبِّط التحول الجيوي للدواء من قبل دواء آخر، أو في القصور الكبدى كما في التشمع.

X. حرائك الإعطاء المستمر

وصفت المناقشة السابقة العمليات الحرائكية الدوائية التي تحدد معدل (سرعة) امتصاص الدواء وتوزعه وإطراحه. تصف الحرائك الدوائية أيضاً التبدلات الكمية والتبدلات المعتمدة على الزمن لكل من التركيز البلازمي والكمية الإجمالية للدواء في الجسم



الشكل 19.1

الحالة الثابتة Steady state. دخول (معدل التسريب) يُعادل الخروج (معدل الإطراح).

التي تتلو إعطاء الدواء عبر مختلف طرق الإعطاء. وأكثر طريقتين شيوعاً هما التسريب الوريدي والإعطاء الشفوي لجرعة ثابتة مع فواصل (فترات) زمنية ثابتة (مثلاً قرص واحد كل 4 ساعات). التبدلات الحاصلة بين العمليات سابقة الذكر تحدد نمط الحرائك الدوائية. تتجلى أهمية تحديد الحرائك الدوائية في تحديد العوامل المؤثرة على مستويات الدواء وبقائه في الجسم وأيضاً في موافقة الاستعمال العلاجي للأدوية ذات السمية العالية المحتملة. [لاحظ: تفتقر مناقشة اللاحقة بأن الدواء الموصوف يتوزع في قطاع واحد الجسم. في الحالة الفعلية، تتوازن معظم الأدوية بين اثنين أو ثلاثة من القطاعات، وبذلك تبدي سلوكاً حرائكياً معقداً. ولكن يكفي النموذج الأبسط لإيضاح هذه المفاهيم].

A. حرائك التسريب الوريدي

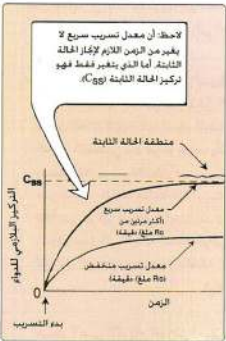
يعتبر معدل دخول الدواء إلى الجسم بالتسريب الوريدي المستمر ثابتاً. في معظم الحالات، يطرح الدواء وفق حرائك الرتبة الأولى، حيث يتم تصفية جزء ثابت من الدواء خلال وحدة الزمن. لذلك فإن معدل خروج الدواء من الجسم يزداد بالتناسب مع ازدياد التركيز البلازمي في كل لحظة.

1. مستويات الحالة الثابتة للدواء في الدم: يلي التسريب الوريدي الارتفاع في التركيز البلازمي للدواء إلى أن يتوازن معدل إطراح الدواء من الجسم بدقة مع معدل الدخول. بذلك تحصل الحالة الثابتة عندما يكون التركيز البلازمي للدواء ثابتاً. [لاحظ: معدل (سرعة) إطراح الدواء من الجسم = $CL \cdot C$ ، حيث CL هي التصفية الإجمالية للدواء من الجسم (ص 18)، C هو تركيز للدواء]. يمكن أن يسأل سؤالين حوالاً تحصيل الحالة الثابتة: الأول: ما هي العلاقة ما بين معدل تسريب الدواء والتركيز البلازمي الممكن تحصيله في الحالة الثابتة (أو الهضبة Plateau)؟ ثانياً: ما هو الزمن المطلوب للوصول للحالة الثابتة للتركيز الدوائي؟

2. تأثير معدل تسريب الدواء على الحالة الثابتة: يمكن الحصول على الحالة الثابتة للدواء عندما يكون معدل إطراح الدواء يساوي معدل الإعطاء (شكل 19-1)، كما هو موصوف بالمعادلة التالية:

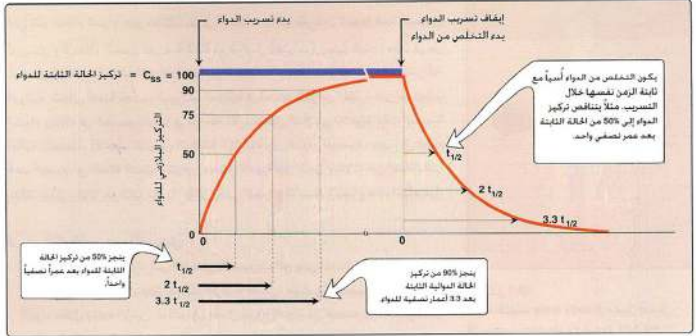
$$C_{SS} = R_0 / K_e V_d = R_0 / CL_1$$

وهو تركيز الحالة الثابتة للدواء، R_0 معدل التسريب (مثلاً ملغ/دقيقة)، K_e ثابتة معدل الإطراح بالرتبة الأولى. V_d حجم التوزع. وبما أن $CL_1 = K_e V_d$ هي ثابتة من أجل لمعظم الأدوية التي تبدي حرائك الدرجة الأولى، فإن C_{SS} تتناسب مع معدل التسريب. مثلاً إذا تم مضاعفة معدل التسريب فإن التركيز البلازمي لتحصيل الحالة الثابتة يتضاعف (شكل 19-2). كذلك تتناسب الحالة الثابتة على نحو عكوسي مع التصفية الدوائية CL_1 . فبأي عامل ينقص من التصفية كما في الداء الكبدى أو الكلوي يزيد من تركيز الحالة الثابتة للدواء المعطى تسريباً وريدياً (يفترض أن V_d تبقى ثابتاً).



الشكل 20.1

تأثير معدل التسريب على تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما.
(R_0 = معدل تسريب الدواء)



الشكل 21.1

معدل بلوغ تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما.

3. الزمن المطلوب للوصول إلى الحالة الثابتة لتركيز لدواء: يرتفع التركيز الدوائي

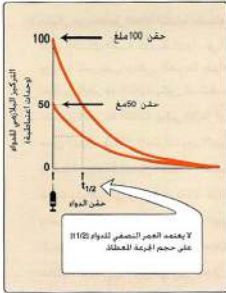
من الصفر في بدء التسريب إلى مستوى الحالة الثابتة، C_{95} (شكل 21-1). إن أسلوب المعدل المجزأ للوصول إلى الحالة الثابتة يتم تحصيله بعملية من الرتبة الأولى.

• الأسلوب الأسي للحالة الثابتة: إن السرعة الثابتة لبلوغ الحالة الثابتة تعادل السرعة الثابتة للإطراح الكلي للدواء من الجسم K_e . بذلك يمكن ملاحظة 50% من تركيز الحالة الثابتة للدواء بعد الوقت المستغرق للتسريب الوريدي t الذي يساوي العمر النصفية $t_{1/2}$ حيث يعرف بأنه الزمن اللازم لينقص التركيز الدوائي بنسبة 50%. يسمح الانتظار لعمر نصفي آخر للتركيز الدوائي بالوصول إلى 75% من تركيز الحالة الثابتة للدواء C_{95} (راجع شكل 1-21) يكون التركيز الدوائي 90% من تركيز الحالة الثابتة بعد 3.3 عمراً نصفياً. يمكن الافتراض أن الدواء سوف يصل إلى الحالة الثابتة حوالي أربع أعمار نصفية. بحسب الزمن اللازم للوصول إلى جزء معدد من الحالة الثابتة بالتالي:

$$f = 1 - e^{-K_e t}$$

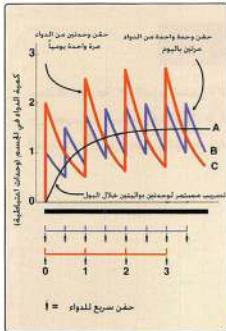
حيث f هي الانزياح الجزئي (مثلاً 0.9، إذا كان الزمن اللازم للوصول للتركيز الحالة الثابتة قد حسب) و t عبارة عن الزمن المستغرق منذ بدء التسريب.

b تأثير معدل (سرعة) تسريب الدواء: بعد العمر النصفية أو K_e المحدد للوحيد معدل (سرعة) وصول الدواء للحالة الثابتة، ويتأثر معدل الوصول فقط هذا بالعوامل التي تؤثر على العمر النصفية. لا تتأثر سرعة الوصول إلى الحالة الثابتة بمعدل تسريب الدواء. على الرغم من أن ازدياد معدل التسريب الدوائي يزيد من



الشكل 22.1

تأثير جرعة وريدية وحيدة من الدواء على المستويات البلازمية.



الشكل 23.1

التنبؤ بالتراكيز البلازمية لدواء معطي تسريبيا (A)، حقتن مرتين يوميا (B) أو مرة واحدة يوميا (C)، يفترض هذا الطرز امتزاجاً سريعاً في قطاع مفرد من الجسم وعمرناً نسبياً يعادل 12 ساعة.

سرعة الوصول إلى أي تركيز دوائي مفترض في البلازما، فإنه لا يؤثر على الزمن المطلوب للوصول لتركيز الحالة الثابتة الأساسي، وذلك لأن تركيز الحالة الثابتة للدواء يزداد مباشرة مع معدل التسريب الوريدي (الشكل 20-1).

c. معدل تناقص الدواء بعد إيقاف التسريب: يتناقص التركيز الدوائي البلازمي عندما يتوقف تسريب الدواء إلى الصفر مع نفس زمن المساق الملاحظ للوصول للحالة الثابتة (راجع شكل 21-1). يعبر عن هذه العلاقة بالآتي:

$$C_t = C_0 - e^{-K_e t}$$

حيث C_t التركيز البلازمي للدواء في أي زمن، C_0 التركيز البلازمي البدئي، K_e ثابتة معدل الإطراح من الرتبة الأولى، و t الزمن المستغرق.

d. جرعة التحميل: قد يكون التأخر في تحقيق المستويات البلازمية المرغوبة غير مقبول سريرياً. لذلك يمكن حقن "جرعة تحميل" للدواء كجرعة مفردة (وحيدة) لتحقيق المستوى البلازمي المرغوب بسرعة، ويهينا التسريب للمحافظة على الحالة الثابتة (جرعة المداومة). يمكن أن تحسب جرعة التحميل عموماً كالتالي:

جرعة التحميل = (V_d) (التركيز البلازمي المرغوب للحالة الثابتة)

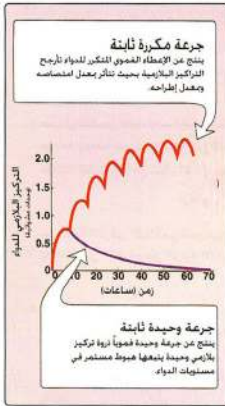
B حرائك أنظمة الجرعة الثابتة/بفاصل زمنية ثابتة

يعتبر إعطاء الدواء بجرعات ثابتة بدلاً من التسريب الوريدي المستمر أكثر ملاءمة. ولكن الجرعات الثابتة بفاصل زمنية ثابتة ينتج عنها تموجات في المستوى الدوراني للدواء معتمدة على الزمن.

1. **حقتن وريدية مفردة:** يفترض للتبسيط أن الدواء المحقون يتوزع بسرعة في قطاع واحد مفرد. وذلك لأن معدل (سرعة) الإطراح تكون من الرتبة الأولى فيما يتعلق بتركيز الدواء، فإن المستوى الدوراني للدواء يتناقص على نحو أسّي مع الزمن (شكل 22-1) (لاحظ: لا يعتمد العمر النصف على جرعة الدواء المعطى).

2. **الحقتن الوريدية المتعددة:** عندما يعطى الدواء على نحو مكرر بفاصل زمنية منتظمة، فإن التركيز البلازمي يزداد حتى يصل للحالة الثابتة (شكل 23-1). ولأن معظم الأدوية تعطي بفاصل أقصر من خمسة أمثال عمرها النصف وتطرّف على نحو أسّي مع الزمن، فإن بعضاً من الدواء يبقى في الجسم بعد الجرعة الأولى حين يحين موعد الجرعة الثانية، ويبقى أيضاً بعض الدواء من الجرعة الثانية عندما يحين موعد الجرعة الثالثة وهكذا. لذلك يتراكم الدواء خلال الفترات الجرعية، وتتوازن تماماً سرعة فقد الدواء (الذي يساق بارتفاع التركيز البلازمي) مع معدل إعطاء الدواء حتى يتم تحقيق الحالة الثابتة.

a. تأثير تواتر الجرعة: يتذبذب التركيز البلازمي للدواء حول قيمة متوسطة. إن استعمال جرعات صغيرة بفاصل زمنية قصيرة ينقص من مدى (سعة) تارجح التركيز البلازمي للدواء، ولكن تواتر الجرعات لا يؤثر على التركيز البلازمي للدواء في الحالة الثابتة وسرعة الوصول إليها.



الشكل 24.1

النتيجة بالتراكيز البلازمية لدواء معطى عن طريق الفم على نحو متكرر

b. مثال عن تحقيق الحالة الثابتة باستعمال أنظمة جرعات مختلفة؛ يظهر المنحني B في الشكل 23-1 كمية الدواء في الجسم عند إعطاء واحد غرام من الدواء وريدياً للمريض، وتكرر الجرعة بفواصل مناسبة لل عمر النصفى للدواء. عندما تعطى الجرعة الثانية يكون قد تبقى نصف وحدة من الجرعة الأولى. و عندما تعطى الجرعة الثالثة يبقى ثلاثة أرباع وحدة من الدواء. تزداد الكمية الأدنى من الدواء خلال الفترات بين الجرعات على نحو مترق وتصل إلى قيمة وحدة واحدة، بينما تصل القيمة العظمى التي تلي مباشرة إعطاء الدواء، على نحو مترقي إلى وحدتين 2.00. لذلك، وخلال الحالة الثابتة يتم فقدان وحدة واحدة من الدواء خلال فترة الجرعة، التي تتوافق تماماً مع سرعة إعطاء الدواء، وبذلك يساوي معدل الدخول -Rate In- معدل الخروج -Rate Out-. في حالة التسريب الوريدي يتم إنجاز 90% من قيمة الحالة الثابتة خلال 3.3 من الأنصاف العمرية.

3. الأدوية المعطاة فموية: تعمل معظم الأدوية لمرضى العيادات الخارجية على أساس فموي بجرعة ثابتة على فترات ثابتة؛ مثلاً، جرعة معينة تؤخذ مرة، أو مرتان أو ثلاثة يومياً، وبخلاف الحقن الوريدي، قد يمتص الدواء المعطى فموية ببطء ويتأثر التركيز البلازمي للدواء بسرعة امتصاصه وسرعة إطراحه (شكل 1-24). يمكن أن يعبر عن هذه العلاقة بالآتي:

$$C_{ss} = \frac{1}{k_e} \left(\frac{D}{V_d} \right) \left(\frac{F}{T} \right)$$

حيث D- الجرعة، F- الجزء الممتص (التوافر الحيوي)، T- فترة الجرعة (الفاصل بين الجرعات)، C_{ss} - تركيز الدواء في الحالة الثابتة، k_e - ثابتة معدل الرتبة الأولى لإطراح الدواء من إجمالي الجسم، و V_d - حجم التوزع.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.1. أي من العبارات التالية صحيحة؟

- A. تمتص الأسس الضعيفة على نحو كافي عبر الخلايا الظهارية للمعدة.
- B. إعطاء الأتروبين يسرع من امتصاص دواء ثان مشارك.
- C. يمكن للدواء الذي يبدي حجم توزع كبير أن ينزع على نحو كافي بالديال البلازمي.
- D. الانفعالات الكريبية قد تؤدي إلى بطء امتصاص الدواء.
- E. إذا كان حجم توزع الدواء صغيراً، فإن معظم الدواء يكون في العيز خارج البلازما.

2.1. أي من التالي صحيحاً بالنسبة للدواء الذي يطرح من البلازما وفق حرائك الرتبة الأولى؟

- A. يكون العمر النصفى للدواء متناسباً مع تركيزه البلازمي.
- B. إن كمية الدواء المطروحة خلال وحدة زمنية ثابتة.
- C. إن معدل الإطراح يتناسب مع التركيز البلازمي.
- D. يتضمن الإطراح تفاعلاً إنزيمياً محدداً للسرعة يعمل بسرعه القصوى V_m .
- E. يكون مخطط تركيز الدواء مقابل الزمن خطأ مستقيماً.

3.1. عولج مريض بدواء A يمتلك ألفة عالية تجاه الألبومين ووصف

بمقدار لا يزيد عن السعة الرابطة للألبومين. أضيف الدواء B لنظام المعالجة. يمتلك الدواء B ألفة عالية للألبومين أيضاً، ولكن اعطي بمقادير أقوى أعلى 100 مرة من السعة الرابطة للألبومين.

أي من التالي يحدث بعد إعطاء الدواء B؟

- A. ازدياد التركيز التسيجي للدواء A.
- B. إنقاص التركيز التسيجي للدواء A.
- C. إنقاص حجم التوزع للدواء A.
- D. إنقاص العمر النصفى للدواء A.
- E. إضافة كمية أكثر من الدواء A يبدل على نحو هام من التركيز البلازمي للدواء B غير المرتبط.

الجواب الصحيح = D. بحث كل من التصرين والانفعالات الشديدة على إنتاج الودي الذي يبطء بدوره من إفراز المعدة. تكون الأساس الضعيف أخذ للبروتين في المعدة، ولو تشكل مشحون حيث لا يعبر بسهولة الخلايا الظهارية للمعدة. الأتروبين هو محصر لا ودي يبطء إفراز المعدة ما يؤخر معدل امتصاص الدواء. يستدعي حجم النوع الكبير بأن معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلازما. وسوف لن يجدي الديال في هذه الحالة. يشير حجم التوزع الصغير إلى الإرتباط الكبير مع بروتينات البلازما.

الجواب الصحيح = C. تعرف حرائك الرتبة الأولى بالتناسب المباشرين التركيز والمعدل العمر النصفى للدواء. ثانياً تفاعل الرتبة الأولى تتضمن ذلك الجزء من الدواء المطروح وليس كمية ثابتة من الدواء. إن التفاعل الإنزيمي المحدود السرعة يبدي حرائك الرتبة صفر. حرائك الرتبة صفر مخطط مستقيم للغار يتم لتركيز الدوائي مقابل الزمن.

الجواب الصحيح = A. يرتبط الدواء A بدرجة كبيرة مع الألبومين. ويكون فقط جزء صغير منه حراً. يحتجز معظم الدواء A على الألبومين على نحو خامل من الناحية الفارماكولوجية. إذا أعطى الدواء B فإنه يزيح الدواء A عن الألبومين ما يؤدي لزيادة سريع في التركيز البلازمي الحر للدواء A. حيث يكون 100% منه حراً الآن ينتقل الدواء A من البلازما إلى الماء الخلالي والأنسجة. يزداد حجم توزع الدواء A مثلاً بذلك من وصول الدواء إلى أعضاء الإطراح ويطول عمر الدواء. ولأن الدواء B موجود مستقيماً أكثر بلته ضعف بحيث يزيد عن السعة الرابطة للألبومين فإن إزاحة بعض من الدواء B عن الألبومين لا يؤثر على تركيزه النصفى.

4.1 إن إضافة حمض الفلوروكورونيك إلى الدواء:

A ينقص ذوبان الدواء بالماء.

B يؤدي عادة إلى تعطيل الدواء.

C هو مثال عن تفاعل الطور الأول.

D يحدث بنفس السرعة عند البالغين والوالدان.

E له علاقة بالسيستوكروم P450

الجواب الصحيح B. إن إضافة حمض الفلوروكورونيك إلى الدواء تمنع المستقبلات من التعرف عليه. إن حمض الفلوروكورونيك مشحون واقتارنه بالماء يبرد من ذوبانه بالماء بعد الاقتران من تفاعلات الطور II. الوندان لديهم عوز في إنزيمات الاقتران. يدخل السيستوكروم P450 في تفاعلات الطور I.

5.1 إن الأدوية التي تبدي حرائك الرتبة صفر للإطراح:

A هي أكثر شيوعاً من تلك التي تبدي حرائك الرتبة الأولى.

B ينتمس فيها التركيز على نحو أسي مع الزمن.

C تمتلك عمراً نصفياً غير معتمد على الجرعة.

D تبدي شكلاً خطياً لتركيز الدواء مقابل الزمن.

E يطرح جزء ثابت من الدواء خلال وحدة الزمن.

الجواب الصحيح D. تبدي الأدوية ذات حرائك الرتبة صفر للإطراح علاقة خطية بين تركيز الدواء والرمس. في معظم الأوضاع السريرية يكون تركيز الدواء أقل بكثير من ثابتة مايكل (K_m). ويكون تناقص تركيز الدواء خطياً مع الزمن. يزداد العمر النصفى للدواء مع الجرعة. تطرح كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة الزمن.

6.1 أعطي دواء بجرعة وحيدة 100 ملغ، وتنتج عنه تركيز بلازمي يعادل

20 ميكروغرام/مل. فإن حجم توزعه الظاهري يكون (بافتراض

أن التوزع سريع وإطراحه قبل قياس المستوى البلازمي الذروي

مهمل):

A 0.5 لتر.

B 1 لتر.

C 2 لتر.

D 5 لتر.

E 10 لتر.

الجواب الصحيح D. إن $V_d = D/C$ حيث D = الكمية الإجمالية للدواء في الجسم وC = التركيز البلازمي للماء وبالتالي

$$V_d = 100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/mL} = 5 \text{ L}$$

7.1 أعطي دواء عمره النصفى 12 ساعة تسريباً وريدياً مستمرًا. كم

يحتاج من الزمن للوصول إلى 90% من مستوى الحالة الثابتة

النهائية؟

A 16 ساعة.

B 24 ساعة.

C 30 ساعة.

D 40 ساعة.

E 90 ساعة.

الجواب الصحيح D. يمكن الوصول إلى 90% من تركيز الحالة الثابتة النهائية بعد: $3.3 \times$ العمر النصفى = $3.3 \times 12 = 40$ ساعة.

8.1 أي من التالي يؤدي إلى مضاعفة تركيز حالة الثبات الدوائي؟

A مضاعفة سرعة (معدل) التسريب.

B المحافظة على سرعة التسريب، مع مضاعفة جرعة التحميل.

C مضاعفة سرعة التسريب مع مضاعفة تركيز الدواء المسرب.

D ازدياد سرعة التسريب إلى ثلاثة أضعاف.

E ازدياد سرعة التسريب إلى أربعة أضعاف.

الجواب الصحيح A. إن تركيز الحالة الثابتة يتناسب مباشرة مع سرعة التسريب. يؤدي ازدياد جرعة التحميل إلى ازدياد عجز في المستوى الدوائي ولكن تبقى الحالة الثابتة دون تبدل تؤدي مضاعفة كل من سرعة التسريب وتركيز الدواء المسرب إلى ازدياد تركيز الحالة الثابتة إلى أربعة أضعاف. يؤدي ازدياد سرعة التسريب إلى ثلاثة أو أربعة أضعاف إلى ازدياد ثلاثة أو أربعة أضعاف تركيز الحالة الثابتة للدواء.

2

التداخلات الدوائية مع المستقبلات: الفارماكوديناميكا

1. نظرة عامة

تحدث التأثيرات النافعة والضارة لمعظم الأدوية من خلال تداخلها مع المستقبلات - التي تعد جزيئات كبيرة مستهدفة وتوجد على سطح الخلية أو داخلها. ترتبط المستقبلات بالأدوية وتبتدئ حدوثيات تؤدي إلى نشاط كيميائي حيوي و/أو فيزيائي حيوي ضمن الخلية، وبالتالي تؤثر في وظيفة العضو (الشكل 1-2). قد تتداخل الأدوية مع المستقبلات عبر العديد من الطرق، فقد ترتبط الأدوية بالإنزيمات (مثل تثبيط إنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز بالتريمثوبريم Trimethoprim، ص 394)، أو بالحموض النووية (مثل حصر الناسخ بالداكتينوميسين Dactinomycin، ص 469)، أو بالمستقبلات الغشائية (مثل تبديل نفوذية الغشاء بالبيلوكاربين Pilocarpine، راجع ص 49). في كل حالة، يؤدي تشكل مركب دواء مستقبل في كل حالة إلى استجابة بيولوجية. وتسمى معظم المستقبلات وفقاً للدواء أو المادة الكيميائية التي ترتبط بها أفضل ارتباطاً؛ مثلاً، هناك "مستقبل الهيستامين". قد تملك الخلية مئات آلاف المستقبلات للجائز (أدوية) محددة. كذلك، قد يملك الدواء مستقبلات مختلفة كل منها متخصص بلجين محددة. ففي القلب، هناك مستقبلات بيتا للتورالابينغرين، ومستقبلات موسكارينية للاسيتيل كولين. وتتداخل هذه المستقبلات بشكل ديناميكي لتتحكم بالوظائف الحيوية للقلب، تتناسب سعة الاستجابة مع عدد معقدات دواء-مستقبل:

دواء + مستقبل \rightleftharpoons معقد دواء-مستقبل \leftarrow تأثير بيولوجي

يرتبط هذا المفهوم على نحو وثيق مع تشكيل المعقدات بين الإنزيم والركيزة، أو الضد والمستضد؛ وهذه التداخلات العديد من الملامح المشتركة، أهمها نوعية المستقبل تجاه ليجين محددة، ولكن المستقبل لا يملك فقط القدرة على تمييز اللجين، بل يستطيع أيضاً الاقتران أو التبيغ (to transduce) باللجين محدداً بذلك استجابة ناجمة عن تبدلات شكلية أو تأثير كيميائي بيولوجي. على الرغم من معظم قسماً كبيراً من هذا الفصل سيركز على تداخلات الأدوية مع مستقبلات محددة، فيجب الانتباه إلى أنه ليست كل الأدوية تؤثر من خلال تداخلها مع مستقبلات؛ مثلاً، تقوم مضادات الحموضة بتعديل الحمض المعدي المفرط كيميائياً منقصة من أعراض الحرقه. يقدم هذا الفصل دراسة الفارماكوديناميكا - أي تأثير التراكمز الدوائية على الاستجابة. تتناول الفارماكوديناميكا دراسة تداخل الأدوية مع المستقبلات، والنتائج الجزئية لهذه التداخلات وتأثيراتها على المريض.



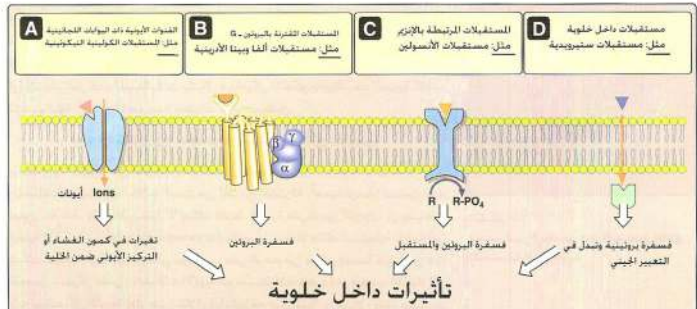
الشكل 1.2

بصيص تمييز الدواء من قبل المستقبل إطلاق الاستجابة البيولوجية

أحد المبادئ الأساسية للفارماكوديناميكا هي أن الأدوية تقوم فقط بتعديل عمليات كيميائية حيوية وفيزيولوجية موجودة مسبقاً؛ إنها لا تحدث تأثيرات يحد بذاتها.

II. كيمياء المستقبلات واللجائن

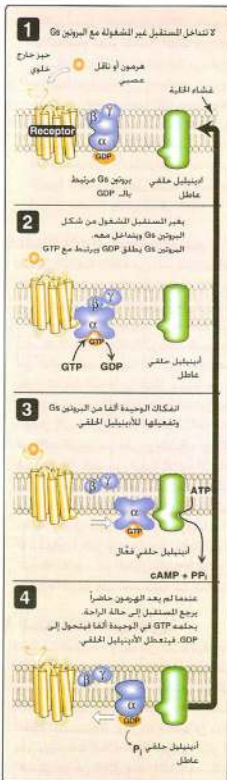
يتطوي تداخل المستقبلات مع اللجائن لتشكيل روابط كيميائية، غالباً ما تكون روابط هيدروجينية وروابط كهربية ساكنة، بالإضافة إلى تداخلات ضعيفة تكتنف قوى فاندرفالس. تعتبر هذه الروابط هامة في تحديد انتقائية المستقبلات. وذلك لأن قوة هذه الروابط غير المتكافئة ترتبط عكسياً مع المسافة بين الذرات المتداخلة. لذلك يتطلب الارتباط الناجح للدواء تلامساً تاماً مع ذرات اللجين مع ذرات المستقبل المتممة. تكون الروابط عادة عكوسة فيما عدا عدد ضئيل من الأدوية التي ترتبط بشكل تكافؤي مع وجهاتها (مثلاً، حاصر ألفا اللانثاني فينوكسي بنزامين، ومثبطات الأستيل كولين أستراز في صنف الفوسفات العضوي). يحدد كل من الشكل والحجم وتوزع الشحنة على جزيئية الدواء أيها من مواضع الرابطة التي لا تحصى في الخلايا والأنسجة عند المريض يمكنها أن تتداخل مع اللجين. يساعد مفهوم القفل والمفتاح في فهم التداخل الحاصل بين المستقبلات واللجائن. يشبه اللجين بالمفتاح الذي يتطلب تلامساً دقيقاً مع القفل الذي يمثل المستقبل. إن فتح القفل تقابل تفعيل المستقبل. إذا، التداخل بين اللجين والمستقبل عالي النوعية. ويوجد اللجين يخضع للمستقبل إلى تغير شكلي بحيث يرتبط باللجين. فإذا كان اللجين من المشابهات agonists تعمل المستقبل مؤديا لحدوث التأثير الدوائي. هذا النموذج يفترض أن المستقبل مرن، وليس صلباً كما هو الحال في مثال القفل والمفتاح.



الشكل 2.2

آليات نقل الإشارة عبر الغشاء: A: ارتباط اللجائن مع موضع خارج خلوي من القناة ذات البوابة اللجائنية B: ارتباط اللجين مع موضع من مستقبل معوج مقنن مع البروتين C: ارتباط اللجائن مع موقع خارج خلوي من المستقبل فيسُعل إنزيم الكيناز: D: ينشطر اللجين الذواب بالشمع عبر الغشاء ويدخل مع مستقبله داخل الخلوي.

III. عائلات المستقبل الرئيسية



الشكل 3.2

إن التعرف على الإشارة الكيميائية من قبل البروتين G-المقترن مع المستقبلات الغشائية يحرص لازدياد (أو انخفاض في بعض الأحيان) في فعالية أنزيم الأدينيليل الحفلي.

يعرف المستقبل من الناحية الفارماكولوجية كجزئية حيوية يستجيب للدواء أن يرتبط بها وينتج استجابة قابلة للقياس. لذلك تعتبر الإنزيمات والبروتينات البنيوية مستقبلات دوائية، ولكن المصدر الأكثر غنى للمستقبلات الدوائية هو البروتينات المسؤولة عن تحويل الإشارات خارج الخلية إلى استجابات داخل خلوية. يمكن أن تقسم هذه المستقبلات إلى أربع عائلات: 1) الأفتية الشاردية ذات البوابات الجائنية (2) المستقبلات المقترنة بالبروتين (3) المستقبلات المرتبطة بالإنزيم، (4) المستقبلات داخل الخلية (الشكل 2). يمتد نوع المستقبل الذي سيرتبط به اللجين على طبيعة اللجين. تتداخل اللجانن الكارهة للماء مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلية (العائلات 1، 2، 3). وبالمقابل، يمكن للجانن الكارهة للماء أن تدخل الخلايا عبر الطبقات الشحمية المضاعفة للغشاء الخلوي لتتداخل مع المستقبلات الموجودة داخل الخلية (العائلة 4).

A. القنوات الأيونية ذات البوابات الجائنية
 channels: تشكل العائلة الأولى للمستقبلات قنوات شاردية (أيونية) ذات البوابات للجائنية مسؤولة عن تنظيم جريان الشوارد عبر أغشية الخلية (الشكل 2-2). ينظم نشاط هذه القنوات بارتباط اللجين مع القناة. تكون استجابة هذه المستقبلات سريعة، خلال بعض ميليات من الثانية. ويعد مستقل GABA حمض الغاما أمينو بوتيريك مثلاً هاماً عن المستقبلات ذات البوابات للجائنية التي تعدل وظائفها بالعديد من الأدوية. ينتج عن تبيبه المستقبلات النيكوتينية بالأسيتل كولين دخول الصوديوم وتوليد كمن عمل وتفعيل التقلص في العضلات الهيكلية. بينما تحسن البنزوديازيبينات من تبيبه مستقبل الغابا (GABA) بواسطة الغابا، مودية إلى زيادة دخول الكلوريد وحدوث فرط الاستقطاب في الخلية. على الرغم من أن كون القنوات الشاردية غير مرتبطة بالبوابات الجائنية، كقناة الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية Voltage-Gated، تعتبر تلك القنوات مستقبلات دوائية هامة للعديد من الأنصاف الدوائية، من بينها المخدرات المؤسفة.

B. المستقبلات المقترنة بالبروتين G

تتألف العائلة الثانية من المستقبلات من المستقبلات المقترنة بالبروتين G. حيث تتشكل من ببتيد مفرد يمتلك سبع صفحات ضمن الغشاء، وترتبط هذه المستقبلات مع البروتين G (Gs) وتمتلك ثلاث وحدات Subunits. الوحدة ألفا α التي ترتبط مع الغوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP)، والوحدة بيتا غاما $(\beta\gamma)$ (الشكل 3-2). إن الارتباط للملائم للبروتين مع الناحية خارج الغلوية من المستقبل يفعل البروتين G فيتحول إلى غوانوزين ثنائي الفوسفات (GDP) على الوحدة ألفا (α). يتفكك البروتين G وتتداخل كل من الوحدة α -GTP والوحدة $\beta\gamma$ مع مكونات خلوية فاعلة أخرى. غالباً أنزيم أو قناة شاردية. يمكن لهذه المكونات أن تبديل تركيز المراسيل الثانوية المسؤولة عن أفعال لاحقة ضمن الخلية. ينتج عن تبيبه هذه المستقبلات استجابات تدوم عدة ثواني إلى دقائق.

1. المراسيل الثانوية: إنها أساسية في توصيل وتضخيم الإشارات الآتية من المستقبل المرتبط بالبروتين G، السبيل الشائع الذي يفتح بالبروتين المنبه (Gs) وبروتينات G الأخرى، هو تفعيل الأدينيليل الحفلي بواسطة الوحدات α -GTP، والتي تؤدي إلى إنتاج الأدينوزين الحلقي أحادي الفوسفات (cAMP) وهو مرسال ثانوي ينظم فسفرة البروتين G. يفعل البروتين G أيضاً الفسفوليباز C المسؤول عن استحداث اثنين من المراسيل الثانوية التي سميت إينوزيتول 1، 4، 5 ثلاثي الفوسفات (IP3)

وثاثي أسيل غليسيرول (DAG)، تعتبر هذه المستقبلات مسؤولة عن تنظيم تراكم الكالسيوم الحر ضمن الخلية وبروتينات أخرى أيضاً. تترجم هذه العائلة من المستقبلات الإشارات المشتقة من الروائح، الضوء، والعديد من التوافق العصبية، بما فيها نورإيبينفرين ودوبامين وسروتونين وأستيل كولين. المستقبلات المرتبطة بالبروتينين G تشمل أيضاً الإنزيم المحلق للفوانيليل الذي يحول GTP إلى الفوانيلين الحلقي أحادي الفوسفات (eGMP) وهو مرسل ثانوي رابع يفعل كيناز البروتين المعتمد على eGMP. إن نقل الإشارة بواسطة eGMP ضروري فقط في خلايا قليلة، كما في مخاطية الأمعاء والعضلات للمساء العنائية حيث تسبب ارتخائها. بعض الأدوية كالميلدينافيل تسبب توسعاً وعائياً عبر التداخل مع إنزيمات فوسفودي إسترز محددة والتي تحلل eGMP.

C. المستقبلات المرتبطة بالإنزيم

تشكل العائلة الثالثة من المستقبلات التي تمتلك فعالية إنزيمية عسارية خلوية Cytosolic كمكون متكامل لوظيفتها أو بنيتها (الشكل 2-2). إن ارتباط اللجين مع الميدان خارج الخلوي يفعل أو يثبط النشاط الإنزيمي العساري الخلوي. تتراوح مدة الاستجابات لتبنيه هذه المستقبلات من دقائق إلى ساعات. إن أكثر المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات شبيهاً (عامل النمو البشري، عامل النمو المشتق من الصفائح، الببتيد الأذيني المدر للصوديوم، الإنسولين، وغيرها) هي تلك التي يكون نشاط التيروزين كيناز جزءاً من بنيتها. في الحالة النموذجية، عند ارتباط اللجين بوحيدات المستقبل فإن المستقبل يخضع إلى تبدلات شكلية، متحولاً من الشكل المعامل إلى شكل الكيناز النشط. تحدث طفرة ذاتية للمستقبل المفضل الذي يقسفر ثسالات التيروزين على بروتينات نوعية. إن إضافة مجموعة الفوسفور يمكنها أن تبدل بشكل كبير من البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين، فهي بذلك تعمل كمفتاح تشغيل جزئي. على سبيل المثال، عندما يرتبط الإنسولين، الهرمون الببتيدي، مع جزئين من مستقبله، فإن النشاط الداخلي للتيروزين كيناز يسبب طفرة ذاتية للمستقبل ذاته، والذي بدوره يقسفر الجزئيات المستهدفة (الببتيدات الكائزية لمستقبل الأنسولين) التي بدورها تعمل إشارات خلوية هامة مثل IP3 وجملة البروتين كيناز المحدثة للانقسام الفتيلي Mitogen. ينتج عن شلال التفعيلات هذا الشلال تضاعف الإشارة الأولية على نحو شبيه لت يحدث مع المستقبلات المقترنة بالبروتين G.

D. المستقبلات داخل الخلية

تحفظ العائلة الرابعة من المستقبلات عن سابقتها الثلاثة بأن المستقبل يكون بكامله داخل الخلية، ولذلك يتوجب على اللجين أن ينتشر إلى داخل الخلية حتى يتداخل معه (شكل 4-2). ويضع ذلك قيوداً على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للجائئ بحيث يجب أن تكون ذوابة بالشحم بشكل كاف وقابلة للعبور عبر غشاء الخلية المستهدفة. ولأن هذه الجائئ ذوابة بالشحم فإنها تنقل في الجسم مجموعة على بروتينات البلازما كالألبومين، تؤثر الهرمونات الستيرويدية فعلاً على الخلايا المستهدفة من خلال هذه الآلية للمستقبلات داخل الخلية. إن ارتباط اللجين مع مستقبله يتبع نموذجاً عاماً يتم فيه تفعيل المستقبل بسبب تفكك ببتيد صغير كابت Repressor. يهاجر المعقد لجين-مستقبل المفضل إلى النواة، حيث يرتبط مع سلاسل DNA نوعية مما ينتج عنه تنظيم التعبير المؤثي. إن المساق الزمني اللازم لتفعيل واستجابة هذه المستقبلات أطول بكثير من الآليات الأخرى الموصوفة سابقاً. ولأن التعبير المؤثي يتغير، ويتبعه تغير تركيب البروتين، فإن الاستجابات الخلوية لا يمكن مراقبتها قبل مضي وقت معتبر (ثلاثين دقيقة أو أكثر)، كما أن مدة الاستجابة (من ساعات إلى أيام) وهي أطول مما هي لدى عائلات المستقبلات الأخرى.



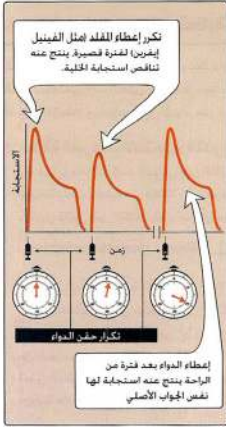
الشكل 4.2

آلية المستقبلات داخل الخلية

IV. بعض خصائص المستقبلات

A المستقبلات الاحتياطية Spare receptors

وهي ميزة العديد من المستقبلات وخصوصاً تلك التي تستجيب على الهرمونات والنواقل العصبية والبهيتيدات بأنها قادرة على تضخيم الإشارة من حيث المدة والشدة. تمثل عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G العديد من الاستجابات الممكنة التي تبثدئ بارتباط اللجين مع المستقبل. هناك ظاهرتين نوعيتين تساهمان في تضخيم إشارة لجين-مستقبل. الأولى، يستطيع هذا المعقد التداخل مع العديد من البروتينات G وبذلك يضاعف من الإشارة الأصلية عدة مرات. الثانية، أن بروتينات G المفعلة تدوم لفترة أطول من معقد لجين-مستقبل الأصلي. مثلاً، قد يدوم ارتباط G Albuterol لبضع دقائق من الثواني، ولكن تفعيل البروتين G بعده قد يدوم لمئات مليارات الثانية. إن التداخل بين البروتينات G وأهدافه داخل الخلية يتوسط تظاول وتضخيم الإشارة الأولية. وبسبب هذا التضخيم فإن تحريض استجابة عظمى من الخلية يتطلب إشغال جزء فقط من المستقبلات الإجمالية للجين النوعي. يقال أن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها مستقبلات احتياطية، ويقدر أن 99% من مستقبلات الأسولين احتياطية. يؤدي ذلك إلى احتياطي وظيفي وفير يضمن دخول كميات كافية من الغلوكوكور إلى الخلية. أما في قلب الإنسان فإن 5-10% فقط من إجمالي المستقبلات بيتا الأدرينالية احتياطية. المهم في ذلك أن هناك احتياطي وظيفي قليل في القلوب المصابة بالصور. حيث يجب أن تشغل معظم المستقبلات من أجل الحصول على تقلص أعظمي.



الشكل 5.2

نزع حساسية المستقبلات

B زوال حساسية المستقبلات Desensitization of receptors

قد يؤدي الإغطاء المتكرر أو المستمر للمقلد Agonist (أو المعاكس Antagonist) إلى تبدلات في استجابة المستقبل. وللوقاية من الضرر المحتمل للخلية (مثلاً، تسبب التراكم العالية من الكالسيوم من الموت الخلوي) فإن هناك العديد من الآليات التي تحمي الخلية من التثبي المفرط. عندما يسبب الإغطاء المتكرر للدواء نقصاً في التأثير فإن هذه الظاهرة تسمى تسارع المقاومة Tachyphaxis، حيث تزول حساسية المستقبل تجاه الفعل الدوائي (الشكل 5-2). تحدث أنماط أخرى من زوال الحساسية عندما تكون المستقبلات في حالة التنظيم الأدنى Down-Regulation. ينتج عن ارتباط المقلد تبدلات جزيئية في المستقبلات المرتبطة بالغشاء كما في المستقبلات الخاضعة للانتقام الخلوي Endocytosis والمحتجزة من أي تداخل آخر مع المقلد. قد يعاد تدوير هذا المستقبل إلى سطح الخلية، ويستعيد حساسيته، أو بدلاً من ذلك قد يخضع لعملية تقويض فتتفقد العدد الإجمالي للمستقبلات المتوافرة. بعض هذه المستقبلات، وخصوصاً القنوات ذاتالبوابات الفولطاجية، تحتاج زمناً محدوداً (فترة الراحة) بل التثبي، وذلك قبل أن يتم التثبي ثانية، وخلال طور الاستعادة هذا يقال أنها في حالة عصيان أو عدم استجابة.

C أهمية مفهوم المستقبل

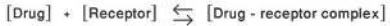
من المهم أن ندرس أدوار ووظائف المستقبلات لأن معظم الأدوية تتداخل مع المستقبلات التي ستحدد التأثيرات الانتقائية للدواء - العلاجية والسامة. أيضاً، تحدد المستقبلات بشكل كبير العلاقات الكمية بين جرعة الدواء والتأثير الفارماكولوجي.

V. علاقات الجرعة - الاستجابة

المقصد Agonist هو عامل يمكن أن يرتبط مع المستقبل ويحرض على استجابة حيوية. تعتمد سعة تأثير الدواء على تركيزه في موضع المستقبل، ويحدد التركيز بواسطة الجرعة الدوائية المعطاة ويسمى تميز الدواء مثل معدل الامتصاص، والتوزيع والاستقلاب.

A. علاقة الجرعة - الاستجابة المترددة

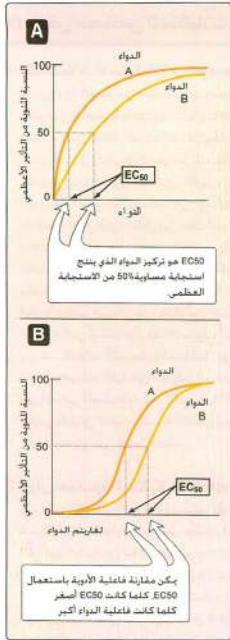
عندما يزداد التركيز الدوائي فإن التأثير الفارماكولوجي يزداد أيضاً. العلاقة بين الجرعة والاستجابة هي علاقة مستمرة ويمكن وصفها رياضياً للعديد من الأجهزة بتطبيق قانون فعل الكتلة. بافتراض أن معظم الأدوية ترتبط بالطرز البسيط:



تكون الاستجابة مترددة التأثير، أي أن الاستجابة مستمرة وتدرجية. يتبين ذلك مع الاستجابة الكمومية أي استجابة الكل-أو-لا شيء. يعرف مخطط هذا العلاقة بمنحني الجرعة-الاستجابة التدرجي. إن رسم علاقة سعة الاستجابة بالجرعات المتزايدة من الدواء ينتج مخططاً كما في الشكل A-2. يمكن وصف المنحني على أنه قطع زائد ضمن المستطيل، وهو منحني مألوف في البيولوجيا نظراً لإمكانية تطبيقه على حداثيات حيوية متنوعة كارتباط اللعجين والنشاط الإنزيمي والاستجابات للعوامل الدوائية.

1. **الفاعلية potency**: ثمة خاصتان هامتان للدواء تحددان منحنى الجرعة-الاستجابة المترددة. الأولى هي الفاعلية وتقيس كمية الدواء الضرورية لإنتاج تأثير دوائي بسعة معينة. ولعدد من الأسباب فإن التركيز الذي ينتج تأثيراً معادلاً لـ 50% من التركيز الأعظمي يستعمل لتحديد الفاعلية؛ ويرمز بـ EC50. يشير الشكل B-2 إلى EC50 للدواء A والدواء B. يعتبر الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B لأن 50% من التأثير يمكن استحصله بكمية من الدواء A أقل مما هو في الدواء B. لذلك التحضيرات العلاجية للأدوية تستعمل فعاليتها. مثلاً، candesartan و irbesartan هما حاصران لمستقبلات الأنجيوتنسين ويستعملان في علاج ارتفاع الضغط حيث يعطى كل على حدة أو يعطيان معاً. candesartan هو الأقوى لأنه مجال جرعته هو 32-4 ملغ بينما مجال جرعة irbesartan هي 75 إلى 300 ملغ. وفي الشكل B-2، فإن candesartan هو الدواء A بينما irbesartan هو الدواء B. إن العامل المساهم الهام في أبعاد EC50 هو الألفة Affinity الدوائية تجاه المستقبل. يستخدم غالباً مخطط نصف لوغاريتمي نظراً لأن مجال الجرعات (أو التراكيز) قد يأخذ ساعات كبيرة، وعند رسم لوغاريتم التركيز فإن بالإمكان احتواء مجال الجرعات كاملاً في المخطط. وكما يظهر المخطط B-2، تصبح المنحنيات سينية الشكل sigmoidal. ويصبح تقدير EC50 سهلاً أيضاً.

2. **النجاعة Efficacy**: هي الخاصية الثابتة للدواء التي يمكن تحديدها بواسطة مخططات الجرعة-الاستجابة. وهي قدرة الدواء على إثارة استجابة فيزيولوجية عندما يتداخل مع المستقبل، وتعتمد على عدد مقعدوات دواء-مستقبل المشكلة، وعلى كفاءة تحول تفعيل المستقبل إلى استجابات خلوية. وكما في السرعة الأعظمي لتفاعلات التحفيز الإنزيمي، تعد الاستجابة الأعظمي (E_{max}) أو نجاعة الدواء أكثر



الشكل 6.2

تأثير الجرعة على سعة الاستجابة الحيوية.

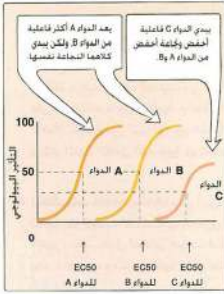
A: شكل خطي

B: شكل نصف لوغاريتمي للمعطيات

نفسها.

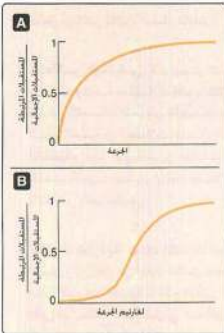
هو الجرعة الدوائية التي تؤدي إلى

نصف التأثير الأعظمي.



الشكل 7.2

منحنى الاستجابة - الجرعة النموذجية للأدوية التي تبدي اختلافًا في الفاعلية والنجاعة (EC50) - جرعة الدواء التي يُمدى 50% من الاستجابة العظمى



الشكل 8.2

تأثير الجرعة على سعة الارتباط الدوائي

أهمية من فاعليته. ويعد الدواء الأكثر نجاعة مفيداً أكثر من الناحية العلاجية من الدواء الأكثر فاعلية. يظهر الشكل 7-2 الاستجابة لأدوية ذات فاعلية و نجاعة مختلفة.

3. ارتباط الدواء - المستقبل Drug-receptor Binding: إن العلاقة الكمية بين تركيز الدواء وانفعال المستقبل تتيح تطبيق قانون فعل الكتلة على حرائك ارتباط الدواء مع جزيئات المستقبل. بافتراض أن ارتباط جزيئة دوائية واحدة لا يتبدل من ارتباط الجزيئات المتتالية، فيمكن أن يعبر رياضياً عن العلاقة بين النسبة المئوية أو الجزء المرتبط من المستقبلات وبين التركيز الدوائي:

$$\frac{[DR]}{[R]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

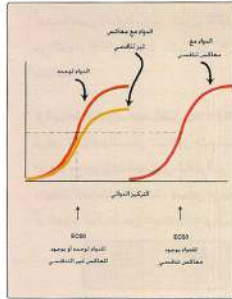
حيث $[D]$ = تركيز الدواء الحر، $[DR]$ = تركيز الدواء المرتبط، $[R]$ = التركيز الإجمالي للمستقبلات وهو يساوي مجموع تركيزي المستقبلات الحرة والمستقبلات المرتبطة، و $K_d = [D][R] / [DR]$ ، وهو ثابتة تتكاثق الدواء عن المستقبل وتستعمل قيمته للتحديد أفة دواء تجاه مستقبله. تصف الألفة قوة الارتباط بين اللجين ومستقبله. وكلما كانت قيمة K_d أعلى كان التداخل ضعيفاً والألفة أقل. والعكس بالعكس. ترسم المعادلة (1) منحنى قطع زائد مستطيلي الشكل (شكل 8-2). عندما يزداد تركيز الدواء الحر، فإن نسبة تركيز المستقبلات المرتبط إلى المستقبلات الإجمالي تصل إلى الواحد. غالباً ما ترسم الجرعات على ميزان لوغاريتمي بسبب مجال التركيز العلوية والسفلية. من المهم ملاحظة التشابه بين هذه المنحنيات وتلك التي تمثل علاقة التأثير بالجرعة.

4. علاقة الارتباط مع التأثير: إن ارتباط الدواء بالمستقبل يبتدئ حدثيات تؤدي إلى استجابة حيوية يمكن قياسها. يمكن للنموذج الرياضي الذي يصف تركيز الدواء وارتباط المستقبل أن يطبق على الجرعة (تركيز الدواء) والاستجابة (التأثير)، بفرض تحقق ما يلي: (1) مقدار الاستجابة تتناسب مع كمية المستقبلات المرتبطة أو المشغولة، (2) حدوث التأثير الأعظمي عندما ترتبط جميع المستقبلات، و(3) ارتباط الدواء بالمستقبل لا يبدي تعاوناً. في هذه الحالة:

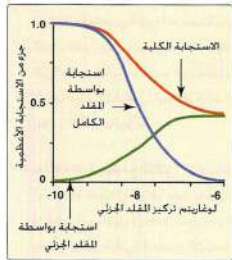
$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

حيث $[E]$ = تأثير الدواء في التركيز $[D]$ ، و $[E_{max}]$ = التأثير الأعظمي للدواء.

5. المقلدات Agonists: إذا ارتبط الدواء مع المستقبل وأنتج استجابة حيوية تحاكي استجابة اللجين داخلي المنشأ، فإنه يدعى بالمقلد. مثلاً يعتبر الفينيل إيفرين Phenylephrine مقلداً لمستقبلات α_1 لأنه ينتج تأثيرات تشابه فعل اللجين داخلي المنشأ. النورإيبينفرين. نتيجة ارتباط الفينيل إيفرين مع مستقبلات ألفا الأدرينية في أغشية العضلات المسماة الوعائية فإنه يحرك أيونات الكالسيوم Ca^{2+} إلى داخل



الشكل 9.2
تأثيرات المعاكسات الدوائية



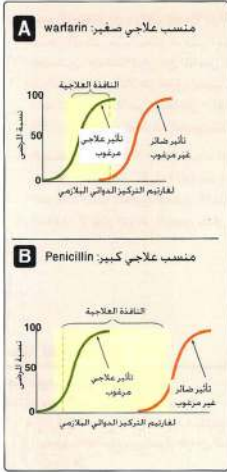
الشكل 10.2
تأثيرات المقلدات الجرثية.

الخلية مؤدياً إلى تقلص خيوطات الأكتين والميوزين. إن تقاصر الخلايا العضلية ينقص من قطر الشريينات مسبباً زيادة مقاومة جريان الدم عبر الأوعية، ولذلك يرتفع ضغط الدم ليحافظ على الجريان الدموي. يوضح هذا الوصف المختصر أن المقلد قد يمتلك العديد من التأثيرات التي يمكن قياسها. بما فيها أعماله على الجزيئات داخل الخلية، والخلايا والأنسجة والعضوية السليمة. جميع هذه الأفعال ناجمة عن التداخل بين الجزيئة الدوائية وجزيئة المستقبل. بشكل عام، يمتلك المقلد الكامل ألفة قوية لمستقبله ونجاعة جيدة.

6. المعاكسات Antagonists: هي أدوية تنقص من أفعال دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ. قد تحدث المعاكسة بعدة طرق. تعمل العديد من المعاكسات على الجزيئات الكبيرة للمستقبل المطابق كمقلد، لذلك لا تمتلك فعالية داخلية، فليس لها تأثير بحد ذاتها. ومع ذلك يمكنها الارتباط بالمستقبلات المستهدفة بشراة لأن لها ألفة عالية. إذا ارتبط كل من المعاكس والمقلد بنفس الموضع على المستقبل فيقال بأنهما متنافسان. مثلاً، يقوم البرازوسين Prazocin، الدواء الخافض للضغط، بمنافسة اللجين الداخلي، النورإبينفرين، على مستقبلات α_1 الأدرينية، منقصة من توتر العضلات للمساء الوعائية ومخفضاً لضغط الدم. إن رسم تأثير المعاكس التنافسي يسبب بشكل وصفي انزياح منحنى جرعة-استجابة نحو اليمين. لا تمتلك المعاكسات التنافسية فعالية داخلية. إذا ارتبط المعاكس في غير مواضع ارتباط المقلد فإن التداخل يكون غير تنافسي أو تفرغياً Allosteric (شكل 9-2). [لاحظ: قد يعمل دواء ما أيضاً كمعاكس كيميائي بارتباطه بدواء آخر وجعله عاملاً. يرتبط البروتامين Protamine شاردياً مع الهيبارين محولاً إياه إلى شكل عامل ويعاكس تأثيره المضاد للتخثر].

7. التعاكس الوظيفي: قد يعمل المعاكس على مستقبل منفصل تماماً، فبيداً بتأثيرات وظيفية معاكسة للمقلد. والمثال الكلاسيكي لذلك هو معاكسة الإبينفرين لتقبض القصبات المحرض بالهيستامين. يرتبط الهيستامين مع مستقبلات H1 الهيستامينية في العضلات المساء القصبية مسبباً تقلصاً وتضييقاً في الشجرة القصبية. يعتبر الإبينفرين مقلداً لمستقبلات β_2 الأدرينية في العضلات المساء القصبية حيث يسبب ارتخاءً فعالاً فيها. يعرف هذا التعاكس الوظيفي أيضاً بالتعاكس الفيزيولوجي.

8. المقلدات الجزئية: تمتلك المقلدات الجزئية نجاعات (نشاطات داخلية) أكبر من الصفر ولكن أقل من المقلد الكامل Full Agonist. حتى لو سُفّلت جميع المستقبلات، فإن المقلدات الجزئية لا تنتج التأثير الأعظمي Emax كما يحدث بالمقلد الكامل. ولكن قد يمتلك المقلد الجزئي ألفة أكبر أو أقل أو تكافئ ألفة المقلد الكامل. الميزة الوحيدة للمقلدات الجزئية هي أنها قد تعمل تحت شروط ملائمة كمعاكسة للمقلد الكامل. لتعتبر ماذا يحدث لـ Emax للمقلد ما بوجود تركيز متزايدة من مقلد جزئي (الشكل 10-2). عندما يزداد عدد المستقبلات المشغولة بالمقلد الجزئي، فإن التأثير الأعظمي Emax يتناقص حتى يصل للتأثير الأعظمي للمقلد الجزئي. إن قدرة المقلدات الجزئية على العمل كمقلدات ومعاكسات يمكن استثمارها علاجياً. فمثلاً يعتبر Aripiperazole العامل المضاد للذهان اللائموذجي، مقلداً جزئياً انتقائياً لمستقبلات الدوبامين. سوف تترج السبل الدوبامينية المفرطة



الشكل 11.2

النسبة التراكمية للمرضى للمستجيبين للمستويات اللازمة للدواء

الفعالية للتبطيد بفعل المقلد الجزئي، بينما السبل الأقل فعالية قد تتنبه. قد يشرح هذا قدرة Aripiperazole على تحسين عدد من أعراض الفصام مع خطورة صغيرة حدوث التأثيرات خارج الهرمية غير المرغوبة.

٧.١. علاقات الجرعة الاستجابة الكومومية

ثمة علاقة جرعة-استجابة أخرى هامة هي تأثير مقدار الجرعة على نسبة الجمهرة التي تحدث لديها الاستجابات. تعرف هذه الاستجابات بالكومومية Quantal لأن التأثير بالنسبة لأي شخص إما أن يحدث أو لا يحدث، حتى الاستجابات المتدرجة يمكن أن تعتبر كومومية إذا عين مستوى استجابة متدرجة محدد مسبقاً كنقطة لحدوث الاستجابة أو عدم حدوثها. فمثلاً يمكن تحديد علاقة جرعة-استجابة كومومية عند الأيتنولول Atenolol الخافض لضغط الدم، حيث تعرف الاستجابة الإيجابية بانخفاض ضغط الدم الأنيساطي 5 ملم زئبقية على الأقل. يعد متعني الجرعة-الاستجابة الكومومية مفيداً لتحديد الجرعات التي يستجيب عليها معظم الجمهرة.

٧.١.١. المنسب العلاجي Therapeutic index

المنسب العلاجي لدواء ما هو نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج الاستجابة الفعالة أو المرغوبة سريريًا لدى جمهرة من الأفراد:

$$\text{المنسب العلاجي} = \text{TD50} / \text{ED50}$$

البسط هو TD50 = الجرعة الدوائية التي تنتج تأثيراً سميًا عند نصف السكان، والمقام هو ED50 = الجرعة الدوائية التي تنتج استجابة علاجية أو مرغوبة عند نصف السكان. وبذلك يقاس المنسب العلاجي سلامة (أمانوية) الدواء، حيث تشير القيم الكبيرة للمنسب العلاجي إلى وجود هامش واسع بين الجرعات الفعالة والجرعات السامة.

٧.١.٢. تحديد المنسب العلاجي

يحدد المنسب العلاجي بقياس تواتر الاستجابة المرغوبة والاستجابة السمية لمختلف جرعات الدواء. وتستخدم اصطلاحاً الجرعات التي تنتج تأثيراً علاجياً وتأثيراً سميًا عند 50% من السكان؛ ويعرف ذلك بـ ED50 و TD50 على التوالي. يحدد المنسب العلاجي عند البشر من خلال التجارب الدوائية والخبرات السريرية التراكمية والتي تكتشف مجالاً من الجرعات العلاجية ومجالاً مختلفاً (وأحياناً متداخلاً) من الجرعات السمية. تملك بعض الأدوية مناسب علاجية ضيقة، ومع ذلك تستعمل لمعالجة أمراض محددة، مثل نفوما هودكين، إلا أن ذلك غير مقبول لمعالجة صداع بسيط مثلاً. يظهر الشكل 11-2 الاستجابات للوارفارين Warfarin. مضاد التخثر الفصوي ذي المنسب العلاجي الضيق، والبنسلين Penicillin مضاد المكروبات ذي المنسب العلاجي الكبير.

1. الوارفارين (مثال للدواء ذي منسب علاجي صغير): عند زيادة جرعة الوارفارين فإن جزءاً أكبر من المرضى يستجيبون (تكون الاستجابة المرغوبة هنا بازدياد زمن البروثرومبين ضعفين) إلى أن يستجيب جميع المرضى (الشكل 11-2 A). ولكن الجرعات الأعلى من الوارفارين تحدث استجابات سمية، أي درجة عالية من معاكسة التخثر تسبب النزف. لاحظ أنه عندما يكون المنسب العلاجي منخفضاً

ضمن المحتمل أن يترآكب مجالاً تراكيز الاستجابات الفعالة والسمية، فيترآف بعض المرضى بينما يحقق مرضى آخرون التناول المرغوب في زمن البيروثرومبين للضعفين. ولذلك، فإن من المحتمل أن يحدث تنوع في الاستجابة لدى المرضى بدواء ذي منسب علاجي ضيق، بسبب تشابه التراكيز الفعالة والسمية. إن الأدوية ذات المنسب العلاجي المنخفض - التي تكون الجرعة فيها مهمة جداً - هي تلك الأدوية التي يؤثر توافرها الحيوي بشكل مهم على التأثيرات العلاجية (ص 7).

2. البنسلين Penicillin: (مثال للدواء ذي المنسب العلاجي الكبير): بالنسبة لأدوية مثل البنسلين (الشكل 2-811) بعد إعطاء جرعات مفرطة - عشرة أضعاف من الجرعات الدنيا المطلوبة لتحقيق الاستجابة المرغوبة أمراً شائعاً وأمناً. و في هذه الحالات، لا يؤثر التوافر الحيوي بشكل مهم على التأثيرات العلاجية (ص 7).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.2 أي من العبارات التالية صحيحة؟

- A إذا كان 10 ملغ من الدواء A ينتج نفس الاستجابة التي ينتجها 100 ملغ من الدواء B، فإن الدواء A أكثر نجاعة من الدواء B.
 B الدواء الأكثر نجاعة هو الدواء الأكثر فاعلية.
 C في اختيار الأدوية، تعتبر الفاعلية أكثر أهمية من النجاعة.
 D يزيد الماكس التنافسي من ED50.
 E إن تغير الاستجابة لدواء ما بين أشخاص مختلفين يحدث غالباً بالدواء ذو المنسب العلاجي الكبير.

2.2 إن التنوع في الحساسية لدى أفراد الجمهرة تجاه الجرعات المتزايدة من الدواء، يحدد أفضل ما يمكن بواحد من التالي:

- A النجاعة Efficacy.
 B الفاعلية Potency.
 C المنسب العلاجي.
 D منحنى الجرعة الاستجابة المتدرج.
 E منحنى الجرعة الاستجابة الكومومي.

3.2 ما الصحيح في وصف الجملة التي تمتلك مستقبلات احتياطية؟

- A يحدد عدد المستقبلات الاحتياطية التأثير الأعظمي.
 B تحتجز المستقبلات الاحتياطية في العصارة الخلوية.
 C ينتج عن تداخل وحيد لدواء-مستقبل تفعيل العديد من عناصر الاستجابة الخلوية.
 D تكون المستقبلات الاحتياطية فعالة حتى في غياب المقلد.
 E ألفة المقلد تجاه المستقبلات الاحتياطية أقل من ألفته نحو المستقبلات غير الاحتياطية.

الجواب الصحيح D: بوجود معاكس تنافسي يتطلب حدوث الاستجابة تراكيز أعلى من الدواء يمكن أن تنتج النجاعة والفاعلية بشكل مستقل. وإن الاستجابة العظمى المستحصلة أكثر أهمية من كمية الدواء اللازمة لاستحصالتها. مثلاً في الخيار A، ليس هناك معلومات عن نجاعة الدواء A، وكل ما يمكن قوله أن الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B، إن تنوع الحرائك الفارماكولوجية بين المرضى أكثر أهمية سريرية عندما لا يوجد اختلاف كبير بين الجرعات الفعالة والسمية كما هو الحال في الأدوية التي تسمى منسباً علاجياً صغيراً.

الجواب الصحيح E: يعطى منحنى جرعة-استجابة الكومومي معلومات حول الاختلافات في حساسية الأفراد لزيادة جرعة دواء ما.

الجواب الصحيح C: أحد التفسيرات لوجود مستقبلات احتياطية بأن أي حادثة لربطت مقلد-مستقبل يمكن أن تؤدي إلى تنشيط العمود من عناصر الاستجابة الخلوية. لذلك فإن جزءاً صغيراً فقط من المستقبلات الإجمالية يحتاج لأن يكون مرتبطاً من أجل إنتاج استجابة خلوية عظيمة.

3

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

1. نظرة عامة

إن الجملة العصبية الذاتية، مع الجهاز الصماوي، تساعد على تنظيم وتنسيق وتكامل وظائف الجسم. يرسل الجهاز الصماوي إشارات إلى الأنسجة المستهدفة من خلال اختلاف مستويات الهرمونات الجائثة في الدم. وبالمقابل، تملك الجملة العصبية الذاتية تأثيراتها من خلال النقل السريع للدفعات الكهربائية على طول الألياف العصبية التي تنتهي في الخلايا المستقلة التي تستجيب بدرجة نوعية بإطلاق وسائط عصبية. تدعى الأدوية التي تنتج تأثيرها العلاجي الأولي بمحاكات أو تبديل وظائف الجملة العصبية الذاتية بالأدوية الذاتية وستناقش في الفصول الأربعة القادمة. إنها تعمل إما على تثبيبه أجزاء من الجملة العصبية الذاتية أو على حصر فعل الأعصاب الذاتية، يلخص هذا الفصل أساسيات فيزيولوجية الجملة العصبية الذاتية ويصف دور التوافق العصبية في تحقيق الاتصال بين الحداثيات خارج الخلية والتبدلات الكيميائية داخل الخلية.

II. مدخل إلى الجملة العصبية الذاتية

تتقسم الجملة العصبية إلى قسمين تشريحيين: الجهاز العصبي المركزي (CNS) الذي يتألف من الدماغ والحبل الشوكي، والجهاز العصبي المحيطي الذي يتضمن العصبونات المتوضعة خارج الدماغ والحبل الشوكي—أي كل عصب يدخل أو يغادر الجهاز العصبي المركزي (الشكل 1-3). يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى قسم صادر Efferent تقوم عصبوناته بحمل الإشارات من الدماغ والحبل الشوكي إلى الأنسجة المحيطة، وقسم وارد Afferent حيث تجلب عصبوناته المعلومات من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي. تحمل العصبونات الواردة مدخولاً حسياً Sensory يعدل وظيفة القسم الصادر عبر منعكسات قوسية، وهي سبل عصبية تتوسط الفعل الانعكاسي.

A. الأقسام الوظيفية للجملة العصبية

يقسم القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي أيضاً إلى قسمين وظيفيين رئيسيين آخرين: الجهاز الجسمي والجهاز الذاتي (الشكل 1-3). العصبونات الصادرة الجسمية Somatic تتدخل في الضبط الإرادي لوظائف مثل تقلص العضلات الهيكلية الضروري للحركة، بينما تنظم الجملة العصبية الذاتية اللاإرادية الحاجات اليومية والمتطلبات الحيوية لوظائف الجسم دون مساهمة واعية من العقل. تتألف الجملة



الشكل 1.3
مكونات الجملة العصبية



الشكل 2.3

العصبونات الصادرة للجملة العصبية الذاتية

الذاتية العصبية من عصبونات صادرة تعصب العضلات الملساء في الأضواء والقلب والأوعية والغدد خارجية الإفراز فتضبط بذلك الهضم وتنتج القلب وصبيب الدم والإفرازات الغدية.

B. شرح الجملة العصبية الذاتية

1. **العصبونات الصادرة:** تحمل الجملة العصبية الذاتية الدفغات العصبية من CNS إلى الأعضاء المستقلة بوساطة نططين من العصبونات الصادرة (الشكل 2-3). تدعى الخلية العصبية الأولى العصبون قبل العقدة ويتوضع جسمها ضمن CNS. تنشأ العصبونات قبل العقدية من جذع الدماغ أو الحبل الشوكي وتجرى اتصالاً مشبكياً في العقد (تتجمع في أجسام الخلية العصبية المتوضعة في الجهاز العصبي المحبوس). تعمل العقد كمحطات بين العصبونات قبل العقدية والخلية العصبية الثانية (العصبون بعد العقدي). يمتلك العصبون بعد العقدي جسم خلية ينشأ من العقدة وهو عموماً غير معقد بالخلايا وينتهي في الأعضاء المستقلة مثل العضلات الملساء للأعضاء، عضلة القلب والغدد خارجية الإفراز.

2. **العصبونات الواردة:** تعتبر العصبونات (الألياف) الواردة إلى الجملة العصبية الذاتية هامة في التنظيم الانعكاسي لهذه الجملة (مثلاً، باستشعار الضغط في الجيب السباتي وفوس الأبهري) وفي نقل الإشارة إلى CNS لتحريض الفرع الصادر لهذه الجملة بالاستجابة (انظر ما يأتي).

3. **العصبونات الودية:** تتسم الجملة العصبية الذاتية الصادرة إلى جملة عصبية ودية ولاودية إضافة إلى جملة عصبية معوية (الشكل 1-3). تنشأ هذه الجمل تشريحياً من الجملة العصبية المركزية وتصدر من منطقتين مختلفتين من الحبل الشوكي. تنشأ العصبونات الودية قبل العقدية من المناطق الصدرية والقطنية للحبل الشوكي وتتشابه على شكل سلسلتين شبيهتين بالحبل من العقد وسيران بشكل متوازي على كل جانب من الحبل الشوكي. العصبونات قبل العقدية قصيرة بالمقارنة مع العصبونات بعد العقد. تمتد محاور العصبونات بعد العقدية من هذه العقد نحو الأنسجة التي تعصبها وتنظمها (الفصل 6). [لاحظ: يشبه اللب الكلثري عقدة ودية تستقبل أليافاً قبل عقدية من الجملة الودية. ويعد امتلاكه لعصبونات فإن لب الكلثري يستجيب على تنبيه الناقل العصبي العقدي الأستيل كولين فيؤثر على الأعضاء الأخرى بإفراز هرمون الإبينفرين (الأدرينالين) إلى الدم مع كميات أقل من النورإبينفرين].

4. **العصبونات اللاودية:** تنشأ العصبونات اللاودية قبل العقدية من القحف (عبر الأعصاب الحسية III و VII و IX و X) ومن المنطقة العجزية للحبل الشوكي وتتساوى في عقد قريبة من الأعضاء المستقلة أو فيها. ولذلك، وبخلاف الجملة الودية، فإن الألياف قبل العقدية هنا تكون طويلة والألياف بعد العقدية تكون قصيرة. في معظم الحالات يكون هناك اتصال واحد لواحد بين العصبونات قبل وبعد العقد مما يسمح بحدوث استجابة منفصلة لهذا الجزء.

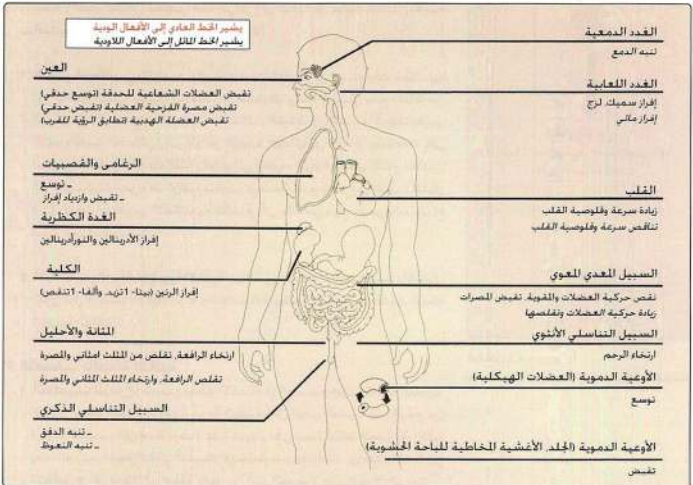
5. **العصبونات المعوية:** تعتبر الجملة العصبية المعوية القسم الثالث من الجملة العصبية الذاتية وهي عبارة عن مجموعة ألياف تعصب السبيل المعدي المعوي، والبكترياس والمرارة، وتشكل ما يدعى دماغ الأمعاء، brain of the gut. تعمل هذه الجملة بشكل مستقل عن CNS وتضبط الحركة والإفراز الداخلي والخارجي والدوران المعوي لسبيل الهضم. وهي تخضع للتعديل من قبل الجملتين الودية واللاودية

C. وظائف الجملة العصبية الودية

على الرغم من استمرار نشاطها لدرجة ما (مثلاً المحافظة على توتر السرير الوعائي). فإن القسم الودي يمتلك خاصية الضبط استجابة لعالات الشدة (الكرب) مثل الرضخ trauma، والغوف، ونقص سكر الدم، والبرد والتعبين.

1. تأثير تنبيه القسم الودي: إن تنبيه الودي يزيد من سرعة القلب وضغط الدم ويحرك مخازن الطاقة في الجسم ويزيد من جريان الدم إلى العضلات الهيكلية والقلب بينما يحول جريان الدم عن الجلد والأعضاء الداخلية. ينتج عن التنبيه الودي توسع الحدقة والقنصب (الشكل 3-3)، ويؤثر أيضاً على حركية المعدة والأمعاء ووظيفة المثانة والأعضاء الجنسية.

2. ارتكاس القتال أو الفرار Fight or flight reaction: تحدث هذه التبدلات في الجسم أثناء الطوارئ وترجع إلى استجابة القتال أو الفرار (الشكل 4-3). تنطلق هذه التفاعلات بسبب تفعيل مباشر للودي في الأعضاء المستقلة وتنبيه لب الكظر الذي يطلق الأبينيفرين وكمية أقل من النورإبينيفرين. تدخل هذه الهرمونات مجرى الدم وتحرض الاستجابات في الأعضاء المستقلة التي تحتوي مستقبلات أدريجية (الشكل 6-6). تعمل الجملة العصبية الودية كجملة واحدة وغالباً ما تفرغ



الشكل 3-3

فعل الجملة العصبية اللاودية والودية على الأعضاء المستقلة



الشكل 4.3

تُثار الأفعال الودية واللاودية بمنبهات مختلفة

(تطلق) كجملة تامة، مثلاً أثناء التمرين الشديد أو التفاعل تجاه الخوف (الشكل 4-3)، تتدخل هذه الجملة، بالتوزع المنتشر للألياف بعد العقدي، أفعالاً فيزيولوجية كثيرة، ولكنها ليست ضرورية من أجل الحياة.

D. وظيفة الجملة العصبية اللاودية

تحافظ الجملة العصبية اللاودية على وظائف الجسم الضرورية مثل عمليات الهضم وإطراح الفضلات وهي ضرورية للحياة. إنها تعمل عادة لمعكسة وتعديل أفعال الجملة الودية وعموماً تسيطر عليها في حالات 'الراحة والهضم' rest and digest. لا تعتبر الجملة اللاودية وحدة وظيفية ولا تفرغ كجملة تامة، وإذا حدث هذا فينتج عن ذلك أعراض شديدة وغير مرغوبة وغير سارة. وبدلاً من ذلك تتعمل الألياف اللاودية على نحو منفصل، وتؤثر الجملة على أعضاء نوعية مثل المعدة والعين.

E. دور الجملة العصبية المركزية في ضبط الوظائف الذاتية

على الرغم من أن الجملة العصبية الذاتية هي جملة حركية، فهي تتطلب مدخولاً Input حسياً من البنى المحيطة لتزود بالمعلومات عن حالة الجسم. تزود هذه التغذية الاسترجاعية Feedback بدفعات واردة، تنشأ في الأحشاء والبنى العصبية الأخرى ذاتياً، ثم تسير إلى المراكز المتكاملة في الجملة العصبية المركزية. التي فيها الپطاء والبصلة والحبل الشوكي تستجيب هذه المراكز إلى التنبيه بإرسالها دفعات انعكاسية صادرة عبر الجملة العصبية الذاتية (شكل 5-3).

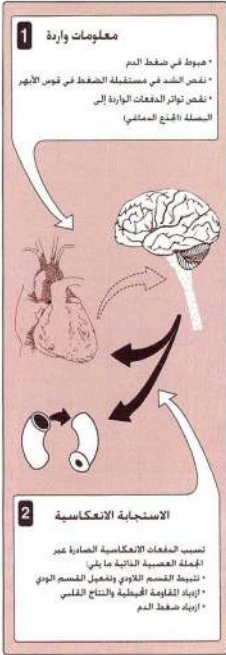
1. **القوس الانعكاسي**: تترجم غالبية الدفعات الواردة إلى استجابات انعكاسية دون تدخل الوعي. يسبب انخفاض في ضغط الدم مثلاً إرسال بضع دفعات من العصبونات الحساسة للضغط (مستقبلات الضغط في القلب والأجوف وقوس الأهر والجنب السباتي) إلى المراكز القلبية الوعائية في الدماغ. يحدث ذلك على استجابة انعكاسية بزيادة النتاج الودي إلى القلب والأوعية وتقص النتاج اللاودي إلى القلب. وينتج عن ذلك ارتفاع معاوض في ضغط الدم وتسرع في القلب (الشكل 5-3). لاحظ أن القوس الانعكاسية تتألف في كل حالة من ذراع حسسي وازدراع صادر محرك ومستعمل.

2. **الانفعالات والجملة العصبية الذاتية**: إن التنبيهات التي تستثير الشعور بالانفعال القوي مثل الاستشاطاة Rage والخوف والسعادة يمكنها أن تعدل من نشاط الجملة العصبية الذاتية.

F. التعصيب بالجملة الذاتية

1. **التعصيب المزدوج**: تتعصب معظم الأعضاء في الجسم بجزئي الجملة العصبية الذاتية. يبعث المبهم اللاودي سرعة القلب ويفعل الودي العكس. على الرغم من ازدواج التعصيب فإن جملة واحدة عادة تسيطر على ضبط نشاط العضو. في القلب يعد العصب المبهم العامل المسيطر في ضبط سرعة القلب. إن هذا التمتع من التناكس في كل لحظة إلى ضبط دقيق من أجل السيطرة على الدوران الدموي.

2. **الأعضاء التي تستقبل تعصباً ودياً فقط**: بعض الأعضاء المستعملة مثل لب الكظر. والكلى، والعضلات النامسة للشعر Pilomotor والغدد العرقية تستقبل



الشكل 5.3

قوس انعكاسية لمستقبلات الضغط
تستجيب لنقص ضغط الدم.

تعصبياً من الجملة الودية فقط. كذلك يكون ضبط ضغط الدم بتأثير الفعالية الودية على نحو رئيسي بدون مساهمة من الجملة اللاودية.

G. الجملة العصبية الجسدية Somatic nervous system

تختلف الجملة العصبية الجسدية الصادرة عن الجملة الذاتية في أن عصبوناً محرراً معدداً بالخلايا، ينشأ في الجملة العصبية المركزية، يسير مباشرة إلى العضلات الهيكلية دون توسط العقد. كما لاحظنا سابقاً، فإن الجملة العصبية الجسدية تكون تحت سيطرة إرادية بينما الجملة الذاتية هي جملة لا إرادية.

III. الإشارات الكيميائية بين الخلايا

يعتبر النقل العصبي في الجملة العصبية الذاتية مثلاً عن العملية الأكثر عمومية لنقل الإشارة الكيميائية بين الخلايا. بالإضافة إلى النقل العصبي فإن من أنماط نقل الإشارات الكيميائية إطلاق وسائط موضعية وهرمونات مفرزة.

A. الوسائط الموضعية Local Hormones

تتركز معظم الخلايا في الجسم مواداً كيميائية تؤثر موضعياً على الخلايا في المكان الذي توجد فيه، تتخرب هذه الإشارات الكيميائية بسرعة أو يتم إذالتها، ولذلك لا تدخل الدوران ولا تتوزع في أنحاء الجسم. يعتبر الهيستامين (ص 520) والبروستاغلاندينات (ص 519) أمثلة عن الوسائط الموضعية.

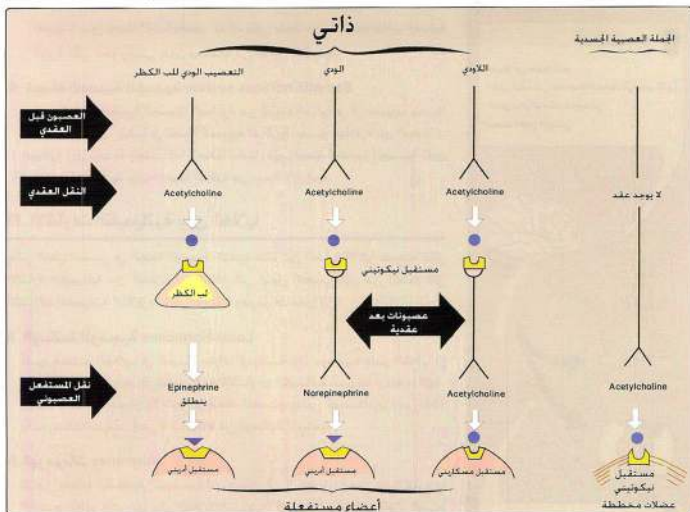
B. الهرمونات Hormones

تتركز الخلايا الصماء المتخصصة الهرمونات إلى الدوران الدموي حيث تتوزع في الجسم وتظهر تأثيراتها على الخلايا المستهدفة المنتزعة في مختلف أنحاء الجسم (وصفت الهرمونات في الفصول 23 حتى 26).

C. النواقل العصبية Neurotransmitters

العصبونات هي وحدات تشريحية متميزة، ولا توجد استمرارية بنوية بين معظمها. يحدث التواصل فيما بين العصبونات، وفيما بين العصبونات والأعضاء المستقلة عبر إطلاق إشارات كيميائية نوعية، تدعى النواقل العصبية، من النهايات العصبية. يتم إطلاق هذه النواقل العصبية عند وصول كمن العمل Action Potential إلى النهاية العصبية مما يؤدي إلى نزع الاستقطاب، يؤدي قبط شوارد الكالسيوم إلى اندماج الحويصلات المشبكية بالغشاء قبل المشبكي وإطلاق محتوياتها. تنتشر النواقل العصبية بسرعة عبر الفالق المشبكي أو المسافة (المشيك Synapse) بين العصبونات وترتبط بمستقبلات نوعية على الخلية (الهدف) بعد العقدة (الشكل 3-8 والفصل 2).

1. **المستقبلات الغشائية:** كل النواقل العصبية ومعظم الهرمونات والوسائط الموضعية محبة للماء بشدة فلا تنفذ عبر الطبقة الشحمية المزدوجة للأغشية البلازمية للخلية المستهدفة، وإنما ترتبط بإشارتها مع مستقبلات نوعية على سطح تلك الخلية. (المستقبل هو موضع تعرف لمادة ما، يمتلك نوعية في الارتباط ويتصل بعملات تستثير استجابة. غالبية المستقبلات هي بروتينات وليست بحاجة لأن تكون موضعة في الأغشية).

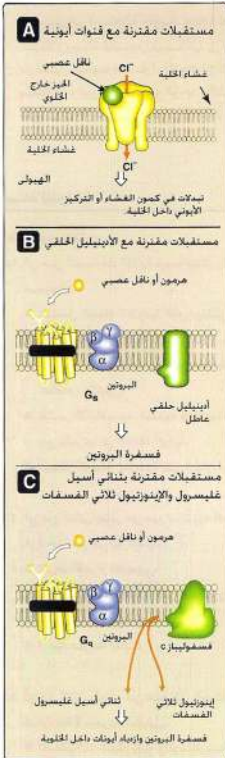


الشكل 6.3

ملخص إطلاق النواقل العصبية وأماط المستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية الذاتية الجسدية [لاحظ: لا يظهر الخبط التمثيلي بأن العقد الالودية قريبة من سطح الأعضاء المستقلة وبأن الألياف بعد العقدية عادة أغمض من الألياف قبل العقدية. على نحو متباين. تكون عقد الجملة الودية قريبة من الجبل الشوكي. والألياف بعد العقدية تكون طويلة سامة بذلك بتفرغ كبير لتعصيب أكثر جهاز عضوي واحد. يسمح ذلك للجملة العصبية الودية بأن تفرغ كوحدة واحدة].

2. **أماط النواقل العصبية:** على الرغم من أن أكثر من خمسين جزيء ناقل للإشارة في الجملة العصبية قد تم تحديده تجريبياً، فإن ستة مركبات Norepinephrine (ذو العلاقة الوثيقة بالإبينفرين) و Acetylcholine و Dopamine و Serotonin و Histamine و GABA لها صلة بالأدوية المفيدة علاجياً. ترتبط كل من هذه الإشارات الكيميائية Chemical Signals مع عائلة محددة من المستقبلات. يعتبر الأستيل كولين والنورإبينفرين من الإشارات الكيميائية الرئيسية في الجملة العصبية الذاتية، بينما تعمل العديد من النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية. عند التنبيه العصبي لا تطلق هذه النواقل العصبية فقط بل هناك أيضاً نواقل مساعدة Cotransmitters مثل الأدينوزين غالباً ما تشارك معها وتعديل من عملية النقل.

a. **الأستيل كولين Acetylcholine:** تقسم الألياف العصبية الذاتية إلى مجموعتين بناءً على الطبيعة الكيميائية للنواقل المتحررة. إذا كان النقل بتوسط الأستيل كولين



الشكل 7.3

الآليات الثلاثة لارتباط الناقل العصبي تؤدي إلى التأثير الخلي

هيدري كولينيأ Cholinergic (الفصلين 4 و 5). يتوسط الأسيتل كولين نقل الدفعات العصبية عبر العقد الذاتية في كل من الجملتين العصبيتين الودية واللاودية وهو ناقل عصبي في لب الكظر. النقل من الأعصاب الذاتية بعد العقدة إلى الأعضاء المستهدفة في الجملة اللاودية يتضمن أيضاً تحرير الأسيتل الكولين. كذلك النقل في الجملة العصبية الجسمية في مستوى الوصل العصبي العضلي (بين الألياف العصبية والعضلات الإرادية) يكون كولينيأ أيضاً (الشكل 6-3).

b النورإبينيفرين والإبينيفرين: Norepinephrine and Epinephrine: عندما يكون النورإبينيفرين أو الإبينيفرين هو الناقل، هيدري اللب بالأدريني (أدرينالين) اسم آخر للإبينيفرين). يتوسط النورإبينيفرين نقل الدفعات العصبية في الجملة العصبية الودية من الأعصاب الذاتية بعد العقدة الذاتية إلى الأعضاء المستقلة. نوقشت المستقبلات الأدرينية والنورإبينيفرين في الفصلين 6 و 7. يظهر الشكل 6-3 ملخصاً عن النواقل العصبية المحررة وأنماط المستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية المحيطية. [لاحظ: إن وضع ألياف ودية مثل تلك الألياف المسؤولة عن التعرق تعتبر كولينية، وللتبسيط فهي لم تظهر في الشكل].

IV. جمل المرسل الثانوي في الاستجابة داخل الخلية

ارتباط الإشارات الكيميائية مع المستقبلات يفعل العمليات الأزيمة ضمن الغشاء الخلي وينتج عنها استجابة خلية مثل فسفرة البروتينات داخل الخلية أو تبدلات في ناقلية القنوات الأيونية. يمكن تشبيه الناقل العصبي بإشارة والمستقبل ككاشف لهذه الإشارة ومحت لها. وتقوم جزيئات المرسل الثانوي، التي يتم إنتاجها استجابة لارتباط الناقل العصبي إلى مستقبل، بترجمة الإشارة خارج الخلية إلى استجابة حيث تنتشر أو تضخم ضمن الخلية. يخدم كل مكون كرابط في التواصل بين الحديثات خارج الخلية والتبدلات الكيميائية داخلها (راجع الفصل 2).

A. المستقبلات الغشائية المؤثرة في نفوذية الأيونات

إن مستقبلات النواقل العصبية هي بروتينات غشائية تمتلك موضعاً للارتباط حيث تتعرف على جزيئات النقل العصبية وتستجيب لها. بعض المستقبلات، مثل المستقبلات بعد المشبكية للعصب أو العضلة، ترتبط مباشرة مع القنوات الأيونية الغشائية. لذلك فإن ارتباط الناقل العصبي يحدث بسرعة (خلال أجزاء من الميلي ثانية) ويؤثر مباشرة على النفوذية الأيونية (الشكل 3-87). [لاحظ: تم مناقشة تأثير الأسيتل كولين على هذه القنوات الأيونية ذات البوابة الكيميائية في الصفحة 27].

B. التنظيم المتعلق بجزيئات المرسل الثانوي

العديد من المستقبلات لا تقترن مباشرة بالبوابة الشاردية، وإنما يقوم المستقبل بإرسال إشارات عن تعرفه على الناقل العصبي عبر سلسلة تفاعلات أولية ينتج عنها استجابة خلية نوعية. سُميت جزيئات المرسل الثانوي Second Messenger كذلك بسبب التداخل ما بين الرسالة الأصلية (الناقل العصبي أو الهرمون) وتأثيرها في الخلية، وتعتبر هذه جزيئات جزءاً من سلال الحديثات التي تترجم ارتباط الناقل

العصبي إلى استجابة خلوية، عادة عبر تدخل البروتين G. تُعد جملة الأدينيل سيكلاز وجملة كالسيوم/فوسفاتديل إينوزيتول (شكل B 7-3 و C) اثنتين من أكثر المراسيل الثانوية انتشاراً. [لاحظ أن البروتين G_e يتدخل في تفعيل أنزيم الأدينيل سيكلاز، والبروتين G_q هو الوحيدة التي تعمل الفسفوليبياز C ليحرر ثنائي أسيل غليسيرول والإينوزيتول ثلاثي الفوسفات (ص 27)].

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.3. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالجملة العصبية اللاودية صحيحة؟
- A تستعمل الجملة اللاودية التورابيينفرين كناقل عصبي.
B تفرغ الجملة اللاودية غالباً كإشارة جملة وظيفية واحدة.
C الجملة اللاودية مسؤولة عن مطابقة الرؤية القريبة، حركة الطعام، والتبول.
D تعتبر الألياف بعد العقدية في الجملة اللاودية طويلة بالمقارنة مع نظيرتها في الجملة الودية.
E تسيطر الجملة اللاودية على إفراز لب الكظر.

الجواب الصحيح - C. تحافظ الجملة اللاودية على وظائف الجسم الأساسية مثل الرؤية وحركة الطعام والتبول، وهي تستعمل الأسيتيل كولين كناقل عصبي وليس التورابيينفرين ويتم تفرغها في الألياف تفرغ على نحو منفصل أن الألياف بعد العقدية اللاودية قصيرة بالمقارنة مع نظيرتها الودية. يكون لب الكظر تحت سيطرة الجملة الودية.

2.3. أي من التالي يعتبر من مميزات الجملة اللاودية؟

- A انخفاض حركة الأمعاء.
B تثبيط الإفراز القسبي.
C تقلص العضلة لتزحية العين (تقبض الحدقة).
D تقلص مصرة المثانة.
E ازدياد سرعة القلب.

الجواب الصحيح - C. الجملة العصبية اللاودية ضرورية في المحافظة على نشاطات كالهضم والتخلص من الفضلات، ولذلك، نرى زيادة في الحركة العوية لزيادة الحركات التمعجية، وارتخاء العضلة البولية فتسبب التبول وزيادة الإفرازات القسبية. أما زيادة سرعة ضربات القلب فهي من وظائف الجملة الودية.

3.3. أي من التالي يعتبر من مميزات الجملة العصبية الودية؟

- A استجابة مفردة للتفعيل.
B المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية تتواسط الأفعال.
C يتم توسط التأثيرات بالتورابيينفرين فقط.
B تسيطر الاستجابات خلال النشاط الفيزيائي، أو عندما يصاب المرء بالخوف.
A تخضع للسيطرة الإرادية.

الجواب الصحيح - D. يتم تفعيل الجملة العصبية الودية بواسطة تنبيهات «الغالب أو الطيار» - والإحداث تفعيل سريع لهذه الجملة فإنه يتم تفرغها كوحدة واحدة المستقبلات ألفا وبيتا هي التي تتواسط تأثير الجملة الودية على الأعضاء المستقلة عصبياً، وما أن الجملة الودية هي جزء من الجملة العصبية الذاتية فهي لا تخضع للسيطرة الإرادية للعقل الواعي.

4

المقلدات الكولينية Cholinergic agonists

1. نظرة عامة

تقسم الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية إلى مجموعتين وفقاً لنمط العصبون الذي يشارك في آلية الفعل. إن الأدوية الكولينية الموصوفة في هذا الفصل والفصل الذي يليه تؤثر على المستقبلات التي تتفاعل بالأستيل كولين. وتشمل المجموعة الثانية الأدوية الأدرينية (تمت مناقشتها في الفصل 7 و 6) وتؤثر على المستقبلات التي تنتمي بالنورأيبينفرين أو الأيبينفرين. يؤثر كلاً من الأدوية الكولينية والأدرينية إما بتثبيته أو بحصر المستقبلات العصبية الذاتية يلخص الشكل 1-4 المقلدات الكولينية.

II. العصبون الكوليني The Cholinergic Neuron

إن الألياف قبل العقدية المنتهية في لب الكظر، الذي يعتبر عقداً ذاتية (ودية ولأودية)، والألياف بعد العقدية للقسم اللاودي، تستعمل الأستيل كولين ACh كناقل عصبي (الشكل 2-4). تعصب النورونات الكولينية إضافة لذلك عضلات الجملة الجسدية وتلعب دوراً هاماً في الجملة العصبية المركزية. [لاحظ: مرضى داء الزهايمر مصابون بفقدان كبير في العصبونات الكولينية من النصف الصدغي والقشر الأتفي الداخلي Entorhinal Cortex غالبية الأدوية المتوفرة لمعالجة هذا الداء هي من مثبطات كولينستيراز (ص 52)].

A. النقل العصبي في العصبونات الكولينية

يتضمن النقل العصبي في العصبونات الكولينية ست خطوات. تتضمن الخطوات الأربع الأولى: التركيب، الخزن، الإطلاق وارتباط الأستيل كولين مع المستقبل، يلي ذلك الخطوة الخامسة بتقويض الناقل العصبي في الفجوة المشبكية (المسافة بين النهايات العصبية والمستقبلات القريبة المتوضعة في الأعصاب أو الأعضاء المستقلة). والخطوة السادسة هي تدوير الكولين (شكل 9-4).

1. تركيب الأستيل كولين: يُنقل الكولين من السائل خارج الخلية إلى سيتوبلازماً العصبون الكوليني بتوسط جملة حاملة معتمدة على الطاقة تساعد بنقل الصوديوم، ويمكن أن يثبط بالدواء هيميكولينيوم Hemicholinium [لاحظ: أن الكولين يمتلك أزوت رباعي ويحمل شحنة إيجابية دائمة ولا يستطيع الانتشار عبر الغشاء]. يعد قبط الكولين الخطوة المحددة للسرعة أثناء تركيب الأستيل كولين. يحفز الكولين أستيل ترانسفيراز (CAT) تفاعل الكولين مع الأستيل CoA ليشكل الأستيل كولين (وهو إستر) في العصارة الخلوية. يشتق الأستيل CoA من المتقدرات ويتم إنتاجه في حلقة كريبس وخلال أكسدة الحموض الدسمة.

المقلدات الكولينية

مباشرة الفعل

Acetylcholine
Bethanechol
Carbachol
Cevimeline
Pilocarpine

غير مباشرة الفعل (عكوسة)

Ambenonium
Demecarium
Donepezil
Edrophonium
Galantamine
Neostigmine
Physostigmine
Pyridostigmine
Rivastigmine
Tacrine

غير مباشرة الفعل (غير عكوسة)

Echothiophate

إعادة تفعليل الكولين إستيراز

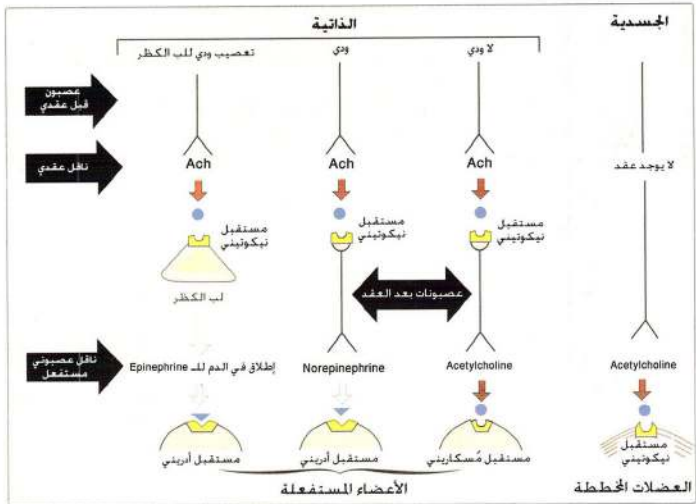
Pralidoxime

الشكل 1.4

ملخص للمقلدات الكولينية

2. **خزن الأستيل كولين في الحويصلات**، يدخل الأستيل كولين إلى الحويصلات قبل المشبكية بعملية نقل فاعل مقترنة مع دخول البروتونات. تحتوي الحويصلات الناضجة على الأستيل كولين والأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) والبروتيوغليكان Proteoglycan. [لاحظ: أن ATP يقترح أنه ناقل مساعد يعمل على المستقبلات قبل الوصل البوريني Purinergic فيبطئ إطلاق الأستيل كولين والنورأيبينفرين]. النقل المساعد من العصونات الذاتية هو القاعدة وليس الاستثناء، أي أن معظم الحويصلات المشبكية مستتوي على الناقل العصبي الرئيسي، وهو هنا الأستيل كولين، إضافة إلى ناقل مساعد يزيد أو ينقص من تأثير الناقل العصبي الرئيسي.

3. **إطلاق الأستيل كولين**: عندما يصل كيون العمل المنتشر بفعل قنوات الصوديوم الحساسة على الفولطاج إلى نهاية عصبية فإن قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولطاج. والموجودة على الغشاء قبل المشبكي، تفتح مسببة ازدياداً في تركيز الكالسيوم داخل الخلية. يعزز ارتفاع كالسيوم داخل الخلية من اندماج الحويصلات المشبكية مع غشاء الخلية وإطلاق محتوياتها في المسافة المشبكية. يمكن حصر هذا الإطلاق بالذئبان الوشيقي، وبالقابل، بسبب سم عنكبوت الأرملة السوداء تقرخ



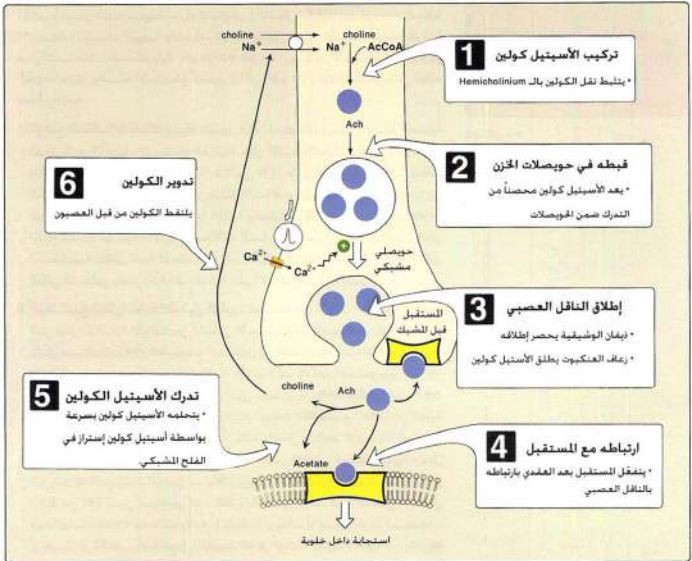
الشكل 24

مواقع أفعال الفلذات الكولينية في الجملة العصبية الذاتية والجسدية

جميع الأستيل كولين المخزن في الحويصلات المشبكية إلى الفجوة المشبكية.

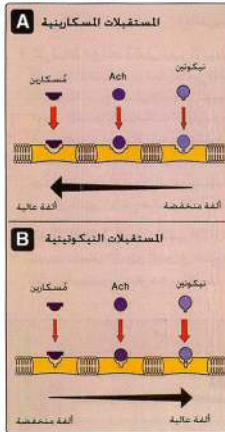
4. **الارتباط مع المستقبل:** يعبر الأستيل كولين المنطلق من الحويصلات المشبكية المسافة المشبكية ويرتبط إما مع اثنين من المستقبلات بعد المشبكية على الخلية المستهدفة أو مع المستقبلات قبل المشبكية في الغشاء العصبوني الذي أطلق الأستيل كولين. تقسم المستقبلات الكولينية بعد المشبك على سطح الأعضاء المستقلة إلى صنفين: موسكارينية ونيكوتينية (الشكل 2-4، ص 46). يؤدي الارتباط مع المستقبل إلى استجابة بيولوجية ضمن الخلية، مثل ابتداء دفعة عصبية في الليث بعد العسدي، أو تفعيل إنزيمات محددة في الخلايا المستقلة بتوسط جزيئات مرسل ثانوي (راجع صفحة 27 وأدناه).

5. **تدرك الأستيل كولين:** تنتهي الإشارة في الموضع المستقل ما بعد الموصل بسرعة بسبب انشطار الأستيل كولين في الفتح المشبكي بواسطة أستيل كولين إستيراز إلى كولين وأسيئات (الشكل 3-4). (لاحظ: أن بوتيريل كولينستيراز سودوكولينستيراز)



الشكل 3.4

تركيب وإطلاق الأستيل كولين من العصبون الكوليني. AcCoA: أستيل كولين، A: أستيل كولين، ACh: الأستيل كولين



الشكل 4.4

أنماط المستقبلات الكولينية

موجود في البلازما، ولكنه لا يلعب دوراً هاماً في إنهاء تأثير الأستيل كولين في المشبك.

6. **عود تدوير الكولين:** قد يعاد التماثل الكولين بواسطة جهاز القبط العالي الألفة المقترن مع الصوديوم، والذي يعيد الجزيء إلى العصبون، حيث يؤمّتل إلى أستيل كولين، ويخزن إلى أن يحدر بواسطة كموّن العمل تال.

III. المستقبلات الكولينية

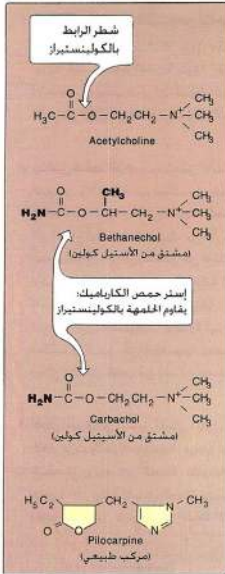
ثمة عائلتان من المستقبلات الكولينية، مسكارينية ونيكوتينية، ويمكن تمييزهما عن بعضهما البعض على أساس اختلاف ألفتهما للموامل المحاكية لفعل الأستيل كولين (الأدوية المحاكية لكولين، أو مقلدات اللاودي).

A. المستقبلات المسكارينية

إلى جانب قدرة هذه المستقبلات على الارتباط مع الأستيل كولين، فإنها تتعرف أيضاً على المسكارين Muscarine، وهو قلواني موجود في بعض فطور المشروم السامة، إلا أنها تبدي ألفة ضعيفة تجاه النيكوتين (الشكل 4-4 A). لقد ميزت دراسات الارتباط والمنبطات النوعية بالإضافة إلى خصائص cDNA، خمسة أصناف فرعية من المستقبلات المسكارينية: M1، M2، M3، M4، M5. وبما أن الأصناف الخمسة تم التعرف عليها بواسطة الاستساخ الخلوي إلا أن M1 و M3 و M5 فقط هي التي تملك صفة وظيفية.

1. **توضع المستقبلات المسكارينية:** تتواجد هذه المستقبلات في عقد الجملة العصبية الذاتية وفي الأعضاء المستقلة الذاتية، مثل القلب، والعضلات المساء والدماغ والغدد خارجية الإفراز (الشكل 3-3، ص 37). على الرغم من أن النيمات الخمسة تتواجد في العصبونات، فإن مستقبلات M1 توجد أيضاً في الخلايا الجدارية المعدية، ومستقبلات M2 في الخلايا القلبية والعضلات المساء، ومستقبلات M3 في المئات والغدد خارجية الإفراز والعضلات المساء. [لاحظ: أن الأدوية ذات الأفعال المسكارينية تفضل تنبيه المستقبلات المسكارينية في هذه الأنسجة، ولكن التركيز العالي قد يظهر بعض النشاط الفعالية على المستقبلات النيكوتينية].

2. **آليات تبليغ (نقل) إشارة الأستيل كولين:** ثمة عدد من الآليات الجزيئية المختلفة التي تنقل الإشارة المتولدة عن إشغال الأستيل كولين للمستقبل، فمثلاً عندما تتفعل مستقبلات M1 و M3 يخضع المستقبل للتبدلات شكلية ويتداخل مع البروتين Gq الذي يفعل بدوره الفوسفوليباز C. فيؤدي ذلك لإمهاة الفسفوليبيدات 4-5) ثنائية الفسفات P2- لتشكيل ثنائي أسيل غليسيرول (DAG) والأينوزيتول (5.4.1) ثلاثي الفسفات (IP3)، الذي يسبب ازدياد أيونات الكالسيوم داخل الخلية (شكل 7-3، ص 41). يمكن للهابطة أن تتفعل لتفعل أو تثبط الإنزيمات أو تسبب فرط الاستقطاب أو الإفراز أو تقلص. أما تفعيل M2 على العضلة القلبية فيفعل البروتين Gz الذي يثبط الأدينيل سيكلاز ويزيد ناقليّة شوارد البوتاسيوم (شكل 7-3، ص 41) التي يستجيب لها القلب بالتباطؤ وضعف قوة التقلص. تتداخل هذه الهابطة Cation بعد ذلك وتثبط الإنزيمات أو تثبط فرط استقطاب أو إفراز أو تقلص. أما تفعيل M2 في العضلة القلبية فيثبط البروتين Gz الذي يثبط الأدينيل الحلقي فيزيد من ناقليّة أيونات البوتاسيوم K⁺ (راجع ص 41، الشكل 7-3 B)، حيث تتظاهر الاستجابة القلبية بنقص سرعة النبض ونقص قوة التقلص.



الشكل 5.4

مفارقة بين بني بعض المقلدات الكولينية

3. **المقلدات والمعاكسات المسكارينية**: تجري المحاولات الآن لتطوير مقلدات ومعاكسات مسكارينية موجهة نحو نيمات محددة من المستقبلات. فمثلاً *Pirenzepine* الدواء المضاد للكولين ثلاثي الحلقات، يمتلك انتقائية كبيرة كمثبط المستقبلات المسكارين M1 الموجودة في مخاطية المعدة مثلاً، ولا تسبب الجرعات العلاجية منه الكثير من التأثيرات الجانبية المشاهدة بالأدوية غير النوعية لتثبيط المستقبل، ولكنه قد يسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً بالتسريب السريع نتيجة حصاره لمستقبلات M2 الموجودة في القلب، ولذلك فإن فائدته كبدليل لمثبطات مضخة البروتون في معالجة القرحة المعدية والغضبية محل تساؤل. يعتبر الداريفيناسين *Darifenacin* معاكساً تناظرياً لمستقبل المسكارين مع ألفة لمستقبل M3 أكثر من بقية المستقبلات المسكارينية. يستعمل هذا الدواء في معالجة فرط نشاط المثانة. [لاحظ: لا يوجد في الوقت الحاضر عوامل سريريًا تتداخل على نحو مفرد مع مستقبلات M4 و M5].

4. **المستقبلات النيكوتينية**: إن هذه المستقبلات إضافة لارتباطها مع الأستيل كولين فهي أيضاً تتعرف على النيكوتين، وتبدي ألفة ضعيفة نحو المسكارين (شكل B4-4). يتألف المستقبل النيكوتيني من خمس وحدات، ويعمل كقناة مرتبطة باللتجانن (راجع شكل A7-3). إن ارتباط جزئيتين من الأستيل كولين يحرض على حدوث تبدلات شكلية تسع بدورها بدخول أيونات الصوديوم وينتج منه نزع الاستقطاب في الخلية المستعلة. ينبه النيكوتين (أو الأستيل كولين) على نحو أولي هذا المستقبل ثم يحصره. تتوضع المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية ولب الكظر والعقد الذاتية والموصل العصبي العضلي. المستقبلات النيكوتينية المتوزعة في الموصل العصبي العضلي ترمز أحياناً بـ Nm والأخرى على أنها Nn (عقدية). تختلف المستقبلات النيكوتينية التي في العقد الذاتية عن تلك التي في الموصل العصبي العضلي، فمثلاً تحصر المستقبلات العقدية انتقائياً بالهيكساميثونيوم *Hexamethonium* بينما تحصر المستقبلات في الموصل العصبي العضلي انتقائياً بالتوبوكورارين *Tubocurarine*.

IV. مقلدات الكولين مباشرة الفعل

تحاكي مقلدات الكولين (محاكيات اللاودي) تأثيرات الأستيل كولين بالارتباط، مباشرة مع مستقبلات الكولين. يمكن تصنيفها إلى مجموعتين: إسترات الكولين، وتتضمن الأستيل كولين والإسترات الصناعية للكولين كالكارباكول *Carbachol* وبيتانكول *Bethanechol*، وتتضمن المجموعة الثانية فلوانينات طبيعية كاثيلوبكاربين *Pilocarpine* (الشكل 5-4). تمتلك جميع الأدوية الكولينية ذات الفعل المباشر فترات تأثير أطول من الأستيل كولين. ترتبط بعض الأدوية المفيدة علاجياً (*Bethanechol* و *Pilocarpine*) على نحو مفضل مع مستقبلات المسكارين وتدعى أحياناً عوامل مسكارينية. [لاحظ أن المستقبلات المسكارينية تتوضع بشكل رئيسي وليس حصري في الموصل العصبي المستعمل للجملة العصبية اللاودي]. أما مجموعة مقلدات الكولين مباشرة الفعل تبدي نوعية قليلة في أفعالها مما يحدد من فائدتها السريرية.

A. الأستيل كولين

هو مركب أمونيوم رباعي لا يستطيع النفوذ عبر الأغشية. على الرغم من أنه ناقل عصبي على مستوى الأعصاب اللاودية والجسمية بالإضافة للعقد، فإنه غير هام من الناحية العلاجية بسبب تعدد تأثيراته وتمتله السريع بأنزيمات الكولين إستيراز. يمتلك الأستيل كولين فعالية مسكارينية ونيكوتينية، وتشمل أفعاله ما يلي:



إسهال



تعرق



تقيض حدقة



غثيان



إحراج بولي

1. **ينقص من سرعة القلب ومن نتاجه:** أفعال الأستيل كولين على القلب تحاكي تأثيرات تشبه المبهم، فمثلاً يؤدي حقن الأستيل كولين وريدياً إلى بطء عابر في سرعة القلب وحجم الضربة نتيجة إنقاص سرعة لإطلاق العقدة الجيبية الأذينية. [لاحظ: أنه يجب تذكر أن نشاط المبهم الطبيعي ينظم القلب عن طريق إطلاق الأستيل كولين من العقدة الجيبية الأذينية].

2. **ينقص ضغط الدم:** يسبب حقن الأستيل كولين توسعاً وعائياً وانخفاضاً في ضغط الدم من خلال آلية غير مباشرة. يفعل الأستيل كولين المستقبلات M3 الموجودة في الخلايا البطانية التي تعطي العضلات المس للوعائية الدموية، ويؤدي ذلك إلى إنتاج أوكسيد النترريك من الأرجينين. [لاحظ: أن أكسيد النترريك يعرف أيضاً بالعامل المرخي المشتق من البطانة (EDRF) (راجع صفحة 341). ثم ينتشر أوكسيد النترريك إلى الخلايا العضلية المساء الوعائية لينشط إنتاج كيناز البروتين G مؤدياً إلى فرط استقطاب وارتخاء العضلات المساء. وبغياب العوامل الكولينية المشاورة، فإن المستقبلات الوعائية ليس لها أي وظيفة لأن الأستيل كولين لا يتحرر مطلقاً في الدم بأي كمية مهمة. يحصر الأتروبين هذه المستقبلات المسكارينية ويمنع الأستيل كولين من إحداث توسع وعائي.

3. **أفعال أخرى:** في السبيل المعدي المعوي، يزيد الأستيل كولين من إهراز العلاب وينبه الإفرزات والحركات المعوية، ويعزز أيضاً الإفرازات القصبية. في السبيل البولي التناسلي يزيد توتر العضلة المتقلصة للمثانة. وفي العين تنقلص العضلة الهدية للرؤية القريبة، وتتقيض الحدقة بشكل واضح. وخلال الجراحات العينية يبطر محلول الأستيل كولين 1% في الغرفة الأمامية للعين فتتقيض الحدقة.

B. بيتانيكول Bethanechol

يشبه بنويماً الأستيل كولين حيث تحل الكريامات محل الأستيات ويؤمّل الكولين (شكل 5.4). فهو لا يتحلّمه بإنزيمات كولينستيراز (بسبب إضافة مجموعة حمض الكربون)، إلا أنه يتعمل بالحلمة بأنواع أخرى من الإستيراز. كما تتقصه الأفعال النيكوتينية (بسبب إضافة زمرة الميثيل) ولكنه ذو نشاط موسكاريني قوي. تطل أفعاله الرئيسية العضلات المساء للمثانة والسبيل الهضمي، وله مدة فعل بحوالي الساعة.

1. **أفعاله:** ينه بيتانيكول المستقبلات المسكارينية مباشرة مسبباً ازدياد حركية ومقوية الأمعاء. وينبه أيضاً العضلة المتقلصة للمثانة بينما يرخي المثث المثاني والمصرة المثانية مسبباً التبول.

2. **التطبيقات العلاجية:** في المعالجة البولية، يستعمل بيتانيكول لتبنيه المثانة الرخوة خاصة بعد الولادة وبعد العمل الجراحي وفي احتباس البول اللانسدادية. كما يمكن استخدامه لمعالجة الارتخاء العضلي عصبي المنشأ والكولون العرطل.

الشكل 6.4

بعض التأثيرات الضائرة للأدوية الكولينية.

3. **التأثيرات الضائرة:** يسبب البيتاينكول تأثيرات التنبيه الكولينية المعمم (شكل 6-4)، وتتضمن: التعرق، الإلحاح، اليبس، هبوط ضغط الدم، الغثيان، الألم البطني، الإسهال، وتشنج القصات.

C. الكرباكيلول Carbachol (كارباميل كولين)

يمتلك الكرباكيلول أفعالاً مسكارينية ونيكوتينية (وهو يعوز زمرة ميثيل الموجودة في البيتاينكول، انظر الشكل 6.4). وكالبيتاينكول فإن الكرباكيلول هو إستر حمض الكرباميك وركيزة ضعيفة للكولينستراز (راجع الشكل 6.4) ويتحول حيويًا بتوسط إستيرات أخرى ولكن بسرعة أبطأ. يدوم تأثير الإعطاء المستمر للكرباكيلول حوالي الساعة.

- أفعال الكرباكيلول:** يمتلك تأثيرات عميقة على كل من الجملة القلبية الوعائية والجملة العدية المعوية بسبب نشاطه المنبه للعقد، فقد ينبه بالبدء ومن ثم يثبط هاتين الجملتين. قد يسبب إطلاق الأيبينفرين من لب الكظر بفعله النيكوتيني. ويتقطيره في العين يحاكي تأثيرات الأستيل كولين مسبباً تقبض الحدقة وتشنج المطابقة الذي يحدث فيه تقلص مستمر للعضلات الهدبية في العين.
- استعمالاته العلاجية:** يعتبر الكرباكيلول نادر الاستعمال علاجياً بسبب فاعليته العالية وعدم انتقائيته للمستقبلات وطول فترة فعله نسبياً، فيما عدا استعماله كمقبض للحدقة لمعالجة الزرق حيث يسبب تقلص الحدقة ونقص ضغط باطن العين.
- التأثيرات الضائرة:** تعتبر التأثيرات الضائرة قليلة أو غائبة عندما يستعمل بجرعات عينية بسبب انعدام نفوذيته الجهازية (كأمين رباعي).

D. البيلوكاربين Pilocarpine

هو قلواني ثالثي الأمين وهو ثابت تجاه الحلمهة بالكولينستراز (الشكل 6.4). يعد البيلوكاربين أهدأ فاعلية بالمقارنة مع الأستيل كولين ومشتقاته ولكنه غير مشحون وسيعبر إلى الجملة العصبية المركزية بجرعاته العلاجية. يمتلك البيلوكاربين فعالية مسكارينية ويستعمل على نحو رئيسي في طب العيون.

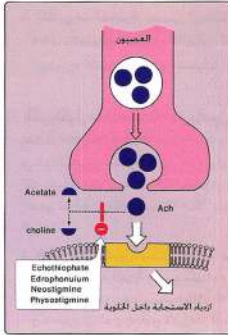
- الأفعال:** يسبب تطبيق البيلوكاربين على قرنية العين تقبضاً سريعاً وتقلص العضلة الهدبية، تخضع العين لتقبض الحدقة وتشنج المطابقة، حيث تكون الرؤية ثابتة لمسافة معينة مما يجعل التركيز البؤري غير ممكن (الشكل 7-4). لاحظ تأثيرات الأتروبين المعاكسة كمحصور مسكاريني على العين (راجع صفحة 57). يعد البيلوكاربين أحد أقوى منبهات الإفرازات مثل التعرق، الدمع، واللعاب، ولكنه استعماله لتوليد هذه التأثيرات محدود بسبب نقص انتقائيته. إلا أنه يفيد في تعزيز الإلحاح عند انصباغ جفاف الفم الناتج عن إشعاع الرأس والعنق. تعالج عادة متلازمة جوغرن التي تتميز بجفاف الفم وتقلص الدمع بحبوب البيلوكاربين و Cevimeline وهو دواء كولينيرجي ولكنه أيضاً غير نوعي.

- استعماله العلاجي في الزرق:** يعتبر البيلوكاربين الدواء المختار في خفض ضغط باطن العين في الحالات الإسماغية للزرق المفلق الزاوية والمفتوح الزاوية. إنه فعال بشدة في فتح الشبكة التريبيتية حول فتاة شليم مسبباً هبوطاً أنياً في ضغط باطن العين نتيجة ازدياد نزع الخلط المائي. يستمر هذا الفعل حتى 8 ساعات



الشكل 7.4

أفعال البيلوكاربين والأتروبين على القرنية والعضلة الهدبية للعين



الشكل 8.4

آلية الفعل للمفلدات الكولينية غير المباشرة (العكوسة).

ويمكن تكرار الإعطاء. الإيكوثيوبات Echthiophate، وهو فسفوري عضوي، يثبط الكولينستيراز وله نفس التأثيرات ولكن لمدة أطول. [لاحظ أن مثبطات الأنهيدراز الكربوني كالأستيازولاميد Acetazolamide والأبيبنفرين ومحصر بيتا الأدريني التيمول Timolol تعتبر فعالة في المعالجة المزمنة للزرق، ولكنها لا تستعمل إسعافياً في خفض ضغط باطن العين].

3. التأثيرات الضائرة: يدخل البيلوكاربين إلى الدماغ ويسبب اضطرابات عصبية مركزية وينبه التعرق والإعجاب على نحو غزير.

V. مضادات الكولينستيراز (العكوسة) Anticholinesterases (Reversible)

الكولينستيراز هو إنزيم يشطر على نحو نوعي الأستيل كولين إلى الأستات والكولين، وبالتالي فهو ينهي فعل الأستيل كولين. يتوضع في النهايتين العصبيتين قبل وبعد المشبك، حيث يرتبط بالفشاء. لمثبطات الكولينستيراز فعل كولين غير مباشر عن طريق إطالة عمر الأستيل كولين المنتج داخلها من النهايات العصبية الكولينية وينتج عن ذلك تراكمه في المسافة المشبكية الكولينية (شكل 8-4). تحرض هذه الأدوية الاستجابة على مستوى جميع المستقبلات الكولينية في الجسم، بما فيها المسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية المركزية بالإضافة إلى الموصلات العصبية في العضلات والدماغ.

A. فيزوستغمين Physostigmine

الفيزوستغمين هو إستر لحمض الكارباميك النيتروجيني ويتواجد في النباتات وهو أمين ثالثي. وهو وركيزة للأستيل كولينستيراز، ويشكل معه مركب كربومات فيصبح عاملاً على نحو عكوس. ينتج عن ذلك تقوية الفعالية الكولينية في الجسم.

1. أفعاله: يمتلك الفيزوستغمين مجالاً واسعاً من التأثيرات نتيجة أفعاله، ولا تنبيه فقط المواضيع الموسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية الذاتية بل أيضاً المستقبلات النيكوتينية في الموصل العصبي العضلي. فترة فعله حوالي ساعتين إلى أربع. ويعتبر عاملاً متوسط مدى التأثير. يستطيع الفيزوستغمين الدخول إلى الجملة العصبية المركزية وتنبيه المواضيع الكولينية.

2. الاستعمالات العلاجية: يزيد حركية الأمعاء والمثانة عند إصابة أي منهما بالاسترخاء (الشكل 8-4). وينتج عن تطبيقه على العين تقيض حدقي وتشنج المطابقة، بالإضافة لخفض ضغط باطن العين. يستعمل لمعالجة الزرق، إلا أن البيلوكاربين أكثر فعالية منه. يستعمل الفيزوستغمين أيضاً في معالجة الجرعات المفرطة من مضادات الكولين كالأتروبين، والفينوثيازينات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

3. التأثيرات الضائرة: يسبب الفيزوستغمين بجرعاته العالية اختلاجات. قد يحدث أيضاً بطء قلبي وانخفاض نتاج القلب. إن تثبيط الكولينستيراز في الموصل العصبي العضلي الهيكلي يسبب تراكم الأستيل كولين وينتج عنه في النهاية شلل في العضلات الهيكلية. ولكن هذه التأثيرات نادرة المشاهدة بالجرعات العلاجية.

نخاع العضلات
النساء الحشوية

تقبض حدقسي



هبوط ضغط الدم



بطء قلبي

الشكل 9.4
بعض أفعال Physostigmine

B. نيوستغمين Neostigmine

هو دواء تركيبى وهو أيضاً أستر لحمص الكرباميك، يثبط على نحو عكوس الكولينستيراز على نحو شبيه بالفيزوستغمين. يمتلك النيوستغمين أوتاً رباعياً مما يجعله أكثر قطبية من الفيزوستغمين وبالتالي لا يستطيع دخول الجملة العصبية المركزية. تعتبر تأثيراته على العضلات الهيكلية أكثر من الفيزوستغمين ويستطيع أن ينيه القلوصية قبل حدوث الشلل. يمتلك النيوستغمين فترة تأثير معتدلة ما بين 30 دقيقة إلى الساعتين، يستعمل لتثبيبه المثانة والسبيل الهضمي ويستعمل أيضاً كدرقاق Antidote للتوبيوكورارين والعوامل الأخرى المحصرة للتأضية العصبية العضلية (راجع صفحة 60). يستعمل النيوستغمين في المعالجة العرضية للوهن العضلي الوبيل (مرض مناعي ذاتي ناتج عن وجود أعداد لمستقبل النيكوتين في الوصلات العصبية العضلية، وتسبب هذه الأعداد تقويض المستقبلات النيكوتينية وبالتالي يبقى عدد قليل من المستقبلات للتداخل مع الناقل العصبي). تنتج التأثيرات الضائرة للنيوستغمين عن التثبي الكولينى المعمم مثل الإلغاب والبيغ ونقص ضغط الدم والغثيان والألم البطني والإسهال والتشنج قصى. لا يسبب النيوستغمين تأثيرات ضائرة للجملة العصبية المركزية ولا يستعمل لمعاكسة السمية الناتجة عن العوامل المضادة للموسكارين مركزية الفعل كالأثروبين.

C. بيريدوستغمين وأمبينونيوم Pyridostigmine and ambenonium

هما من مثبطات الكولينستيراز ويستعملان في المعالجة المزمنة للوهن العضلي الوبيل، وتعد فترات فعلها (ثلاث إلى ست ساعات وأربع إلى ثماني ساعات على التوالي) أطول من النيوستغمين، ولكن تأثيراتهما الضائرة مشابهة له.

D. ديميكاريوم Demecarium

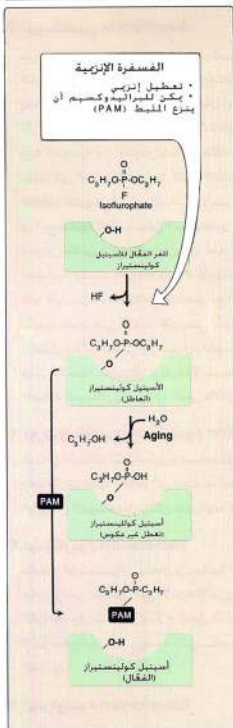
مثبط للكولينستيراز يستعمل في معالجة الزرق مفتوح الزاوية المزمن (بشكل رئيسي عند المرضى المعنفين على الأدوية الأخرى)، وفي الزرق مغلق الزاوية بعد استئصال القرنية، وفي تشخيص وعلاج الحول الداخلي التكيفي accomodative esotropia. هذا الدواء هو أمين رابعي يشبه النيوستغمين من حيث البنية وآلية الفعل والتأثيرات الجانبية.

E. إيدروفونيوم Edrophonium

أفعاله شبيهة بالنيوستغمين عدا أنه أسرع امتصاصاً وفترة فعله أقصر: 10-20 دقيقة (دواء قصير الأمد نموذجي). إنه أمين رباعي يستعمل في تشخيص الوهن العضلي الوبيل. يؤدي حقن الإيدروفونيوم وريدياً لزيادة سريع في القوة العضلية. يجب الحذر في إعطائه لأن الجرعة المفرطة قد تحرض أزمة كولينية، ويعتبر الأثروبين هو الدرياق.

F. Tacrine, donezepil, rivastigmine and galantamine

مرضى داء ألزهايمر مصابون بعوز في العصبونات الكولينية في الجملة العصبية المركزية. بناء على ذلك تم تطوير مضادات كولينستيراز كعلاجات محتملة لفقدان الوظائف الاستعرافية. كان التاكرين Tacrine المركب المتوافر الأول، ولكنه استبدل



الشكل 10.4

التعديل التكافؤي للأستيل كولينستراز
بالإيكوثيوفات. يظهر أيضاً عود التفعيل
بالبراليدوكسيم.



بمركبات أخرى بسبب سميتها الكبدية. على الرغم من قدرة الدونيبيزيل Donezepil والريفاستيمين والغالانتامين على تأخير ترقى المرض، ولكن لا يوجد ما يوقف هذا الترقى. وتعتبر الضائقة الهضمية التأثير الضائر الرئيسي للدواء.

VI. مضادات الكولينستراز (غير العكوسة)

تمتلك عدد من مركبات الفسفور العضوية القدرة على الارتباط تكافؤياً مع الكولينستراز، وينتج عن ذلك ازدياد طويل الأمد في الأسيتل كولين في جميع المواضع التي تطلقه. تعتبر العديد من هذه الأدوية ذات سمية شديدة وقد تم تطويرها عسكرياً كعوامل عصبية. تستخدم العوامل المشابهة مثل الباراثيون Parathion كمبيد حشري.

A. إيكوثيوفات Eothiophate

- آلية الفعل:** هو مركب فوسفوري عضوي يرتبط تكافؤياً بواسطة مجموعة الفوسفات مع Serine-OH على الموضع الفعال للكولينستراز (الشكل 10-4). حالما يحدث ذلك، يتعطل الأنزيم على نحو دائم، وتتطلب استعادة إنزيم الكولينستراز تركيب جزيئات إنزيمية جديدة. وبعد التعديل الكافؤي للكولينستراز بحذر الإنزيم الفسفر أحد مجموعاته الإيثيلية ببطء (الشكل 10-4). إن فقد مجموعة الألكيل Alkyl يسمى الشيخوخة Aging ويمتص المشتملات الكيميائية Chemical Reactivators مثل البراليدوكسيم Pralidoxime من فضاء الرابطة بين الدواء المتبقي والإنزيم.
- الأفعال:** تتضمن تنبهاً كولنياً معمماً، وشلل الوظيفة الحركية (مسبباً صعوبات تنفسية) واختلاجات. كما يسبب الدواء تقيضاً حاداً شديداً وبذلك وجد له استعمال علاجي. أما الأتروبين فيعكس بجرعاته العالية العديد من التأثيرات المسكارينية والمركزية للإيكوثيوفات.
- الاستعمالات العلاجية:** يستعمل محلوله العيني مباشرة في العين في المعالجة المزمنة للزرق مفتوح الزاوية. قد تدوم تأثيراته لمدة أسبوع بعد الجرعة المفردة. الإيكوثيوفات ليس الخيار الأول في معالجة الزرق، وإضافة إلى تأثيراته الجانبية الأخرى فإن الخطر المهم لتحدث الساد يحدد من استعماله.

- عود تفعيل الكولينستراز:** يستطيع البراليدوكسيم Pralidoxime إعادة تفعيل الأستيل كولينستراز المثبط، ولكنه غير قادر على النفوذ إلى الجملة العصبية المركزية. يسمح وجود مجموعة مشحونة بالوصول إلى المقر الصاعدي Anionic site للإنزيم، حيث يزيح مجموعة الفوسفات من الفوسفات العضوية ويعيد توليد الإنزيم. إذا أعطي البراليدوكسيم قبل تشيخ Aging الإنزيم المؤللك Alkylated فإنه يستطيع أن يعكس تأثيرات الإيكوثيوفات ما عدا العصبية المركزية منها. يعتبر البراليدوكسيم أقل فاعلية مع العوامل العصبية الجديدة التي تسبب تشيخ المركب الإنزيمي خلال ثوان. كما أن البراليدوكسيم مثبط ضعيف للأستيل كولين إستيراز ويمكن أن يسبب بجرعات عالية تأثيرات جانبية مماثلة لما تسببه المثبطات الأخرى لهذا الإنزيم (الشكلان 6-4 و 8-4).

يقدم الشكل 11-4 ملخصاً عن أفعال بعض الأدوية المقلدة للكولين.

الدواء	الاستعمالات العلاجية
Acetylcholine	ليس لها استعمالات
Bethanechol	معالجة الاحتباس البولي
Carbachol	تنقص حدتي أثناء الجراحة العينية تنقص عند تطويقها موضعياً من ضغط باطن العين في الرق مفنوح أو معلق الزاوية لا سيما عند الرضيف البين بتطور لديهم عمل نحو النيكوتين
Pilocarpine	ينقص ضغط باطن العين في الرق مفتوح وضيق الزاوية
Physostigmine	يزيد حركية الأمعاء والمثانة ينقص ضغط باطن العين في الرق يعاكس التأثيرات القلبية والعصبية المركزية مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات يعاكس تأثيرات الأرويين العصبية المركزية
Neostigmine	يقي من لهد البطن بعد العمليات ومن الاحتباس البولي يعالج الوهن العضلي الوبيل هو ديارق للتوبوكورين
Edrophonium	يستعمل لتشخيص الوهن العضلي الوبيل هو ديارق للتوبوكورين
Donepezil Galantamine Rivastigmine	على الرغم من أن فائدة مضطبات الكولين إيمتزاز هذه معتدلة فإنها تبقى الخط الأول في معالجة داء الزهايمر. لا يوجد دليل ملائم على أن استخدامها يخفف من كلفة الرعاية الصحية أو يطيل الوقت قبل الاستشفاء عندما تصبح شدة المرض متوسطة إلى شديدة فبعض الأحيان الليمانتين إلى العلاج وهو معاكس N-ميتيل-D-أسبارتات
Echothiophate	يعالج الرق المفتوح الزاوية

ترتبط هذه الأدوية نحو مضطبات بالمستقبلات
السكارينية. تُعطل بعض الأدوية على نحو
مباشر أو لا مباشر على كل من المستقبلات
السكارينية والنيكوتينية.

تعد هذه الأدوية غير مشحونة
ثلاثة الأيون يمكنها النفوذ إلى
الجملة العصبية المركزية

مدة فعل طويلة
(2-4 ساعات)

مدة فعل قصيرة
(10-20 دقيقة)

داء الزهايمر

مدة فعل طويلة
(أسبوع واحد)

الشكل 11.4
ملخص لأفعال بعض المضطبات الكولينية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.4. يعالج مريض صاب بتوية زرق حادة بالبيلوكارين. السبب الرئيسي لا اعتبار البيلوكارين فعلاً في هذه الحالة هو:
- قدرته على إنهاء الكولينستيراز.
 - انتقاليته للمستقبلات النيكوتينية.
 - قدرته على تثبيط الإفرازات مثل الدمع واللعاب والتعرق.
 - قدرته على خفض ضغط باطن العين.
 - عدم قدرته على نفوذ إلى الدماغ.

الجواب الصحيح = D يمكن للبيلوكارين أن يهض نوبة الزرق الخافض لأنه يقيض الحدقة وبالتالي يخفض ضغط باطن العين يرتبط بشكل رئيسي بالمستقبلات المسكارينية ويستطيع دخول الدماغ ولكنه غير فعال في تثبيط الإفرازات.

- 2.4. أصيب جندي بهجوم بعامل عصبي (سام للأعصاب). تجلت الأعراض بشلل العضلات الهيكلية وإفرازات قصبية غزيرة وتقيض حدقي ويطء قلبي واختلاجات. يشير الإنذار إلى التعرض إلى الفوسفات العضوية. ما هي المعالجة الصحيحة؟
- عدم فعل أي شيء حتى إثبات طبيعة العامل العصبي.
 - إعطاء الأتروبين ومحاولة إثبات طبيعة العامل العصبي.
 - إعطاء الأتروبين والبراليدوكسيم.
 - إعطاء اليراليدوكسيم.

الجواب الصحيح = C نثر الفوسفات العضوية بالارتباط غير العكوس مع الأسفيل كولين ويمكن بذلك أن نسب توباً كولينية. إعطاء الأتروبين يحد من الإفرازات المسكارينية ولكنه لن يفعل الإزيم الذي سيقى محصوراً لفترة من الزمن لذلك من الضروري إعطاء البراليدوكسيم حلماً أمكن ذلك لتفعيل الإزيم قبل حدوث النضج. إن إعطاء البراليدوكسيم PAM-2 لوجهه لن يحمي المريض من تأثيرات الأسفيل كولين الناتجة عن تثبيط الكولينستيراز.

- 3.4. شخص مريض شخص لديه وهن عضلي وبيبل. ويتوقع أن تحسن الوظيفة العصبية العضلية لديه بعد إعطائه المعالجة التالية:
- Donezepil A
 - Edrophonium B
 - Atropine C
 - Echothiophate D
 - Neostigmine E

الجواب الصحيح = B يعتبر الأيدروفونيوم مثبطاً قصير المفعول للكولين استيراز حيث يستعمل لتضعيف الوهن العضلي الوبيل وهو مركب رباعي لا يدخل CNS. إن donezepil و echothiophate و neostigmine هي أيضاً مخدنة للكولينستيراز ولكن أفعالها أطول. يستعمل Donezepil في معالجة داء الزهايمر بمثلك Echothiophate بعض الفعالية في معالجة الزرق المغلق الذاتية يستعمل النيوستغمين في معالجة الوهن العضلي الوبيل ولكنه لا يستخدم في تشخيصه الأتروبين هو معاكس للكولين ولذلك سوف يمتلك تأثيرات معاكسة.

- 4.4. الدواء المختار لمعالجة نقص الإلجاب المرافق لإشعاع الرأس والعنق هو:

الجواب الصحيح = E يفيد البيلوكارين في هذه الحالة. جميع الأوية الباقية عدا السكوبولامين هي مقلدات كولينية. ولكن قدرتها على تثبيع الإلجاب أقل من البيلوكارين وتأثيراتها الأخرى هي أكثر إزعاجاً.

- Physostigmine A
- Scopolamine B
- Carbachol C
- Acetylcholine D
- Pilocarpine E

5

المعاكسات الكولينية Cholinergic Antagonists

1. نظرة عامة

ترتبط المعاكسات الكولينية (المسماة أيضاً المحصرات الكولينية، حالات اللاودية، أو الأدوية المضادة للكولين) مع المستقبلات الكولينية، ولكنها لا تحرض التأثيرات داخل الخلية المعتادة التي يتوسطها المستقبل. أكثر هذه العوامل فائدة تقوم بحصر المشابك الموسكارينية للأعصاب اللاودية انتقائياً. وبذلك تقطع تأثيرات التعصيب اللاودي، وتترك الأفعال المنبهة للودي دون معاكسة. المجموعة الثانية من هذه الأدوية، والتي تسمى محصرات العقد، تبدي تفضيلاً للمستقبلات النيكوتينية في العقد الودية واللاودية، وتعد أقل هذه الأدوية أهمية سريرية. تؤثر العائلة الثالثة في هذه المركبات والتي تسمى العوامل المحصرة للوصل العصبي العضلي على نقل الدفعات الواردة إلى العضلات الهيكلية. يلخص الشكل 5-1 المعاكسات الكولينية المناقشة في هذه الفصل.

II. العوامل المضادة للمسكارين

تحصر هذه العوامل (مثل الأتروبين والسكوبولامين) المستقبلات المسكارينية (الشكل 2-5) فتسبب تهيؤ جميع الوظائف المسكارينية. أيضاً، تحصر هذه الأدوية بعض العصبونات الودية الاستثنائية التي تكون كولينية كذلك التي تعصب الغدد اللعابية والعرقية. وخلافاً للمقلدات الكولينية التي تمتلك فائدة محدودة علاجياً، فإن المحصرات الكولينية تعد مفيدة في مختلف الأوضاع السريرية. تمتلك الأدوية المضادة للمسكارين تأثيرات قليلة أو معدومة على الوصل العصبي العضلي أو في العقد الذاتية وذلك لأنها لا تحصر العقد النيكوتينية. [لاحظ أن عدداً من الأدوية المضادة للهيستامين ومضادات الاكتئاب تمتلك أيضاً فعالية مضادة للمسكارين].

A. الأتروبين Atropine

الأتروبين هو فلوانسي البيلادونا ثلاثي الأمين، يمتلك ألفة عالية نحو المستقبلات المسكارينية حيث يرتبط تنافسياً بها مانعاً الأستيل كولين من الارتباط بها (شكل 3-5). يؤثر الأتروبين مركزياً ومحيطياً وتدوم أفعاله حوالي أربع ساعات ما عدا تطبيقه الموضعي في العين حيث يدوم فعله عدة أيام.

1. الأفعال

a. العين، يحصر الأتروبين كل النشاط الكولين في العين، مما ينتج عنه توسع حدي مستديم (شكل 4-6 ص 46) وعدم التفاعل نحو الضوء وشلل المطابقة

المعاكسات الكولينية

العوامل المضادة للمسكارين

- Atropine
- Cyclopentolate
- Ipratropium
- Scopolamine
- Tropicamide

محصرات العقد

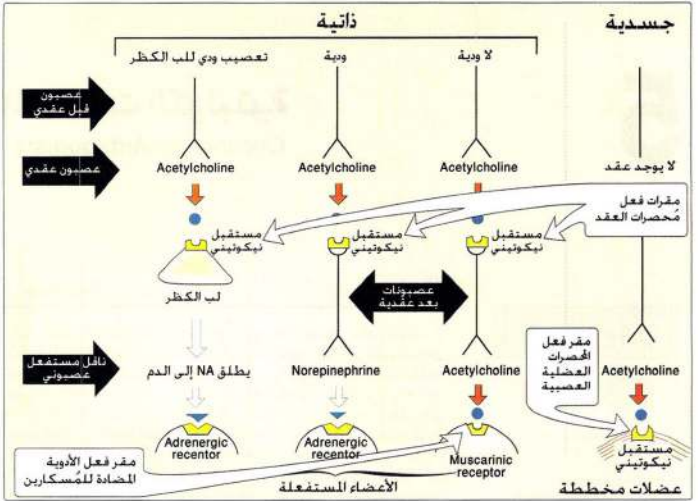
- Mecamylamine
- Nicotine

محصرات العصبية العصبية

- Atracurium
- Cisatracurium
- Doxacurium
- Metocurine
- Pancurium
- Pancuronium
- Rocuronium
- Succinylcholine
- Tubocuraine
- Vecuronium

الشكل 1.5

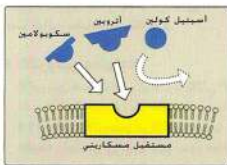
ملخص للمعاكسات الكولينية



الشكل 2.5

مواقع أفعال العاكسات الكولينية

(عدم القدرة على التركيز للرؤية القريبة). عند المرضى المصابين بالزرق الضيق الزاوية قد يرتفع ضغط باطن العين على نحو خطير. عند إحداث توسع الحدقة في فحص العين تفضل عموماً العوامل القصيرة الأمد مثل التروبكاميد Tropicamide المضاد للمسكارين، أو دواء مقلد لأنثا الأدرينية مثل الفينيل إيفرين Phenylinephrine.



الشكل 3.5

منافسة الأتروبين والسكوبولامين مع الأستيل كولين على المستقبل المسكاريني

b. السبيل العدي المعوي، يمكن أن يستعمل الأتروبين كمضاد للتشنج حيث ينقص من فعالية السبيل المعدي المعوي. بعد الأتروبين والسكوبولامين (الذين نوحشا أندا) من أقوى الأدوية المتوفرة التي تحدث هذا التأثير. على الرغم من إنقاص حركية المعدة فإن إنتاج حمض كلور الماء لا يتأثر بشكل هام، لذلك تعد هذه الأدوية فعالة في شفاء القرحة الهضمية. [لاحظ: الـ Pirenzepine (ص 47) العاكس المسكاريني M1، ينقص إفراز الحمض المعدي بجرعات لا تعاكس فعل الأجهزة الأخرى].

c. الجهاز البولي، يستخدم الأتروبين لإنقاص حالات فرط الحركة في المثانة البولية. ولا يزال يستعمل أحياناً في سلس البول عند الأطفال، ولكن قد تكون مقلدات أنثا الأدرينية ذات التأثيرات الجانبية الأقل أكثر فعالية.



الشكل 4.5

تأثيرات الأتروبين المعتمد على الجرعة

ه الجهاز القلبي الوعائي، يسبب الأتروبين تأثيرات مختلفة في الجهاز القلبي الوعائي حسب الجرعة (الشكل 4-5). بالجرعة المنخفضة يكون التأثير المسيطر بطء القلب. كان يعتقد أن ذلك ناتج عن تفعيل مركزي للمبهم الصادر، ولكنه المعطيات الحديثة تشير إلى أن هذا ناتج عن حصار مستقبلات M1 في العصبونات قبل المشيكية، مما يسمح بازدياد إطلاق الأسيتيل كولين. يحصر الأتروبين بجرعاته العالية مستقبلات M2 في العقدة الجيبية الأذينية ويزيد من سرعة القلب على نحو معتدل، ويتطلب ذلك واحد ملغ من الأتروبين وهي أعلى من الجرعة الاعتيادية. لا يتأثر ضغط الدم، ولكن المستويات السمية للأتروبين سوف توسع الأوعية الجلدية.

ه الإفرازات، يحصر الأتروبين الغدد اللعابية مسبباً جفاف الأغشية المخاطية للفم (Xerostomia)، الغدد اللعابية حساسة كثيراً للأتروبين. الغدد الدمعية والعرقية تتأثر أيضاً. [لاحظ: تيبيل الإفرازات الغدية العرقية قد يسبب ارتفاع حرارة الجسم].

2. الاستعمالات العلاجية

ا استعمالات عينية: للأتروبين تأثيرات موضعية موسعة للحدقة وشاللة للمطابقة مما يسمح بقياس الأخطاء الانكسارية دون التأثير على سعة المطابقة. [لاحظ أنه لأجل إحداث التوسع الحدقي يفضل استعمال Phenylephrine أو أدوية ألفا أدرينية مشابهة إذا كان شلل المطابقة غير مطلوب. أيضاً، تنقص القدرة على المطابقة عند الأشخاص بعد عمر الأربعين عاماً، وتكون الأدوية غير ضرورية من الأجل الانكسار الدقيق]. لقد حلت مضادات المسكارين قصيرة الأمد (سيكلوبنتولات وتروباميد) محل الأتروبين لكونه يسبب توسع حدقة مديد (7-14 يوماً مقابل 6-24 ساعة للأدوية الأخرى). قد يحرض الأتروبين نوبة ألم عيني حاد عند الأفراد المصابين بالزرق ضيق الزاوية بسبب الارتفاع المفاجئ في ضغط العين.

ب عامل مضاد للتشنج: يستعمل الأتروبين كمضاد تشنج لإرخاء السبيل الهضمي والمثانة.

ج درياق للمقلدات الكولينية، يستعمل الأتروبين لمعالجة التجمعات المفرطة من المبيدات الحشرية المثبطة للكولين إستيراز وبعض أنماط التسمم بفطر المشروم (بعض أنواعه تحتوي مواد كولينية تحصر الكولين إستيراز). قد تتطلب معاكسة السموم إعطاء جرعات كبيرة من المعاكس لفترة طويلة من الزمن. تعد قدرة الأتروبين على النفاذ إلى CNS ذات أهمية خاصة. كما يحصر الأتروبين التأثيرات المفرطة للأستيل كولين الناتجة من مثبطات الكولينسترياز مثل الفيزوستغمين Physostigmine.

د كعامل مضاد للإفراز: يستعمل الأتروبين أحياناً كعامل مضاد للإفراز لحصر إفرازات السبيل التنفسي العلوي والسفلي قبل الجراحة.

3. الحرائك الدوائية: يمتص الأتروبين بسهولة ويستقلب بشكل جزئي في الكبد، ويخرج بشكل أساسي في البول، ويمتلك عمراً نصفياً حوالي أربع ساعات.



الشكل 5.5

السكوبلامين عامل فَعَال كمشاء لءاء الحركة

4. **التأثيرات الضائرة**، حسب الجرعة. قد يسبب الأتروبين جفافاً شديداً، تقيماً في الرؤية، عيوناً رملية (Sandy Eyes)، وتسرعاً في القلب، وإمساكاً. تأثيراته العصبية المركزية: تملل وتخليط وإهلاسات وتوهيمات (قد تتطور إلى الاكتئاب)، وهذ دوراني وتفسسي، وموت. قد تستعمل الجرعات المنخفضة من مثبطات الكولين إستراز كالفيزوستيغمين في معالجة التسمم بالأتروبين. يعتبر استعمال الأتروبين لإحداث التوسع الحدقي وشلل المطابقة عند كبار السن خطيراً جداً لأنه قد يتفاقم بحدوث نوبة زرق عند المصابين بزرق كامن. قد يحرض الأتروبين عند كبار السن أيضاً احتباساً بولياً مزعجاً. الأطفال حساسون لتأثيرات الأتروبين، وبشكل خاص قد ترتفع لديهم حرارة الجسم سريعاً بسببه وهو أمر خطير في الطفولة.

B. سكوبولامين Scopolamine

هو أيضاً فلواني ثلاثي الأمين من اليلادونا، يشبه الأتروبين في تأثيراته المحيطة، ولكن السكوبولامين يتميز عنه بتأثيرات أكبر على الجملة العصبية المركزية (تظهر عند الجرعات العلاجية، خلافاً للأتروبين) وطول فترة تأثيره، وله أيضاً أفعال خاصة.

1. **أفعاله**: يعد السكوبولامين من الأدوية المتوافرة الأكثر فعالية لعلاج داء الحركة (الشكل 5-5). له أيضاً تأثير غير عادي في حصار الذاكرة قصير الأمد. كما يسبب التركين خلافاً للأتروبين، ولكن جرعاته العالية تسبب الاستئارة، يمكن أن يسبب الحبور euphoria، وهو عرضة للاعتياد.

2. **استعمالاته العلاجية**: على الرغم من تشابهه مع الأتروبين، فإن استعماله العلاجي ينحصر في الوقاية من داء الحركة (يعد هنا فعالاً بشكل خاص) والحصص قصير الأمد للذاكرة. [لاحظ: كما في جميع أدوية داء الحركة، يفيد السكوبولامين في الوقاية أكثر مما يفيد في معالجة الحالة عند حدوثها. إن فعله المحدث للنسوة يجعله دواء مساعداً في التخدير].

3. **الحرائك الدوائية والتأثيرات الضائرة**: تشبه تلك المشاهدة في الأتروبين.

C. إيراتروبيوم Ipratropium

مشقت رباعي من الأتروبين، يستعمل إنشاقاً في معالجة الربو عند غير القادرين على تناول المقلدات الأدرينية، وفي التدبير العلاجي لءاء الرئوي المسد المزمن COPD. ولكونه إيجابي الشحنة فهو لا يدخل للدوران الجهازى أو الجملة العصبية المركزية. يلخص الشكلان 6-5 و 7-5 الميزات الهامة للعاكسات المسكارينية.

D. تروبيكاميد Tropicamide وسايكلوبنتولات Cyclopentolate

يستعمل كل منهما كمحلول عيني لمعالجة حالات مماثلة لاستطرابات الأتروبين (توسع الحدقة وشلل المطابقة). مدة التأثير أقصر مما للأتروبين: التروبيكاميد يسبب توسع حدقة بدوم 6 ساعات، أما في السايكلوبنتولات فـ 24 ساعة.



الشكل 6.5

التأثيرات الضائرة الشائعة للملاحظة
بالعاكسات الكولينية

الدواء	الاستعمالات العلاجية
Cyclopentolate Tropicamide Atropine *	إحداث توسع حلقية وشلل مخاطية قبل التخدير
Atropine *	لعلاج الاضطرابات التنفسية في السبيل الهضمي والسبيل البولي السفلي معالجة التسمم بالمضغفات العنقوية ينشط الإفرازات التنفسية قبل الجراحة
Scopolamine	في التخليد مع اللوبين بسبب تسببه بتورم الجفون من حوث ناه للحركة
Ipratropium	معالجة الربو
Nicotine	ليس له استعمال
Mecamylamine	معالجة فرط ضغط الدم العنقود والوهم

الشكل 7.5

ملخص للمعاكسات الكولينية يمنع استعمالها في الرزق ضيق الرأوية

III. محصرات العقد

Ganglionic Blockers

تعمل محصرات العقد بشكل نوعي على المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية الودية واللاودية. بعضها يحصر أيضاً القنوات الشاردية للعقد الذاتية، ولا تبدي هذه الأدوية انتقائية تجاه كون العقد ودية أو لاودية، كما أنها غير فعالة كعماكسات عصبية عضلية، لذلك فإنها تحصر كامل نتاج الجملة العصبية الذاتية عند المستقبلات النيكوتينية، باستثناء النيكوتين، فالأدوية الأخرى المذكورة في هذه المجموعة هي معاكسات غير مستقطبة. وتكون الاستجابة معقدة ولا يمكن التنبؤ بها، مما يجعل إنجاز أفضل انتقائية مستحيلًا، ولذلك نادراً ما يستعمل الحصار العقدي علاجياً، وإنما يستعمل غالباً في الفارماكولوجيا التجريبية.

A. النيكوتين Nicotine

النيكوتين يدخل في تركيب السجائر، وهو سام وله الكثير من الأفعال غير المرغوبة، ومؤيد للصحة وليس له فائدة علاجية (لاحظ: النيكوتين متوفر على شكل رقععات تطبق على الجلد، وعلقات، وبأشكال أخرى. يمتص الدواء من الرقععات ويعد فعالاً عند الأشخاص الراغبين بالتوقف عن التدخين بإنقاص التوق نحو النيكوتين.) وفقاً للجرعة المعطاة، يسبب النيكوتين زوال استقطاب في العقد الذاتية يؤدي في البداية إلى التنبيه ولاحقاً إلى شلل جميع العقد. تأثيراته المنبهة معقدة لأنها تشمل العقد الودية واللاودية، وتتضمن ارتفاع ضغط الدم وزيادة سرعة القلب (نتيجة إطلاق الناقل من النهايات الأدرينية ولب الكظر) وزيادة الحركات الحيوية والإفرازات. تسبب جرعاته العالية هبوط ضغط الدم بسبب حصار العقد، وتوقفاً في نشاط كل من المسبيل الهضمي وعضلية المثاني. (راجع ص 116 لمزيد من النقاش حول النيكوتين.)

B. ميكاميلامين Mecamylamine

بسبب حصاراً نيكوتينياً تنافسياً في العقد الذاتية، مدة تأثيره حوالي عشر ساعات بعد جرعة مفردة، يعد قبضه بعد امتصاصه الهضمي جيداً على عكس التريميثافان، ويستعمل بشكل رئيسي مثل التريميثافان لتخفيض ضغط الدم في الحالات الإسعافية.

IV. الأدوية المحصرة العصبية العضلية

تحصر هذه الأدوية النقل الكولين بين نهايات الأعصاب المحركة والمستقبلات النيكوتينية في اللوحة الانتهازية العصبية للعضلات الهيكلية (الشكل 2-5). تعد هذه المحصرات العصبية العضلية هي مضاهات Analogs ببتوية للأسيتيل كولين، وتماكس أيضاً (كتمتع) غير مزيل للاستقطاب) أو تقلد (كتمتع مزيل للاستقطاب) على مستوى مستقبلات اللوحة الانتهازية للموصل العصبي العضلي، تقيد المحصرات العصبية العضلية أثناء

الجراحة حيث تسبب ارتخاء عضلياً تاماً دون الحاجة لاستخدام جرعات عالية من المخدر لتحقيق الارتخاء ذاته. كما تستعمل لتسهيل التئيب أيضاً. ثمة مجموعة أخرى من المرخيات العضلية: المرخيات المركزية، وتستعمل للسيطرة على توتر العضلات التشنجي. وتتضمن هذه الأدوية Diazepam الذي يرتبط مع مستقبلات (GABA) حمض غاما أمينوبوتريك، Dantrolene الذي يؤثر مباشرة في العضلات من خلال تدخله في تحرير الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية، و Baclofen الذي يحتمل أنه يؤثر على مستقبلات GABA في الجملة العصبية المركزية.

A. المحصرات (التنافسية) المزيلة للاستقطاب

كان الكورار Curare الدواء الأول المكتشف القادر على حصر الوصل العصبي العضلي، حيث استعمله الصيادون في الأمازون في أمريكا الجنوبية لشل طرائدهم. تمت ترقية التوبوكورارين Tubocurarine وأدخل في الممارسة السريرية في أوائل الأربعينات، ومع أنه الدواء النموذجي في هذا الصنف فقد تم استبداله بأدوية أخرى نظراً سميته، إبيبيمي (سبس ١٧٥) بن موماس، محصره، إسميبي، سبس ١٧٥، على كثر من سلامة التخدير كونها أنتقت من كمية المخدر المطلوب لإحداث الارتخاء العضلي، فأصبح المرضى يستعيدون وعيهم ونشاطهم بسرعة وبشكل كامل بعد الجراحة. لاحظ أن جرعات أعلى من التخدير قد تسبب شللاً تنفسياً وتثبيطاً قلبياً مما يزيد من فترة الإنعاش بعد الجراحة.

1. آلية الفعل

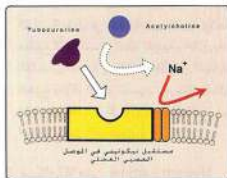
a. بالجرعات المنخفضة: ترتبط الأدوية المحصرة العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب مع المستقبل النيكوتيني وتمنع من ارتباطه مع الأستيل كولين (شكل 8-5). بالتالي تمنع هذه الأدوية زوال استقطاب أغشية الخلايا العضلية وتثبط التنقل العضلي. تسمى هذه الأدوية المحصرات التنافسية لأنها تتنافس الأستيل كولين على المستقبل بدون تثبيبه المستقبل. يمكن التغلب على هذا الفعل بزيادة تركيز الأستيل كولين في الفجوة المشبكية—مثلاً بإعطاء مثبطات الكولينستيراز مثل Neostigmine, Pyridostigmine و Edrophonium. يستخدم أطباء التخدير غالباً هذه الإستراتيجية لتقصير فترة الحصار العصبي العضلي.

b. بالجرعات العالية: تستطيع المحصرات غير المزيلة للاستقطاب أن تحصر القنوات الشاردية في اللوحة الانتهاءية، مما يؤدي إلى المزيد من الضعف في النقل العصبي العضلي وإلى تناقص قدرة مثبطات الكولينستيراز على معاكسة أفعال المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب.

2. الأفعال: ليست جميع العضلات حساسة للحصار التنافسية. تصاب أولاً العضلات سريعة التنقل للوجه والعينين بالشلل، تليها الأصابع، ثم عضلات الأطراف والعنق والجذع، ثم العضلات الوربية، وأخيراً الحجاب الحاجز. قد تسبب هذه العوامل (كانتوبوكورارين، المفاكوريوم والأتراكوريوم) التي تطلق الهيستامين انخفاضاً في ضغط الدم، تقيحاً flushing وتقبضاً قصبياً.

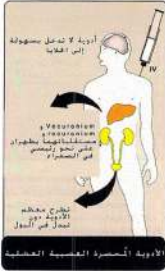
3. الاستعمالات العلاجية: تستعمل أدوية إضافية في التخدير خلال الجراحة لإرخاء العضلات الهيكلية، ولتسهيل التئيب، وخلال الجراحات العظمية.

4. الحرائك الدوائية: جميع عوامل الإحصار العصبي العضلي تحقن وريدياً لأن قبيلها من الامتصاص الهضمي صغير. وهي تملك مجموعتي أمين رباعيتين أو أكثر في بنيتها الحلقية الضخمة تجعلها غير فعالة فموياً. كما أنها صعبة



الشكل 8.5

آلية الفعل التنافسي للأدوية المحصرة العصبية العضلية



الشكل 9.5

الحركات الدوائية للأدوية المحصرة العصبية العضلية

النفاذ خلال الأغشية ولا تدخل إلى الخلايا أو إلى الحاجز الدموي الدماغي، وكثير منها لا يستقلب، وينتهي فعلها بإعادة توزيعها (شكل 9-5). مثلاً يطرح Doxacurium و Tubocurarine، Pancuronium، Mivacurium، Metocurine في البول دون تبدل يتدرك Atracurium ثلاثياً في البلازما من خلال الحلمة بالإستر. [لاحظ: استبدل Atracurium بمصاوغه Isomer وهو Cisatracurium. يطلق الأتراكوريوم الهيستامين ويستقلب إلى Laudanosine الذي قد يثير الاختلاجات، بينما يمتلك Cisatracurium الحرائك الدوائية نفسها ولكنه أقل إحداثاً لهذه التأثيرات]. يتم في الكبد نزع الأسيل من الأدوية الأميونوستيرويدية (Vecuronium و Rocuronium). لذلك قد تتأخر تصفيتها عند المصابين بمرض كبدي. تطرح هذه الأدوية أيضاً دون تبدل بالفصاء. يعتمد اختيار أحد هذه الأدوية على السرعة المطلوبة للإرتخاء العضلي ومدته. يظهر الشكل 10-5 بدء الفعل ومدته الفعل إضافة لميزات الأدوية المحصرة العصبية العضلية.

5. التأثيرات الضائرة، بشكل عام، هذه الأدوية آمنة مع القليل من التأثيرات غير المرغوبة. يظهر الشكل 10-5 التأثيرات الضائرة لبعض المحصرات العصبية العضلية.

6. التداخلات الدوائية

a. مثبطات الكولينستيراز، تستلمح الأدوية مثل النيوستغمين والفيزوستغمين والبيريدوستغمين والإيدروفونيوم التغلب على فعل المحصرات العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب ولكن مع ازدياد الجرعة يمكن لمثبطات الكولين إسترزاز أن تسبب حصاراً مزروع الاستقطاب نتيجة ارتفاع تراكيز الأسيتيل كولين في أغشية اللوحة المحركة. إذا دخل المحصر العصبي العضلي إلى القناة الشاردة هـن تكون مثبطات الكولين إسترزاز فعالة في التغلب على الحصار.

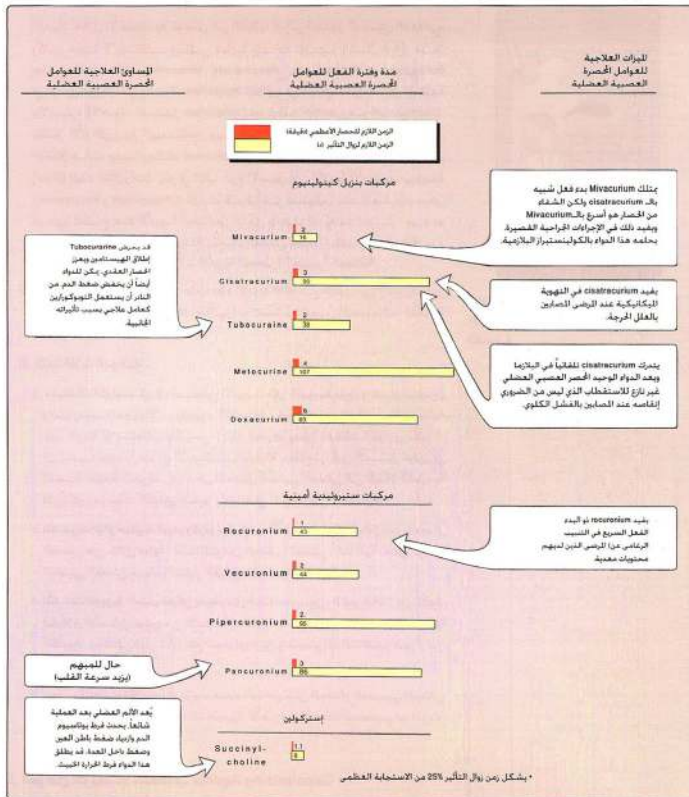
b. المخدرات الهالوجينية الهميرويدوكروينية، تعزز الأدوية مثل الهالوثان من الحصار العصبي من خلال فعلها المثبت للموصل العصبي العضلي. كما أنها تجعل الوصل العصبي العضلي حساساً لتأثير العوامل المحصرة.

c. المضادات الحيوية الأميونوغليكوزيدية، مثل الجنتاميسين والتوبراميسين، تثبط إطلاق الأسيتيل كولين من الأعصاب الكolinية من خلال مناضتها للأيونات الكلسية، وبالتالي فهي تتأزر مع التوبوكورارين والمحصرات التنافسية فتعزز من الحصار.

d. محصرات قناة الكالسيوم، تزيد هذه العوامل من الحصار العصبي العضلي للتوبوكورارين والمحصرات التنافسية الأخرى بالإضافة للمحصرات المزيلة للاستقطاب.

B. العوامل المزيلة للاستقطاب Depolarizing Agents

1. آلية الفعل: يرتبط السكسونيل كولين Succinylcholine، المحصر للوصل العصبي العضلي المزيل للاستقطاب، مع المستقبل النيكوتيني ويعمل مثل الأسيتيل كولين على نزع استقطاب الموصل العصبي العضلي (شكل 11-5). ولكن خلافاً للأسيتيل كولين الذي يتخرب على نحو آني بواسطة الكولين إسترزاز، فإن العوامل المزيلة للاستقطاب تبقى بتركيزها العالي في الفلج المشبكية ملتصقة مع المستقبل لفترة طويلة نسبياً مسببة بذلك تنبئها مستمراً له. [لاحظ: فترة فعل السكسونيل كولين



الشكل 10.5

بدء الفعل ومدة الفعل للأدوية المحصورة العصبية العصبية (العمود المركزي). مع ملخص عن الاعتبارات العلاجية

تعتمد على انتشاره من اللوحة الانتهائية المحركة والحملة بانزيمات الكولين إستيراز البلازمية]. يسبب العامل المزيل للاستقطاب أولاً فتح قناة الصوديوم المتعلقة بالمستقبلات النيكوتينية الذي ينجم عنه زوال استقطاب المستقبل (الطور الأول) بقود ذلك إلى تحزم عابر في العضلات (تحزمت عضلية Fasciculations). إن استمرار ارتباط العامل المزيل للاستقطاب يمنع المستقبل من نقل أي دفعات أخرى. ومع الزمن يسمح نزع الاستقطاب المستمر لعود الاستقطاب التدريجي حيث تغلق قناة الصوديوم أو تحصر. يسبب ذلك مقاومة لزوال الاستقطاب (الطور الثاني II) وشللاً رخواً.

2. **الأفعال:** قد يكون تعاقب الشلل مختلفاً قليلاً، ولكن كما في المحصرات التنافسية، تصاب العضلات التنفسية بالشلل أخراً. يسبب السكسونيل كولين في البداية تحزمت عضلية قصيرة الأمد، يتبعها شلل خلال بضع دقائق. لا يسبب الدواء حصاراً للعقد إلا بالجرعات العالية، ولكنه يمتلك فعلاً ضعيفاً كمواد للهيستامين. إن مدة فعل السكسونيل كولين قصيرة جداً لأنه يتحلل بسرعة بانزيمات الكولين إستيراز البلازمية. ولكن السكسونيل الذي يصل إلى الوصل العصبي العضلي لا يستقلب بواسطة الأسيتيل كولين إستراز مما يسمح له بالارتباط بالمستقبلات النيكوتينية، وإعادة التوزع إلى البلازما ضرورية للاستقلاب (الفائدة العلاجية تستمر بعض دقائق فقط). [لاحظ أنه عندما تكون التغيرات الوراثية في مستويات الكولين إستيراز منخفضة أو غائبة فإن ذلك يؤدي إلى الشلل العصبي العضلي].

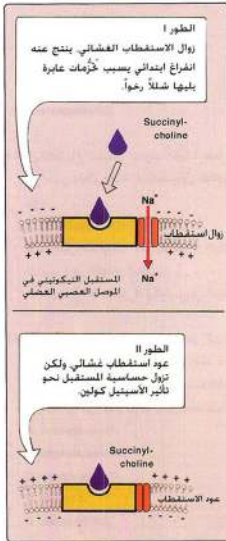
3. **الاستعمالات العلاجية:** بسبب سرعة تأثيره وقصر فترته يفيد السكسونيل كولين في التثبيبات السريع أثناء الحث على التخدير Induction. [الفعل السريع مطلوب من أجل تجنب اشتقاق محتويات المعدة أثناء التثبيبات]. يستخدم أيضاً أثناء المعالجة بصدمة التخليج الكهربائي.

4. **الحرائك الدوائية:** يحقن السكسونيل كولين وريدياً، وينتج تأثيره القصير (عدة دقائق) من عود توزيعه وحملة بانزيمات الكولين إستيراز البلازمية، ولذلك يعطى عادة بالتسريب المستمر.

5. التأثيرات الضائرة

- فرط الحرارة:** عندما يستعمل الهالوثان (ص 32) كمخدر، فإن إعطاء السكسونيل كولين يسبب أحياناً فرط حرارة خبيث (سمل عضلي مع فرط سخونة Hyperpyrexia) عند المستعدين وراثياً (شكل 5-10). يعالج ذلك بتبريد المريض بسرعة وإعطاء Dantrolene الذي يحصر إطلاق أيونات الكالسيوم Ca^{++} من الشبكة الهيولية العضلية فينقص بذلك من إنتاج الحرارة والتوتر العضلي.
- انقطاع النفس:** إن إعطاء السكسونيل كولين للمرضى المصابين بعوز وراثي في إنزيمات كولين إستيراز أو لديهم شكل لا نموذجي من الإنزيم قد يصارون بإنقطاع نفس مديد ناجم عن شلل الحجاب.

c. فرط بوتاسيوم الدم: يزيد السكسونيل كولين من تحرير البوتاسيوم من المخازن الخلية، وقد يكون هذا خطيراً بشكل خاص لدى مرضى الحروق أو الأذيات النسيجية الكبيرة حيث يخرج البوتاسيوم بسرعة من الخلايا.



الشكل 11.5

آلية فعل الأدوية المحصرة العصبية العضلية المرزلة للاستقطاب

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.5. مريض عمره 75 عاماً مدخن سابق وشخص له أنه مصاب بداء رئوي مسد مزمن ويعاني من تشنج قضيبي أحياناً. أي من التالي قد يكون علاجاً فعالاً له؟

A. أرذاذ الأبيراتروبيوم.

B. رقععات السكوبولامين.

C. ميكاميلامين.

D. الأكسيجين.

2.5. أي من التالي قد يؤثر توية زرقة مفتوح الزاوية إذا تم تقطيره داخل العين؟

A. Physostigmine.

B. Atropine.

C. Pilocarpine.

D. Echothiophate.

3.5. إن انقطاع النفس المديد أحياناً عند المرضى الضامعين لعمل جراحي يعطى فيه السكسونيل كولين لإرخاء العضلات يُنجم عن:

A. وني التبول Atony.

B. تناقص مستويات الكولينستيراز البلازمية.

C. طفرة في الكولين إستيراز.

D. طفرة في المستقبل النيكوتيني في الموصل العصبي العضلي.

4.5. مريض عمره خمسون عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف. كان لديه تخليط ذهني وهو في المزرعة. ومنذ ذلك أصيب بفقدان الوعي. كانت سرعة قلبه 45 وضغط دمه 40/80 ملم زئبق كان متعرقاً بغزارة أي من العلاجات يعتبر مستطلياً له؟

A. Phyrostigmine.

B. Norepinephrine.

C. Trimethaphane.

D. Atropine.

E. IumEdrophon.

الجواب الصحيح = A. هو الدواء المختار خاصة عند مريض لا يستطيع خمل القلغلة الأدريني الذي يوسع القصات التأثير الرئيسي للسكوبولامين أتروبيني وهو الأكثر فعالية في علاج داء الحركة. يعتبر الميكاميلامين حاصر عكدي وغير ملائم لهذه الحالة قد يحسن الأكسجين تبادل الغازات ولكنه لا يوسع العضلات القصبية.

الجواب = B قد يسبب التأثير الموسع للحدقة للأتروبين تشنجا قضيبياً شديداً Solium مؤبداً إلى أزمة ضغط بطن العين العوامل الأخرى تسبب تضيض الحدقة.

الجواب = B. إن هؤلاء المرضى مضطربون بعوز وراثي إيجيني في إنزيم الكولينستيراز غير النوعي الضرورة لإنهاء فعل السكسونيل كولين.

الجواب = D. المريض مصاب بعلامات تشبه كولين. وما أنه مزارع فمن المحتمل أن متسهماً بمبيد حشري. لذلك يستطلب إعطاء الأتروبين إما وريدياً أو عضلياً لمعاكسات الأعراض الموسكارينية الفيزيوسنتغمين والابندروفونوم مشطبان للكولين إستيراز وسيفاقمن المشكلة لا يفيد النوراليندين في معاكسة التشبيه الكولين. نرمتالغان حاصر عكدي يسهي للحالة أيضاً.

6

المقلدات الأدرينية Adrenergic Agonists

1. نظرة عامة

المقلدات الأدرينالية

مباشرة الفعل

Albuterol
Clonidine
Dobutamine*
Dopamine*
Epinephrine*
Formoterol
Isoproterenol*
Metaproterenol
Methoxamine
Norepinephrine*
Phenylephrine
Piruterol
Salmeterol
Terbutaline

غير مباشرة الفعل

Amphetamine
Cocaine
Tyramine

فعل مختلط (مباشرة وغير مباشرة)

Ephedrine
Pseudoephedrine

الشكل 1.6

يلخص المقلدات الأدرينية

العوامل الملغمة بنجمة* هي كاتيكولامينات

تؤثر الأدوية الأدرينية على المستقبلات التي يتم تنبيهها بالنورإيبينفرين أو الإيبينفرين. تؤثر بعض هذه الأدوية مباشرة على المستقبل الأدريني بتفعيله، وتوصف بأنها محاكية للودي. تحصر بعض الأدوية الأخرى التي يناقشها الفصل السابع فعل النواقل العصبية على المستقبلات (حالات السودي)، بينما لا تزال الأدوية الأخرى تؤثر على الوظيفة الأدرينية من خلال إيقاف إطلاق النورإيبينفرين من العصبونات الأدرينية. يصف هذا الفصل العوامل المباشرة وغير المباشرة التي تنبه المستقبل الأدريني (شكل 1-6).

II. العصبون الأدريني Adrenergic Neuron

تطلق العصبونات الأدرينية النورإيبينفرين كناقل عصبي أساسي. تتواجد هذه العصبونات في الجملة العصبية المركزية والجملة العصبية الودية، حيث تعمل كروابط بين العقد والأعضاء المستقلة. إن العصبونات الأدرينية والمستقبلات المتوزعة إما قبل المشبك على العصبون أو ما بعد المشبك على العضو المستقل، هي مواضع تأثير الأدوية الأدرينية (شكل 2-6).

A. النقل العصبي في العصبونات الأدرينية

النقل العصبي في العصبونات الأدرينية يشبه على نحو وثيق ما وصف مسبقاً في العصبونات الكولينية (ص 43)، فيما عدا أن النورإيبينفرين هو الناقل العصبي هنا بدلاً من الأسيتيل كولين. يحدث النقل العصبي عند تضخمات عديدة تشبه السبحة وتدعى الدوالي Varicosities. تتضمن العملية خمس خطوات: التركيب، الخزن، الإطلاق، وارتباط النورإيبينفرين بالمستقبل، يتبع ذلك التخلص من الناقل العصبي من الفجوة الشبكية (شكل 3-6).

1. تركيب النورإيبينفرين؛ يتم نقل التيروسين بوساطة حامل مرتبط بشاردة الصوديوم Na^+ إلى هسولي المحور Axoplasm للعصبون الأدريني، حيث تتم هدركلته إلى الدوبا DOPA (داي هيدروكسي فينيل آلانين) بتوسط إنزيم تيروزين هيدروكسيلاز. هذه هي الخطوة المحددة للسرعة من تشكل النورإيبينفرين. ثم يتم نزع الكربوكسيل من الدوبا بإنزيم دوبا ديكربوكسيلاز لتشكل الدوبامين في هسولي العصبون قبل المشبك.



الشكل 2.6

مواقع أفعال المقلدات الأدرينية

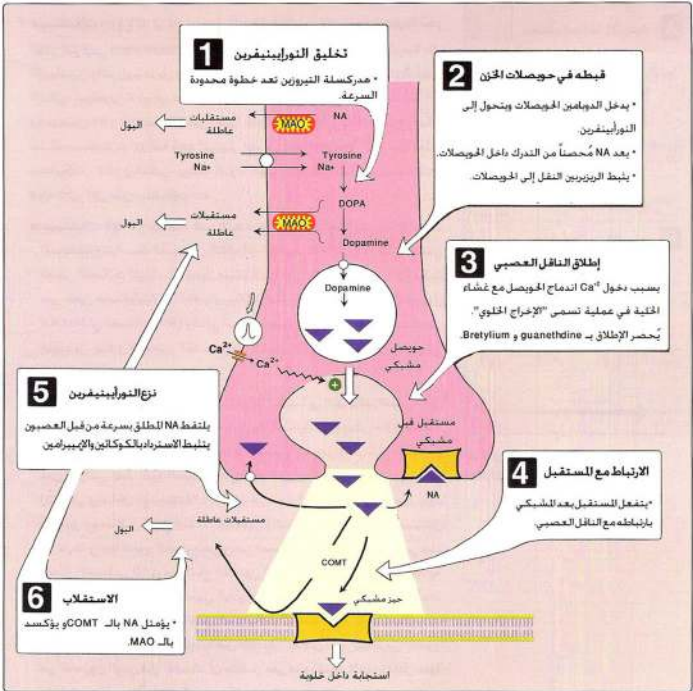
2. **خزن النورإيبينفرين في الحويصلات:** يُنقل الدوبامين إلى الحويصلات المشبكية بواسطة جَملة ناقلَة للأمين تعمل أيضاً على قِبط النورإيبينفرين المتشكل مسبقاً. يتم حصر جملة النقل هذه بالريزربين Reserpine (ص 89). يتعرض الدوبامين للهدر كسلة فيشكل النورإيبينفرين بواسطة إنزيم دوپامين بيتا هيدروكسيلاز. [لاحظ أن الحويصلات المشبكية تحتوي الدوبامين أو النورإيبينفرين إضافة إلى الأدرينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وبيتا هيدروكسيلاز ونواتج مساعدة أخرى]. تضاف زمرة ميثيل إلى النورإيبينفرين في لب الكظر فينتج الإيبينفرين، وكلاهما يخترن في الخلايا الأليفة للكروم Chromaffin. يطلق لب الكظر عند تنبيهه حوالي 80% إيبينفرين و 20% نورإيبينفرين إلى الدوران مباشرة.

3. **إطلاق النورإيبينفرين:** عند وصول كمون العمل إلى الموصل العصبي يحرض دخول أيونات الكالسيوم Ca^{2+} من المسائل خارج الخلية إلى الهيولى العصبونية. تسبب زيادة الكالسيوم داخل العصبون اندماج الحويصلات بالغشاء وطرده محتوياتها إلى المشبك. يتم حصر هذه الإطلاق بأدوية مثل الغوانيثايدين Guanethidine (ص 89).

4. **الارتباط مع مستقبل ألفا:** ينتشر النورإيبينفرين المتحرر من الحويصلات المشبكية عبر المسافة المشبكية ويرتبط إما بمستقبلات ما بعد المشبك في العضو المستقل أو بمستقبلات ما قبل المشبك في النهاية العصبية. إن التعرف على النورإيبينفرين من قبل المستقبلات الغشائية يفعل شلالاً من الأحداث في الخلية ينتج عنها تشكل مراسيل ثانوية داخل خلوية تعمل كروابط تصل بين الناقل العصبي والفعل المحدث ضمن الخلية المستقلة. تستعمل المستقبلات الأدرينية كلا من أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) كجملة مرسل ثانوي، وحلقة الفوسفاتيديل إينوزيتول الحلقي لترجمة الإشارة إلى تأثير.

5. **التخلص من النورإيبينفرين:** قد 1) ينتشر النورإيبينفرين خارج المسافة المشبكية ويدخل إلى الدوران العام، أو 2) يستقلب إلى مشتقات ميثيلة O-methylated بإنزيم COMT - catechol-O-methyltransferase المرتبط بغشاء الخلية خلف المشبكي في المسافة المشبكية، أو يعاد التقاطه بواسطة جملة قِبط تضخ النورإيبينفرين إلى داخل العصبون. يتضمن هذا القِبط تفعيل $Na^+/K^+ATPase$ التي يمكن تثبيطها بمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة، مثل الإيمبرامين Imipramine أو بالكوكالين Cocaine (شكل 3-6). إن قِبط النورإيبينفرين إلى داخل العصبون هو الآلية الرئيسية لإنهاء تأثيره.

6. **المصير المحتمل للنورإيبينفرين الماد التقاطه:** حالما يتم عود دخول النورإيبينفرين إلى هيولى العصبون الأدريني، فقد يلتقط من قبل الحويصلات الأدرينية بواسطة جملة ناقلَة للأمين ويحتجز إلى أن يتم تحريره بواسطة كمون عمل آخر، أو قد يبقى في جُميعة محمية، أو قد يتأكسد النورإيبينفرين بواسطة أكسيداز أحادي الأمين (MAO) الموجود في المتدرة العصبونية. تطلق المنتجات العاطلة من استقلاب النورإيبينفرين في البول على شكل حمض فينيل منديليك (VMA)، ميثانفرين، ونورميثانفرين.

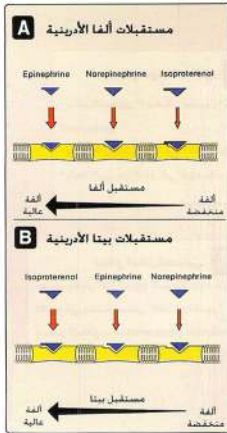


الشكل 3.6

تخليق وإطلاق النورإبينفرين من العصبون الأدريني (MAO: أكسيداز أحادي الأمين) COMT: كاتيكول - O - ميثيل ترانسفيراز) (NA: نورإبينفرين)

B. المستقبلات الأدرينية (Adrenoceptors)

يمكن تمييز أصناف عديدة من المستقبلات الأدرينية في الجملعة العصبية الودية من الناحية الفارماكولوجية. تم التعرف على عائلتين من المستقبلات α و β وفقاً لاستجابتهما على المقلدات الأدرينية أيبينفرين ونورإبينفرين، وأيزوبروبيرينول. وقد أظهر استعمال أدوية محصورة نوعية واستئناس الجينات الهوية الجزيئية لعدد من الأنماط الفرعية للمستقبلات، تنتمي هذه البروتينات إلى عائلة متعددة الجينات. إن التبدل في البنية الأولية في المستقبلات يؤثر على ألفتها تجاه العديد من العوامل.



الشكل 4.6

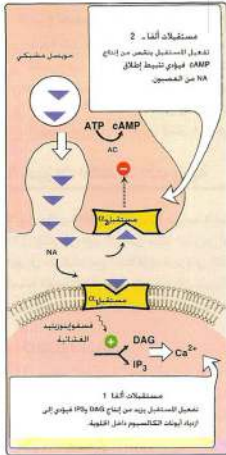
أنماط المستقبلات الأدرينية

1. **مستقبلات $\alpha 1$ و $\alpha 2$:** تيدي مستقبلات ألفا الأدرينية استجابة ضعيفة نحو المقلد التركيبي isoproterenol، ولكنها تستجيب على الكاتيكولامينات الطبيعية مثل الإبينفرين والنورإبينفرين (شكل 4-6). يكون ترتيب مستقبلات ألفا بالفعالية كالتالي: إبينفرين < نورإبينفرين < إيزوبروترينول. تنقسم مستقبلات ألفا إلى مجموعتين $\alpha 1$ و $\alpha 2$ اعتماداً على ألفها لمقلدات ألفا والأدوية الحاصرة. فمثلاً تملك مستقبلات $\alpha 1$ ألفة نحو الفينيل إيفرين phenylephrine أعلى مما تملكه مستقبلات $\alpha 2$. وبالعكس، يرتبط الدواء كلونيدين بشكل انتقائي بمستقبلات $\alpha 2$ وله تأثير أقل على مستقبلات $\alpha 1$.

a. **مستقبلات $\alpha 1$:** تتواجد هذه المستقبلات في غشاء ما بعد المشبك للأعضاء المستقلة وتتوسط العديد من التأثيرات الكلاسيكية الأدرينية التي تتضمن تقبض العضلات الملساء. إن تفعيل مستقبلات $\alpha 1$ يبدئ سلسلة من التفاعلات عبر تفعيل فوسفوليباز G (PLC) بالبروتين G مما ينتج عنه استحداث إينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات (IP3) وثاني أسيل الجليسيرول (DAG) من الفوسفاتيديل إينوزيتول. يبدئ IP3 تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية البطانية إلى الهيولى (الشكل 5-6).

b. **مستقبلات $\alpha 2$:** تتوضع هذه المستقبلات أساساً في النهايات العصبية قبل المشبكية وفي الخلايا الأخرى مثل خلايا بيتا البنكرياسية وعلى خلايا عضلية ملساء محددة، وتسيطر على الوسيط العصبي الأدريني وعلى إنتاج الأوسولين على التوالي. عند تثبيته العصب الودي، فإن النورإبينفرين المطلق يعبر الفائق المشبكي ويندأ مع مستقبلات $\alpha 1$. إن جزءاً من النورإبينفرين المتحرر يعود ويتفاعل مع مستقبل $\alpha 2$ في الغشاء العصبي (الشكل 5-6). يسبب تثبيته مستقبل $\alpha 2$ تثبطاً راجعاً لتحرر النورإبينفرين من العصبون الأدريني المنبه. ينقص هذا الفعل التثبيطي المزيد من نساج العصبون الأدريني ويفيد كآلية تعديل محلية تنقص من إنتاج الوسيط العصبي الودي عند وجود تفعيل عالي للودي. (لاحظ أن المستقبلات في هذه الحالة تعمل كمستقبلات تثبيط ذاتية). توجد مستقبلات $\alpha 2$ أيضاً في العصبونات اللاودية قبل المشبك، يمكن للنورإبينفرين المتحرر من العصبون الودي قبل المشبك أن ينتشر على هذه المستقبلات ويتفاعل معها مثبطاً من تحرر الأسيتيل كولين. (لاحظ: في هذه الحالات تعمل المستقبلات كمستقبلات مغايرة مثبطة). إنها آلية تعديل محلية أخرى للتحكم بالفعالية الذاتية في منطقة ما. وبخلاف مستقبلات $\alpha 1$ ، فإن تأثيرات الارتباط مع مستقبلات ($\alpha 2$) يتواسطها تثبيط الأدينيل الحلقي وانخفاض المستويات داخل الخلية للأدينوزين أحادي الفسفات الحلقي cAMP.

c. **مجموعات أخرى:** تنقسم مستقبلات $\alpha 1$ إلى $\alpha 1A$ ، $\alpha 1B$ ، $\alpha 1C$ ، $\alpha 1D$ ومستقبلات $\alpha 2$ إلى $\alpha 2A$ ، $\alpha 2B$ ، $\alpha 2C$ و $\alpha 2D$ يُعد هذا التصنيف المفصل ضرورياً لفهم انتقائية بعض الأدوية. فمثلاً Tamsulosin هو معاكس $\alpha 1A$ انتقائي يستعمل في معالجة ضخامة البروستات السليمة، ويعد مفيداً من الناحية السريرية لأنه يستهدف مستقبلات $\alpha 1A$ المتواجدة بشكل رئيسي في السبيل البولي وغدة البروستات.



الشكل 5.6

تنواسط المراسبيل اللانوية تأثيرات المستقبلات
ألفا (α)
DAG: ثنائي أسبل غلبسمرول. IP3- إبنوزيتول
ثلاثي الفسفات
AC: الأدينيليل الحلبي. NA: نورإيبينفرين

2. مستقبلات بيتا (β): تبدي مستقبلات بيتا مجموعة من الاستجابات تختلف عن مستقبلات ألفا. وتتميز بالاستجابة القوية لـ Isoproterenol مع حساسية أقل للإيبينفرين والنورإيبينفرين (شكل 4-6). رتبت الأدوية التالية حسب فعاليتها على مستوى مستقبلات بيتا كالآتي: Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine. يمكن تقسيم مستقبلات بيتا إلى ثلاث مجموعات رئيسية: β1 وβ2 وβ3 اعتماداً على ألفتها نحو المقلدات والمعاكسات الأدرينية. على الرغم من أنه تم تمييز العديد من هذه المستقبلات بالاستمساخ الجيني. (تدخل مستقبلات β3 في تحال الشحوم ولكن دورها في تفاعلات أخرى مجهول). تمتلك مستقبلات β1 ألفة متساوية تقريباً نحو الإيبينفرين والنورإيبينفرين. بينما تمتلك مستقبلات β2 ألفة نحو الإيبينفرين أكثر من النورإيبينفرين. لذلك فإن الأنسجة التي تسيطر فيها مستقبلات β2 (كالأوعية الدموية للعضلات الهيكلية) تستجيب للتأثيرات الهرمونية للإيبينفرين الدوراني المنطلق من لب الكظر. ينتج عن ارتباط الناقل العصبي مع أي من مستقبلات β الثلاثة تفعيل للأدينيليل الحلبي وبالتالي يزداد تركيز cAMP ضمن الخلية.

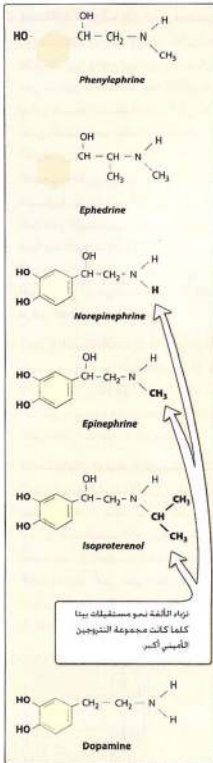
3. توزع المستقبلات: إن الأعضاء والأنسجة المعصبة أدرينياً تميل لامتلاك نوع واحد مسيطر من المستقبل. فمثلاً تمتلك أوعية العضلات الهيكلية مستقبلات α1 وβ2 ولكن β2 هو المسيطر. قد تمتلك أنسجة أخرى تغطياً واحداً فقط من المستقبل، مع عدد مهمل عملياً من الأنماط الأخرى للمستقبلات الأدرينية. يحتوي القلب مثلاً مستقبلات β1 مسيطرة.

4. الاستجابات الوصفية للمستقبلات الأدرينية: من المفيد تنظيم الاستجابات الفيزيولوجية للتنبية الأدريني وفقاً لنمط المستقبل، لأن العديد من الأدوية لديها تفضيل لنتبته أو حصر نمط واحد من المستقبلات. يلخص الشكل 6-6 التأثيرات البارزة للمستقبلات الأدرينية. ينتج عموماً عن تنبیه مستقبلات α1 تقيض وعائتي (خصوصاً في الجلد والأحشاء البطنية) وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطة الكلية وضغط الدم. على العكس من ذلك فإن تنبیه مستقبلات β1 يسبب تنبهاً قلبياً بينما يسبب تنبیه مستقبلات β2 توسعاً وعائياً (في الأسرة الوعائية الهيكلية) وارتخاءً قصبياً.

المستقبلات الأدرينية			
ألفا 1-α	ألفا 2-α	بيتا 1-β	بيتا 2-β
يقبض الأوعية الدموية	ينشط إطلاق النورإيبينفرين	توسع القلب	توسع وعائتي
يزيد المقاومة المحيطة	ينشط إطلاق الأسيتيل كولين	زيادة تحلل الشحم	نقص عفيف في المقاومة المحيطة
يزيد ضغط الدم	ينشط إطلاق الأسيتيل كولين	زيادة الفلوسية القلبية	إزبد خلل الفليكوچين العضلي بالكبد
توسع الحفظة		زيادة إطلاق الرين	إزبد إطلاق الفليكوچين كالكثون
يزيد غلق الصصرة التفاضلية للخلقة			توسع فصبي
			إزبد إفراز خلافة الرعم

الشكل 6.6

التأثيرات الرئيسية بتوسط مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β) الأدرينية



الشكل 7.6

بنس العديد من المقلدات الأدرينية الهامة. لونت الأدوية المحنوية على حلقة الكاتيكول بالأصفر.

5. نزع تحسس المستقبلات، ينقص التعرض المديد للكاتيكولامينات استجابة هذه المستقبلات، وتعرف هذه الظاهرة بنزع الحساسية. اقترحت ثلاث آليات لشرح هذه الظاهرة: (1) احتجاز المستقبل بحيث لا يتاح للتداخل مع اللجنين، (2) التنظيم الأدنى ويكون ذلك باختفاء المستقبل إما بتخربه أو بنقص تركيبه و (3) عدم القدرة على الاقتران بالبروتين G بسبب فسفرة المستقبل على الجانب الهولي من قبل البروتين كيناز A أو كيناز المستقبل بيتا.

III. ميزات المقلدات الأدرينية

تشق غالبية الأدوية الأدرينية من بيتا هينيل إيثيل أمين B-Phenylethylamine (شكل 7.6). ينتج عن البدائل على حلقة البنزين أو على السلاسل الجانبية للإيثيل أمين تنوع كبير في المركبات مع اختلافات كبيرة في التمييز بين مستقبلات ألفا وبيتا وفي نمونها للجملعة العصبية المركزية. ثمة ميزتان بنيويتان هامتان لهذه الأدوية. الأولى عدد وتوض ببدائل OH على حلقة البنزين والثانية طبيعة البديل Substituent في الأزوت الأميني.

A. الكاتيكولامينات

الأمينات المحاكية للودي الحاوية على مجموعة 4-3 داي هيدروكسي بنزين (مثل الأبينفرين والنورأبينفرين والإيزوبرينول والدوبامين) تدعى بالكاتيكولامينات. تتشارك هذه المركبات بالخصائص التالية:

1. الفاعلية العالية: الأدوية المشتقة من الكاتيكول (مع مجموعات OH في المواضع 3 و 4 كم حلقة البنزين) تبدي الفاعلية الأعلى في تفعيل المستقبلات ألفا أو بيتا.
2. التعطيل السريع: الكاتيكولامينات لا تستلب فقط بال COMT بعد المثبكي و MAO داخل العصبون، بل أيضاً في أنسجة أخرى. فمثلاً يتواجد COMT في جدار المعى، و MAO في الكبد وجدار المعى. لذلك تمتلك الكاتيكولامينات مدة فعل قصيرة عند إعطاءها بالطريق الخلالي وهي غير فعالة عند إعطائها فموياً بسبب تعطلها.
3. نفوذيتها القليلة إلى الجملعة العصبية المركزية: الكاتيكولامينات هي مركبات قطبية لذلك لا تنفذ بسهولة إلى الجملعة العصبية المركزية. على الرغم من ذلك تمتلك معظم هذه الأدوية بعض التأثيرات السرييرية (القلق، الرجفان، الصداغ) التي تمرى إلى التأثير على الجملعة العصبية المركزية.

B. المركبات غير الكاتيكولامينية

تمتلك المركبات التي يتقنها مجموعات هيدروكسيل كاتيكول أعماراً نصفية أطول، لأنها لا تتعطل بإنزيم COMT. تتضمن هذه المركبات الفينيل إيفرين. الإيفدرين، والأمفيتامين، Phenylephrine هو مشابه للإيبينفرين ويمتلك فقط مجموعة OH وحيدة في الموضع الثالث من حلقة البنزين، بينما ال Ephedrine ينقصه الهيدروكسيل في الحلقة ولكن لديه الميثيل كبديل في الكربون ألفا. إنها تعد ركائز سوية لإنزيم MAO ولذلك فلها فترة فعل مديدة لأن MAO طريق هام لإزالة السمية. إن ازدياد الدوبان الشحمي للعديد من المواد غير الكاتيكولامينية (بسبب فقدان مجموعات الهيدروكسيل القطبية) يجعلها تصل إلى الجملعة العصبية المركزية بشكل أكبر. [الاحظ: أن الإيفدرين والأمفيتامين يعلمان بشكل غير مباشر من خلال تحرير مخازن الكاتيكولامينات.]



الشكل 8.6

مُحَرِّرَات الفعل المباشرة واللامباشرة للمقلدات الأدرينية المختلطة (NA: النورأبينيفرين)

C. بدائل الأزوت الأميني

إن طبيعة وكتلة البديل على الأزوت الأميني يعتبر هاماً في تحديد انتقائية بيتا من قبل المقلد الأدريني. فمثلاً يعتبر النورأبينيفرين بالبديل الميثيلي CH_3 على الأزوت الأميني أكثر فاعلية على المستقبلات بيتا من النورأبينيفرين، الذي لا يمتلك أميناً بديلاً. على نحو مشابه، يعتبر الإيزوبروتيرينول بمجموعة إيزوبروبيل $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ على الأزوت الأميني (شكل 7-6) مقداراً قوياً لبيتا مع فاعلية قليلة جداً لألفا (شكل 4-6).

D. آلية فعل المقلدات الأدرينية

- 1. مقلدات مباشرة الفعل:** تفعل هذه الأدوية مباشرة على المستقبلات بيتا وألفا، محدثة تأثيرات شبيهة بتلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب الودية أو إطلاق هرمون الإبينيفرين من لب الكظر (شكل 8-6). تتضمن الأمثلة عن المقلدات مباشرة الفعل Phenylephrine, Isoproterenol, Norepinephrine, Epinephrine.
- 2. مقلدات غير مباشرة الفعل:** يتم قبض هذه العوامل، التي من بينها الأمفيتامين والثيرامين والكوكائين، إلى داخل العصبون قبل المشبكي وتسبب إطلاق النورأبينيفرين من الحويصلات أو التجمعات الهيولية في العصبون الأدريني (شكل 8-6). عندما يتنبه العصبون فإن النورأبينيفرين يعبر المشبك ويرتبط بالمستقبلات ألفا أو بيتا. أمثلة: الكوكائين يحصر القبط، والأمفيتامين يسبب تحرر النورأبينيفرين.
- 3. المقلدات ذات الفعل المختلط:** بعض المقلدات مثل الإيفدرين Ephedrine والسودوهدرين Pseudoephedrine والميتارامينول Metaraminol تستطيع تنبيه المستقبلات الأدرينية مباشرة وإطلاق النورأبينيفرين من العصبون الأدريني (راجع شكل 8-6).

IV. المقلدات الأدرينية مباشرة الفعل

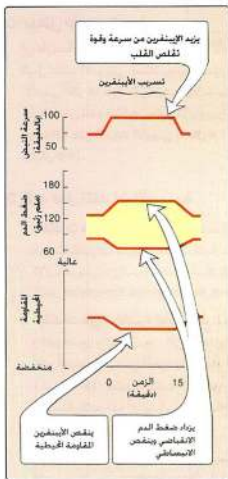
ترتبط مقلدات الفعل المباشر مع المستقبلات الأدرينية دون أن تتداخل مع العصبون قبل المشبك. بيتديء تفعيل المستقبل تركيب مراسيل ثانوية وإشارات خلوية تالية. تستعمل هذه العوامل على نحو واسع سريرياً.

A. الأبينيفرين Epinephrine

يُعد الأبينيفرين واحداً من أربع من الكاتيكولامينات: الأبينيفرين، النورأبينيفرين، والدوبامين والدوبوتامين، المستعمل على نحو شائع في المعالجة. توجد الكاتيكولامينات الثلاثة الأولى على نحو طبيعي في الجسم، أما الأخير فهو تركيبياً. يتركب الأبينيفرين من التيروزين في لب الكظر ويتحرر إلى الدوران مع كميات صغيرة النورأبينيفرين. يتداخل الأبينيفرين مع كل من مستقبلات ألفا وبيتا. في جرعاته المنخفضة تسيطر تأثيراته بيتا (الموسعة للأوعية) على الجملة الوعائية، بينما في الجرعات العالية تكون تأثيرات ألفا (تقبضاً وعائياً) هي الأقوى.

1. الأفعال

- a. الظلمية الوعائية:** إن الأفعال الرئيسية للأبينيفرين تكون على الجملة القلبية الوعائية، حيث يقوي تقلص عضلة القلب [مؤثر إيجابي على التقلص العضلي



الشكل 9.6

التأثيرات القلبية الوعائية للتسريع الأدريني جرعات منخفضة من الأبينفرين

القلبي (Inotropic: فعل β_1) ويزيد سرعة التقلصات [تأثير إيجابي على الميقافية Chronotropic: فعل β_1] لذلك يزداد نضج القلب، نتيجة هذه التأثيرات يزداد استهلاك الأوكسيجين من عضلة القلب، يقبض الأبينفرين الشريانات في الجلد، والأغشية المخاطية والأحشاء (تأثيرات α)، ويوسع الأوعية الذاهية للكد والعضلات الهيكلية (تأثيرات β_2). يتناقص جريان الدم الكلوي. لذلك يكون التأثير التراكمي بزيادة ضغط الدم الانقباضي، مقترناً مع تناقص قليل في ضغط الدم الانبساطي (الشكل 9-6).

b الجهاز التنفسي: بسبب الأبينفرين توسعاً قصبياً قوياً يفعله المباشر على العضلات الملس القصبية (تأثير β_2). يفرج هذا الفعل التقبض القصبي الحاصل بفعل تحسسي أو محرض بالهستامين. في حالة الصدمة التأقانية قد يكون ذلك منقذاً للحياة. يفرج الأبينفرين الزلة التنفسية بسرعة عند الأشخاص الذي يعانون من النوبة الربوية الحادة، ويزيد حجم المدى Tidal Volume (حجم الغازات التي يتم استنشاقها وزفيرها). يثبط الأبينفرين أيضاً تحرر وسائط التحسس كالهستامين من الخلايا البدينة.

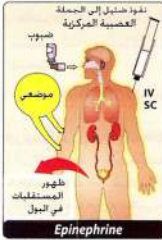
c فرط سكر الدم: يمتلك الأبينفرين تأثيراً هاماً في رفع سكر الدم بسبب ازدياد انحلال الغليكوجين في الكبد (تأثير β_2) وزيادة تحرر الغلوكاغون (تأثير β_2) وتناقص إطلاق الأنسولين (تأثير α). تحدث هذه التأثيرات عبر آلية cAMP.

d تحلل الشحم: يبدأ الأبينفرين تحلل الشحومات من خلال نشاطه المقلد على مستقبلات بيتا في الأنسجة الشحمية، التي تزيد من مستويات cAMP عند تفعيل الأدينيلات الحلقي. يبنه الـ cAMP إنزيم الليباز الهرموني الذي يحلمه ثلاثي أسيل غليسيرول إلى حموض دهنية وجليسرول.

2. التحولات الحيوية: يستقلب الأبينفرين كقبة الكاتيكولامينات بواسطة سييلين إنزيمين: COMT الذي يمتلك S-أدينوزول ميثيونين كتميم (الشكل 3-6). توجد المستقبلات النهائية في البول على شكل ميتانفرين وحمض الفينيل مينديليك. [لاحظ: يحتوي البول أيضاً نورميتانفرين كنتاج لاستقلاب النورأبينفرين].

3. الاستعمالات العلاجية:

a فتشغ العضلات: يعد الأبينفرين الدواء الرئيسي المستعمل في المعالجة الإسعافية لأي مشكلة في السبيل التنفسي يكون فيها التقبض القصبي ناتجاً عن نقص التبادل التنفسي. لذلك يعد النورأبينفرين الدواء المختار في معالجة الربو الحاد والصدمة التأقانية، حيث يحدث تحسناً عظيماً في التبادل التنفسي خلال بض دقائق من إعطائه تحت الجلد. يمكن إعادة إعطائه بعد بضع ساعات، ولكن حالياً يفضل إعطاء مقلدات بيتا β_2 الانتقائية مثل الألبوتيرول Albuterol في المعالجة المزمنة للربو بسبب طول مدة فعلها وضآلة تأثيرها المنبه للقلب.



الشكل 10.6

الحرائك الدوائية للإبينفرين.

- b. الزرق؛ قد يستعمل محلول الأبينفرين 2% موضعياً في طب العين لإنقاص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية، فهو ينقص إنتاج الخلط المائي من خلال تقبض أوعية الجسم الهدبي.
- c. الصدمة التأقافية؛ يُعد الأبينفرين الدواء المختار في معاجة النمط الأول A من تفاعلات فرط الحساسية ضد المستأرجات.
- d. توقف القلب؛ يمكن استعمال الأبينفرين لاستعادة نظم القلب عند توقفه بغض النظر عن السبب.
- e. في التخدير؛ تحتوي محاليل المخدرات الموضعية عادة على واحد بالمائة ألف من الأبينفرين الذي يزيد من مدة فعلها، وذلك من خلال إحداثه لتقبض الأوعية في مكان الحقن مما يقيي المخدر الموضعي فيه لفترة أطول قبل امتصاصه إلى الدوران واستقلابه. يمكن استعمال المحاليل الضعيفة جداً من الأبينفرين (1/100.000) موضعياً لتقبض أوعية الأغشية المخاطية للسيطرة على نز الشعيرات الدموية.

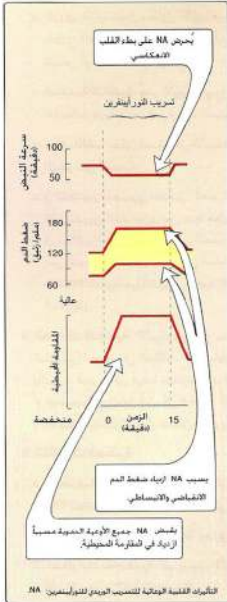
4. الحرائك الدوائية: الأبينفرين ذو بدء سريع ومدة فعل قصيرة (بسبب التحرب السريع). يعطى في الحالات الإسعافية حقناً وريدياً للاستفادة من سرعة بدء تأثيره. قد يعطى أيضاً حقناً تحت الجلد أو بالأنبوب داخل الرغامى أو إنشاقاً أو موضعياً في العين (شكل 6-10). الإعطاء الفموي غير فعال لأن الأبينفرين والكاتيكولامينات الأخرى تتعطل بالإنزيمات المعوية. تطرح المستقلبات فقط في البول.

5 التآثرات الضائرة

- a. اضطرابات في الجملة العصبية المركزية؛ بسبب الأبينفرين تأثيرات ضائرة في CNS تتضمن القلق، الخوف، والتوتر، والصداع والرجفان.
- b. الزرق؛ قد يسبب الدواء زرقاً دماغياً نتيجة ارتفاع ضغط الدم.
- c. اضطرابات نظم قلبية؛ قد يسبب الأبينفرين اضطرابات نظم قلبية وخاصة إذا كان المريض يتناول الديجيتال.
- d. وذمة الرئة؛ قد يسبب الأبينفرين وذمة رئوية.

6 التداخلات

- a. فرط الدرقية؛ قد يعزز الأبينفرين من الأفعال القلبية الوعائية عند المرضى المصابين بفرط الدرقية. عند الحاجة للأبينفرين عند مثل هؤلاء الأشخاص فيجب إنقاص الجرعة. يبدو أن الأتية تتضمن زيادة إنتاج المستقبلات الأدرنرجية في الأوعية الدموية عند المصابين بفرط الدرقية مما يؤدي لاستجابة مفرطة الحساسية.
- b. الكوكايين؛ بوجود Cocaine، فإن الأبينفرين يفاقم الأفعال القلبية الوعائية بسبب قدرة الكوكايين على منع إعادة قبض الكاتيكولامينات إلى العصيون الأدريني، لذلك يبيض الأبينفرين، كالتنور الأبينفرين، عند المستقبل لفترة زمنية أطول (شكل 6-3).
- c. السكري؛ يزيد الأبينفرين تحرر المخزون الداخلي من الفلوكوز. عند مرضى السكري قد يتطلب الأمر زيادة جرعة الإنسولين.



الشكل 11.6

التأثيرات القلبية الوعائية للتسرب الوريدي للنورإبينفرين NA

- d. حاصرات بيتا؛ إنها تمنع تأثير الأبينفرين على حاصرات بيتا تاركة تنبيه مستقبل ألفا بدون عاكسة مما يسبب زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية وضغط الدم.
- e. المخدرات الإنشافية؛ تزيد تحسيس القلب لتأثيرات الإبينفرين مما يسبب تسرعه.

B. النورإبينفرين Norepinephrine

بما أن النورإبينفرين وسيط عصبي في الأعصاب الأدرينية، فإنه يجب نظرياً أن ينبه جميع أنماط المستقبلات الأدرينية. في الممارسة، عندما يعطى الدواء عملياً بجرعاته العلاجية فإن مستقبل α الأدريني هو الأكثر تأثراً.

1. الأفعال القلبية الوعائية

- a. تضيق الأوعية الدموية؛ يسبب النورإبينفرين ازدياداً في المقاومة المحيطية نتيجة تضيق الأوعية في غالبية الأسرة الوعائية، التي تشمل الكلية (تأثير α). يزداد كل من الضغط الدموي الانقباضي والانسساطي (شكل 11-6). لاحظ: يسبب النورإبينفرين تضيقاً أكبر من الأبينفرين لأنه لا يعاوض بتوسع وعائي بتوسط مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية التي تروي العضلات الهيكلية. إن الفعالية الضعيفة للنورإبينفرين نحو مستقبلات بيتا 2 ضعيفة وتفسر أيضاً لماذا لا يفيد في معالجة الربو.
- b. منعكس مستقبلات الضغط؛ ينبه النورإبينفرين القلوصية القلبية في التنسج القلبي المعزول، ولكن هذا التنبيه في الأحياء *In Vivo* تنبيهه قليل. وهذا ناجم عن ازدياد ضغط الدم الذي يحرض ازدياد انعكاسياً في فعالية المهيم عبر تنبيه مستقبلات الضغط. يهذ القلب الانعكاسي هذا يكفي معاكسة الأفعال الموضعية للنورإبينفرين في القلب على الرغم من أن المنعكس المعاوض لا يؤثر على التأثير الإيجابي القوي لقلوصية القلب (شكل 11-6).

c. تأثير الأتروبين قبل العلاج؛ إذا أعطي الأتروبين، الذي يحصر نقل التأثيرات البهيمية، قبل النورإبينفرين فسيكون تنبيه النورإبينفرين للقلب على شكل تسرع قلبي بشكل مؤكد.

2. الاستعمالات العلاجية؛ يستعمل النورإبينفرين لمعالجة الصدمة، لأنه يزيد من المقاومة الوعائية وذلك يزيد ضغط الدم. ولكن يفضل الميتارامينول Metaraminol لأنه لا ينقص جريان الدم إلى الكلية كما يفعل النورإبينفرين. لا تُعد الأفعال الأخرى للنورإبينفرين هامة سريرياً، فهو لا يستعمل أبداً في الربو ولا مع المخدر الموضعي. إنه مقبض وعائي قوي ويسبب تسرب الدم من الوعاء إلى النسج في مكان الحقن. [لاحظ: عندما يستعمل النورإبينفرين كدواء فيدعى أحياناً ليفارترينول Levarterenol].

3. الحرائك الدوائية؛ يمكن أن يعطى النورإبينفرين بالوريد للحصول على بدء تأثير سريع. مدة تأثيره 2-1 دقيقة بعد انتهاء التسريب. يمتص بشكل قليل بعد الحقن تحت الجلد ويتخرب في الأمعاء إذا أعطي عبر الفم. استقلابه يشبهه الإبينفرين.

4. **التأثيرات الضائرة:** تشبه تأثيرات الإبينفرين، بالإضافة إلى أن النورإبينفرين قد يسبب شحوباً وتسلسلاً في الجلد على طول الوريد المحقون (بسبب التقيض الوعائي الشديد).

C. **إيزوبروترينول Isoproterenol**

هو كاتيكول أمين تركيبى مباشر الفعل ينه بدرجة مسيطرة كلاً من المستقبلات الأدرينية β_1 و β_2 . وتعتبر عدم انتقائيته إحدى سلبياته والسبب في عدم استعماله علاجياً، وفضله على مستقبلات ألفا غير هام.

1. **الأفعال**

a. **القلبية الوعائية:** بعد الأيزوبروترينول منبهاً قلبياً شديداً فيزيد من سرعة وقوة انقباض فيزيد من إنتاج القلب (شكل 6-12). وهمايته تشابه الأبينفرين في هذا الفعل، لذلك يفيد في معالجة الحصار الأذيني البطيني وتوقف القلب، يوسع الأيزوبروترينول أيضاً شريينات العضلات الهيكلية (تأثير β_2) مما ينتج عنه تناقص المقاومة المحيطة، ويسبب تأثيراته المنبهة قريباً يزيد قليلاً من ضغط الدم الانقباضي، ولكنه ينقص على نحو كبير من وسطي ضغط الدم وضغط الدم الانبساطي (الشكل 6-12).

b. **الرئوية:** بسبب توسعاً هسياً عميقاً وسريعاً، (تأثير β_2 ، الشكل 6-13). يُعد الأيزوبروترينول ذا فعالية مشابهة للأبينفرين ويخفض التوية الحادة من الربو بسرعة عندما يؤخذ إنشاقاً (الطريق الموصى به). يدوم هذا الفعل لساعة واحدة ويمكن تكرار الجرعة.

c. **تأثيرات أخرى:** تشمل أفعاله الأخرى على مستقبلات بيتا زيادة سكر الدم وتحلل الشحم وقد يكون ذلك واضحاً ولكنه غير هام سريرياً.

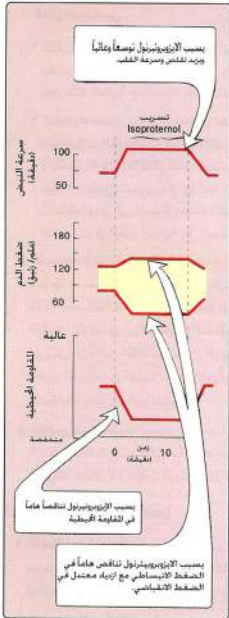
2. **الاستعمالات العلاجية:** نادراً ما يستعمل الأيزوبروترينول الآن كموسع قسبي في الربو، قد يستعمل لتبنيه القلب في الأوضاع الإسعافية.

3. **الحرانك الدوائية:** يمتص الأيزوبروترينول جهازياً من مخاطية تحت اللسان، ولكن امتصاصه يكون أكثر موثوقية عندما يعطى حقناً أو بالإرذاذ الإنشاقى. وهو يعد ركيزة هامشية لا COMT ولا يؤثر عليه MAO.

4. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر التأثيرات الضائرة للأيزوبروترينول مشابهة للأبينفرين.

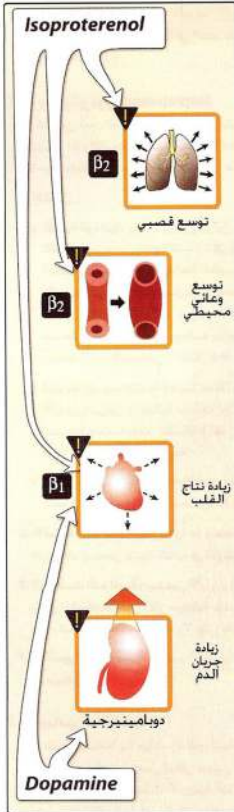
D. **الدوبامين Dopamine**

هو طليعة استقلابية مباشرة للنورإبينفرين، توجد على نحو طبيعي في CNS في العقد القاعدية حيث يعمل كناقل عصبي، بالإضافة لوجوده في لب الكظر. يمكن أن يفعل الدوبامين المستقبلات الأدرينية ألفا وبيتا، هماًلا الجرعات العالية منه تسبب تقيضاً وعائياً بتشبيط مستقبلات α_1 ، بينما الجرعات المنخفضة تنبه مستقبلات β_1 القلبية. أيضاً، فإن المستقبلات الدوبامينية D1 و D2 التي تختلف عن مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية تتواجد في المساريق المحيطة والأسرة الوعائية الكلوية حيث يسبب ارتباط الدوبامين توسعاً وعائياً، تتواجد مستقبلات D2 أيضاً في العصبونات الأدرينية قبل المشبكية، حيث يتداخل تقميلها مع إطلاق النورأدرينالين.



الشكل 12-6

التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي للـ isoproterenol



الشكل 13.6

الأفعال الهامة سريرياً للإيزوبروتيرينول والدوبامين

1. أفعال الدوبامين

a. القلبية الوعائية، يمتلك الدوبامين فعلاً منبهاً لمستقبلات β_1 القلبية فيؤدي تأثيرات في قوة التقلص القلبي واليقاظة (الشكل 13-6). يفعل الدوبامين بجرعاته العالية جداً مستقبلات ألفا الوعائية مسبباً تضيقاً وعائياً.

b. الكلية والأعضاء، يوسع الدوبامين الشريينات الكلوية والحشوية من خلال تفعيل المستقبلات الدوبامينية فيزيد ذلك من جريان الدم للكليتين والأعضاء الأخرى (الشكل 13-6). لا تتأثر هذه المستقبلات بالأدوية الحاصرة لألفا أو بيتا. لذلك يفقد الدوبامين سريريًا في معالجة الصدمة، التي قد تؤدي فيها زيادة هامة في نشاط الودي إلى تسوية وظيفة الكلية. [لاحظ: أن مستقبلات دوامين معاملة قد وجدت في العقد الذاتية وفي الجملة العصبية المركزية].

2. الاستعمالات السريرية؛ يعتبر الدوبامين الدواء المختار لمعالجة الصدمة ويعطى تسريباً مستمراً، فيرفع ضغط الدم من خلال تنبيه مستقبلات β_1 في القلب لزيادة نتاجه ومستقبلات α_1 على الأوعية الدموية لزيادة المقاومة الوعائية المحيطية. كذلك، إنه يعزز إرواء الكلية والمناطق الحشوية كما وصف أعلاه. يعزز ازدياد جريان الدم إلى الكلية من معدل الرشع الكبي ويسبب إدراراً للصدويوم، وهنا يعتبر الدوبامين مفضلاً على التورأيبينفرين الذي ينقص من الإمداد الدموي للكلية وقد يسبب توقف عملها.

3. التأثيرات الضائرة؛ تسبب الجرعة المفرطة من الدوبامين نفس تأثيرات تنبيه الودي. يستقلب بسرعة إلى حمض هوموفانيليك بواسطة COMT و MAO مما يجعل تأثيراته الضائرة (غثيان، فرط ضغط الدم، اضطراب نظم قلبي) قصيرة الأمد.

E. دوبوتامين Dobutamine

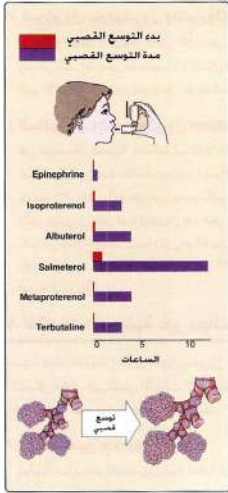
1. الأفعال؛ هو كاتيكولامين تركيبى مباشر الفعل ذو فعل مقلد لـ β_1 ، متوافر على شكل مزيج عنقودي Racemic Mixture، تمتلك أحد مزامراته الفراغية Stereoisomers فعالية تنبيهية. إنه يزيد سرعة القلب ونتاجه مع بعض التأثيرات الوعائية.

2. الاستعمالات العلاجية؛ يستعمل الدوبوتامين لرفع نتاج القلب في قصور القلب الاحتقاني (192 ص) كما يدعم القلوصية بعد جراحات القلب، يزيد الدواء من نتاج القلب مع تبدل قليل في سرعته ولا يزيد من متطلبات استهلاك الأوكسجين على نحو هام من قبل عضلة القلب، وهذا ما يميزه عن باقي الأدوية المحاكية للودي.

3. التأثيرات الضائرة؛ يجب أن يستعمل الدوبوتامين بحذر عن المصابين بالرجفان الأذيني، لأنه يزيد من النفاذية الأذينية البطينية. باقي التأثيرات الضائرة هي نفسها المشاهدة بالأيبينفرين. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول.

F. أوكسي ميتازولين Oxymetazoline

مقلد أدريني تركيبى مباشر الفعل يفعل كلاً من مستقبلات α_1 و α_2 ، يستعمل بشكل رئيسي موضعياً في العين أو الأنف كمضيق وعائى. ويوجد في الكثير من البخاخات الأنفية المضادة للاحتقان قصيرة الأمد، وكذلك في القطرات العينية التي تعطى للتخفيف من احمرار العين المرتبط بالسباحة ونزلات البرد والعدسات اللاصقة. آلية فعله في التنبيه المباشر لمستقبلات α المغذية لمخاطية الأنف والملتحمة لتقليل



الشكل 14.6

بدء ومدة التأثير الموسع للقصبات للمقلدات الأدرينية الإنشافية

جريان الدم وتخفيف الاحتقان. يمتص إلى الدوران الجهازى بغض النظر عن طريق الإعطاء وقد يسبب عصبية، وصداعاً، واضطراباً في النوم. عندما يعطى عبر الأنف قد تحدث حرقة في المخاطية الأنف وعماس. قد يحدث احتقان مررت بالاستعمال طويل الأمد.

G. الفينيل إفرين Phenylephrine

هو دواء أدريني تركيبى مباشر الفعل يرتبط بشكل أساسي مع مستقبلات ألفا، ويفضل مستقبلات α_1 أكثر من α_2 . وهو ليس مشتق كاتيكولي لذلك لا يعد ركيزة لعمل COMT. إن الفينيل إفرين مقبض للأوعية لذلك يرفع كلا من الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي. لا يؤثر على القلب بحد ذاته ولكنه يحرص على بقاء القلب الانعكاسي عند إعطائه حقناً. يستعمل غالباً موضعياً على الأغشية المخاطية للأنف وفي الحالات العينية لتوسيع الحدقة. يعمل الفينيل إفرين كمضاد احتقان أنفي ويسبب تقبضاً وعائياً مديداً. يستعمل الدواء لرفع ضغط الدم إنهاء نوب تسرع القلب فوق البطينية (تسرع قلب ينشأ من الوصل الأذيني البطيني والأذينة). تسبب الجرعات الكبيرة منه صداعاً بفرط ضغط الدم وعدم انتظام قلبي.

H. ميثوكسامين Methoxamine

هو دواء أدريني تركيبى مباشر الفعل يرتبط بشكل رئيسي مع مستقبلات ألفا، حيث يفضل الارتباط مع α_1 . يرفع الميثوكسامين ضغط الدم من خلال تنبيه مستقبلات α_1 في الشريانات مسبباً تقبضاً وعائياً، مما يسبب ازدياداً في المقاومة الوعائية المحيطية. ويسبب تأثيراته على العصب المبهم فإن الميثوكسامين يستعمل سريعاً لتهديئة نوب تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي. يستعمل أيضاً للتغلب على هبوط الدم خلال الجراحة التي يستعمل فيها الهالوثان كمخدر. وخلافاً لمعظم الأدوية الأدرينية الأخرى، فإن الميثوكسامين لا يعمل لإحداث اضطرابات نظم قلبية الأمر الذي يحد حساساً في التخدير العام. تتضمن تأثيراته الضائرة صداعاً بفرط ضغط الدم وإقياءات.

أ. كلونيدين Clonidine

هو مقلد α_2 يستعمل لتخفيض فرط الدم الأساسي نتيجة فعله على الجملة العصبية المركزية (ص 223). يمكن أن يستعمل لتخفيف الأعراض الناجمة عن سحب الأفيونات أو البنزوديازيبينات. يؤثر الكلونيدين مركزياً فيثبط المراكز المحركة الوعائية الودية مخفضاً بذلك التمدد الودي إلى المحيط.

د. ميتابروتيرينول Metaproterenol

على الرغم من أنه مشابه كيميائياً للابزوبروتيرينول ولكنه ليس كاتيكولامين، وهو يقاوم الأمثلة بالـ COMT. قد يعطى فموياً أو إنشاقاً. يؤثر الدواء على مستقبلات β_2 بشكل رئيسي فيؤثر قليلاً على القلب. يسبب الميتابروتيرينول توسعاً في القصبات ويحمن وظيفة المسلك الهوائي. يقيد هذا الدواء كموسع قصبي في معالجة الربو وفي معاكسة التشنج القصبي (شكل 14-6).

K. البوتيرول، بيربوتيرول والتريوتالين

هي مقلدات β_2 ذات فعل قصير الأمد تستعمل على نحو رئيسي كموسعات قصبية وتعمل إنشاقاً بجرعة مقيسة (الشكل 6-8). وبالمقارنة مع المقلدات الأدرينية بيتا غير الانتقائية كالميتابروتيرينول، فإنها تسبب توسعاً قصيباً مكافئاً مع تنبيه قلبي قليل.

L. السالميتيرول والفورموتيرول Salmeterol and Formoterol

هي موسعات قصبية انتقائية لمستقبلات β_2 الأدرينية مديدة المفعول. وتغطي جرعة استنشاقية واحدة مقاسة، بجهاز إنشاق البودرة الجافة مثلاً، مفعول توسع قصبي مستمراً إلى 12 ساعة، في حين يدوم تأثير الألبوتيرول أقل من ثلاث ساعات. وخلافاً للفورموتيرول، فإن للسالميتيرول بدء فعل متأخر (شكل 6-8). لا يوصى بإعطاء هذه العوامل كعلاج وحيد بينما تكون فعالة جداً بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية. كلا الدواءين هو الدواء المختار للربو الليلي عند المرضى العرضيين الذين يتناولون أدوية الربو الأخرى.

V. المقلدات الأدرينية غير مباشرة الفعل

تسبب هذه الأدوية إطلاق النورأبينفرين من النهايات قبل المشبكية أو تنبسط قبطه (الشكل 6-8). فهي تقوي تأثيرات النورأبينفرين داخلي المنشأ، ولكن هذه الأدوية لا تؤثر مباشرة على المستقبلات بعد المشبك.

A. الأمفيتامين Amphetamine

غالباً ما يعتقد المدمنون عليه خطأً أن تأثيره المركزي المنبه هو الوحيد. ولكنه يزيد من ضغط الدم على نحو هام بفعل مقلد لألفا في الأوعية الدموية إضافة لتأثيرات منبهة لبيتا في القلب. تتوسط تأثيراته المحيطة من خلال حصر قبطه النورأبينفرين الإطلاق الخلوي للكاتيكولامينات المخزنة، لذلك يعتبر الأمفيتامين دواءً أدرينياً غير مباشر الفعل. نوقشت تأثيراته واستعمالاته في فصل منبهات الجملة العصبية المركزية (ص 119). إن تأثيراته المنبهة لل CNS ولشقاته أدى لاستعماله في معالجة فرط الفعالية عند الأطفال، والنوم الانتبهي وضبط الشهية. يجب اجتناب استعماله في الحمل بسبب تأثيراته الضائرة على تطور الجنين.

B. التيرامين Tyramine

التيرامين غير مفيد من الناحية السريرية، ولكنه يوجد في الطعام المختمر مثل الجبن الناضج وخمر Chianti (راجع مثبطات MAO ص 145). وهو منتج ثانوي Byproduct لاستقلاب التيرازين. في الحالة الطبيعية يتأكسد بإنزيمات MAO في السبيل الهضمي، ولكن إذا تناول المريض مثبطات MAO، فقد تحدث لديه نوب رافعة للتوتر الوعائي. كما في الأمفيتامين، يستطيع التيرامين الوصول إلى النهاية العصبية ويزيد النورأبينفرين المخزن، حيث تؤثر الكاتيكولامينات المتحررة على المستقبلات الأدرينية.

G. الكوكايين Cocaine

يقترد الكوكايين من بين المخدرات الموضعية بقدرته على حصر Na^+/K^+ ATPase المفعلة (الضرورية لقبط الخلوي للنورأبينفرين) على الغشاء الخلوي للعصبون الأدريني.

تم يتراكم النورإبينفرين في المسافة المشبكية مما يؤدي إلى تحسين النشاط الودي وتقوية أفعال الإبينفرين والنورإبينفرين. لذلك، تعطي جرعات صغيرة من الكاتيكولامينات تأثيرات مضخمة جداً عند شخص يتناول الكوكايين بالمقارنة مع ما يحدث عند غيرهم. وكذلك تزيد مدة تأثير الإبينفرين والنورإبينفرين. وكالأمفيتامينات، يمكنها رفع ضغط الدم بأفعال مقلدة لأنفا وتأثيرات منبهة لبيتا. (لاحظ: نوقش الكوكايين كمنبه عصبي مركزي ودواء قابل للإدمان في ص 118).



الشكل 15.6

بعض التأثيرات الضائرة للمقلدات الأدرينية.

VI. المقلدات الأدرينية المزوجة الفعل

تحرض الأدوية المزوجة الفعل على إطلاق النورإبينفرين من النهايات قبل المشبكية، وتعمل المستقبلات الأدرينية في الأغشية بعد المشبكية.

A. الإيفدرين Ephedrine والسودوفرين Pseudoephedrine

هما قلويدان نباتيان يحضران صناعياً. يمتلكان فعلاً أدرينياً ممزوجاً. لا يطلقان النورإبينفرين المخزن من النهايات العصبية فقط (الشكل 8-6) وإنما أيضاً ينبهان مباشرة كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا. يتلو ذلك أفعال أدرينية متنوعة شبيهة بتلك التي تحدث بالأبينفرين، ولكنها أقل فاعلية. كل من الدوائين ليس كاتيكول، وهما ركيزة ضعيفة لإنزيمات COMT, MAO. لذلك يمتلكان فعلاً مديداً. يمتص الدواء بشكل جيد بالطريق الفموي وينفذان إلى الجملة العصبية المركزية، ولكن السودوفرين أقل تأثيراً على الجملة العصبية المركزية. يطرح الإيفدرين بدون تبدل في البول، أما السودوفرين فيخضع لاستقلاب كبدي غير تام قبل أن يطرح في البول. يرفع الإيفدرين ضغط الدم الانقباضي والإنساضي من خلال تقبض الأوعية الدموية وتنبيه القلب. يسبب الإيفدرين توسعاً قصبياً ولكنه في ذلك أبطأ وأقل فاعلية من الأبينفرين أو الأيزوبروبوتيرينول، ولذلك يستعمل أحياناً على نحو وقائي في المعالجة المزمنة للربو للوقاية من التوب بدلاً من معالجة التوب العادية. يعزز الإيفدرين التقلص ويحسن الوظيفة الحركية في الوهن العضلي اللخيم، خاصة عندما يستعمل مع مضادات التكوين إسترراز (ص 50). يسبب الإيفدرين تشبهاً خفيفاً للجملة العصبية المركزية مما يزيد اليقظة وينقص التعب ويمنع النوم، كما أنه يحسن أداء الرياضيين. استعمل الإيفدرين في معالجة الربو، وكمضاد للاحتقان الأنفي (بسبب فعله المتقبض الوعائي)، ورفع ضغط الدم. أما السودوفرين فيستعمل بشكل رئيسي لمعالجة احتقان الأنف والجيوب واحتقان تغير أوستاش. [لاحظ: قد تناقص الاستعمال السريري للإيفدرين نتيجة توافر عوامل أفضل وأكثر فاعلية مع تأثيرات ضائرة أقل.] حظرت المستحضرات العشبية الحاوية على الإيفدرين (وخاصة الحاوية على الإهدرا) من قبل FDA في نيسان 2004 بسبب التفاعلات الضارة الوعائية المهددة للحياة. أما السودوفرين فإنه يتحول إلى ميثامفيتامين بشكل غير قانوني، ولذلك فإن المنتجات الحاوية على السودوفرين تخضع لقبول معينة ويجب أن لا تصرف إلا بوجب وصفة طبية.

تلخص الأشكال 15-6 و 16-6 و 17-6 الميزات الهامة للعوامل الأدرينية.

الأنواع المفاعلة	الفاعل	نوع المستقبل	النسيج
	↑ الذاتية	β_1	القلب • الجيب والعقدة الأذينية البطنية
مستقبلات كولينية	↑ سرعة النقل الذاتية	β_1	• سبيل النقل
مستقبلات كولينية	↑ التقلصية الذاتية	β_1	• الألياف العضلية
مستقبلات α الأدرينية	توسع وعائي	β_2	الألياف العضلية للمساء
مستقبلات كولينية	توسع قصبي	β_2	العضلات للمساء القصبية
مستقبلات α الأدرينية	↑ حرر الرنين	β_1	الكلى
مستقبلات α الأدرينية	↑ استقلاب السكر خلال الشحوم	β_2	الكبد
مستقبلات α الأدرينية	↑ خلال الشحوم	β_3	النسيج الشحمي
-	↑ قبط البوتاسيوم خلال الجليكوجين	β_2	العضلات الهيكلية
مستقبلات كولينية	توسع شرايين العضلات الهيكلية ارتخاء	β_2	العضلة الهدبية العينية
مستقبلات كولينية	↓ الحركية	β_2	السبيل الهضمي
مستقبلات كولينية	ارتخاء	β_2	المرارة
مستقبلات كولينية	ارتخاء	β_2	العضلة المقلصة للمثانة
أوكسيتوسين	ارتخاء	β_2	الرحم

الشكل 6-16
ملخص لمستقبلات بيتا الأدرينية.

الدواء	نوع المستقبل	الاستعمالات العلاجية
Epinephrine	ألفا 1، ألفا 2 بيتا 1، بيتا 2	الربو الحاد الربو الفئوض الربوية الصدمة التأقية في التخدير الوضعي ليزيد من فعل الجدر الوضعي
Norepinephrine	ألفا 1، ألفا 2	معالجة الصدمة
Isoproterenol	بيتا 1 بيتا 2	ضيق قفسي
Dopamine	Dopaminergic بيتا 1، ألفا 1	معالجة الصدمة معالجة فشل القلب الاحتقاني راجع لضغط الدم
Debutamine		معالجة فشل القلب الاحتقاني
Oxymetazoline	بيتا 1	مضاد احتقان أنفي
Phenylephrine	ألفا 1	مضاد احتقان أنفي راجع لضغط الدم معالجة تسرع القلب فوق البطيني الانتباضي
Methoxamine	ألفا 1	معالجة تسرع القلب فوق البطيني الانتباضي
Clonidine	ألفا 2	معالجة فرط ضغط الدم
Metaproterenol	بيتا 1 + بيتا 2	معالجة تشنج القصبات والربو
Albuterol Pirbuterol Terbutaline	بيتا 2	معالجة تشنج القصبات القصيرة الأمد
Salmeterol, Formoterol	بيتا 2	معالجة تشنج القصبات الطويلة الأمد
Amphetamine	ألفا بيتا CNS	عنه لجملة العصبية للركنيز، يعالج به الأطفال الصابين بملازمة نقص الانتباه والنوم الانتباضي ويستعمل لضبط الشهوة
Ephedrine	ألفا بيتا CNS	معالجة الربو مضاد احتقان أنفي راجع لضغط الدم

الكاتيكولامينات

- ذات بدء فعل سريع
- مدة فعل قصيرة
- لا تعطى فمويّاً
- لا تنفذ الحاجز الدموي الدماغي

أمينات غير كاتيكولية

- ذات فعل طويل
- تعطى فمويّاً

الشكل 17.6

ملخص لاستعمالات للأدوية الأدرينية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب = B يزيد الدوبوتامين من إنتاج القلب بدون زيادة هامة في سرعة القلب وهذا وضع صعب في قصور القلب لا يستعمل الأبيتيفرين في قصور القلب الحاد لأنه يزيد سرعة القلب بشكل كبير يمتلك كل من النورأبينيفرين والفينيل إيفرين خصائص هامة كمنبه β_1 كما يزيد ضغط الدم ويسبب لفتشل القلب. لن يزيد الأبيتوبرول من فلويسية القلب في القلب الفاسر لكونه مقلداً انتقائياً لمستقبل β_2 .

1.6. مريض عمره 68 عاماً حضر لقسم الإسعاف مصاباً بقصور قلب حاد. قررت أن هذا المريض يحتاج لمعالجة دوائية هورية لتحسين وظيفة القلب. أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة؟

- .Albuterol A
- .Dobutamine B
- .Epinephrine C
- .Norepinephrine D
- .Phenylephrine E

الجواب = E يقيض الفينيل إيفرين للقلد الألفا الأعمشية الحاطية الأقية لذلك ينقص ضايقسة الطرق الهوائية. يقيض أيضاً كل من الأبيتيفرين والنورأبينيفرين الحاطيات ولكن فعلها قصير جداً. إن الأندوتوبرول مقلد β_2 وليس له تأثير على الحاطية. يخفف الأثروبين فقط الحاطيات ولكنه لا يزيد حجم الحاطية.

2.6. أي من الأدوية التالية غالباً ما تكون موجودة في علاجات انسداد

لذلك الستايفنس؟

- .Albuterol A
- .Atropine B
- .Epinephrine C
- .Norepinephrine D
- .Phenylephrine E

الجواب = A يبه الأبيتيفرين خارجي المنشأ كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا على نحو متساوي. ما يؤدي لتضييق الأوعية الدموية في أنسجة مثل الجلد وتوسع الأوعية الدموية الأخرى في الأنسجة مثل العضلات الهيكلية. يمتلك الأبيتيفرين تأثيرات إيجابية على التقلص العضلي القلبي وسرعته إن النورأبينيفرين خارجي المنشأ يقيض فقط الأوعية الدموية ويسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً بسبب امتلاكه خصائص منبهة أدرينية ألفا قوية. يمتلك الفينيل إيفرين تأثيرات مشابهة. الأبروبرينول يبه مستقبلات بيتا ولا يسبب تضيق وعائي للأوعية الجذعية.

3.6. أي من الأدوية التالية ينقص جريان الدم الجليدي ويزيد جريان الدم للعضلات الهيكلية وضايقسة وسرعة القلويسية القلبية عند إعطائه وريدياً؟

- .Epinephrine A
- .Isoproterenol B
- .Norepinephrine C
- .Phenylephrine D
- .Terbutaline E

الجواب = D الفينيل إيفرين هو الوحيد في القائمة الذي يوسع الحذقة. لأنه يبه مستقبلات ألفا كل من الأستيل كولين والفيروستمغن يقيض الحذقة. لا تؤثر محصرات بيتا من الليزوتالسين والأبروبرينول على قطر الحذقة.

4.6. تمثل الدائرتين التاليتين قطر الحذقة في عين واحدة قبل وبعد التطبيق الموضعي للدواء X.



أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون الدواء X؟

- .Physostigmine A
- .Acetylcholine B
- .Terbutaline C
- .Phenylephrine D
- .Isoproterenol E

7

المعاكسات الأدرينية Adrenergic Antagonists

1. نظرة عامة

ترتبط المعاكسات الأدرينية (التي تدعى أيضاً مُحَصْرَات أو حَالَات الودي) مع المستقبلات الأدرينية ولكنها لا تسبب التأثيرات داخل الخلية المعادة التي تتوسطها المستقبلات. تؤثر هذه الأدوية إما على نحو عكوس أو غير عكوس بارتباطها بالمستقبل، مما يمنع تفعيله المستقبل بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ. تصنف المعاكسات الأدرينية، على نحو شبيه بالقلدرات، وفقاً إلى ألفتها نحو مستقبلات ألفا وبيتا في الجملة العصبية المحيطة. [لاحظ: المعاكسات التي تحصر مستقبلات الدوبامين هي أكثر أهمية في الجملة العصبية المركزية ولذلك ستذكر في ذلك الفصل (راجع صفحة 150)]. الأدوية المحصرة للمستقبل التي سوف تناقش في هذا الفصل ملخصة في الشكل 1-7.

2. العوامل المحصرة لألفا

تؤثر الأدوية المحصرة لمستقبلات ألفا الأدرينية على ضغط الدم بشكل عميق، ولأن الضغط الودي الطبيعي للأوعية يحدث بجزء كبير منه عبر أفعال مقلدة على المستقبلات ألفا الأدرينية، فإن حصر هذه المستقبلات ينقص من التوتر الودي للأوعية الدموية ويؤدي ذلك إلى تسرع قلبي ناتج عن خفض ضغط الدم. [لاحظ: أن مستقبلات بيتا التي تتضمن مستقبلات β_1 القلبية لا تتأثر بحصر ألفا]. تمتلك العوامل المحصرة لألفا مثل الفينوكسي بنزامين والفينتولامين تطبيقات سريرية محدودة.

A. الفينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine

فينوكسي بنزامين هو دواء غير انتقائي يرتبط بشكل تكافؤي مع كل من مستقبلات ألفا 1 بعد المشبكية وألفا 2 قبل المشبكية (شكل 2-7). هذا الحصار غير قابل للعكس وغير تنافسي، والآلية الوحيدة لدى الجسم للتغلب على هذا الحصار هو بتركيب مستقبلات أدرينية جديدة، الأمر الذي يتطلب يوماً أو أكثر. لذلك تدوم أفعال الفينوكسي بنزامين حوالي 24 ساعة بعد الإعطاء الوحيد. بعد حقن الدواء يتأخر حصر المستقبلات ألفا لبعض ساعات وذلك لأنه يجب أن تخضع الجزيئة للتحويل الحيوي إلى شكل فعال.

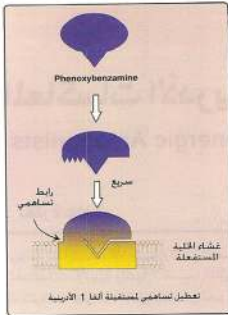
1. أفعاله

a. تأثيرات قلبية وعائية: بحصاره لمستقبلات ألفا يقي الفينوكسي بنزامين من التقيض الوعائي في الأوعية الدموية المحيطة بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ. يبرز نقص المقاومة المحيطة حدوث تسرع قلب انعكاسي. كذلك إن قدرته على حصر مستقبلات α_2 قبل المشبكية المثبطة في القلب تساهم في زيادة



الفنكل 1.7

ملخص عن الأدوية المحصرة المؤثرة على قبط وإطلاق الناقل العصبي



الشكل 2.7

التعطيل التناسعي لمستقبل $\alpha 1$ الأدريني بالفينوكسي بنزامين.

نتاج القلب، (لاحظ: حصر هذه المستقبلات سيؤدي إلى تحرير المزيد من النورأيبينيفرين الذي ينبه مستقبلات بيتا في القلب فيزداد نتاجه.) لذلك لم يقلع الدواء في الحفاظ على ضغط دم منخفض عند مرضى ارتفاع الضغط الدم وتوقف استعماله لهذه الغاية.

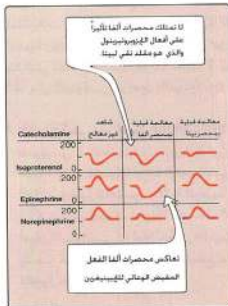
b. **معاكسة الأيبينيفرين:** تعاكس جميع محصرات ألفا الأدرينية الأفعال المقلدة لألفا للأيبينيفرين، فهي توقف مثلاً فعله المقبض للأوعية، ولكنها لا تحصر التوسع الوعائي في الأجرة الوعائية الناتج عن تنبيه β . لذلك ينقص ضغط الدم الجهازي استجابة لإعطاء الأيبينيفرين بوجود الفينوكسي بنزامين (شكل 3-7). [لاحظ: أفعال النورأيبينيفرين لا تعاكس ولكنها تتنافس وذلك لأن فعل النورأيبينيفرين ينقصه التأثير الهام المقلد لبيتا على الأوعية]. لا يمتلك الفينوكسي بنزامين تأثيراً على أفعال الأيزوبروبوتيرينول والذي هو مقلد نقي لبيتا (الشكل 3-7).

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل في معالجة ورم القواتم؛ الورم المفرز للكاتيكولامين من الخلايا المشتقة من لب الكظر. قبل الاستئصال الجراحي للورم، يعالج المريض بالفينوكسي بنزامين لمنع نوب فرط ضغط الدم التي قد تنجم عن حركات المناقلة على النسيج الورمي. يستعمل الدواء أيضاً في التدبير العلاجي المزمن لهذه الأورام وخاصة عندما تكون الخلايا المفرزة للكاتيكولامين منتشرة وغير قابلة للاستئصال الجراحي. يكون الفينوكسي بنزامين أو الفينوتولامين فعالان أحياناً في داء رينو. ويمكن معالجة فرط المنعكسات الذاتية، والتي تؤهب لحدوث السكتة عند مرضى الشلل السفلي، بالفينوكسي بنزامين.

3. **التأثيرات الضائرة:** قد يسبب الفينوكسي بنزامين هبوط ضغط الدم الانتصابي Postural وانسداد الأنف، غثيان وقيء، ويمكنه أن يثبط الذاذف. قد يحرش الدواء أيضاً على تسرع القلب الانعكاسي بتوسط منعكس مستقبلات الضغط، لذلك يمنع استعماله عند المصابين بنقص التروية الإكليلية.

B. الفينوتولامين Phentolamine

خلافاً للفينوكسي بنزامين، ينتج الفينوتولامين حصاراً تنافسياً لمستقبلات $\alpha 1$ و $\alpha 2$. يدوم فعله الدوائي حوالي أربع ساعات بعد الإعطاء الوحيد. ويسبب هبوط ضغط انتصابي ومعاكس الأيبينيفرين، كما يفعل الفينوكسي بنزامين. إن التنبيه القلبي والتسرع القلبي الانعكاسيين الحرضين بالفينوتولامين يتواسطهما منعكس مستقبلات الضغط وحصر مستقبلات $\alpha 2$ للأعصاب الودية القلبية. يحرش هذا الدواء أيضاً حدوث اضطرابات نظم قلبية وألماً خفيفاً ويمنع استعماله عند مرضى نقص التروية الإكليلية. يستعمل الفينوتولامين في المعالجة قصيرة الأمد لورم القواتم. وحالياً نادراً ما يستعمل في معالجة العنانة (حيث يحقن في الجسم الكهفي لإحداث توسع في شرايين القضيبة).



الشكل 3.7

ملخص تأثيرات المحصرات الأدرينية على تغيرات ضغط الدم المحرضة بالإيزوبروتينول والأيبينيفرين والنورأيبينيفرين

C. **برازوسين، تيرازوسين، دوكسازوسين، الفوزوسين، وتامسولوسين**
تعد هذه الأدوية محصرات انتقائية تنافسية لمستقبل ألفا $\alpha 1$. وخلافاً للفينوكسي بنزامين والفينوتولامين فإن الأدوية الثلاث الأولى تعيد في معالجة فرط ضغط الدم. بينما يستطب Alfuzosin و Tamsulosin في معالجة ضخامة البروستاتة الحميدة. يؤدي استقلابها إلى منتجات عاطلة تطرح في البول فيما عدا الدوكسازوسين الذي يظهر في البراز. ويعتبر الدوكسازوسين الأطول فعلاً من بين تلك الأدوية.



هبوط ضغط التنصابي



تسرع للقلب



دوخة



خلل وظيفي جنسي

الشكل 4.7

بعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملحوظة
بالعوامل المحصرة لألفا الأدرينية

1. **التأثيرات القلبية الوعائية**، جميع هذه الأدوية تنقص المقاومة الوعائية المحيطة وتخفض ضغط الدم الشرياني بإحداث ارتخاء العضلات الملساء الشريانية والوريدية. يمتلك Tamsulosin التأثير الأهل على ضغط الدم. وخلافاً للفينوتولاميني بنزامين والفينوتولامين تسبب هذه الأدوية تبدلات قليلة في إنتاج القلب وجريان الدم الكلوي ومعدل الرشح الكببي.

2. **الاستعمالات العلاجية**: الأشخاص المصابون بارتفاع الضغط والذين يعالجون بأحد هذه الأدوية لا يتولد لديهم تحمل لفعله. إلا أن الجرعة الأولى من هذه الأدوية تسبب استجابة متقاومة بهبوط الضغط الذي ينتج عنه الغشي (الإغماء). يسمى هذه الفعل تأثير الجرعة الأولى First Dose Effect. ويمكن التقليل من هذا الفعل بضغط الجرعة الأولى إلى ثلث أو ربع الجرعة الطبيعية، وبإعطاء الدواء وقت النوم. لوحظ ازدياد خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني عند استعمال محصرات α_1 لوحدها في علاج فرط الضغط، تستعمل معاكسات α_1 كبدليل عن الجراحة عند المصابين بضخامة البروستاتة الحميدة المصحوبة بالأعراض، حيث ينقص حصار مستقبلات ألفا من توتر العضلات الملساء في عنق المثانة والبروستاتة ويحسن جريان البول. يعد التامسولوسين المنبسط الأكثر فعالية لمستقبلات α_{1A} المتواجدة في العضلات الملساء للبروستاتة، وهذه الانتقائية تجعل تأثيره على ضغط الدم أصغرياً. لاحظ أن الفيناستيريد Finasteride والدوناستيريد Dutasteride يشيطان 5 α -reductase فيمنعان تحول التستوستيرون إلى ديهيدروستوستيرون. وقد تمت الموافقة على استعمالهما في معالجة ضخامة البروستاتة الحميدة حيث يقللان من حجم البروستاتة (ص 309).

3. **التأثيرات الضائرة**: قد تسبب محصرات α_1 دوارة ونقص الطاقة واحتقاناً أنفياً وصداغاً ونعاساً وهبوط ضغط دم انتصابياً (بدرجة أقل من تلك الملاحظة باستعمال الفينوكسي بنزامين والفينتولامين). يحدث تأثير إضافي في معاكسة فرط ضغط الدم عندما يعطى البرازوسين مع مدر أو محصر بيتا، ولذلك يكون من الضروري إنقاص جرعته. ونتيجة ميله لحبس الصوديوم والسوائل، فإن البرازوسين كثيراً ما يستعمل مع مدر بولي. لا تتأثر الوظيفة الجنسية الذكرية بشكل شديد كما هو الحال مع الفينوكسي بنزامين والفينتولامين. ولكن يحصر مستقبلات ألفا في القنوات الدافقة واضعاف تقلص العضلات الملساء لوحظ حدوث تثبيط الكذف والقذف الرجوع. يلخص الشكل 4-7 بعض التأثيرات الضائرة لاستعمال محصرات ألفا.

D. يوهيمبين Yohimbine

هو محصر انتقائي تنافسي لـ α_2 ويتواجد في لحاء شجرة اليوهيمبي ويستعمل أحياناً كمنبه جنسي. إنه يعمل على مستوى الجملة العصبية المركزية ليزيد من الجريان الودي إلى المحيط. إنه يحصر مستقبلات α_2 مباشرة وقد استعمل لتخفيف التقيض الوعائي المرافق لداء رينو. إلا أنه مضاد استطباق في الحالات العصبية المركزي والقلبية الوعائية لأنه ينه الجهازين العصبي المركزي والقلبي الوعائي.

Esmolol	10 min
Acebutolol	3-4 hr
Pindolol	3-4 hr
Metoprolol	3-4 hr
Propranolol	4-6 hr
Timolol	4-6 hr
Labetalol	4-6 hr
Carvedilol	7-10 hr
Nadolol	14-24 hr

الشكل 5.7

الأعمار النصفية الإطراحية لبعض محصرات بيتا

III. العوامل المحصرة لمستقبلات بيتا الأدرينية

إن جميع محصرات β المتوافرة سريريًا هي عاكسات تناقصية. تعمل محصرات بيتا غير التناقصية على كل من مستقبلات β_1 و β_2 بينما تحصر معاكسات بيتا القلبية الانتقائية مستقبلات β_1 فقط. (لاحظ أنه لا توجد معاكسات β_2 مفيدة سريريًا.) تختلف هذه الأدوية أيضًا في فعاليتها المحاكية للودي داخلية المنشأ، وفي تأثيرات العصبية المركزية وحرارتها الدوائية (الشكل 5-7). تخفض جميع محصرات بيتا ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم، ولا تحرض على هبوط ضغط الدم الانقباضي. بسبب المحافظة على وظيفة مستقبلات ألفا. لذلك يكون ضبط الودي الطبيعي للأوعية مضافًا. تعتبر محصرات بيتا فعالة أيضًا في معالجة الخناق، واضطراب نظم القلب، واحتشاء العضلة القلبية، وقصور القلب الاحتقاني، والزرق بالإضافة للوقاية من صداع الشقيقة. [لاحظ: جميع أسماء محصرات بيتا تنتهي ب -olol - ما عدا Carvedilol, Labetalol].

A. البروبرانولول Propranolol: معاكس بيتا غير الانتقائي

يعد البروبرانولول نموذجًا للمعاكسات الأدرينية حيث يحصر بيتا β_1 و β_2 . وتتوافر مستحضرات ذات إطلاق مستمر تعطى بجرعة واحدة يوميًا.

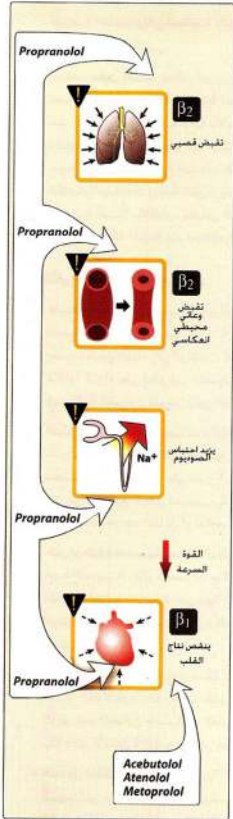
1. أفعاله

a. القلبية الوعائية: ينقص البروبرانولول إنتاج القلب، ويملك تأثيراً سلبياً على انقباض العضلي Inotropic والمقايعة Chronotropic (شكل 6-7). يثبط مباشرة كلاً من النشاط الجيبي الأذيني والأذيني البطيني. يؤدي ببطء القلب الناتج إلى تحديد الجرعة الدوائية. ينقص إنتاج القلب والعمل واستهلاك الأكسجين بحصار مستقبلات β_1 ; هذه التأثيرات مفيدة في معالجة الخناق (ص 289). تعتبر محصرات بيتا فعالة في تثبيط اضطراب النظم القلبي فوق البطيني، ولكنها غير فعالة عموماً في اضطرابات النظم البطينية (عدا تلك المحرزة بالتمرين).

b. التقبض الوعائي المحيطي: يمنع حصار مستقبلات بيتا توسع الأوعية بتوسط β_2 (الشكل 6-7). يؤدي تناقص إنتاج القلب إلى هبوط ضغط الدم الذي يحرض على حدوث قبض وعائي محيطي انعكاسي يؤدي إلى إنقاص جريان الدم المحيطي. إجمالاً، لمة تناقص تدريجي بكل من ضغط الدم الانقباضي والانساطي عند المصابين بفرط ضغط الدم. لا يحدث هبوط ضغط دم وضعي، بسبب عدم تأثير مستقبلات α_1 الأدرينية التي تضبط المقاومة.

c. التقبض القصبي: يسبب حصار β_2 في الرئتين في المرضى المستمدين تقبضاً في العضلات المساء القصبية (الشكل 6-7) ويؤدي ذلك إلى أزمات تنفسية عند مرضى الداء الرئوي المسد المزمن ومرض الربو. لذلك يمنع عند المصابين بالربو استعمال محصرات بيتا وخاصة غير الانتقائية منها.

d. زيادة احتباس الصوديوم: بسبب نقص ضغط الدم تناقصاً في الإزواء الكلوي، ينتج عنه ازدياد في احتباس Na^+ وزيادة حجم الدم (الشكل 6-7). في بعض الحالات تميل هذه الاستجابة المعاكسة إلى رفع ضغط الدم. عند هؤلاء المرضى غالباً ما تشارك محصرات بيتا مع مدر بولي لمنع احتباس الصوديوم. يؤدي تثبيط مستقبلات بيتا أيضاً إلى منع إنتاج الرينين مما يساهم في احتباس الصوديوم.



الشكل 6.7

أفعال البروبرانولول ومحصرات بيتا الأخرى.

e. اضطراب استقلاب الجلوكوز؛ يؤدي حصار بيتا إلى نقص تحلل الغليكوجين ونقص إفراز الجلوكاغون. لذلك عند إعطاء البروبرانولول لمرضى السكري من النمط الأول (المعتمد على الأنسولين) تجب مراقبة جلوكوز الدم، وذلك بسبب نقص سكر الدم المفرط الذي قد يحدث بعد حقن الأنسولين. توهن محصرات بيتا أيضاً الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية لنقص سكر الدم.

f. حصر فعل الأيزوبروتيرينول؛ تمتلك جميع محصرات بيتا بما فيها البروبرانولول القدرة على حصر أفعال isoproterenol على الجملة القلبية الوعائية. لذلك بوجود محصر بيتا، فإن الأيزوبروتيرينول لا يسبب تناقصاً نموذجياً في متوسط الضغط الشرياني والضغط الانبساطي أو في التثبيط القلبي النموذجي (الشكل 3-7). [لاحظ، بوجود محصر بيتا فإن الإيبينفرين لا يخفض ضغط الدم الانبساطي ولا ينبه القلب، ولكن فعله المتبقي الوعائي (بتوسط مستقبلات ألفا) يبقى دون الاختلال. يتوسط أفعال التورابيبينفرين على الجملة القلبية الوعائية بشكل رئيسي مستقبلات ألفا ولذلك تكون غير متأثرة].

2. التأثيرات العلاجية للبروبرانول

a. فرط ضغط الدم؛ يخفض البروبرانول ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم وذلك بعدة آليات مختلفة، أهمها إنقاص إنتاج القلب، إضافة إلى تثبيط تحرر الرينين من الكلية وانخفاض التثبيط الودي من الجملة العصبية المركزية.

b. الزرق؛ تعد محصرات بيتا وخاصة Timolol مطبق موضعياً فعالة في إنقاص ضغط باطن العين عند المصابين بالزرق، من خلال إنقاص إفراز الخلط المائي للعين من الجسم الهدبي. يداوم العديد من المرضى المصابين بالزرق على هذه الأدوية لسنوات، ولا تتأثر الرؤية القريبة لديهم ولا يتبدل حجم الحدقة كما يحدث بالأدوية الكولينية. ولكن لا يزال البيلوكاربين Pilocarpine يعتبر الدواء المختار في هجمة الزرق الحادة. تستعمل محصرات بيتا فقط في المعالجة المزمنة لهذه المرض.

c. الشقيقة؛ يُعد البروبرانول فعالاً في إنقاص نوب الشقيقة (ص 523). لمحصرات بيتا قيمة في معالجة الشقيقة المزمنة حيث ينقص الدواء من وقوع النوب، ومن شدتها. قد تكون الآلية معتمدة على حصار التوسع الوعائي المحرض بالكاتيكولامين في الأوعية الدماغية. [لاحظ: المعالجة المعتادة في النوبة هي السوماتريبتان Sumatriptan أو أدوية أخرى].

d. فرط الدرقية؛ يُعد البروبرانولول ومحصرات بيتا الأخرى فعالة في تخفيف التثبيط الودي المنتشر الذي يحدث عند المصابين بفرط الدرقية. وفي فرط الدرقية الحاد (العاصفة الدرقية) تعد محصرات بيتا متقدمة للحياة لأنها تحمي ضد اضطرابات النظم الوخيمة.

e. الذبحة الصدرية؛ ينقص البروبرانولول من حاجة العضلة القلبية للأكسجين ولذلك يعتبر فعالاً في إنقاص الألم الصدري على الجهد الشائع في الخناق. لذلك يفيد البروبرانولول في التدبير العلاجي المزمن للذبحة المستقرة ولكنه لا يفيد في المعالجة الحادة. يزداد التحمل للتمرين المعتدل، ويقاس ذلك بتحسّن مخطط

كهربية القلب. ولكن المعالجة بالبروبرانولول لا تسمح بالتمارين الفيزيائية الشديدة كما في التنس.

4. احتشاء عضل القلب: يمتلك البروبرانولول ومُحصرات بيتا الأخرى تأثيراً هامياً لعضلة القلب. وهكذا، تتم حماية المرضى الذين أُصيبوا باحتشاء قلبي سابق ضد الإصابة بنوب قلبية ثانية بالاستعمال الوقائي لمُحصرات بيتا. إضافة إلى ذلك يؤدي إعطاء مُحصر بيتا مباشرة بعد احتشاء عضل القلب إلى إنقاص حجم الاحتشاء ويسرع الشفاء. قد تكون آلية هذه التأثيرات بحصار أفعال الكاتيكولامينات الدورانية التي تزيد من متطلبات الأوكسيجين في العضلة القلبية المصابة أصلاً بالإقفار. ينقص البروبرانولول أيضاً من حدوث اضطرابات النظم المفاجئة المميتة بعد احتشاء القلب.

3. التأثيرات الضائرة للبروبرانولول

a. تقبض القصبات، يسبب البروبرانولول تأثيراً جانبياً خطيراً جداً عند إعطائه للمصابين بالربو (الشكل 7-7). إن التقبض الأني للعضلات المساء القصبية يمنع دخول الهواء إلى الرئتين. لقد حدثت الوفاة اختناقاً عند عرضى الربو تناولوا الدواء على نحو غير مقصود. لذلك يجب عدم استعمال البروبرانولول في معالجة المصابين بمرض رئوي انسدادى مزمن.

b. اضطراب النظم القلبي: يجب عدم إيقاف مُحصرات بيتا بسرعة لأنه يحرص على حدوث اضطراب نظم قلبي قد يكون شديداً. وقيل إيقافها، يجب إنقاص جرعة محصرات بيتا تدريجياً على مدى أسبوع واحد. تؤدي المعالجة المديدة بعاكس بيتا إلى التنظيم الأعلى لمستقبل بيتا. أما عند إيقاف المعالجة، فقد تسبب زيادة المستقبلات حدوث الخناق أو تقاوم فرط ضغط الدم.

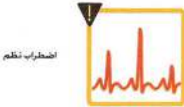
c. خلل الوظيفة الجنسية، بما أن الوظيفة الجنسية تحدث عند الذكر عبر تفعيل أنفا الأدرينية، فإن محصرات بيتا لا تؤثر على الدفق الطبيعي أو على وظيفة المصرة المثانية الداخلية، من جهة أخرى، يشتكي بعض الرجال من ضعف في الوظيفة الجنسية، والسبب في ذلك غير واضح وقد يكون مستقلاً عن حصار مستقبل بيتا.

d. اضطراب الاستقلاب: يؤدي حصار بيتا إلى تناقص تحليل الغليكوجين وتناقص إفراز الجلوكاغون. وقد يحدث نقص سكر الدم الصيامي. [لاحظ: في معالجة الربو عند المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين يفضل إعطاء محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية (انظر معاكسات β_1 الانتقائية)].

e. التداخل (التأثر) الدوائي، إن الأدوية التي تتداخل في استقلاب البروبرانولول مثل السيميتيدين والفلوكسيتين والباروكسيتين قد تقوي من تأثيراته الخافضة لضغط الدم. وبالمقابل فإن الأدوية التي تنبه استقلابه مثل الباربيتيورات والفينيتوين والريفامبين تخفف من تأثيراته.

B. تيمولول ونادولول: معاكسات بيتا غير انتقائية

يحصر كل من التيمولول والنادولول أيضاً مستقبلات β_1 و β_2 الأدرينية، وهما أكثر



اضطراب نظم



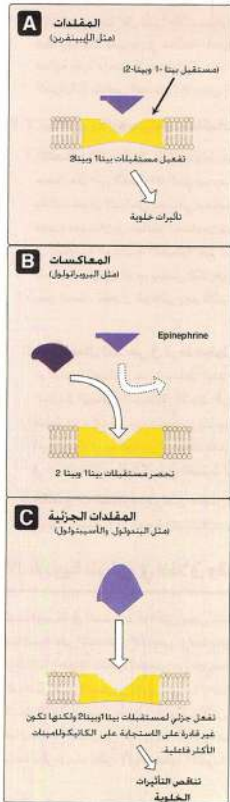
تقبض لمصبي



خلل الوظيفة الجنسية

الشكل 7.7

التأثيرات الضائرة الشائعة للملاحظة عند الأشخاص المعالجين بالبروبرانولول



الشكل 6.7

مقارنة المقلدات والمعاكسات والمقلدات الجزئية لمستقبلات بيتا الأدرينية

فاعلية من البروبرانولول. يمتلك النادولول فترة تأثير طويلة جداً (الشكل 6-7). ينقص التيمولول إنتاج الخلط المائي في العين، ويستعمل موضعياً في معالجة الزرق المزمن مفتوح الزاوية، وأحياناً في المعالجة الجهازية لفرط ضغط الدم.

C. أسيبوتولول، اتينولول، ميتوبرولول، إزمولول؛ معاكسات β_1 انتقائية

طورت هذه الأدوية التي تحصر مستقبلات β_1 الأدرينية من أجل التخلص من التأثير المقيض القلبي غير المرغوب (تأثير بيتا 2) للبروبرانولول المشاهد عند مرضى الربو. إن محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية مثل Metoprolol, Atenolol, Acebutolol تعاكس مستقبلات β_1 بجرعات أقل من 50-100 ضعف من تلك المطلوبة لحصار بيتا 2 (β_2). لذلك فإن الانتقائية القلبية تكون أكثر وضوحاً بالجرعات المنخفضة وتفقد بالجرعات العالية. [لاحظ: أن Acebutolol يمتلك بعض الفعالية المقلدة داخلية المنشأ].

1. الأفعال: تخفض هذه الأدوية ضغط الدم عند المسابن بفرط ضغط الدم وتزيد تحمل الجهد عند مرضى الذبحة (الشكل 6-7). يمتلك الإزمولول عمراً قصيراً (الشكل 6-7) بسبب استقلاب رابطة إستر، ويعطى فقط بالوريد عند الحاجة في الجراحة أو الإجراءات التشخيصية (مثلاً تنظير المثانة). وخلافاً للبروبرانولول فإن المحصرات ذات الانتقائية القلبية تكون ذات تأثير قليل نسبياً على الوظيفة الرئوية والمقاومة المحيطة واستقلاب السكاكر. يجب مراقبة مرضى الربو المعالجين بمثل هذه العوامل بعناية للتأكد من عدم تأثير الفعالية التنفسية.

2. الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم: تعتبر محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية مفيدة عند مرضى ارتفاع الضغط المترافق مع ضعف الوظيفة الرئوية. وبما أن هذه الأدوية أقل تأثيراً على مستقبلات β_2 الوعائية المحيطة لذلك تكون برودة الأطراف (التأثير الجانبي الشائع بالمعالجة بمحصر بيتا) أقل تواتراً. تفيد محصرات بيتا الانتقائية القلبية في حالات ارتفاع الضغط عند السكريين المعالجين بالأنسولين أو العوامل الخافضة لسكر الدم الفموية.

D. بيندولول وأسيبوتولول: المعاكسات ذات الفعالية المقلدة الجزئية

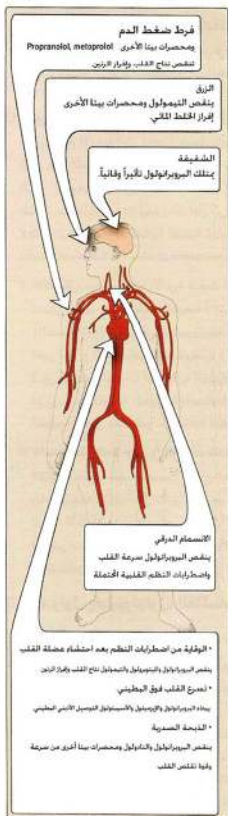
1. الأفعال

a. القلبية الوعائية: لا يعتبر البيندولول والأسيبوتولول معاكسات نظيان. إذ يمتلكان القدرة على تثبيبه مستقبلات β_1 و β_2 على نحو ضعيف (الشكل 8-7). ويقال أنهما يمتلكان فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ. تثبي المقلدات الجزئية هذه مستقبلات بيتا التي ترتبط بها، وكذلك فهي تثبط التنبيه بواسطة الكاتيكولامين داخلي المنشأ الأكثر فاعلية (الأيبينفرين والنورإبينفرين). وتكون نتيجة هذه الأفعال المعاكسة تالاشياً أكبر في التأثير على سرعة القلب ونتاجه بالمقارنة مع محصرات بيتا التي لا تملك فعالية محاكية للودي.

b. نقص التأثيرات الاستقلابية: المحصرات ذات الفعالية المحاكية للودي تقلل من اضطرابات استقلاب الشحوم والكربوهيدرات التي تشاهد مع باقي محصرات بيتا.

2. الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم: تعد محصرات بيتا ذات الفعالية

المحاكية للودي ISA فعالة عند المسابن بفرط ضغط الدم مع بدء قلبي معتدل، لأن نقصان سرعة القلب أقل وضوحاً مع هذه الأدوية. وكذلك يكون استقلاب



الشكل 9.7

بعض التطبيقات السريرية لمحصرات بيتا

الكروميدرات أقل تأثيراً بالأسيوتولول والبيندولول بالمقارنة مع البرويرانولول مما يجعلهما مفيدتين في معالجة المصابين بالسكري. (لاحظ: محصرات بيتا بدون فعالية ودية داخلية لا تستعمل كمضادات لاضطراب النظم نظراً لفعاليتها المقيدة الجزئية.) يلخص الجدول 9-7 بعض استطباقات محصرات بيتا.

E. لا بيتالول وكارفيدولول: معاكسات لمستقبقات α و β الأدرينية

1. الأفعال: اللابيتالول والكافيدولول هما محصران عكوسان لمستقبقات بيتا مع حصار مترامن لأفعال $\alpha 1$ الذي يسبب توسعاً وعائياً، لذلك يتقصان ضغط الدم. يختلف هذان الدواءان مع باقي محصرات بيتا التي تسبب تقبضاً وعائياً، ولذلك فهما مفيدان في معالجة المصابين بفرط ضغط الدم الذين تكون لديهم الزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية غير مرغوب بها. كما أنهما لا يؤثران على شحوم المصل أو غلوكوز الدم. يتنص الكارفيدولول أيضاً من تعرض الشحوم للييروكسيداز ومن تسك الجدار الوعائي وهو تأثير مفيد في قصور القلب.

2. الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم: يفيد اللابيتالول في معالجة المسنين أو السود المصابين بفرط ضغط الدم الذي يكون من غير المرغوب لديهم ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية. [لاحظ: أن مرضى فرط ضغط الدم السود لا يضبط ضغط الدم لديهم جيداً بمحصرات بيتا]. قد يستعمل اللابيتالول كعلاج بديل عن الميتيل دوبا في معالجة فرط ضغط الدم المحرض بالحمل. يستعمل اللابيتالول أيضاً في المعالجة الإسعافية لارتفاع الضغط لأنه يخفض ضغط الدم بسرعة (ص 277).

3. التأثيرات الضائرة: يتوافق حصار $\alpha 1$ مع هبوط الضغط الانتصابي والدوخة. يلخص الشكل 10-7 نوعية المستقبقات واستعمالات معاكسات بيتا الأدرينية.

IV. الأدوية المؤثرة في إطلاق وقبض الناقل العصبي

كما لوحظ في الصفحة 119 فإن بعض المقدمات مثل الأميثامين والنيرامين لا تقفل مباشرة على المستقبل الأدريني، وإنما يكون فعلها غير مباشر على العصبون الأدريني بإحداثها إطلاقاً للناقل العصبي من حويصلات الخزن. وعلى نحو مماثل، تقفل بعض العوامل على العصبون الأدريني إما بالتدخل في إطلاق الناقل العصبي أو تؤثر على قبض الناقل العصبي من قبل العصب الأدريني. إلا أنه وبعد ابتكار عوامل أحدث وأكثر فعالية مع التقليل من التأثيرات الجانبية فإن هذه الأدوية نادراً ما تستعمل علاجياً، وإنما ذكرت هنا نظراً لآليات فعلها المتفردة وهيئتها التاريخية.

A. الريزربين Reserpine

هو قلواني نباتي يحصر النقل المعتمد على Mg^{2+} ATP للأمينات الجينية العبوية والنورأيبينفرين والدوبامين والسيروتونين من الهيولى إلى حويصلات الخزن في الأعصاب الأدرينية في جميع أنسجة الجسم، مما يسبب تضويب مستويات النورأيبينفرين في العصبون الأدريني. تضعف الوظيفة الودية عموماً بسبب نقص إطلاق النورأيبينفرين. يمتلك الدواء بدء فعل بطيء ومدة فعل طويلة، وتستمر

تأثيراته لعدة أيام بعد إيقاف الاستعمال.

B. الغوانيثيديين Guanethidine

يعمل الغوانيثيديين على حصر إطلاق النورإيبينفرين المخزن ويزيحه من حويصلات الخزن (فيسبب زيادة عابرة في ضغط الدم). يؤدي ذلك إلى نضوب تدريجي للنورإيبينفرين من النهايات العصبية ما عدا تلك الموجودة في الجملة العصبية المركزية. يسبب الغوانيثيديين على نحو شائع هبوط ضغط انتصابي ويؤثر على الوظيفة الجنسية عند الذكر. إن فرط الحساسية للنورإيبينفرين التاجمة عن نضوب الأمين قد ينتج عنه توب ارتفاع الضغط عند المصابين بورم القواتم.

C. الكوكايين Cocaine

على الرغم من أنه يثبط قبط النورإيبينفرين فإنه مقلد ودي. انظر المناقشة ص

.78

الدواء	نوع المستقبل	الاستعمالات
<i>Propranolol</i>	بيتا 1 أو بيتا 2	فرط ضغط الدم الزرق الشقيقة فرط نشاط الدرق الذبحة الصدرية احتشاء عضلة القلب
<i>Nadolol</i> <i>Acebutolol</i>	بيتا 1 أو بيتا 2	الزرق فرط ضغط الدم
<i>Esmolol</i> <i>Esmolo</i> <i>Metoprolol</i> <i>Pindolol</i>	بيتا 1	فرط ضغط الدم
<i>Carvedilol</i> <i>Labetalol</i>	ألفا 1، بيتا 1 وبيتا 2	فرط ضغط الدم فشل القلب الاحتقاني

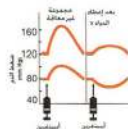
الشكل 10.7

مفحص المعاكسات الأدرينية بيتا
(أ بعد البنزولول والأسبينولول مقلدان جزئيان)

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.7 يظهر هذا المخطط التبدلات في ضغط الدم الناجمة عن إعطاء الأبينيفرين ووريدياً شيل وبعد الدواء x غير المعروف.



أي من الأدوية يمكن أن يكون الدواء Sx

- A. Atropine
- B. Phenylephrine
- C. Physostigmine
- D. Prazosin
- E. Propranolol

2.7 مريض عمره 38 عاماً بدأ مؤخراً بمعالجة أحادية الدواء من أجل ارتفاع ضغطه خفيف. اشتكى بزيارته الحديثة إلى العيادة من تعب وعدم قدرة على إتمام لعب ثلاث جولات من التنس. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يكون قد تناولها لمعالجة فرط ضغط الدم؟

- A. Albuterol
- B. Atenolol
- C. Ephedrine
- D. Phentolamine
- E. Prazosin

3.7 مريض مصاب بالرئوي عمره ستون عاماً، أتى للعيادة للفحص ولشكاياته من صعوبة في البدء بالتبول، بين الفحص الفيزيائي بأن ضغط دمه 100/160 مهلي متر زئبقي مع ضخامة خفيفة في البروستات. أي من الأدوية التالية سوف تفيد في معالجة هاتين العائلتين؟

- A. Doxazosin
- B. Labetalol
- C. Phentolamine
- D. Propranolol
- E. Isoproterenol

الجواب الصحيح = D. جرعة الأبينيفرين ترفع من ضغط الدم الانقباضي والانسساطي ولكن لأن الأبينيفرين يوسع بعض الأوعية الوعائية ويغضب الأخرى فإنه الزيادة في الضغط الانسساطي ليست كبيرة هناك زيادة كبيرة في ضغط النض يمنع محصر ألفا مثل البرازوسين التأثيرات المفيدة المحطبة للأبينيفرين دون أن يعاكس تنبيه β_2 الموسع للأوعية فينتج عن ذلك انخفاض ملحوظ في الضغط الانسساطي مع ازدياد طفيف في الضغط الانقباضي نتيجة ازدياد نواج القلب. تعرف هذه الظاهرة بعاكسة الأبينيفرين وتميز تأثير محصرات ألفا على التأثيرات الغلبية للأبينيفرين لا لتلك الأدوية الأخرى فعالية محصورة ألفا ولذلك لا تستطيع إنتاج هذا التداخل.

الجواب الصحيح = B - الأنيوتول هو معاكس β_1 وفعال في خفض ضغط الدم عند مريض ارتفاع الضغط تتضمن تأثيراته الجانبية التعب وعدم تحمل الجهد. Albuterol والإغدرين ليسا من أدوية خفض ضغط الدم. إن الفينوتولامين والبرازوسين هما من الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم ولكن التأثيرات الجانبية لمعاكسات ألفا لا تتضمن هذه الأعراض.

الجواب الصحيح = A - الدوكسازوسين هو محصر α_1 تنافسي بخفض ضغط الدم إضافة لإحصاره مستقبل ألفا في العضلات الملساء لعنق المثانة والبروستاتة فيحسن من جريان البول. يعتبر اللابيتالول والبروبرانولول فعالان في معالجة فرط ضغط الدم ولكن يمنع استعمالها عند مريض الربو. وإن بحسبنا جريان البول يمتلك الفينوتولامين العديد من التأثيرات الضارة التي تمنع من استعماله كخافض ضغط الأبروبرانولول مفيد بيتا 2 ولا يستخدم كخافض لضغط الدم ولا يؤثر على وظيفة التنول.

8

معالجة الأدوية التنكسية العصبية

1. نظرة عامة

تقوم معظم الأدوية التي تؤثر على الجملة العصبية المركزية بفعالها عبر تغيير بعض الخطوات في عملية النقل العصبي. قد تعمل الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية المركزية في الطريق قبل المشبك عن طريق التأثير على إنتاج أو اختزان أو تحرير أو إنهاء الفعل النواقل العصبية. العوامل الأخرى قد قد تقلل أو تحصر المستقبلات ما بعد المشبك، يعرض هذا الفصل ملخصاً عن الجملة العصبية المركزية مع التركيز على النواقل العصبية التي تتدخل في أفعال أدوية الجملة العصبية المركزية المفيدة سريرياً. تفيد هذه المفاهيم في فهم إمرضية ومعالجة داء باركنسون وداء ألزهايمر وهما المرضان من أمراض التنكس العصبي اللذان يستجيبان للمعالجة الدوائية (الشكل 1-8).

II النواقل العصبية في الحالة العصبية التنكسية

الوظيفة الرئيسية للعصبونات في الجملة العصبية المركزية هي مشابهة في عدة مجالات لتلك للجهاز العصبي الذاتي المذكورة في الفصل 9: مثلاً، يستخدم نقل المعلومات في الجملة العصبية المركزية وفي المحيط تحرير النواقل العصبية التي تنتشر عبر المسافة المشبكية لترتبط مع مستقبلات خاصة في العصبون ما بعد المشبك. وفي كلا الجهازين، يثير التعرف على النواقل العصبية من قبل غشاء المستقبل في العصبون ما بعد المشبك حدوث تغيرات داخل خلوية. ولكن توجد العديد من الاختلافات الرئيسية بين العصبونات في الجهاز العصبي المحيطي والمستقل وبين عصبونات الجملة العصبية المركزية. إن دارات الجملة العصبية المركزية هي أكثر تعقيداً من تلك التي في الجهاز العصبي المستقل وعدد مشاربك الجملة العصبية المركزية هو أكبر بكثير. وخلافاً للجهاز العصبي المحيطي المستقل، تحوي الجملة العصبية المركزية شبكة قوية من العصبونات المثبطة والتي تقوم بفعالها باستمرار في تنظيم معدل النقل العصبي. بالإضافة لذلك تتواصل الجملة العصبية المركزية باستخدام أكثر من عشر (وربما خمسين) نواقل عصبية مختلفة. بالمقابل يستخدم الجهاز العصبي المستقل فقط اثنين من النواقل العصبية البدائية: الأسيتيل كولين والنورإبينفرين. الشكل 2-8 يصف بعض أهم النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية.

الأدوية المضادة لداء باركنسون

- Amantadine
- Apomorphine
- Benzotropine
- Biperiden
- Bromocriptine
- Carbidopa
- Entacapone
- Levodopa
- Pramipexote
- Rasagiline
- Ropinirole
- Rotigotine
- Selegiline (Deprenyl)
- Tolcapone
- Trihexyphenidyl

الأدوية المضادة لداء الزهايمر

- Donepezil
- Galantamine
- Memantine
- Rivastigmine
- Tacrine

الشكل 1.8

ملخص للعوامل المستعملة في معالجة داء باركنسون وداء ألزهايمر.

التأثيرات خلف إبعاد المشبكية	النواقل العصبية
<p>استثنائي: يشارك في التيفظ الذاكرة قصيرة الأمد، والتعلم والحركة</p> <p>استثنائي: يكتنف التيفظ، وتنظيم المزاج والقلب والأوعية.</p> <p>استثنائي: يكتنف النواقل ومراكز النوب والتحكم بالحركة</p> <p>استثنائي: سلوك البلطعام ضبط حرارة الجسم، تعديل السبل الحسبة، بما فيها مستقبلة الألم</p> <p>تنظيم المزاج والنواقل والنوم واليقظة.</p>	<p>Acetylcholine</p> <p>أمينات بيولوجية العضلات</p> <p>Norepinephrine Dopamine Serotonin</p>
<p>تنشط: يزيد دخول شوارد الكلور إلى العصونات بعد المشبكية مسبباً فرط استقطاب.</p> <p>بتواسط على نحو رئيسي كواهن بعد مشبكية تثبيطية.</p> <p>تنشط: يزيد دخول شوارد الكلور إلى العصونات بعد المشبكية مسبباً فرط استقطاب.</p> <p>استثنائي: بتواسط دخول Na^+ استثنائي إلى العصون بعد المشبكي.</p>	<p>GABA</p> <p>أحماض أمينية</p> <p>Glycine Glutamate</p>
<p>استثنائي: بتواسط مستقبلة الألم (ضمن الحبل الشوكي).</p> <p>منشط عموماً، بتواسط التسكين بالإضافة للتأثيرات للجهازية العصبية المركبة الأخرى.</p>	<p>البيليدات العصبونية</p> <p>Substance P Met-enkephalin</p>

الشكل 2.8

يلخص بعض أفعال النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية

III. الكومات المشبكية

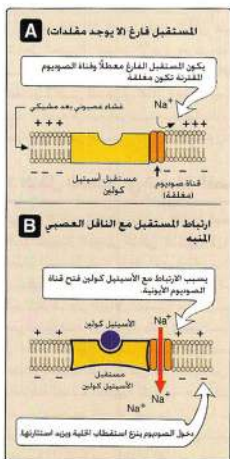
في الجملة العصبية المركزية ترتبط المستقبلات في معظم المشابك بأقنية شاردية. وهكذا فإن ارتباط النواقل العصبية بمستقبلات الغشاء ما بعد المشبك يؤدي إلى فتح سريع ولكنه عابر للقنوات الشاردية. تسمح الأقنية المفتوحة لشوارد خاصة بالعبور داخل أو خارج الغشاء الخلوي تبعاً لمدروجات تراكيزها. هذه التغيرات الناتجة في البنية الشاردية عبر غشاء العصون تبدل الكومن بعد المشبكي مسببة نزع استقطاب أو فرط استقطاب الغشاء ما بعد المشبك، اعتماداً على شوارد محددة تتحرك وتبعاً لاتجاه حركتها.

A. الطرق المثبهة

يمكن أن تصنف النواقل العصبية كمنبهة أو مثبطة اعتماداً على طبيعة الفعل الذي تنتجه. يسبب تتييه العصونات المثبهة حركة للشوارد والتي تؤدي إلى زوال استقطاب الغشاء ما بعد المشبك. تولد كومات الفعل ما بعد المشبكية المثبهة عن طريق الآتي: (1) يسبب تتييه العصونات المثبهة إطلاق جزيئات النواقل العصبي مثل النورإيبينفرين أو الأسيتيل كولين والتي ترتبط بمستقبلات على الغشاء الخلوي ما بعد المشبك، وهذا يسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد الصوديوم. (2) يسبب تدفق شوارد الصوديوم إلى الداخل زوال استقطاب ضعيف أو كومن ما بعد مشبكي منبه والذي سينقل الكومن بعد المشبك إلى عتبة المطلقة. (3) إذا ازداد عدد العصونات المثبطة مستطلق المزيد من النواقل العصبية المثبهة. يسبب ذلك زوال استقطاب الخلية ما بعد المشبك ليتجاوز العتبة. وهكذا تتولد كومات فعل حسب مبدأ كل-شيء-أو-لا شيء all-or-none.

B. الطرق المثبطة

يسبب تتييه العصونات المثبطة تحرك الشوارد مسببة فرط استقطاب الغشاء ما بعد المشبك، تولد هذه الكومات ما بعد المشبكية المثبطة عن طريق الآتي: (1) تتييه العصونات المثبطة يطلق جزيئات النواقل العصبية مثل غاما أمينو بوتيريك أسيد GABA أو الغليسرين والتي ترتبط بمستقبلات في غشاء الخلية ما بعد المشبك. وهذا يسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد محددة مثل شوارد الكلور واليوتاسيوم.



الشكل 3.8

ارتباط الناقل العصبي المثبه (الأسيتيل كولين) يسبب زوال استقطاب العصون.



الشكل 4.8

الارتباط مع الناقل العصبي المنشط حمض الغابا أمينوبوتيريك (GABA) يسبب فرط استقطاب العصبون.

2) يسبب تدفق أيونات الكلور إلى الداخل وإسوارد البوتاسيوم إلى الخارج فرط استقطاب ضعيفا أو كموناً بعد مشيكي منبطاً والذي يبعد الكون ما بعد المشيكي عن بلوغ العتبة وهذا ينقص يمنع توليد كمونات الفعل. (انظر الشكل 4-8 كمثال عن السبيل المنبط).

C. التأثيرات المختلطة للكمونين ما بعد المشيكيين المنبه والمثبط

تتلقى معظم عصبونات الجملة العصبية المركزية واردا من الكون ما بعد المشيكي المنبه والمثبط وهكذا فإن نماذج مختلفة عديدة من النواقل العصبية قد تعمل على نفس العصبون، ولكن كلاً منها يرتبط بمستقبله الخاص. يتجم الفعل النهائي عن مجموع الأفعال الفردية للنواقل العصبية المتنوعة على العصبون. النواقل العصبية ليست موزعة في كل مكان من الجملة العصبية المركزية وإنما تتوضع في عناقيد محددة من العصبونات التي تتشابك مع محاورها مع مناطق خاصة في الدماغ، وهكذا تبدو معظم السبل العصبية وكأنها مشفرة كيميائياً وهذه فرصة كبيرة للتطبيق الانتقائي لسبل عصبية محددة.

IV. الأدوية التنكسية العصبية

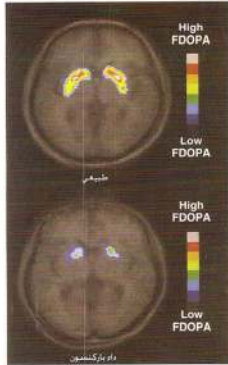
تتضمن الأدوية التنكسية العصبية في الجملة العصبية المركزية: داء ألزهايمر، داء باركنسون، داء هنتوتون والتصلب الجانبي الضموري. تتميز هذه الأمراض المخربة بضياع مترق لعصبونات محددة في مناطق منفصلة في الدماغ وينجم عنها اضطرابات مميزة في الحركة أو الفهم أو كلاهما. مثلاً، يتميز داء ألزهايمر بضياع في العصبونات الكولينية في نواة Maynet القاعدية، بينما يترافق داء باركنسون بضياع في العصبونات الدوبامينجية في المادة السوداء. المرض الأكثر انتشاراً من بين هذه الأمراض هو داء ألزهايمر والذي يصيب 4 ملايين شخص في عام 2000، ويتوقع أن يزداد عدد حالات الإصابة بازدياد نسبة الأشخاص المتقدمين بالسن في التعداد السكاني.

V. لحة عن داء باركنسون

هو داء عصبي مترق للحركة العظمية تتميز برجفانات وصلاية عضلية أو صل، بطء الحركة (بطء ابتداء وتنفيذ الحركات الإرادية)، واضطرابات في الوضعية والمشية. معظم الحالات تصيب الأشخاص فوق عمر 65 سنة حيث تكون نسبة الحدوث بينهم إصابة واحدة لكل 100 شخص.

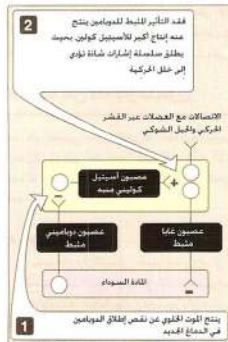
A. الأمراض

سبب داء باركنسون غير معروف في معظم الحالات. يرتبط حدوثه بتخرب العصبونات الدوبامينية في المادة السوداء الذي يؤدي إلى تناقص أفعال الدوبامين في الجسم المخطط، وهما جزءاً من من متظومة العقدة القاعدية في الدماغ التي تشارك في السيطرة الحركية. يستدل على فقدان عصبونات الدوبامين بتلاشي قبط طلائع الدوبامين في تلك المنطقة ويظهر ذلك باستخدام الرسم الطبقي بالإصدار البوزيتروني ومشابهه الدوبامين فلورودوبا (الشكل 5-8). لا تلعب العوامل الوراثية دوراً مسيطراً في إمراضة داء باركنسون بالرغم من أنها قد تؤثر بعض الشيء على قابلية الأشخاص للإصابة.



الشكل 5.8

يظهر التصوير الموزونوني للدماغ اختلاف مستويات فلورودوبا بين المصابين وغير المصابين بداء باركنسون.



الشكل 6.8

دور المادة السوداء في داء باركنسون.
DA = دوبامين.
GABA = حمض الغابا أمينوبوتيريك.

1. **المادة السوداء:** هي جزء من الجهاز خارج الهرمي وهي مصدر العصونات الدوبامينية التي تنتهي في الجسم المخطط (العصونات الملونة بالأحمر في الشكل 5-8). يصنع كل عصبون دوباميني آلاف الاتصالات المشبكية مع الجسم المخطط الجديد وبذلك فهو ينظم فعالية عدد كبير من الخلايا. هذه الاستطالات الدوبامينية من المادة السوداء تغعل بشكل متو أكثر من فطها كاستجابة لحركات عضلية خاصة أو وارد حسي. وهكذا يبدو الجهاز الدوباميني وكأنه يعمل كداعم للمقوية ولاستمرار الفعالية الحركية أكثر من المشاركة في حركات محددة.

2. **الجسم المخطط الجديد:** يتصل الجسم المخطط الجديد بشكل طبيعي بالمادة السوداء عبر عصبونات (لونت بالبرتقالي في الشكل 5-8) تفرز الناقل العصبي المثبط (غابا) في نهاياتها في المادة السوداء. وبدورها ترسل خلايا المادة السوداء عصبونات (لونت بالأحمر في الشكل 5-8) راجعة إلى الجسم المخطط الجديد مفرزة للناقل العصبي المثبط الدوبامين في نهاياتها. يعمل هذا السبيل المثبط التبادلي بشكل طبيعي على الحفاظ على درجة من التثبيط في منطقتين منفصلتين. في داء باركنسون يؤدي تحرب خلايا المادة السوداء إلى تنكس في النهايات العصبية المسؤولة عن إفراز الدوبامين في الجسم المخطط الجديد. وهكذا ينخفض التأثير المنظم المثبط الطبيعي للدوبامين على العصبونات الكolinية في الجسم المخطط الجديد بشكل ملحوظ. ويؤدي هذا إلى فرط إنتاج أو فرط فعالية نسبية للأسيتيل كولين بواسطة العصبونات المنبهة (الملونة بالأخضر في الشكل 5-8). وهذا يطلق سلسلة من الإشارات غير الطبيعية تؤدي فقدان السيطرة على الحركات العضلية (الشكل 5-8).

3. **الباركنسونية الثانوية:** تنتج الأعراض الباركنسونية بشكل قليل التواتر عن التهاب الدماغ الفيروسي أو بعض الآفات الوعائية الصغيرة المتعددة. إن أدوية مثل الفينوثيازين أو الهالوبيريدول والتي تأثيرها الدوائي الرثمسي حصر مستقبلات الدوبامين في الدماغ قد تسبب أعراضاً باركنسونية. ولذلك يجب ألا تستخدم عند مرضى داء باركنسون.

B. استراتيجيات المعالجة

بالإضافة إلى وفرة العصونات الدوبامينية المثبطة في الجسم المخطط الجديد فإنه أيضاً غني بالعصونات الكolinية المنبهة والتي تعاكس فعل الدوبامين (الشكل 6-8). تعكس معظم الأعراض الباركنسونية اختلال التوازن بين العصونات الكolinية المنبهة والعدد الكبير المتنافس من العصونات الدوبامينية المثبطة. تهدف المعالجة إلى استعادة التوازن بين الأسيتيل كولين والدوبامين الصحيح. ولأن المعالجة طويلة الأمد بالليفودوبا Levodopa محدودة بسبب التغيرات في الاستجابة العلاجية، فقد وضعت استراتيجيات للمحافظة على مستويات الدوبامين في الجملة العصبية المركزية بقدر المستطاع.

VI. الأدوية المستعملة في داء باركنسون

تعطي الأدوية الحالية راحة مؤقتة من الأعراض ولكنها لا توقف التنكس العصبي أو تعكسه.

A. Levodopa-carbidopa

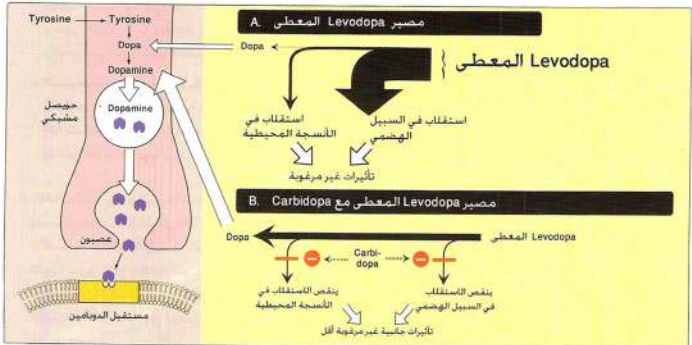
هو طليعة استقلابية للدوبامين (الشكل 7-8) ويستعيد النقل العصبي الدوباميني في الجسم المخطط بتحسين تركيب الدوبامين في العصونات السليمة في المادة السوداء.

في الداء المبكر يكون عدد العصبونات الدوبامينية المتبقية في المادة السوداء (وهو بشكل نموذجي 20%) كافياً لانقلاب Levodopa إلى دوبامين، ولذلك تكون الاستجابة العلاجية ثابتة في المرضى الجدد الذي نادراً ما يشكون من أن الدواء يفقد فعاليته. ولكن لسوء الحظ، ينخفض عدد العصبونات مع مرور الوقت ويبقى عدد أقل من الخلايا قادراً على أخذ الليفودوبا الدوائي وتحويله إلى دوبامين من أجل تخزينه وإطلاقه لاحقاً. وكتيجة لذلك تتطور تموجات في السيطرة الحركية. إن الراحة التي يسببها ليفودوبا هي راحة عرضية وتستمر فقط طالما كان الدواء موجوداً في العضوية.

1. آلية الفعل

a. Levodopa: لأن الباركنسونية تنتج من عدم كفاية الدوبامين في مناطق محددة من الدماغ فقد أجريت محاولات لمعالجة عوز الدوبامين. الدوبامين بحد ذاته لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي ولكن طبيعته Levodopa تُقل بشكل فاعل إلى داخل الجملة العصبية المركزية وتتحول لى دوبامين في الدماغ (الشكل 7.8). يتطلب الأمر جرعات عالية من Levodopa لأن كثيراً من يتحول إلى دوبامين بتأثير دوبا دي كاربوكسيلاز في المحيط مؤدية إلى تأثيرات جانبية تتضمن غثياناً وإقياء ولانظميات قلبية وانخفاضاً في الضغط الشرياني.

b. Carbidopa: يمكن تعزيز تأثيرات Levodopa على الجملة العصبية المركزية بشكل كبير بإعطاء Carbidopa وهو منبط لإنزيم دوبا ديكاربوكسيلاز ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي. ينقص Carbidopa استقلاب Levodopa في السبيل المعدي المعوي والنسج المحيطة، وهكذا يزيد من توافر Levodopa في الجملة العصبية المركزية، بالإضافة إلى أن Carbidopa يخفض جرعة Levodopa المطلوبة به 5 أو 6 مرات وكتيجة لذلك تنقص شدة التأثيرات الجانبية للدوبامين المتشكل محيطياً.



الشكل 7.8

تخليق الدوبامين اعتباراً من الليفودوبا في غياب وحضور الكاربيدوبا. المنبط للدوبامين ديكاربوكسيلاز في الأنسجة المحيطة.

2. **الأطفال**: ينقص Levodopa الصَّمَل والرجفانات والأعراض الأخرى للباركنسونية.

3. **الاستعمالات العلاجية**: إن Levodopa مع Carbidopa هو دواء قوي وفعال متوفر حالياً لمعالجة داء باركنسون. وتقريباً لدى ثلثي مرضى داء باركنسون المعالجين بـ Carbidopa-Levodopa تنقص شدة المرض في السنين القليلة الأولى من المعالجة بشكل كبير. يطور المرضى بعد ذلك بشكل نموذجي انخفاضاً في الاستجابة بين السنة الثالثة والخامسة من المعالجة.

4. **الامتصاص والاستقلاب**: يمتص الدواء بسرعة من الأمعاء الدقيقة (عندما تكون خالية من الطعام). يملك Levodopa عمراً حيوياً قصيراً جداً (2-1 ساعة) مما يسبب تموجات في التركيز البلاسمي، وهذا قد يحدث تموجاً في الاستجابة الحركية (مرتبطة بالتركيز البلاسمي لليفودوبا) أو قد يحدث ظاهرة on-off الأكثر إزعاجاً (غير مرتبطة مباشرة بالتركيز البلاسمي لليفودوبا). قد يسبب التموج الحركي فقداناً مفاجئاً للحركة الطبيعية ورجفاناً ومعضاً عضلياً وبطء أو قلة الحركة. يتداخل تناول الوجبات وخاصة ذات المحتوى البروتيني العالي مع نقل Levodopa إلى الجملة العصبية المركزية، حيث تنافس الحموض الأمينية الطبيعية (كاللوسين والأيزولوسين) في الامتصاص من الأمعاء والنقل عبر الحاجز الدموي الدماغي. ولذلك يجب أن يؤخذ Levodopa على معدة فارغة بشكل نموذجي 45 دقيقة قبل الوجبة. كما يجب أن يتم إيقاف الدواء تدريجياً.

5. التأثيرات غير المرغوبة

a. **التأثيرات المحيطة**: قد يحدث القهم والغثيان والإقياء بسبب تثبيته مركز تحريض الإقياء في البصلة (الشكل 8-8). ينتج بطء القلب وخوارج الانقباض البطينية من الفعل الدوباميني على القلب. ويمكن أن يتطور أيضاً هبوط الضغط الشرياني. يسبب التأثير الأدريني على القرنية اتساع الحدقة. وفي بعض الأشخاص قد يسبب اعتلال الدم وتفاعلاً إيجابياً في اختبار كومبس. يصبح كل من البول واللعاب بني اللون بسبب الصباغ الميلاني الناتج عن أكسدة الكاتيكولامينات.

b. **التأثيرات على الجملة العصبية المركزية**: قد تحدث هلوسات بصرية أو سمعية وحركات لا إرادية غير طبيعية (عسر الحركة) وهي تأثيرات معاكسة للأعراض الباركنسونية وتعكس فرط فعالية الدوبامين على المستقبلات في العقدة القاعدية. يستطيع Levodopa أيضاً أن يسبب تغيرات في المزاج. اكتئاب. ذهان. وقلق.

6. **التداخلات**: يزيد البريدوكسين (فيتامين B6) التحول المحيطي لـ Levodopa ويخفض فعاليتها (الشكل 9-8). إن التطبيق المتزامن لـ Levodopa مع مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين مثل الميتيلزين يستطيع أن يسبب نوبة ارتفاع ضغط نتيجة تعزيز إنتاج الكاتيكولامينات. لذلك يجب توخي الحذر عند إعطائهما معاً. في كثير من المرضى الذهان تتفاقم الأعراض بسبب Levodopa ربما نتيجة لبناء الأمينات الأساسية. وفي مرضى الزرق قد يسبب الدواء زيادة في ضغط باطن العين. يجب أن يراقب المرضى القليلون بحذر بسبب احتمال تطور لانظيماات قلبية. عموماً، يمنع استعمال مضادات الذهان عند المصابين بداء باركنسون لكونها تحصر مستقبلات الدوبامين وتتجحد ذاتها متلازمة باركنسونية. إلا

قمه



غثيان وإقياء



تسرع قلب



هبوط ضغط الدم



مشاكل نفسية



الشكل 8.8

التأثيرات الضائرة لـ Levodopa



الشكل 9.8

تدخلات بعض الأدوية مع ليفودوبا.

أنه يمكن إعطاء جرعات منخفضة من مضادات الدهان غير النموذجية لمعالجة الأعراض الذهانية المحرصة بواسطة ليفودوبا.

B. Rasagiline و Selegiline

يدعى Selegiline أيضاً *deprenyl*، وهو يثبط بشكل انتقائي مونوأمينوأوكسيداز B (الذي يستقلب الدوبامين) بجرعاته المنخفضة إلى المتوسطة، ولكنه لا يثبط مونوأمينوأوكسيداز A (الذي يستقلب النورإبينفرين) إلا إذا أعطي بجرعات فوق الموصى بها حيث يفقد عندئذ انتقائيته. ويانقاصه لاستقلاب الدوبامين فإنه يزيد مستوياته في الدماغ (الشكل 10-8)، وبذلك فهو يعزز فعل Levodopa عندما يعطيان معاً. ينقص Selegiline بشكل كبير الجرعة المطلوبة من Levodopa، وخلافاً لمثبطات مونوأمينوأوكسيداز غير الانتقائية، فإن Selegiline بجرعاته المنصوح بها يملك قابلية قليلة لإحداث توبة ارتعاج ضغط شرياني، ولكنه إذا طبق بجرعات عالية فإن انتقائيته تضعف ويتعرض المريض لخطر لارتفاع الضغط الشديد. (لاحظ: التقارير الباكراة للتأثيرات العامة العصبية لم يتم دعمها بدراسات طويلة الأمد.) يستقلب Selegiline إلى ميثامفيتامين وأمفيتامين والذي قد يسبب تأثيره المنبه أرقاً فيما لو أعطي الدواء بعد العصر. (انظر ص 148 للاطلاع على استعمالات Selegiline في معالجة الاكتئاب). Rasagiline هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ مونوأمينوأوكسيداز B في الدماغ، وله فعالية تفوق فعالية الـ Selegiline كما أنه لا يستقلب إلى مواد شبيهة بالأمفيتامين.

C. مثبطات كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز

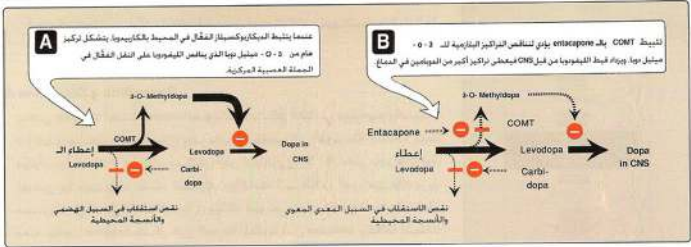
إن أمثلة Levodopa بـ كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز إلى 3-O-ميثيل دوبا هي طريق قصير طبيعي في استقلاب Levodopa، ولكن عندما تثبط فعالية دوبامين ديكاربوكسيلاز المحيطية بـ Carbidopa يتشكل تركيز هام من 3-O-ميثيل دوبا والذي ينافس Levodopa على النقل الفعال إلى الجذعة العصبية المركزية (الشكل 11-8) يؤدي تثبط كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز بـ Entacapone أو Tolcapone إلى تراكم بلاسمية منخفضة لـ 3-O-ميثيل دوبا وزيادة الأخذ المركزي لـ Levodopa وتركيز أكبر من الدوبامين في الدماغ. لقد برهن على أن كلا الدوائين ينقصان ظاهرة انخفاض الفعالية الدوائية لـ Levodopa مع Carbidopa. إن Entacapone و Tolcapone هما مشتقان نيتروكاتيكول ويثبطان بشكل عكوس وانتقائي إنزيم كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز. يختلف الدواءان أساساً بالحرثات الدوائية وفي بعض التأثيرات غير المرغوبة.

1. **الحرثات الدوائية:** يمتص كلا الدوائين عبر الفم بسرعة ولا يتأثر الامتصاص بالطعام، ويرتبطان بشكل شديد بالبروتين البلاسما (> 98%)، وحجوم توزعهما محدودة. يختلف Tolcapone عن Entacapone بأن الأول يخترق الحاجز الدموي الدماغي ويثبط COMT في الجذعة العصبية المركزية، إلا أن تأثيره الدوائي الأساسي هو تثبط COMT في المحيط، يملك Tolcapone فترة تأثير طويلة الأمد نسبياً (ربما بسبب أفنته للأنزيم) مقارنة مع Entacapone والذي يتطلب جرعات أكثر. يستقلب كلا الدوائين بشكل واسع ويطرخان في البراز والبول. قد يتطلب الأمر ضبط الجرعة في مرضى تشمع الكبد المتوسط أو الشديد.



الشكل 10.8

فعل الـ Selegiline على استقلاب الدوبامين
MAO أكسيداز أحادي الأمين



الشكل 11.8

تأثيرات entacapone على تركيز الدوبا (Dopa) في الخلية العصبية المركزية (CNS) (COMT-كاتيكول - O - ميثيل ترانسفيراز)

2. التأثيرات غير المرغوبة؛ يسبب الدواء ان تأثيرات غير مرغوبة لوحظت في المرضى الذي عولجوا بـ Carbidopa-Levodopa وهي؛ إسهال، هبوط ضغط الانتصابي، غثيان، فهم، عسر حركة، هلوسات، واضطرابات النوم، والأخطر من ذلك، هو حدوث التخر الكبدى الصاعق المرافق لاستعمال Tolcapone، ولذلك يجب أن يستعمل مع مراقبة جيدة لوظيفة الكبد- فقط في المرضى الذين تشمل عندهم طرق التطبيق الأخرى. لا يسبب Entacapone هذه السمية وقد حل محل Tolcapone على نحو كبير.

D. مشابهاة مستقبلات الدوبامين

تتضمن مجموعة المركبات المضادة لداء باركنسون كلاً من مشتق الإرغوت، وعاملان جديان غير مشتقين من الإرغوت هما Pramipexole, Ropinirole, Rotigotine. لهذه العوامل فترة تأثير أطول من Levodopa ولذا فهي فعالة في المرضى الذين تحدث لديهم تموجات في استجاباتهم لـ Levodopa، تترافق المعالجة البدئية بالأدوية الجديدة بشكل خاص مع خطر أقل لتطور عسر الحركة وتموجات الحركة مقارنة مع المرضى الذين بدأوا بالمعالجة بـ Levodopa، إن Pramipexole, Pramocriptine, Ropinirole مواد فعالة لدى مرضى داء باركنسون المتقدم والمختلط بتموجات الحركة وعسر الحركة، ولكنها غير فعالة عند الذين لم يستجيبوا على Levodopa. يستعمل أيضاً أوبومورفين في المراحل المتقدمة من المرض كمثل دوبيامين يحقن إلى جانب الأدوية الفموية.

1. Bromocriptine: هو مشتق للإرغوتامين (القلواني المبيض للأوعية)، وهو مقلد لمستقبلات الدوبامين. تزداد الجرعة تدريجياً خلال 2-3 أشهر. التأثيرات غير المرغوبة تحدد بشكل كبير من استخدام مشابهاة الدوبامين (الشكل 8-12). تأثيراته تشبه تأثيرات Levodopa ما عدا كون الهلوسات والتخليط والذهيان والغثيان وهبوط الضغط الانتصابي أكثر شيوعاً، بينما عسر الحركة هو الأهل حدوثاً. في المرضى النفساني قد يسبب البروموكريبتين ليفودوبا تدهور الحالة العقلية. وقد تطورت مشاكل قلبية خطيرة وخاصة عند من لديهم سوابق احتشاء العضلة القلبية. في الداء الوعائي المحيطي قد يسوء التشنج الوعائي. كما تسوء



تركيب



غثاس



تخلط



غثاس



مربوط ضغط الدم

حالة القرحة الهضمية عند المصابين بها، ولأن البروموكريتين من مشتقات الأروغوت فإنه يملك القدرة على إحداث تليف رئوي وخلف البيروتان. 2. Apomorphin. سمح باستخدامها كملاخ لداء باركنسون. pramipexole, ropinirole, rotigotine هي مشابهاة للدوبامين غير مشتقة من الإرغوت. سمح باستخدامها كملاخ لداء باركنسون. أما Apomorphin و pramipexole هما مقلدان لمستقبلات الدوبامين. الأحدث ويعملان بطريق الحقن وتحت الجلد على التوالي. يستعمل Apomorphin في المعالجة الحادة لظاهرة off ناقصة الحركة. هذه الأدوية تخفف من العجز الحركي في كل من المرضى الذين لم يعالجوا أبداً ب Levodopa ومرضى باركنسون المتقدم الذين يتناولون Levodopa. قد تعيد مشابهاة الدوبامين في تأخير الحاجة لاستخدام Levodopa في علاج داء باركنسون المبكر، وربما تخفف جرعته من الداء المتقدم. وخلافاً لمشتقات الإرغوتامين فإن pramipexole, ropinirole لا تقاوم النشج النوعاني ولا تسبب التليف. الغثاس والهلوسات والأرق والدوار الإمساك وهبوط الضغط الانتصابي هي من بين تأثيراتها الجانبية؛ عسر الحركة هو أقل تواتراً مما هو مع Levodopa. إن اعتماد Pramipexole على الوظيفة الكلوية من أجل أطراخه لا يمكن أن يشدد بشكل مفرط، مثلاً، السيميتدين الذي يثبط الإفراز الأنثوي الكلوي للأسس العضوية يزيد نصف العمر الحيوي لـ Pramipexole حوالي 40%. تبين أن المضادات الحيوية الفلوروكيتونونية (387) ومثبطات أخرى للإنزيم الكبدى CYP450 1A2 تثبط استقلاب Ropinirole وتزيد AUC (المساحة تحت التركيز مقابل منحنى الزمن) بحوالي 80%. أما rotigotine فهو مقلد دوباميني يستعمل في معالجة أعراض وعلاجات داء باركنسون الباكر، ويعطى كرقعة عبر الجلد تعطي مرة واحدة يومياً وتقدم حرائك ثابتة خلال 24 ساعة. الشكل 13-8 يلخص بعضاً من خصائص مقلدات الدوبامين.

E. Amantadine

لقد اكتشف صدفة أن الدواء المضاد الفيروسي Amantadine والذي هو فعال في معالجة الإنفلونزا (ص 437) له فعل مضاد للباركنسونية. له عدة تأثيرات على عدد من النواقل العصبية المتسببة بداء باركنسون، ومنها: زيادة إطلاق الدوبامين، حصر المستقبلات الكولينية، وتثبيط النمط N-مethyl-D-أسبارتات (NMDA) من مستقبلات الغلوتامات، تدعم الأدلة الحديثة فعلاً على مستقبلات NMDA كمثل بدئي في التراكيز العلاجية. التقارير الحالية تدعم التأثير على مستقبلات NMDA كمثل أولي للدواء بالتراكيز العلاجية. (لاحظ، إذا كان تحرر الدوبامين أعظمياً بالأصل

الشكل 12.8

بعض التأثيرات الضائرة لمقلدات الدوبامين.

Rotigotine	Ropinirole	Pramipexole	
45%	55%	أكبر من 90%	الإتاحة الحيوية
84 ج/كغ	7.5 ج/كغ	7 ج/كغ	حجم النوزع
7 ساعات ³	6 ساعات	8 ساعات ¹	العصر النحوي النصفى
شديد	شديد	مهمل	الاستقلاب
كلوي ²	كلوي ²	كلوي	الإطراخ

الشكل 13.8

الخصائص الحركية الدوائية لمقلدات الدوبامين pramipexole و ropinirole و rotigotine.

¹ يزيد إلى 12 ساعة عند المرضى فوق عمر 65 سنة. ² أقل من 10 بالمتة يطرح بدون تبدل. ³ يعطى على شكل رقعة عبر الجلد مرة يومياً.

فليس للأمانتادين أي تأثير. قد ينجم عن الدواء عدم الراحة (تملل)، هياج، تخليط ذهني، وهلوسات، وفي الجرعات العالية قد يحدث دهان سمعي حاد، قد يحدث أيضاً هبوط ضغط انتصابي، احتباس بولي، وذمة محيطية، وجفاف فم. أمانتادين هو أقل تأثيراً من ليفودوبا وتحمله يتطور بشكل أسرع ولكن له تأثيرات جانبية أقل، وله تأثير طفيف على الرجفان ولكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين في معالجة الصمل وبطء الحركة.

F. العوامل المضادة للموسكارين

تُعد أقل فعالية من Levodopa وتلعب دوراً ضئيلاً في معالجة داء باركنسون. إن أفعال البنزوتروپين وثلاثي الهيكسفينيديل و البروساكيلين و Biperiden هي متشابهة على الرغم من كل مريض قد يستجيب بشكل أفضل لدواء واحد. تستطيع كل هذه الأدوية أن تحدث تبدلات في المزاج وجفاف الفم ومشاكل في الرؤية كما تفعل جميع حاصرات الموسكارين. إنها تتداخل مع الحركات الحوية المعوية المعوية وهي مضادة استطباب في مرضى الزرق، ضخامة البروستات أو تضيق اليواب. يسبب حصر النقل الكوليني ثيرات متشابهة لزيادة نقل الدوبامين (مرة أخرى، بسبب إحداث عدم توازن بين الكولين والدوبامين، انظر الشكل 6-8). التأثيرات غير المرغوبة متشابهة لتلك الناجمة عن الجرعات العالية من الأتروپين، مثلاً: توسع الحدقة، التخليط الذهني، الإهلاسات، بطء القلب الجيبي، الاحتباس البولي، الإمساك، وجفاف الفم.

VII. الأدوية المستعملة في داء ألزهايمر

التدخلات الدوائية في داء ألزهايمر هي ملطفة فقط وتقدم فائدة معتدلة قصيرة الأمد. إن أيأ من الأدوية المتوفرة حالياً لا يؤثر على حديثة التنكس العصبي، إن العته في داء ألزهايمر (وهو غير عته الاحتشاءات المتعددة وعته جسم ليوي والذنان لن يناقشا هنا) له ثلاثة مظاهر مميزة: 1) تراكم الليويحات الشبخية (تراكم بيتا أميلويد) 2) تشكل الكثير من الشبكات الليفية العصبية 3) ضياع في العصبونات القشرية وخاصة العصبونات الكولينرجية. تهدف المعالجات الحديثة إلى تحسين النقل الكوليني داخل الجملة العصبية المركزية أو منع الأفعال السمية الناجمة عن فرط تنبيه مستقبلات الغلوتامات NMDA في مناطق دماغية مختارة.

A. مثبطات الأستيل كولينستيراز

ربطت دراسات كثيرة الضياع المترقي للعصبونات الكولينية، وربما النقل الكوليني عبر القشرة، بضياع الذاكرة والذي هو عرض أساسي في داء ألزهايمر. يفترض أن تثبيط الأستيل كولينستيراز داخل الجملة العصبية المركزية سوف يحسن النقل الكوليني على الأقل في تلك العصبونات التي مازالت تعمل. مؤخراً، تم قبول أربعة مثبطات عكوسة للأستيل كولينستيراز من أجل معالجة الحالات الخفيفة والمتوسطة من داء ألزهايمر، وهي: Tacrine, Rivastigmine, Galantamine, Donepezil. وفيما عدا Galantamine والذي هو تناقصي، فإن جميع مثبطات الأستيل كولينستيراز هذه غير تناقصية في الجملة العصبية المركزية، ويبدو أنها تملك بعض الانتقائية للأستيل كولينستيراز في الجملة العصبية المركزية مقارنة مع المحيط. قد يعمل Galantamine كمعدل شكلي للمستقبل النيكوتيني في الجملة العصبية المركزية ولذلك يزيد بشكل ثانوي النقل العصبي الكولينرجي خلال آلية منفصلة. في أحسن الأحوال، تؤدي هذه المركبات إلى تناقص معتدل في معدل فقدان الوظيفة الاستعرافية لدى مرضى داء



ضعفات



بطء قلب



عشاش



إسهال



قمة



ألم عضلي

الشكل 14.8

التأثيرات الضائرة لمثبطات كولينستراز:

أنزهايمر. تتم حلطمة Rinstigmine بالأستيل كولنستيراز إلى مستقلب كاربايمالات وليس له أي تداخلات مع الأدوية التي تعبير فعالية الإنزيمات المعتمدة على النسيوتوكروم P450. العوامل الأخرى هي ركيزة للنسيوتوكروم P450 وقادرة على إحداث مثل هذه التداخلات. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة الشائعة: الغثيان، الإسهال، الإقياء، القلق والمغص العضلي، وكلها متوقعة من أدوية تحسن النقل العصبي الكولينيني (الشكل 15-8). وخلافاً للأدوية الأخرى، يترافق مع سمية كبدية.

B. معاكسات مستقبلات NMDA

يبدو أن تثبيته مستقبلات الغلوتامات في الجملة العصبية المركزية مهم ل تشكيل ذكريات محددة، إلا أن التثبيته المفرط لمستقبلات الغلوتامات، وخاصة نموذج NMDA، ينتج عنه تأثيرات سمية استشارية على العصبونات وتقترح كآلية للحدوث التنكسية العصبية أو الموت الخلوي المبرمج. يساعد ارتباط الغلوتامات إلى مستقبل NMDA في فتح قناة شاردية مرافقة تسمح لشوارد الصوديوم والكالسيوم بشكل خاص بدخول العصبون. ولسوء الحظ فإن شوارد الكلس قد تفعل عدداً من العمليات التي تؤدي العصبون وتؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج. معاكسات مستقبلات الغلوتامات NMDA هي غالباً واقية للعصبونات وتمنع ضياع العصبونات الذي يتبع الأقفار والأذيات الأخرى. Memantine هو ثنائي ميثيل مشتق من مينا من ينحصر القنوات الشاردية المرتبطة بمستقبلات NMDA ولكن في الجرعات العلاجية يحصر فقط جزء من هذه الأقتية. هذا الحصر الجزئي قد يسمح للدواء بتحديد دخول شوارد الكالسيوم إلى العصبون فلا تتكون المستويات السامة داخل الخلية أثناء فرط تثبيته مستقبل NMDA، وفي نفس الوقت تسمح بدخول ما يكفي من شوارد الكالسيوم عبر القنوات غير المحصورة للحفاظ على العمليات الحيوية الأخرى التي تعتمد على دخول شوارد الكالسيوم أو الصوديوم عبر تلك القنوات. وذلك معاكس لما يحدث مع العوامل السامة النفسية كالفينسايكلدين الذي يحتل تقريباً كل القنوات. أظهرت الدراسات قصيرة الأمد أن الدواء يمنع أو يبطئ من سرعة فقدان الذاكرة في كل من العته الوعائي وعته ألزهايمر في المرضى الذين لديهم تراجع متوسط إلى شديد في الفهم والإدراك. ولكن ليس هناك دليل أن Memantine يمنع أو يبطئ التنكس العصبي في مرضى داء ألزهايمر أو أنه أكثر فعالية من مثبطات الأسيتيل كولين إستراز. Memantine هو جيد التحمل مع حوادث غير مرغوبة معتمدة على الجرعة قليلة. التأثيرات غير المرغوبة المتوقعة هي التخليط الذهني، الهيجان، والتعمل، ولا يمكن تمييزها عن داء ألزهايمر. واعتماداً على آية عمله المختلفة وتأثيراته المحتملة الحامية للعصبونات فإن Memantine يعطى غالباً مع مثبط أسيتيل كولين إستراز. ولكن لا تتوفر معطيات على المدى الطويل لإثبات تأثير مهم لهذه المشاركة.

VIII. الأدوية المستعملة في التصلب الجانبي الضموري

في حين أن معاكساً آخر لمستقبلات NMDA غير مستطب معالجة داء ألزهايمر إلا أنه مستطب في تدبير التصلب الجانبي الضموري. يعمل Riluzole على حصر الغلوتامات وقنوات الصوديوم والكالسيوم، وقد يحسن من مدة البقاء ويؤخر الحاجة للدعم التنفسي (بالمنفسة) عند مرضى التصلب الجانبي الضموري.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.8 أي من المشاركات التالية من الأدوية المضادة لداء باركنسون تعد معالجة ملائمة:

- A. Entacapone, carbidopa, amantadine
- B. Entacapone, carbidopa, levodopa
- C. Entacapone, carbidopa, pramipexole
- D. Entacapone, selegiline, ropinirole
- E. Selegiline, carbidopa, ropinirole

الجواب = B . لإنقاص جرعة ليفودوبا وتأثيراته الجانبية المحيطة. يعطى الكاربيدوبا المنشط للدوبامينوكسيلاز المحيطة. يصبح ليفودوبا نتيجة لهذه المشاركة أكثر توافراً للاستقلاب بـ COMT إلى B . ميتيل دوبا الذي يتنافس مع الدوبا في عمليات النقل الفعالة إلى داخل CNS بإعطاء entacapone (منشط COMT) لا يشكل المنج المنافس ويدخل المزيد من الدوبا إلى الدماغ. اختبارات الأخرى غير ملائمة. لأنها لا تخضع لاستقلاب بواسطة الدوبامينوكسيلاز المحيطة أو MAO (COMT)

2.8 يمكن إنقاص التأثيرات المحيطة ليفودوبا (الثيان وهبوط ضغط الدم واضطرابات النظم القلبية) إضافة أي من المعالجات الدوائية التالية؟

- A. Amantadine
- B. Bromocriptine
- C. Carbidopa
- D. Entacapone
- E. Ropinirole

الجواب = C . بفسوم كاربيدوبا بتثبيط الإنزيم المحيطة بكاربيدوكسيلاز الذي يحول ليفودوبا إلى دوباين فينفسم تأثيراته الجانبية الضمنية والغلبية.

3.8 أي من الأدوية المضادة لداء باركنسون التالية تسبب تشنج وعائي محيطي؟

- A. Amantadine
- B. Bromocriptine
- C. Carbidopa
- D. Entacapone
- E. Ropinirole

الجواب = B . البروموكريبين هو منقله لمستقبل دوباين ويمكن أن يسبب تشنجات وعائياً ويمنع إعطاؤه عند مرضى الداء العائلي المحيطي. أما Ropinirole فيتمتع بمستقبلات الدوباين مباشرة ولا يسبب تشنجات وعائياً. وأما الأدوية الأخرى فلا تعمل مباشرة على مستقبلات الدوباين.

4.8 قد يحدث تحسن معتدل في الذاكرة عند مرضى ألزهايمر يتناول الأدوية التي تزيد الناقلية على مستوى أي من المستقبلات التالية؟

- A. الأدرينية.
- B. الكولينية.
- C. الدوبامينية.
- D. الغاباثرجية.
- E. السيروتونينية.

الجواب = B . تزيد منشطة الأسيتيل كولين استراز مثل rivastigmine من النقل الكولينية في CNS وقد تؤخر بشكل معتدل من تدهور داء ألزهايمر.

الأدوية الحاملة للقلق والنومة

أ. نظرة عامة

القلق هو حالة غير سارة من التوتر أو الانقباض أو التوجس أو عدم الارتياح - خوف يتشأ من مصدر غير معروف أحياناً. الاضطرابات المتصلة بالقلق هي من أكثر الاضطرابات العقلية شيوعاً. إن أعراض القلق الخفيف تشبه أعراض الخوف (مثل تسرع القلب، التعرق، الرجفان، الخفقان) وتتضمن تعميلاً ودياً. إن التوب الخفيفة من القلق تعد من العبريات الحياتية الشائعة ولا تتطلب معالجة، أما أعراض القلق الشديد والمزمن والمضعف للمرض فتعالج بالأدوية المضادة للقلق (تدعى أحياناً حالات القلق أو المهدئات الصغرى) و/أو بعض أشكال المعالجة السلوكية أو النفسية. تسبب جميع الأدوية المضادة للقلق أيضاً بعض التركيبين ولذلك فهي تستخدم أيضاً كحالات للقلق ومنومة أيضاً. بعض هذه العوامل يمتلك أيضاً فعالية مضادة للاختلاج. يلخص الشكل 1-9 العوامل الحاملة للقلق والنومة. ومع أن مثبطات التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs تستطب في اضطرابات قلقية محددة إلا أنها ستعرض في فصل مضادات الاكتئاب.

II. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

تعد البنزوديازيبينات أكثر الأدوية الحاملة للقلق استعمالاً، وقد استعيض بها عن الباربيتورات والميبروبامات في معالجة القلق لأنها أكثر سلامة وفعالية (الشكل 2-9).

A. آلية الفعل

إن أفعال البنزوديازيبينات تستهدف مستقبلات حمض غاما أمينوبوتيريك (GABA). [لاحظ أن GABA هو الناقل العصبي المثبط الرئيسي في الجملة العصبية المركزية]. تتألف هذه المستقبلات من عائلات الوحدة α , β , γ . كل مس منها أو أكثر تتوضع عبر الفشاء بعد المشبك (الشكل 3-9). ينتج عن تفعيل هذه المستقبلات تأثيرات فارماكولوجية مختلفة وذلك اعتماداً على أنماطها وعدد وحداتها وتوضعها في الدماغ. تقوم البنزوديازيبينات بتعديل تأثيرات GABA بارتباطها بموضع نوعي ذي ألفة عالية متوضع في بين الوحدة ألفا وغاما 2 (راجع الشكل 3-9). [لاحظ: تدعى مواضع الارتباط هذه أحياناً بمستقبلات البنزوديازيبين، اثنان من هذه الامتسيبلات موجودان بشكل شائع في الجملة العصبية المركزية ويرمزان ب B21 و B22 وقصلاً لاحتواء تركيبها على الوحدة ألفا 1 أو ألفا 2 على التوالي]. تتوضع مستقبلات البنزوديازيبين في الجملة العصبية المركزية بالتوازي مع عصبونات غابا.

الأدوية الحاملة للقلق والنومة

البنزوديازيبينات

- Alprazolam
- Chlordiazepoxide
- Clonazepam
- Clorazepate
- Diazepam
- Estazolam
- Flurazepam
- Lorazepam
- Oxazepam
- Quazepam
- Temazepam
- Triazolam

معاكس البنزوديازيبين

- Flumazenil

الأدوية الحاملة للقلق الأخرى

- Buspirone
- Hydroxyzine
- مضادات اكتئاب

الشكل 1.9

ملخص للأدوية الحاملة للقلق والنومة.
(تابع الشكل الصفحة اللاحقة)



الشكل 1.9 ملخص للأدوية الحائلة للقلق والنوم. (تتمتة)

يحدث ارتباط الغابا GABA مع مستقبل البنزوديازيبين على فتح قناة الكلوريد مما يؤدي إلى ازدياد نفاذية الكلوريد (راجع الشكل 3-9). تزيد البنزوديازيبينات من تكرار فتح قناة الكلوريد الناتج عن الغابا. يسبب دخول أيونات الكلوريد فرط استقطاب صغير يبعد الكيون بعد المنبكي عن عتبة إطلاق التنبيه وبذلك يثبط تشكل كمونات العمل. [لاحظ أن ارتباط البنزوديازيبينات بمستقبلاتها سيؤدي من أفة الغابا إلى مواضع ارتباطه م (والعكس بالعكس) بدون تغيير فعلي في عدد المقرات الإجمالي]. ترتبط التأثيرات السريرية لمختلف البنزوديازيبينات بشكل كبير بألفة ارتباط الدواء مع معدن (مستقبل الغابا-قناة الكلوريد الشاردية).

A. الأفعال

لا تمتلك البنزوديازيبينات فعالية مضادة للذهان وكذلك ليس لها فعل مسكن، وهي لا تؤثر في الجملة العصبية الذاتية. تمتلك جميع البنزوديازيبينات الأفعال التالية بشكل صغير أو كبير:

1. **إنقاص القلق:** تعد البنزوديازيبينات بجرعاتها المنخفضة حائلة للقلق. يعتقد أنها تنقص القلق بالتميز الانتقائي لنافذية الغابا GABAergic في العصبونات التي تمتلك الوحدة $\alpha 2$ في مستقبلات GABA_A. وبذلك تثبط الدارات العصبونية في الجملة العوفية (Limbic) في الدماغ.

2. **مركنة ومنومة:** جميع البنزوديازيبينات المستعملة لمعالجة القلق تمتلك بعض الخصائص المركنة ويستطيع بعضها تحريض النوم (يسبب النوم اصطناعياً) بالجرعات العالية. تبين أن هذه التأثيرات تكون بتوسط مستقبلات GABA_A - $\alpha 1$.

3. **فقدان الذاكرة التقدمي Anterograde Amnesia:** الضعف المؤقت للذاكرة باستعمال البنزوديازيبينات تتوسطه مستقبلات GABA_A - $\alpha 1$.

4. **مضادات للاختلاج:** يمتلك العديد من البنزوديازيبينات نشاطاً مضاداً للاختلاج، وتستعمل لمعالجة الصرع (الحالة الصرعية) وبعض الاضطرابات الاختلاجية الأخرى. إن هذا التأثير يتم بتوسط جزئي وغير تام لمستقبلات GABA_A - $\alpha 1$.

5. **مرخية للعضلات:** ترخي البنزوديازيبينات بجرعاتها العالية من الشناج Spasticity العضلي الهيكلية، ربما من خلال زيادة التنبيه قبل المشبكي في العبل الشوكي حيث تتوضع مستقبلات GABA_A - $\alpha 2$ على نحو كبير. Baclofen هو مرخي عضلي يعتقد أنه يؤثر على مستقبلات GABA_B في مستوى العبل الشوكي.

C. الاستعمالات العلاجية

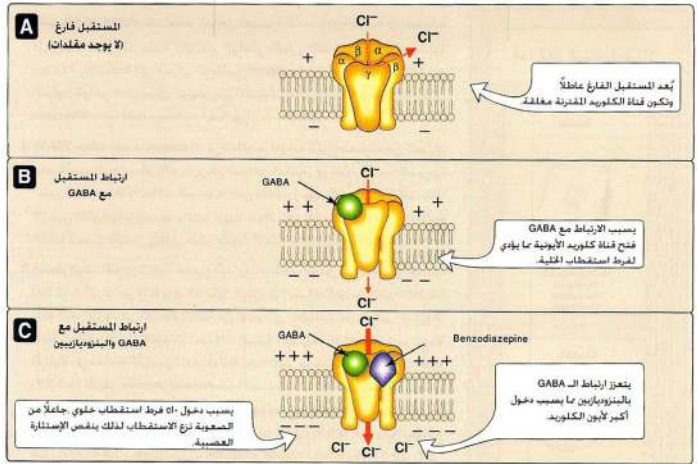
تبدى البنزوديازيبينات اختلافات صغيرة في خصائصها الحائلة للقلق والمضادة للاختلاج والمركنة، ولكن مدة تأثيرها تختلف فيما بينها بدرجة واسعة، وتعد الاعتبارات الحرائكية الدوائية عاملاً هاماً في اختيار أحدها وعدم اختيار غيره.

1. **اضطرابات القلق:** البنزوديازيبينات فعالة في معالجة أعراض القلق الناتج عن اضطراب الهلع، واضطراب القلق المعمم، واضطراب القلق الاجتماعي، وقلق الأداء، واضطراب الشدة ما بعد المرض، واضطراب الوسواس القهري، والقلق الشديد المرافق لأنواع محددة من الرهاب كالخوف من الطيران. وكذلك تعيد البنزوديازيبينات في بعض أشكال الاكتئاب والتفصام. يجب، أن لا تستعمل هذه



الشكل 2.9

نسبة الجرعة المميتة إلى الجرعة الفعالة من المورفين (أفيون، الفصل 14)، والكلوربرومازين (مضاد للذهان، الفصل 13)، والأدوية الحائلة للقلق والنوم: الفينوباربيتال والديازيبام.



الشكل 3.9

مخطط تمثيلي لمركب (بنزوديازيبين-GABA-قناة الكلوريد الأيونية). GABA = حمض أمينوبيروثيريك.

الأدوية لتخفيف الكرب (الشدة) الطبيعي في الحياة اليومية، وإنما يجب الاحتفاظ بها للقلق الوخيم المستمر وحيثما يجب أن تستعمل فقط لفترة قصيرة من الزمن لأنها تؤهب للإدمان. العوامل مديدة الفعل مثل Diazepam و Lorazepam و Clonazepam هي المفضلة عند المصابين بالقلق الذي يتطلب معالجة لفترة مطولة. إن التأثيرات المضادة للقلق للبنزوديازيبينات أقل إحدائاً للتحمل من التأثيرات المركرة والمنومة. [لاحظ: يحدث التحمل—وهو نقص الاستجابة للجرعات المتكررة للدواء—عندما يستعمل الدواء لأكثر من أسبوع أو أسبوعين. يوجد تحمل تصالبي بين أفراد هذه المجموعة وبين الإيتانول. تبين أن التحمل يترافق مع نقص كثافة مستقبل GABA]. الأليرازولام Alprazolam فعال في المعالجة القصيرة وطويلة الأمد لاضطرابات الهلع، بالرغم أنه قد يسبب متلازمة السحب عند حوالي 30% من المعانين.

2. الاضطرابات العضلية، يفيد Diazepam في معالجة التشنجات العضلية الهيكلية كالتى تحدث في الشد العضلي وفي معالجة الشنجان الناجم عن اضطرابات تنكسية كالتصلب العديدي والشلل الدماغي.



الشكل 4.9

مقارنة مدة فعل البنزوديازيبينات

3. **النسأوة Amnesia**: تستخدم العوامل قصيرة الأمد كأدوية قليلة في العمليات المحرصة للقلق والمزعجة كالنتظير الداخلي وتظهير القصبات وإجراءات سنية محددة بالإضافة إلى الرأب الوعائي Angioplasty. وتسبب أيضاً شكلاً من التركيز الواعي الذي يمكن المريض من الاستجابة للتعليمات أثناء الإجراء. يعطى Midazolam حقناً فقط ويستخدم أيضاً في ابتداء التخدير.

4. **الاختلاجات**: يفيد Gfanzepam في المعالجة المزمدة لأنواع محددة من الصرع، بينما يُعد الديازيبام والفلورازيبام الدواء إن المختار في إنهاء النوب الصرعية الكبيرة Grand Mal والحالات الصرعية (ص 174). وبسبب التحمل المتصالب يفيد كل من الكلورديازيبوكسيد والكلورازيبات والديازيبام و Oxazepam في المعالجة العادة لسحب الكحول وتقليل خطر حدوث الاختلاجات المرتبطة بالسحب.

5. **اضطرابات النوم**: لا تفيد جميع البنزوديازيبينات كعوامل منومة مع أن جميعها تمتلك تأثيرات مركنة ومهدئة. تميل البنزوديازيبينات لإتقاص الفترة اللازمة لبدء النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم ذي الحركات العينية غير السريعة. بينما يتناقص كل من النوم ذو الحركات العينية السريعة (REM) والنوم ذو الموجة البطيئة. في معالجة الأرق من المهم الموازنة بين التأثير المكنح المحتاج إليه وقت النوم والتركيبن المتبقى Residual Sedative عند الاستيقاظ. ثلاثة من البنزوديازيبينات توصف بدرجة واسعة في اضطرابات النوم وهي Flurazepam مديد الفعل، و Temazepam متوسط الفعل، و Triazolam قصير الفعل. وخلافاً للبنزوديازيبينات، فإن الأدوية اللابنزوديازيبينية zolpidem و zaleplon و eszopiclone لا تؤثر كثيراً على مراحل النوم ولذلك فهي المفضلة (ص 113)، وربما يكون ذلك بسبب انتقائيتها للمستقبل BZ.

a. **فلورازيبام Flurazepam**: ينقص الفلورازيبام ذو الفعل المديد بدرجة هامة من زمن تحريض النوم ومن عدد اليقظات ويزيد مدة النوم. يمتلك الفلورازيبام تأثيراً مديداً (الشكل 4-9) وبسبب قبلاً من الأرق الارتدادي. تبين أن الدواء يحافظ على فعاليته حتى أربعة أسابيع إذا استعمل بشكل مستمر. ويمتلك الفلورازيبام ومستقلباته الفعالة عمراً نصفياً حوالي 85 ساعة، الذي ينتج عنه تركيز نهائي وتراكم للدواء.

b. **تيمازيبام Temazepam**: يفيد هذا الدواء عند المرض الذين يعانون من اليقظة المتكررة، ولكن ذروة تركيزه تحدث خلال 2-3 ساعات بعد جرعة الفموية، لذلك يجب أن يعطى قبل عدة ساعات من وقت النوم.

c. **تريازولام Triazolam**: هو بنزوديازيبين ذو مدة فعل قصيرة نسبياً، ولذلك يستعمل لحث النوم عند المصابين بالأرق المتكرر. وفي حين يفيد التيمازيبام في الأرق الناتج عن عدم القدرة على الاستمرار بالنوم، فإن التريازولام فعال في معالجة صعوبة الدخول بالنوم. يتطور التحمل غالباً خلال بضعة أيام. ويؤدي سحب الدواء غالباً إلى أرق ارتدادي مما يجعل المريض يطلب وصف جرعة أعلى. لذلك من الأفضل استعمال هذا الدواء على نحو متقطع بدلا من استعماله يوميا. وعموماً يجب إعطاء المومات لمدة زمنية محدودة، عادة أقل من أسبوعين إلى أربعة أسابيع.

D. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص والتوزع:** تعد البنزوديازيبينات محبة للدهم وتمتص بسرعة وبشكل تام بعد الإعطاء الفموي وتتوزع عبر الجسم.

2. **مدة الأفعال:** الأعمار التصفية للبنزوديازيبينات هامة جداً من الناحية السريرية، لأن مدة الفعل قد تحدد الفائدة العلاجية. يمكن تقسيم البنزوديازيبينات إلى قصيرة ومتوسطة وطويلة الأمد (الشكل 4-9). تشكل العوامل متعددة الفعل مستقلبات فعالة ذات أعمار نصفية طويلة، إلا أن مدة الفعل في بعض البنزوديازيبينات لا ترتبط دائماً بالأعمار النصفية الفعلية (وإلا فيجب أن نتخيل أننا نعطي جرعة ديازيبام كل يومين أو أقل من ذلك نظراً لوجود مستقلباته الفعالة). قد يكون ذلك نتيجة معدلات الانفصال من المستقبلات في الجملة العصبية المركزية وإعادة التوزع في أماكن أخرى.

3. **المصير Fate:** تستقلب معظم البنزوديازيبينات بما فيها الكلورديازيبوكسيد والديازيبام في الجملة الميكروومية الكبدية إلى مركبات فعالة أيضاً. يعثل العمر النصفى الظاهري لهذه البنزوديازيبينات الأفعال المشتركة للدواء الأصلي مع مستقلباته. تنتهي التأثيرات الدوائية بإطراح الدواء وبعادة توزعه. تطرح البنزوديازيبينات في البول مقترنة بالغلوكورونيدات أو بمستقلبات أكسدية. جميع البنزوديازيبينات تمر الحائث المشيمي وقد تثبط CNS عند الرضيع إذا أعطيت قبل الولادة. وقد تفرز مع حليب الثدي.

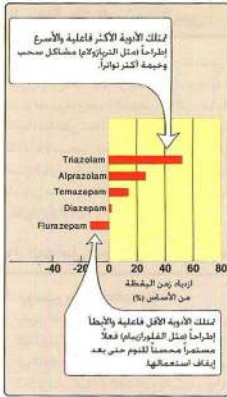
E. الاعتماد Dependence

يمكن أن يتطور الاعتماد السيكولوجي والفيزيائي نحو البنزوديازيبينات إذا أعطيت جرعات عالية من الدواء لفترة طويلة. ينتج عن الانقطاع المفاجئ من البنزوديازيبينات أعراض السحب التي تتضمن التخليط، والقلق، والهيلاج، والتعطل والأرق والتوتر، ونادراً الاختلاجات. ويسبب الأعمار النصفية الطويلة لبعض البنزوديازيبينات، فإن أعراض السحب قد تحدث ببطء وتدوم لعدة أيام بعد انقطاع المعالجة. بينما تكون البنزوديازيبينات ذات الأعمار النصفية القصيرة مثل Triazolam أكثر تحريصاً لتفاعلات السحب المفاجئة والشديدة من الأدوية بطيئة الإطراح كالفلورازيبام (الشكل 5-9).

F. التأثيرات الضارة

1. **النعاس والتخليط:** يعد هذان التأثيران أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً للبنزوديازيبينات، يحدث الرنح (Ataxia) بالجرعات العالية، ويمنع النشاطات التي تتطلب تنسيقاً حركياً دقيقاً مثل قيادة السيارات. كما يمكن أن يحدث خلل في الوظائف الاستعرافية (نقص الاستذكار البعيد واكتساب معرفة جديدة). التريازولام، وهو من أقوى البنزوديازيبينات وأسرعها إطراحاً، يبدي تطوراً سريعاً للنعاس، ويسبب أرقاً صباحياً مبكراً وطقاً نهائياً مع نسائة وتخليط.

2. **الاحتياطات:** يجب أن تستعمل البنزوديازيبينات بحذر عند المصابين بمرض كبدي. ويجب تجنبها أيضاً عند المصابين بالزرق ضيق الزاوية الحاد، يعزز الكحول والمثبطات الأخرى للجملة العصبية المركزية من التأثيرات المركبة والمنومة للبنزوديازيبينات، إلا أن البنزوديازيبينات مع ذلك أقل خطورة من الأدوية الأخرى الحالة للقلق والمنومة. نادراً أن تكون الجرعة المفرطة مميتة ما لم يتزامن إعطاؤها مع مثبطات مركزية كالكحول.



الشكل 5.9

تواتر الأرق الارتدادي الناجم عن انقطاع
المعالجة بالبنزوديازيبينات

III. معاكسات البنزوديازيبين

الفلومازينيل Flumazenil هو معاكس لمستقبل الغابا GABA يمكنه بسرعة معاكسة تأثيرات البنزوديازيبينات. يتوافر هذا الدواء وريدياً (IV) فقط. ويعد بدء فعله سريعاً ولكن مدة فعله قصيرة، وعمره النصفى حوالي ساعة واحدة. قد يكون إعطاؤه المتكرر ضرورياً للمحافظة على معاكسة البنزوديازيبين مديد الفعل. إن إعطاء الفلومازينيل قد يهبط لظاهرة السحب عند المرضى المعتمدين، أو قد يسبب النوب الاختلاجية إذا استعملت البنزوديازيبينات لضبط الفعالية الاختلاجية. قد تحدث الاختلاجات أيضاً إذا تناول المريض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة الدوخة، والغثيان، والإقياء والهباج.

IV. العوامل الحالية للقلق والنوم الأخرى

A. بوسبيرون Buspirone

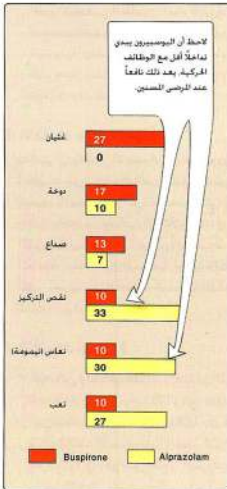
يفيد Buspirone في معالجة اضطرابات القلق المعمم، ويمتلك نجاعة مشابهة للبنزوديازيبينات. يبدو أن أفعاله تتم بتوسط مستقبلات السيروتونين 5-HT_{1A} ، بالإضافة إلى مشاركة مستقبلات أخرى، حيث يبدي الدواء بعض الألفة نحو مستقبلات 5-HT_{2A} الدوبامينية و 5-HT_{1B} السيروتونية. ولذلك يختلف نمط فعله عن البنزوديازيبينات. [لاحظ: أن 5-HT وليس 5 هي المقبولة كاختصار لمستقبلات السيروتونين (5-هيدروكسي تريبتامين)]. كذلك لا يمتلك Buspirone خصائص مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات كما هي حال البنزوديازيبينات ويسبب فقط تركبناً أصغرياً. ولكنه يسبب هبوطاً في الحرارة وزيادة البرولاكتين وهرمون النمو. يخضع للاستقلاب بالسيتوكروم CYP3A4، لذلك يقصر عمره النصفى إذا أخذ مع الريفامبين ويطول إذا أخذ مع الإريثرومايسين-الأول معرض والثاني مثبث للإنزيم. يعد تواتر التأثيرات الضائرة منخفضة، وأكثر تأثيراته شيوعاً الصداع، والدوخة والترهفة وخفة الرأس. يكون كل من التركيز وخلل الوظيفة الإدراكية والنفسية الحركية قليلاً، ومن غير المحتمل حدوث الاعتماد. إن بدء فعل البوسبيرون يعد سيئاً له. الشكل 6-9 يقارن بعض التأثيرات الضائرة الشائعة للبوسبيرون و البنزوديازيبين ألبرازولام.

B. هيدروكسيزين Hydroxyzine

هو مضاد هيستامين ذو فعالية مضادة للإقياء. يمتلك نزعة منخفضة نحو الاعتماد، ولذلك فهو يفيد عند المرضى المصابين بالقلق الذين لديهم سوابق إساءة استعمال الأدوية. كما يستعمل غالباً من أجل التركيز قبل الإجراءات السنية أو الجراحة. ويعد النعاس من تأثيراته الضائرة المحتملة (من 552).

C. مضادات الاكتئاب

كثير من مضادات الاكتئاب أبدى فعالية في تدبير الأعراض طويلة الأمد لاضرابات القلق المزمنة، ويجب أن تعتبر كخط أول وخاصة لدى المرضى الذين لديهم قابلية للإدمان أو الاعتماد أو سوابق إدمان أو اعتماد لمواد أخرى. إن SSRIs و TCAs و MAOIs و duloxetine و venlafaxine جميعها تملك فائدة كبيرة في معالجة القلق. الرجاء انظر الفصل لمناقشة العوامل المضادة للاكتئاب.



الشكل 6.9

مقارنة التأثيرات الضائرة الشائعة

لبوسبيرون والالبرازولام. عُبّر عن النتائج بالنسبة المئوية من المرضى الذين يبدون كل عرض.

V. الباربيتيورات Barbiturates

كانت الباربيتيورات تعد سابقاً العلاج الرئيسي المستعمل في تركين مريض أو للتخريض على النوم والمحافظة عليه، واستعريض عنها اليوم البنزوديازيبينات، وذلك لأن الباربيتيورات تحرض على التحمل، وتحرض الإنزيمات المستقلة للدواء وتحرض الاعتماد الفيزيائي، وتترافق مع أعراض سحب وخيمة جداً. والأهم من ذلك هو قدرتها على إحداث السبات في الجرعات السمية. بعض الباربيتيورات مثل الثيوبنتال ذو الأمد القصير جداً لا تزال تستعمل في تخريض التخدير (ص 135).

A. آلية الفعل

ينجم الفعل المركن- المنسوم للباربيتيورات عن تداخلها مع مستقبلات GABA حيث تبرز نقل الغابا، موضع ارتباطها مختلف عن موضع ارتباط البنزوديازيبينات، وهي تقوي عمل الغابا في إدخال الكلوريد إلى العصيون بإمالة مدة فتح قنوات الكلوريد. يمكن للباربيتيورات أيضاً أن تحصر مستقبلات الغلوتامات المنبهة. وبالتالي التخديرية يستعمل Pentobarbital أيضاً حصر قنوات الصوديوم ذات التواتر العالي. تؤدي جميع هذه الأفعال الجزئية إلى نقص فعالية العصيون.

B. الأفعال Actions

تصنف الباربيتيورات وفقاً لمدة فعلها (الشكل 7-9). مثلاً: يؤثر الثيوبنتال مثلاً خلال ثواني و مدة فعله حوالي ثلاثون دقيقة، يستعمل وريدياً لتخريض التخدير. بينما يمتلك الفينوباربيتال مدة فعل أكثر من يوم، ويفيد في معالجة الصرع (ص 178). إن البينتوباربيتال، والسبوكوباربيتال والأموباربيتال هي باربيتيورات قصيرة الفعل وفعالة في التركين والتنويم (ولكن ليست كوامل مضادة للقلق).

1. **تثبيط الجملة العصبية المركزية:** تسبب الباربيتيورات بجرعاتها المنخفضة التركين (تأثيراً مهدئاً، ومنقصة للاستثارة)، وتسبب بالجرعات الأعلى التنويم. ويليه التخدير (فقدان الشعور أو الإحساس)، وأخيراً الغيبوبة (السبات) والموت. ولذلك فإن أي درجة من تثبيط الجملة العصبية المركزية تعد محتملة اعتماداً على الجرعة. الباربيتيورات لا ترفع عتبة الألم ولا تمتلك خصائص مسكنة، بل ربما تقاوم الألم. ويسبب استعمالها الزمن التحمل.

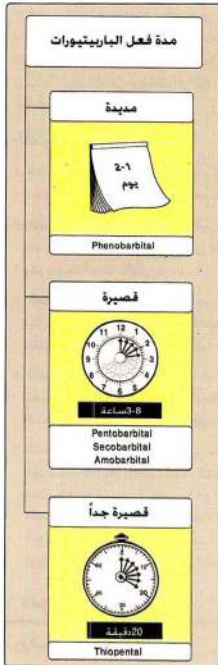
2. **تثبيط التنفس:** تثبيط الباربيتيورات استجابة المستقبلات الكيميائية لنقص الأكسجة و CO₂، ويتبع الجرعة المفرطة تثبيط تنفسي وموت.

3. **التخريض الإنزيمي:** تحرض الباربيتيورات الإنزيمات الميكروزومية P450 في الكبد. ولذلك فإن تناولها الزمن ينقص من فعل العديد من الأدوية التي يعتمد استقلالها على P450 الذي ينقص تركيزها.

C. الاستعمالات العلاجية

1. **مخدرة:** يعتمد اختيار الباربيتيورات بدرجة كبيرة على مدة الفعل المرغوبة. يستعمل الثيوبنتال، وهو قصير الفعل جداً، وريدياً للتخريض على التخدير.

2. **مضادة للاختلاج:** يستعمل الفينوباربيتال في التدبير العلاجي المديد للاختلاجات المقوية الربعية Tonic-Clonic، والحالة الصرعية، والارتعاج التنفسي. يعد الفينوباربيتال الدواء المختار لمعالجة الأزمات الصغائر المصابين باختلاجات



الشكل 7.9

تصنيف الباربيتيورات وفقاً لمدّة أفعالها



احتمال الإدمان

حروية متكررة، إلا أنه يمكن أن يثبط أداءهم الإدراكي لذلك يجب استعماله بحذر. يمتلك الفينوباريتال فعالية مضادة للاختلاج متميزة عن التثبيط غير النوعي لا CNS.



نعاس

3. **حالة للقلق:** استعملت الباربيتورات كمركبات خفيفة ومفرجة للقلق والتوتر العصبي والأرق. وعندما تستعمل كمؤنومات فهي تثبط النوم ذي حركات العين السريعة REM أكثر من المراحل الأخرى. ولكن استعملت غالبيتها بالبنزوديازيبينات.



غابان

D **الحرائك الدوائية**
تمتص الباربيتورات هموياً وتوزع بدرجة واسعة عبر الجسم. يعاد توزع جميع الباربيتورات في الجسم من الدماغ إلى المناطق الحشوية، إلى العضلات الهيكلية، وأخيراً إلى النسيج الشحمي. تعد هذه الحركة هامة في إحداث الفعل قصير الأمد للثيوبنتال والمشتقات قصيرة الأمد الشبيهة به. تعبر الباربيتورات المشيمة بسهولة ويمكنها تثبيط الجنين، وتستقلب في الكبد (ما عدا الفينوباريتال) وتطرح مستقلباتها المعاطلة في البول.



دوخة

1. CNS: تسبب الباربيتورات نعاساً وضعف تركيز وبلادة عقلية وفيزيائية (الشكل 8-9). وتساند تأثيراتها المثبطة للجملة العصبية المركزية مع تأثيرات الإيثانول.



رعاش

2. **الخُمار Drug hangover:** تسبب الجرعات المنومة من الباربيتورات شعوراً بالتعب بعد يقظة المريض، ويؤدي ذلك إلى خلل في القدرة الوظيفية لعدة ساعات بعدئذ. وقد يحدث أحياناً غثيان ودوخة.



مرض كبدي

3. **المعاذير:** كما لوحظ سابقاً، تحرض الباربيتورات جملة السيبتوكروم P450، وبذلك فقد تنقص من مدة فعل الأدوية التي تستقلب بهذه الإنزيمات. كما تزيد تصنيع اليورفيرين، فيمنع استعمالها عند المصابين باليوفيريا الحادة المتقطعة.

4. **الاعتماد الفيزيائي:** قد يسبب المسحب المفاجيء للباربيتورات رعاشاً وقلقاً وضعفاً وتلعلاً وغثياناً وإقياءاً واختلاجات وتوهماً وتوقف القلب. قد يكون السبب أكثر شدة من ذلك المترافق مع الأفيونات، وقد ينتج عنه الموت.

5. **التسمم:** كان التسمم بالباربيتورات سبباً رئيسياً للموت منذ عدة عقود بسبب الجرعات المفرطة. يقترن تثبيط التنفس الوخيم مع تثبيط قلبي وعائي مركزي وينتج عنه حالة شبيهة بالصدمة مع تنفس سطحي غير منتظم. تتضمن المعالجة التنفس الاصطناعي وإفراغاً للمعدة إذا كان الدواء قد تم تناوله حديثاً. لاحظ: لا يوجد معاكس نوعي للباربيتورات. [قد يكون التحال الدموي ضرورياً إذا أخذت كميات كبيرة من الدواء، وغالباً ما تساعد قلوثة البول في إفراح الفينوباريتال.

الشكل 8.9
التأثيرات الضائرة للباربيتورات

VI. العوامل المركبة الأخرى

A. زولبيديم Zolpidem

على الرغم من أن الزولبيديم ليس مركباً بنزوديازيبينياً من حيث البنية إلا أنه يؤثر على مجموعة من عائلة مستقلبات البنزوديازيبين، BZ. لا يمتلك خصائص مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات، ويسبب قليلاً من تأثيرات المسحب، وأرقاً ارتدادياً

أصفرًا، وتحتملُ قليلاً (أو معدوماً) بالاستعمال المطول. يمتص الزولبيديم بسرعة من السبيل الهضمي ويملك بدء فعل سريع وعمراً نصفياً إطرأحياً قصيراً (حوالي 2-3 ساعات). [لاحظ: تتوافر الآن تركيبة مديدة الإطلاق.] يخضع Zolpidem للأكسدة بالجملة P450 السيتوكرومية الكبدية فيعطى منتجات عاطلة، ولذلك فالأدوية التي تحرض هذه الجملة الإنزيمية قد تقصر من العمر النصفى للزولبيديم، والأدوية التي تثبط النظرير الإنزيمي CYP3A4 قد تزيد. تتضمن التأثيرات الضائرة كوابيس، هياج، صداعاً، انزعاجاً معدياً معويًا، وتغاسلاً نهاريًا.

B. زالبيلون Zaleplon

يشابه على نحو كبير الزولبيديم في أفعاله المنومة، ولكنه يسبب قدرًا أقل من التأثيرات المتبقية على الوظيفة النفسية الحركية والإدراكية مقارنة مع Zolpidem أو البنزوديازيبينات، وقد يكون ذلك ناجماً عن الإطراح السريع مع العمر النصفى القصير (أقل من ساعة). يستقلب الدواء بالسيتوكروم CYP3A4 (راجع ص 15).

C. Eszopiclone

هو دواء غير بنزوديازيبيني، يعطى فمويًا، وهو مركن (يعمل أيضاً على المستقبل BZ، مثل الزولبيديم والزابيلون) ويستعمل لمعالجة الأرق. تبين أنه فعال المستعمل لمعالجة الأرق حتى الستة أشهر مقارنة مع الفلنل. يمتص بسرعة (زمن الوصول للذروة ساعة واحدة)، ويستقلب بدرجة كبيرة بالأكسدة ونزع الميثيل بواسطة جملة السيتوكروم، ويطرح بشكل رئيسي في البول. يعادل عمره النصفى الإطراحي ست ساعات. تتضمن تأثيراته الضائرة التلثق، جفاف الفم، الصداع، الوذمة المحيطية، النومومة Somnolence والمذاق غير السار.

D. Ramelteon

هو مقلد انتقائي يعمل على مستقبلتي الميلاتونين MT₁ و MT₂. في الحالة الطبيعية ينبه الضوء الشبكية التي ترسل إشارة إلى النواة الوطائية فوق التصالب والتي بدورها تنقل إشارة عبر سبيل عصبي طويل إلى الغدة الصنوبرية يتبط تحرير الميلاتونين منها. وعندما يحل الظلام ويتوقف الضوء عن الوقوع على الشبكية يزول التثبيط عن الميلاتونين وتبدأ الغدة بإفرازه. إن تشبيه مستقبلتي الميلاتونين MT₁ و MT₂ بواسطة الميلاتونين في النواة الوطائية فوق التصالب بإمكانه تحريض النوم ويعتقد أنه يحافظ على النظم اليومي لدورة النوم والاستيقاظ الطبيعية. يستطب Ramelteon في معالجة الأرق الذي تكون فيه الشكوى الرئيسية 'السقوط في النوم' (زيادة الاستعداد للنوم). إمكانية الاعتماد على الدواء يعتقد أنها أصغر حيث لا يوجد دليل على تأثيرات اعتمادية أو سحب، ولذلك يمكن إعطاؤه على المدى الطويل. التأثيرات الضائرة الشائعة تتضمن السدوار والتعب والنومومة. وقد يزيد الدواء من مستويات البرولاكتين.

E. كلورال هيدرات Chloral Hydrate

هو مشتق ثلاثي كلوريد من الأسيتيل أندريد يتحول في الجسم إلى المستقلب الفعال ثلاثي كلور إيثانول Trichloroethanol. إنه مركن فعال ومنوم ويحرض خلال حوالي ثلاثين دقيقة على النوم الذي يدوم حوالي 8 ساعات. إلا أنه مهيج للسبيل الهضمي ويسبب انزعاجاً شرسوفياً، ويسبب إحساساً ذوقياً غير سار وغير معتاد. يتساند مع الإيتانول.

F. مضادات الهيستامين

تُعد مضادات الهيستامين المتاحة دون وصفة طبية ذات خصائص مركبة مثل Diphenhydramine والدوكسين لامين فعالة في معالجة الأنماط الخفيفة من الأرق. ولكن هذه الأدوية غير فعالة عادة لجميع حالات الأرق الخفيفة. إضافة إلى العديد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة التي جعلتها أقل فائدة من البنزوديازيبينات. تسوق مضادات الهيستامين هذه كمنتجات عديدة متاحة دون وصفة طبية.

G. الإيثانول Ethanol

يتملك تأثيرات مضادة للقلق ومركبة، ولكن سميته المحتملة تفوق منافعها. تعد الكحولية مشكلة طبية واجتماعية خطيرة. إن الإيثانول مثبط ال CNS ويسبب تركبياً، وبالذات تنوياً مع ازدياد الجرعة. يملك الإيثانول متحني استجابة جرعة مسطح، ولذلك يحدث التركيب على مجال واسع من الجرعة. يمتص الإيثانول بسهولة من الشم، وحجم توزعه قريب من حجم الماء الكلي في الجسم، ويستقلب بدرجة رئيسية في الكبد. أولاً إلى أسيتيل ألدهيد بوساطة ديهيدروجيناز الكحول، ومن ثم إلى أسيتات بوساطة ألدهيد ديهيدروجيناز (الشكل 9-9). يطرح معظمه عبر الكلية ولكن جزءاً منه يطرح عبر الرئتين. يتساند الإيثانول مع العديد من الأدوية المركبة وقد يسبب تثبيطاً شديداً لل CNS مع مضادات البنزوديازيبينات، أو الهيستامين، أو الباربيتورات. وقد يؤدي استهلاكه المزمن إلى مرض كبدي وخيم والتهاب معدي وأعواز غذائية. كما ينجم اعتلال عضلة القلب عن الشرب الكثيف. البنزوديازيبينات هي العلاج المختار لمعالجة سحب الكحول. الكاربامازيبين فعال في معالجة القوب الاختلاجية أثناء السحب.



الشكل 9.9

استقلاب الإيثانول وتأثير الديسلفيرام

1. Disulfiram: يقوم بحصر أكسدة أسيت ألدهيد إلى حمض الخل بتثبيطه إنزيم ألدهيد ديهيدروجيناز (الشكل 9.9). ينتج عن هذا تراكم أسيت ألدهيد في الدم مسبباً هبات من التبع وتسرعاً قلبياً وحرط تهوية وغثياناً. وجد لتثاني السلفيرام استعمال عند الراغبين بشدة بإيقاف تناول الكحول. يتم تحريض استجابة تجنب شرطية بحيث يتمتع المريض عن الكحول لتجنب التأثيرات غير السارة لتراكم الأسيات ألدهيد المحرض بتثاني السلفيرام.

2. Naltrexone: معاكس أفيوني، متوفر هموياً أو بالحقن مع تأثير مديد، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على وصفه لمعالجة الاعتماد الكحولي ويجب أن يرافق بمعالجة نفسية داعمة. إنه أفضل تحملاً من تثاني السلفيرام ولا يسبب التفاعل الإكراهي الذي يسببه تثاني السلفيرام.

3. Acamprostate: يستخدم في برامج الإقلاع عن التدخين ولكن آلية عمله غير مفهومة بشكل جيد، ويجب أن يرافق بمعالجة نفسية داعمة.

يلخص الشكل 10-9 المزايا والمساوىء العلاجية لبعض الأدوية المنومة والحالة للقلق.



الشكل 9.10

الميزات والمساوئ العلاجية لبعض العوامل الحادة للقلق والمنومة. CNS = الجملة العصبية المركزية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.9. أي من العبارات التالية صحيحة؟

A البنزوديازيبينات تفتح قنوات الكلوريد مباشرة.

B. تبدي البنزوديازيبينات أفعالاً نسيجية.

C. يتطلب التحسن السريري للقلق 2-4 أسبوعاً من المعالجة بالبنزوديازيبينات.

D. تمتلك جميع البنزوديازيبينات بعض التأثيرات المركبة.

E. تسبب البنزوديازيبينات مثل مشبطات CNS الأخرى تحديراً عاماً.

الجواب = D. على الرغم من أن جميع البنزوديازيبينات تسبب تركبياً فإن الأدوية المصنعة بالبنزوبازيبينات في الشكل 1-9 تروج من أجل معاقلة اضطراب النوم. تعزز البنزوبازيبينات ارتباط الغلما بمستقبله ما يزيد نغودية الكلوريد. البنزوبازيبينات لا تخفف الألم وإنما قد تخفض الغلق المشترك للألم. وخلافاً لحضات الاكتئاب ثلاثية الخلفات ومثبطات MAO فعن البنزوبازيبينات فعالة خلال عدة ساعات من الإعطاء لا تسبب البنزوبازيبينات تحديراً عاماً. ولذلك تعد أدوية مأمونة ذات منسوب علاجي عال.

الجواب = D. تريازولام هو دواء قصير الفعل جداً ويستعمل كمساعد في التخدير الصناعي.

2.9. أي من التالي هو منوم قصير الأمد؟

A. Phenobarbital.

B. Diazepam.

C. Chlordiazepoxide.

D. Triazolam.

E. Flurazepam.

3.9. أي من العبارات التالية صحيحة؟

A. يبدي الفينوباربيتال خصائص مسكنة.

B. يحرض الديازيبام والفينوباربيتال جملة الإنزيم P450.

C. يفيد الفينوباربيتال في معالجة البورفيريا الحادة المتقطعة.

D. يحرض الفينوباربيتال التثبط التنفسي والذي يزداد بتناول الإيثانول.

E. يمتلك البوسبيرون أفعالاً شبيهة بالبنزوديازيبينات.

الجواب = D. تعد مشاركة الفينوباربيتال والإيثانول فائته. إن الفينوباربيتال غير قادر على تعديل عمق النوم. الفينوباربيتال غير قادر على تغيير عمق النوم. وهو فقط الذي يحرض الجملة P450 السيتوكرومية المستقلة للأدوية بقوة. يمنع استعمال الفينوباربيتال في معالجة البورفيريا الحادة المتقطعة. البوسبيرون يعقبر إلى الحصائص المضادة للاختلاج والرخية لتعضلات التي تمتلكها البنزوبازيبينات ويسبب فقط تركبياً أصغرياً.

الجواب = B. من الأهمية معاقلة النوم الاختلاجية المشاركة لسحب الكحول. البنزوبازيبينات، كالديازيبام وكلورديازيبوكسيد والفلورازيبام قصير الفعل فعالة في السيطرة على هذه المشكلة. وهي أقل تركبياً من الفينوباربيتال والفينيتوين.

4.9. رجل عمره 45 عاماً أصيب بحادث سيارة وأحضر إلى غرفة

الإسعاف. تبين وجود الكحول في دمه بمقدار 275 ملغ/دل عند

قبوله. بينت سجلاته بالمشقى قبولاً سابقاً بسبب اختلاجات

متعلقة بالكحول. أكدت زوجته أنه قد شرب الكحول بكثرة خلال

الأسابيع الثلاثة السابقة. ما هي المعالجة التي يجب أن يزود بها

إذا قرر سحب الكحول؟

A. لا توجد معالجة.

B. Lorazepam.

C. Phenobarbital.

D. Phenytoin.

E. Buspiron.

10

منبهات الجملة العصبية المركزية

١. نظرة عامة

يصف هذا الفصل مجموعتين من الأدوية التي تعمل بشكل رئيسي على تنبيه الجملة العصبية المركزية. المجموعة الأولى تتضمن المنبهات النفسية الحركية وتسبب الاستئارة والشغف وتقص الشعور بالتعب وتزيد الفعالية الحركية. المجموعة الثانية تتضمن المهلوسات والأدوية المحاكاة النفسية وتسبب تغيرات عميقة في نمط الأفكار والمزاج مع تأثيرات قليلة على جذع الدماغ والنخاع الشوكي. يلخص الشكل 1-10 الأدوية المنبهة للجملة العصبية المركزية. تمتلك منبهات CNS استعمالات سريرية متنوعة ولها أهمية لكونها قابلة للمعايرة كما هي حال مثبطات الجملة العصبية المركزية المذكورة في الفصل 9 والمخدرات في الفصل 14 (الشكل 2-10).

٢. المنبهات النفسية الحركية

A. مركبات الميثيل زانثين Methixanthines

تتضمن هذه المجموعة الثيوفيلين الموجود في الشاي، والثيوبورومين الموجود في الكوكا، والكافيين. الكافيين هو المنبه الأكثر استهلاكاً في العالم ويوجد بتركيز عالية في القهوة، كما يوجد في الشاي ومشروبات الكولا وحلوى الشوكولا وفي الكوكا.

١. آلية الفعل: اقترح العديد من الآليات لأفعال الميثيل زانثين، منها إزفاء (تبادل مواقع) الكالسيوم خارج الخلية، وازدياد cAMP، وازدياد cGMP نتيجة تثبيط الفسفو داي إسترز. وحصار مستقبلات الأدينوزين-2 وتساهم هذه الآلية الأخيرة على الأرجح في تأثيرات الاستهلاك الاعتيادي للمشروبات الحاوية على الكافيين.

2. الأفعال

a. CNS الكافيين الموجود في كوب إلى كوبين من القهوة (100-200 ملغ) ينقص الوهن ويزيد التيقظ العقلي كنتيجة لتثبيبه القشر ويأخذ أخرى من الدماغ. يسبب استهلاك 1.5 ملغ من الكافيين (2-15 كوباً من القهوة) قلقاً ورعاشاً. ينتبه النخاع الشوكي بالجرعات العالية جداً من الكافيين (5-2 غ). قد يحدث التحمل نحو الخصائص المنبهة للكافيين بسرعة، أما السحب فيتظاهر بشعور بالتعب والترنح.

b. الجملة القلبية الوعائية، تمتلك الجرعة المعتادة من الكافيين تأثيرات إيجابية في التقلص العضلي للقلب وسرعته. [ملاحظة: زيادة قلووية القلب قد تكون

منبهات الجملة العصبية المركزية

المنبهات النفسية الحركية

- Amphetamine
- Armodafinil
- Atomoxetine
- Caffeine
- Cocaine
- Dextroamphetamine
- Lisdexamfetamine
- Methylphenidate
- Modafinil
- Nicotine
- Theobromine
- Theophylline
- Varenicline

المواد المحدنة للمهلوسات

- Lysergic acid diethylamide (LSD)
- Phencyclidine (PCP)
- Tetrahydrocannabinol (THC)

الشكل 1.10

ملخص للأدوية المنبهة للجملة العصبية
المركزية (CNS).



ضارة للمرضى المصابين بخناق الصدر. كما أن تسرع القلب عند مرضى آخرين قد يحرض حدوث تقلصات بطينية بأكثر.

6. الفعل المدر للبول، يمتلك الكافيين فعلاً مدرّاً خفيفاً إذ يزيد إدرار الصوديوم والكلور والبوتاسيوم في البول.

7. الحاطية العديدة: يجب على الأشخاص المصابين بقرحات هضمية اجتناب المشروبات المحتوية على الميثيل زانثين لأنها تنبه إفراز حمض كلور الماء من مخاطية المعدة.

3. الاستعمالات العلاجية: يرخي الكافيين ومشتقاته العضلات الملساء القصبية. [لاحظ أنها كانت سابقاً العلاج الرئيسي للربو، وقد حلت محلها أدوية أخرى مثل مقدرات بيتا-2 والستيرويدات القشرية.]

4. الحرائك الدوائية: تمتص الميثيل زانثينات بالطريق الفموي جيداً. ويتوزع الكافيين عبر الجسم بما فيه الدماغ، وتعتبر الأدوية المشيمة إلى الجنين ويتم إفرازها في حليب الأم المرضع. تستقلب جميع مركبات الميثيل زانثين في الكبد وتطرح مستقبلاتها في البول.

5. التأثيرات الضارة: تسبب الجرعات المعتدلة من الكافيين أرقاً وقلقاً وهياجاً. يحدث التسبب بالجرعات العالية، ويظهر اليقظة والاختلاجات. الجرعة المميتة من الكافيين هي حوالي 10 غ (حوالي مئة كوب من القهوة) وهي تحرض حدوث اللانظميات، ولذلك فإن الوفاة بسبب الكافيين بعيدة الاحتمال جداً. يحدث النواوم والهياج والصداغ عند الذين يستهلكون الكافيين بشكل روتيني أكثر من 600 ملغ باليوم (أي تقريبا ستة أكواب من القهوة يوميا) ومن ثم يتوقفون فجأة.

B. نيكوتين Nicotin

النيكوتين هو المكون الفعال في التبغ، وعلى الرغم من أنه لا يستعمل علاجياً في الوقت الحالي إلا في معالجة الإقلاع عن التدخين، ص (117) فإنه لا يزال مهماً لكونه الأكثر استعمالاً (بعد الكافيين) كمنبه للجملة العصبية المركزية، والدواء الأكثر معاقرة بعد الكحول. وبالمشاركة مع القطران وأول أكسيد الكربون الموجود في دخان السجائر فإن النيكوتين يمثل عامل اختطار رئيسياً في الأمراض الرئوية والقلبية الوعائية والعديد من السرطانات وأمراض أخرى. كما أن علاج الاعتماد عليه ليس سهلاً.

1. آلية الفعل: يسبب النيكوتين بجرعاته المنخفضة تنبهاً للعقد الذاتية فينزع استقطابها، وتسبب الجرعات العالية حصاراً عقدياً. توجد المستقبلات النيكوتينية في عدد من المواقع في الجملة العصبية المركزية ولها علاقة بالخصائص المنبهة للدواء.

2. الأفعال

a. CNS: إن النيكوتين ذواب بدرجة عالية في الشحوم، ويعبر الحائل الدموي الدماغية بسهولة. يسبب تدخين السجائر أو تناول جرعات منخفضة من النيكوتين درجة ما من الشفق Euphoria والتيقظ والاسترخاء، كما أنه يحسن الانتباه والتطيم وحل المشاكل وزمن الارتكاس. تسبب الجرعات العالية من النيكوتين شللاً نفسياً مركزياً وهبوطاً شديداً في الضغط بسبب الشلل البعولي (الشكل 10-3). النيكوتين مثبط للشهية.

الشكل 2.10

الاحتمال النسبي للاعتماد الفيزيائي على المواد المعاقرة.

جرعة منخفضة من النيكوتين



ينشط وارتعاش

جرعة عالية من النيكوتين



شلل نفسي

الشكل 3.10

أفعال النيكوتين في الجملة العصبية المركزية.



الشكل 4.10

يؤدي تناول النيكوتين إلى احتمال الإدمان.

b. **التأثيرات المحيطية:** التأثيرات المحيطية للنيكوتين معقدة. إن تنبيه العقد الودية أو لب الكظر يزيد ضغط الدم وسرعة القلب. ولذلك فإن استعمال التبغ ضار بشكل خاص عند مرضى ارتفاع الضغط. ويعاني العديد من المرضى المصابين بأمراض وعائية محيطية من تفاقم الأعراض بسبب التدخين، فمثلاً يمكن أن يؤدي التقيض الوعائي المحرض بالنيكوتين إلى نقصان جريان الدم الإكليلي مما يسبب لمرضى الخناق الصدري. كما يزيد تنبيه العقد اللاودية النشاط الحركي للأعضاء. وفي الجرعات الأعلى ينخفض ضغط الدم ويتوقف النشاط في السبيل الهضمي وعضلية المثانة كنتيجة لعصار العقد اللاودية المحرض بالنيكوتين.

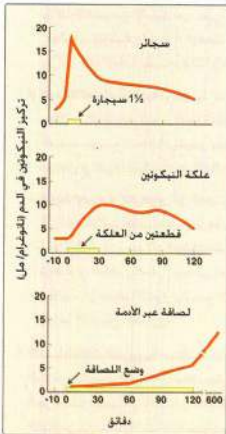
3. **الحرائك الدوائية:** النيكوتين ذواب بدرجة عالية في الشحم، ولذلك فهو يمتص بسهولة من مخاطية الفم والرتتين والمخاطية الهضمية والجلد. يعبر النيكوتين الغشاء المشيمي ويفرز في حليب الأم المرضع. تحتوي غالبية السجائر على 0.6-8 ملغ من النيكوتين، ويستنشق المدخن 1-2 ملغ من النيكوتين في كل سيجارة. الجرعة الميمية الحادة 60 ملغ. إن أكثر من 90% من النيكوتين المستنشق يتم امتصاصه. تتم تصفية النيكوتين باستقلابه في الرئة والكبد ثم إطراره في البول. ويتطور تحمل تأثيراته السمية بسرعة، غالباً خلال بضعة أيام من بدء الاستعمال.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات العصبية المركزية الهياج والرعاش. وقد يسبب النيكوتين أيضاً مفعلاً موعياً وإسهالاً ويزيد سرعة القلب وضغط الدم. كما يزيد تدخين السجائر معدل استقلاب للعديد من الأدوية.

5. **متلازمة السحب:** كما في الأدوية الأخرى في هذه المجموعة، فإن النيكوتين هو مادة مسببة للإدمان، حيث يتطور الاعتماد الفيزيائي بسرعة وقد يكون شديداً (الشكل 4-10). يتظاهر السحب بهياج وقلق وتعلم وصعوبة في التركيز وصداق وأرق، كما تتأثر الشهية، ويحدث ألم بطني غالباً. [ملاحظة: إن برامج الإقلاع عن التدخين التي تتضمن معالجتين دوائية وسلوكية هي الأكثر نجاحاً في مساعدة الأشخاص في التوقف عن التدخين.] لقد تبين أن كلاً من اللصافة عبر الجلد والعلكة المعاويتين على النيكوتين تنقص أعراض سحب النيكوتين وتساعد المدخنين على إيقاف التدخين. مثلاً، إن التركيز الدموي للنيكوتين الناتج عن استعمال علكة النيكوتين يعادل حوالي نصف المستوى الذروي الذي يحدثه التدخين (الشكل 10-5). يمكن لليوبروبون Bupropion (وهو مضاد اكتئاب؛ ص 143) أن ينقص من اشتها السجائر.

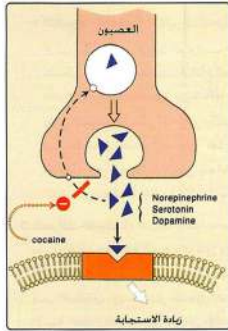
C. فارينيكليين Varenicline

هو مشابه جزئياً للمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية العصبية $\alpha_3\beta_4$ في الجملة العصبية المركزية. ولأنه مشابه جزئياً فقط، فإنه يسبب تأثيرات شمية أقل من تلك التي يسببها النيكوتين نفسه (النيكوتين هو مشابه كامل لهذه المستقبلات). ولذلك، فإنه مفيد كدواء إضافي في الإقلاع عن التدخين عند المرضى الذين يعانون من أعراض سحب النيكوتين. كما أن الفارينيكليين يعمل نحو إضعاف تأثيرات الثواب للنيكوتين إذا انتكس المريض وعاد إلى التدخين، يجب أن يراقب المرضى خوفاً من توارد أفكار انتحارية وكوابيس اليقظة وتبدلات المزاج.



الشكل 5.10

تركيبات النيكوتين الدموية عند الأفراد المدخنين أو الذين يمضغون المصمغ النيكوتيني أو الذين يستعملون لصافة نيكوتينية عبر الأدمة.



الشكل 6.10

آلية فعل الكوكايين.



الشكل 7.10

تمتلك الكوكايين والأمفيتامين احتمال الإدمان.

D. كوكايين Cocaine

هو دواء مسبب للإدمان، غير باهظ الثمن، ومتوافر على نحو واسع، حيث يعاقره يومياً أكثر من ثلاثة ملايين شخص في الولايات المتحدة، ولذلك فقد صنّف في الجدول II من قبل وكالة مكافحة المخدرات الأمريكية.

1. **آلية الفعل:** إن آلية فعله الرئيسية المسؤولة عن تأثيراته المحيطة والمركزية هي حصار استرداد أحاديّات الأمين (نورإيبينفرين، سيروتونين، ودوبامين) إلى داخل النهايات قبل المشيكية التي تحررت منها النواقل العصبية (الشكل 6-10). ينجم هذا الحصار عن ارتباط الكوكايين بنواقل استرداد أحادية الأمين وهذا يطيل ويقوي الأفعال المركزية والمحيطية لأحاديّات الأمين هذه. وبشكل خاص، تؤدي إطالة التأثيرات الدوبامينية في جهاز السعادة الدماغية (الجهاز الحوفي) إلى حدوث الشفق الشديد الذي يسببه الكوكايين في البداية. يؤدي تناول المزمّن للكوكايين إلى نفاذ الدوبامين والذي يؤدي إلى الدخول في حلقة معيبة من اشتها الكوكايين والذي يفرج الاكتئاب الشديد بشكل مؤقت (الشكل 7-10).

2. الأفعال

a. CNS: تنجم التأثيرات السلوكية الكوكايين عن قدرته على تثبيبه القشر وجذع الدماغ. يزيد الكوكايين التيقظ العقلي ويسبب شعوراً بالعاقة والشفق شبيهاً بذلك الناتج عن الأمفيتامين. على نحو شبيه بالأمفيتامين، يسبب الكوكايين إهلاسات وتوهّمات زوّرية أو توهّمات العظمة. يزيد الكوكايين النشاط الحركي، وفي جرعاته العالية يسبب رعاشاً واختلاجات، يليه تثبيطاً تنفسياً ودوراني.

b. **الجملة العصبية الودية:** محيطياً، يقوي الكوكايين فعل النورإيبينفرين ويسبب متلازمة المحاربة أو الفرار المميزة لتثبيبه الودي، ويرافق ذلك تسرع القلب وارتفاع الضغط، وتوسع الحدقة وتقيض وعائي محيطي. تقترح الأدلة الحديثة حدوث اختلال في قدرة منعكسات مستقبلات الضغط على درء التأثير الراجع للضغط.

c. **فرط الحرارة:** الكوكايين هو الوحيد من بين الأدوية المحظورة الذي قد يؤدي إلى الوفاة ليس فقط بفعل الجرعة وإنما بسبب ميئه لإحداث فرط الحرارة. [ملاحظة: إن معدلات الوفيات الناتجة عن الجرعة المفرطة من الكوكايين ترتفع في الطقس الحار.] وحتى الجرعة الصغيرة من الكوكايين داخل الأنف يمكنها أن تضعف التعرق وتوسع الأوعية الدموية الجلدية، كما ينقص أيضاً إدراك الانزعاج الحراري.

3. **الاستعمالات السريرية:** يمتلك الكوكايين فعلاً مخدراً موضعياً، وهو الاستعمال العلاجي الوحيد للكوكايين. مثلاً، يطبق الكوكايين موضعياً كمخدر موضعي أثناء الجراحات العينية والأنفية والأنفية والحنجرية. ينتج الفعل المخدر الموضعي للكوكايين من حصاره لقنوات الصوديوم الفعالة فولتاجياً، وقد يساهم تداخله مع قنوات البوتاسيوم في قدرته على إحداثه لانظميات القلبية. [ملاحظة: الكوكايين هو المخدر الموضعي الوحيد الذي يسبب تقيضاً وعائياً. هذا التأثير مسؤول عن التشنج وانقباض الحاجز الأنفي المرافق للاستنشاق المزمّن للكوكايين.]



4. الحرائك الدوائية: غالباً ما يتم تعاطي الكوكايين ذاتياً بالمضغ أو داخل الأنف أو التدخين أو وريدياً. تحدث ذروة تأثيره خلال 15-20 دقيقة بعد الإعطاء الأنفي لمسحوق الكوكايين ويختفي فعله خلال 1.5-1 ساعة. تحدث تأثيرات سريعة وقصيرة الأمد بعد الحقن الوريدي للكوكايين أو بعد تدخين الدواء (الشكل Crack). بسبب أن يده فعله سريعاً جداً فإن احتمال الجرعة المفرطة والاعتماد يكون أعظمياً بالحقن الوريدي بتدخين سجائر الكوكايين المكسرة Crack Smoking. يتم نزع إستر ونزع ميثيل من الكوكايين فيتحول إلى بينزويل كوين Benzoylcegonine الذي يطرح في البول. إن كشف هذه المادة في البول يدل على تعاطي الكوكايين.

5. التأثيرات الضائرة



a. الطلق: تناول العاد للكوكايين يؤدي لحدوث استجابة سمية تتمثل في ارتكاس قلبي يتظاهر بفرط ضغط الدم وتسرع القلب والتعرق والزرزالية. وبسبب إحدائه للهياج فإن معظم المعاقرين للكوكايين يتناولون مع الكحول. هناك منتج من مستحضرات الكوكايين مع الإيثانول هو كوكا إيثيلين وهو أيضاً ذو مفعول نفسي ويعتقد أنه يساهم في السمية القلبية.

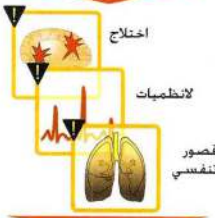
b. الاكتئاب: ينهه الكوكايين (على نحو شبيه بالأدوية المنبهة الأخرى) الجملة العصبية المركزية وبلي ذلك فترة من الاكتئاب العقلي. يتعرض المدمن لدى سحب الكوكايين إلى اكتئاب فيزيائي وعاطفي بالإضافة إلى الهياج. يمكن معالجة هذه الأعراض بالبنزوديازيبينات أو الفينوثيازينات.

c. تأثيرات سمية: يحرص الكوكايين على حدوث اختلاجات ولانظميات قلبية مميتة (الشكل 8-10). قد يتطلب الأمر إعطاء الديازيبام وريدياً لضبط الاختلاجات المحرصة بالكوكايين وإعطاء البرورائولول للسيطرة على اللانظميات القلبية. إن وقوع احتشاء عضل القلب لا يتعلق بجرعة الكوكايين أو مدة استعماله أو طريق الإعطاء. ليس هناك واسم لتحديد هؤلاء الأشخاص الذين قد تحدث لديهم تأثيرات قلبية مهددة للحياة بعد تعاطي الكوكايين.

D. أمفيتامين Amphetamine

هو أمين ودي غير كاتيكولاميني، ويبيدي تأثيرات عصبية وسريرية مشابهة تماماً للكوكايين. ديكسترو أمفيتامين هو مادة رئيسية من مركبات هذا الصنف. مينامفيتامين (يعرف بالسريع) هو مشتق من الأمفيتامين، يمكن تدخينه، وهو مفضل لدى الكثير من المعاقرين.

1. آلية الفعل: كما في الكوكايين، فإن تأثيرات الأمفيتامين على CNS والجملة العصبية المحيطة هي تأثيرات غير مباشرة، حيث يعتمد كلاهما على ارتفاع مستوى النواقل العصبية الكاتيكولامينية في الأحياز المشبكية. يحقق الأمفيتامين هذا التأثير بإطلاقه لمخازن الكاتيكولامينات داخل الخلية (الشكل 9-10). ولأن الأمفيتامين يثبط إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين (MAO)، يتم بسرعة إطلاق مستويات عالية من الكاتيكولامينات في الأحياز المشبكية. إن التأثيرات السلوكية للأمفيتامين ومشتقاته شبيهة بالكوكايين على الرغم من اختلاف آلية الفعل.



الشكل 8.10
التأثيرات الرئيسية للكوكايين

2. الأفعال

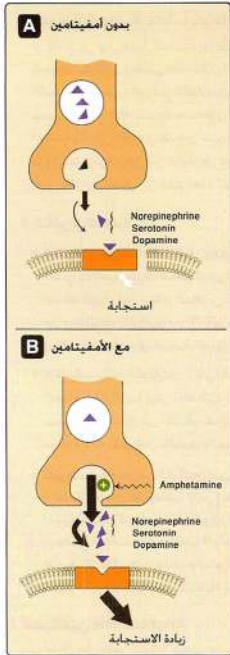
a. CNS: تنجم التأثيرات السلوكية للأمفيتامين عن إطلاق الدوبامين والنورإيبينفرين. يتبّه الأمفيتامين كامل المحور الدماغي النخاعي، وجذع الدماغ والبلصلة. يؤدي هذا إلى ازدياد التيقظ ونقص التعب ونقص الشهية والأرق. إن التأثيرات المنبهة للجملة العصبية المركزية للأمفيتامين ومشتقاتها دفعت إلى استعماله في معالجة الأطفال المصابين بفرط النشاط، ومعالجة التفتيق (النوم الانتبائي) ولضبط الشهية. يمكن أن تسبب الجرعات العالية حالة ذهانية واختلاجات.

b. الجملة العصبية الذاتية؛ إضافة إلى عمله الواضح في الجملة العصبية المركزية فإن الأمفيتامين يؤثر في الجملة الأدرينية بشكل غير مباشر فيتبّه المستقبلات من خلال إطلاقه للنورإيبينفرين.

3. الاستعمالات العلاجية: تتضمن العوامل التي تحد من الفائدة العلاجية للأمفيتامين الاعتماد النفسي والفيزيولوجي (مشابه لذلك الذي للكوكايين) وحدوث التحمل نحو التأثيرات المشمقة والمتمهة مع الاستعمال المزمن. [ولكن التحمل أقل للتأثيرات السمية العصبية المركزية (مثل الاختلاجات).]

a. اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD): بعض الأطفال اليافعين مقرطو الحركة وليس لديهم القدرة على المشاركة في أي نشاط لأكثر من بضع دقائق. إن dextroamphetamine ومشتق الأمفيتامين methylphenidate قادران على تحسين الانتباه وتخفيف العديد من المشاكل السلوكية المرافقة لهذه المتلازمة وإنقاص فرط الحركة التي يبديها هؤلاء الأطفال. Lisdexamphetamine هو طليعة دوائية تتحول إلى dextroamphetamine بعد الامتصاص والاستقلاب الهضمي، وهو يطيل مدة انتباه المريض مما يحسن أداءه الوظيفي في المدرسة. Atomoxetine هو دواء غير منبه، ومصادق عليه لمعالجة الأطفال والبالغين المصابين بـ ADHD. [ملاحظة: يجب أن لا يعطى هذا الدواء للأشخاص الذين يتناولون مثبطات MAO ويوصى بعدم إعطائه لمرضى الزرق ضيق الزاوية]. وخلافاً لـ methylphenidate الذي يحصر استرداد الدوبامين فإن Atomoxetine يثبط استرداد النورإيبينفرين، كما أنه لا يسبب الاعتماد وهو ليس من المواد الخاضعة لرقابة القانون.

b. النوم الانتبائي (التفتيق) Narcolepsy: هو اضطراب نومي نادر نسبياً، يتميز بتوب من النوم أثناء النهار بشكل خارج عن السيطرة، وبترافق أحياناً بالجمدة catalepsy أو فقدان السيطرة على العضلات، أو حتى الشلل في حالات الانفعال القوي كما في حالات الضحك. ولكن المشكلة التي يعالج لأجلها المريض هي النوم وذلك باديوة كالأمفيتامين أو ميثيل فينيدات. ومؤخراً طرح دواء أحدث هو modafinil ومشتقه armodafinil (R-entamer) لمعالجة النوم الانتبائي. يسبب modafinil تأثيرات شمعية ونفسية أقل، وتبدلاً أقل في المزاج والإدراك والتذكير، وشعوراً يتوافق مع منبهات عصبية مركزية أخرى، كما أنه يعزز اليقظة. آلية عمله غير واضحة، ولكنها قد تتعلق بالجهازين الأدريني والحوفي، على الرغم من أنها تبدو مختلفة عن آلية فعل الأمفيتامين. Modafinil فعال عن طريق الفم، ويتوزع



الشكل 9.10
آلية فعل الأمفيتامين.



دوخة

على نحو جيد في الجسم، ويخضع لاستقلاب كبدي شديد، وتطرح مستقلاباته في البول. من التأثيرات الضائرة الرئيسية الصداع والغثيان والتهاب الأنف. هناك دليل ما يشير إلى إمكانية حدوث الاعتماد الفيزيائي مع Modafinil.



فرط ضغط الدم

4. الحرائك الدوائية؛ يمتص الأمفيتامين بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي. ويستقلب في الكبد ويطرح في البول. [ملاحظة: إن إعطاء عوامل مقلوقة للبول يزيد من الأشكال غير المشردة من الدواء وينقص من إطراره.] إن الأشخاص الذين يعاقرون الأمفيتامين يتعاطونه بالحقن الوريدية أو بتدخينه. يدوم الشفق الذي يسببه بالأمفيتامين 4-6 ساعات-أي أطول بثمانية أضعاف من تأثيرات الكوكايين.



أرق

5. التأثيرات الضائرة؛ يسبب الأمفيتامين إدماناً ويؤدي إلى الاعتماد والتحمل وسلوك السعي وراء الدواء (Drug-Seeking Behavior). كما يمتلك التأثيرات غير المرغوبة التالية:



تخليل

a. تاثيرات مركزية؛ تتضمن التأثيرات المركزية غير المرغوبة: الأرق والهياج والضعف والدوخة والرعاش ومنعكسات مفرطة النشاط (الشكل 10-10). يسبب الأمفيتامين أيضاً تخليلاً وهدياناً وحالات هلع ونزعات انتحارية ولا سيما عند المصابين بأمراض عقلية. الاستعمال المزمّن للأمفيتامين يسبب حالة ذهان الأمفيتامين وهي تشبه النوب الذهانية المرافقة للقصام. يرافق الاستعمال المديد للأمفيتامين حدوث اعتماد نفسي وفيزيائي، ولكن تحمّل تأثيراته يحدث خلال بضعة أسابيع. تعالج الجرعة المفرطة من الأمفيتامين بالكولوربرومازين أو بالهالوبيريدول الذي يخفف الأعراض العصبية المركزية وارتفاع الضغط بسبب تأثيراته الحاصرة لأنفا الأدرينية. تنجم التأثيرات الممّهة للأمفيتامين عن تأثيره على مركز الإطعام الوطائي الوحشي. إن 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (يعرف أيضاً كـ MDMA أو Ecstasy) هو مشتق صناعي لـ methamphetamine مع خصائص منبهة ومولدة للإحساسات (ص 597).



احتمال الإدمان

b. تاثيرات قلبية وعائية؛ إلى جانب تأثيراته العصبية المركزية، يسبب الأمفيتامين خفقاناً ولاظميات قلبية وارتفاع الضغط وألماً خناقياً ووهماً دورانياً. قد يحدث أيضاً صداع وقشعريرة وتعرق غزير. ونظراً لتأثيراته القلبية الوعائية يجب عدم إعطاء الأمفيتامين للمصابين بمرض قلبي وعائي أو الذين يتناولون مثبطات MAO.



غثيان

c. تاثيرات هضمية؛ يؤثر الأمفيتامين في الجهاز الهضمي مسبباً غثياناً وقيئاً ومغصاً بطني وإسهالاً. يزيد إعطاء بيكربونات الصوديوم من إعادة امتصاص الديكستروأمفيتامين من النهببات الكلوية إلى مجرى الدم.



إسهال

d. موانع الاستعمال؛ يجب عدم استعمال الدواء عند المصابين بارتفاع الضغط أو الأدوية التقلبية الوعائية أو فرط الدرقية أو الأرق أو عند الذين لديهم سوابق معاقرة الأدوية.

الشكل 10.10

التاثيرات الضائرة للأمفيتامينات.

F. ميثيل فينيدات Methlyphenidate

هو منبه للجملة العصبية المركزية شبيه بالأمفيتامين، وقد يؤدي استعماله إلى معاقرة. على الرغم من أن احتمال الإدمان هو متار للجدل، ويصنف هذا الدواء في

الجدول الثاني II من الأدوية (ص 541). وهو من أكثر الأدوية وصفاً عند الأطفال. ويقدر أن 6-4 مليون طفل في الولايات المتحدة يتناول الميثيل فينيدات يومياً من أجل ADHD. لقد تمت الموافقة على استعماله على مصاوغه isomer الديكسميثيل فينيدات dexmethylphenidate

1. **آلية الفعل:** قد ينتج الأطفال المصابون بـ ADHD إشارات دوپامينية ضعيفة، ويقترح ذلك أن النشاطات المثيرة للاهتمام تعطي هؤلاء الأطفال مكافأة أقل. إن آلية التأثير المثبه للميثيل فينيدات غير مفهومة في الوقت الحاضر، ولكن دراسة حديثة استعملت التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET-scan قد فتحت بعض الأفق المحتملة، فقد أظهرت أن الميثيل فينيدات يثبط نقل الدوبامين بدرجة أقوى من الكوكايين فتجعل الدوبامين متوافراً بشكل أكبر. [ملاحظة، قد يكون الميثيل فينيدات أقل احتمالاً لأن يُعاقَر إذا ما هورن بالكوكايين، لأنه أبداً دخولاً إلى الدماغ منه فلا يزيد مستويات الدوبامين بسرعة مثلما يفعل الكوكايين.]

2. **الاستعمالات العلاجية:** لقد استعمل الميثيل فينيدات لعدة عقود من أجل معالجة ADHD عند الأطفال من عمر ستة إلى ستة عشر عاماً. وهو فعال أيضاً في معالجة النوم الانتبائي. وخلافاً للميثيل فينيدات، فإن dexmethylphenidate غير مستطلب في معالجة النوم الانتبائي.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص كل من الميثيل فينيدات والديكسميثيل فينيدات بسهولة عند الإعطاء الفموي. وتُسَوَّق تراكيزها في الدماغ تلك التي في البلازما. يطرح الناتج المنزوع الإستر، حمض الثريثالينيك، في البول.

4. **التفاعلات الضائرة:** التأثيرات المعدية المعوية هي الأكثر شيوعاً وتتضمن أماً بطنياً وغثياناً، وتشمل التفاعلات الأخرى القمه والأرق والتهرقة والحمى، ويبدو أن الميثيل فينيدات يزيد من تواتر التوب عند مرضى الصرع ولا سيما إذا كان المريض يتناول مضادات الاكتئاب، يمنع استعمال الميثيل فينيدات عند المصابين بالزرق.

5. **التداخلات الدوائية:** بينت الدراسات إمكانية تداخل الميثيل فينيدات في استقلاب الوارهارين والدايفينيل هيدانتوين والفينوباربيتال والبريميدين ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات.

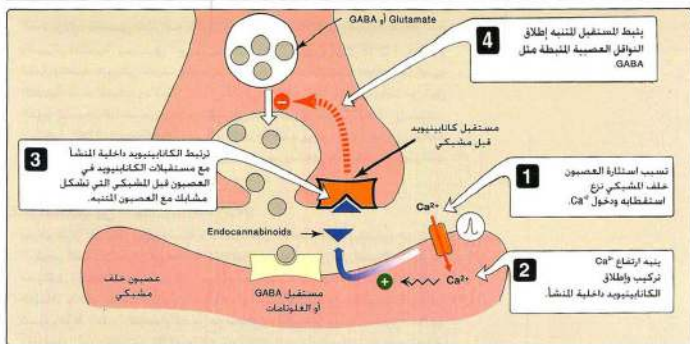
III. المواد المحدثة للهلوسة (المهلسات) Hallucinogens

تمتلك بعض الأدوية تأثيراً رئيسياً يكمن في القدرة على تحريض حالات من تبدل الإدراك وتذكر الأحلام. وتترافق العديد من حالات التبدل هذه بتغيرات في اللون والسمطوع في البيئة مع تغير مستمر في الأشكال والألوان. إن الأشخاص الذي يقعون تحت تأثير هذه الأدوية يصبحون غير قادرين على اتخاذ قرارات عادية لأن الدواء يؤثر على التفكير العقلاني لديهم. تعرف هذه المركبات بالهلسات أو الأدوية المحاكية للذهان.

A. ثنائي إيثيلامين حمض اللايسر جيك

Lysergic acid diethylamide: LSD

يؤثر LSD على العديد من المواقع في الجملة العصبية المركزية، ويبدو فعالية مقلدة للسيروتونين في المستقبلات 5-HT₁ قبل الشبكية في الدماغ المتوسط، كما ينه مع مستقبلات 5-HT₂، وتتفعل الجملة العصبية الودية مسببة توسع الحدقة ارتفاع ضغط الدم وانصباب الشعر وارتفاع حرارة الجسم. يمكن أن تحرض الجرعات القموية



الشكل 11.10

مستقبل الكانابينويد GABA + حمض غاما أمينوبوتيريك.

المنخفضة من LSD حدوث إهلاسات مع ألوان فاقعة، كما يحدث تبدل في المزاج أيضاً. ويحدث تحمل واعتماد فيزيائي، ولكن الاعتماد الحقيقي نادر. تتضمن التأثيرات الضائقة فرط المنعكسات والغثيان والضعف العضلي. قد تسبب الجرعات العالية تغيرات ذهانية مديدة عند الأشخاص المستعدين. يمكن للهايبيريدول ومضادات الذهان الأخرى أن تحصر الفعل المهلوس لـ LSD وتجهض هذه المتلازمة بسرعة.

B. رباعي هيدروكانابينول (THC) Tetrahydrocannabinol

الفلوانون الرئيسي ذو الفعالية النفسية الموجود في الماريجوانا هو دلتا-9-تتراهيدرو كانابينول (THC) المتوافر باسم Dronabinol. واعتماداً على الوضع الاجتماعي فإن THC يسبب شمعاً يليه نعاساً وارتخاء إضافة إلى تأثيره قصير الأمد على الذاكرة والنشاط العقلي، مثل ذلك المطلوب لقيادة سيارة. تتضمن تأثيراته الواسعة: تيبه الشهية، جفاف الفم Xerostomia، إهلاسات بصرية، وتوهامات، وتعزيز النشاط الحسي. لقد عثر على مستقبلات لـ THC تدعى CB1 في النهايات العصبية المثبطة قبل المشبكية التي تتشابه مع العصبونات الهرمية. تقترن مستقبلات CB1 مع البروتين G، على نحو مشابه للأجائن داخلية المنشأ في الجهاز الأفيوني فقد تم تحديد كانابينويدات داخلية في الجملة العصبية المركزية. ترتبط هذه المركبات مع مستقبلات CB1، وهي مشتقة من الغشاء ويتم تركيبها عند الطالب، وقد تعمل كمعدلات عصبية موضعية (الشكل 11.10). إن تأثير THC يحدث بتواسط مستقبلات CB1 ولا يزال قيد الدراسة. تظهر تأثيرات THC فوراً بعد تدخين الدواء. ولكن التأثيرات الأعظمية تأخذ حوالي عشرين دقيقة، وتزول التأثيرات بشكل كبير بعد ثلاث ساعات. يعطى Dronabinol فموياً، وذروة تأثيره خلال 4-2 ساعات. تدوم التأثيرات ذات المفعول النفسي حتى ست ساعات، ولكن تأثيراته المنبهة للشهية قد تستمر حتى 24 ساعة. الدواء ذواب بدرجة عالية في الشحم، وحجم توزيعه كبير. ويستقبل THC بدرجة كبيرة في الكبد بوساطة الأوكسيداز ذو الوظيفة المختلطة. ويطرح معظمه بالطريق

تسرع قلب

فرط ضغط الدم

إهلاسات

الشكل 12.10

التأثيرات الضائرة لرباعي هيدروكانابينول.



الصفراوي، تتضمن تأثيراته الضائرة زيادة سرعة القلب وهبوط ضغط الدم واحمرار اللتحممة. يحدث في الجرعات العالية ذهان سومي (الشكل 10-12). ويحدث تحمل واعتماد فيزيائي خفيف باستمرار استعمال الدواء. يستطب Dronabinol كمنبه للشهية عند المصابين بالإيدز الذين يفقدون وزنهم. كما يعطى أحياناً من أجل القيء الشديد الناتج عن العلاج الكيميائي للسرطان (راجع ص 337). إن معاكس مستقبل CB₁ Rimonabant (وهو قيد التجربة السريرية حالياً) فعال في معالجة البدانة، وقد وجد أنه ينقص الشهية ووزن الجسم، ولكنه يسبب بعض الاضطرابات النفسية كالقلق والاكتئاب.

C. فينيسايكليدين (PCP) Phencyclidine

يعرف بغير الملائكة، ويثبط استرداد الدوبامين، و5-HT₂ والنورأبيبيترين. إن الفعل الرئيسي للفينيسايكليدين هو حصره لقناة شاردية منظمة من قبل التمييط NMDA من مستقبل الغلوتامات، ويؤدي ذلك إلى منع مرور الشوارد المهمة (لا سيما Ca²⁺) عبر القناة. يمتلك الفينيسايكليدين أيضاً فعالية مضادة للكولين، ولكنها المدهش أنها تسبب فرط إلعاب. الفينيسايكليدين هو مضاهي للكيتامين ويسبب تخديراً تقاربياً (المريض غير متحسس للألم، ولكنه غير فاقد للوعي) وتسكيناً. في هذه الحالة، يسبب في هذه الحالة خدرًا في الأطراف، ومشية ترنحية (متمايلة)، وتلعشماً في الكلام، وصلابة عضلية، ويحدث أحياناً سلوك عدائي أو غريب. ينجم عن الجرعة المفرطة تخدير وخيل وسبات، ولكن تبقى العينان مفتوحتين على نحو غريب. وتزداد الحساسية نحو المنبهات الخارجية، وقد تدمم التأثيرات العصبية المركزية لمدة أسبوع. يتطور التحمل غالباً مع الاستعمال المستمر.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.10 شاب مصاب بهياج شديد، أحضر إلى غرفة الإسعاف برفقة الشرطة. وقد أظهر الفحص النفسي أنه كان يشتم الكوكايين عدة مرات في الأيام القليلة السابقة، وآخر مرة كانت منذ عشر ساعات. أعطي دواء سبب له تركيزاً ونوماً. الدواء الذي استعمل للتغلب على مظاهر سحب الكوكايين عند هذا المريض هو على الأغلب:

.Phenobarbital A

.Lorazepam B

.Cocaine C

.Hydroxyzine D

.Fluoxetine E

الجواب = B الخصائص الضائرة للفلق للستيروباربيتال مثل اللوزازيبام جعلتها الأوية اختارة لمعالجة الفلق والهياج الناتج عن سحب الكوكايين. يمتلك اللوزازيبام خصائص منومة أيضاً. يمتلك الفينوباربيتال خصائص منومة ولكنه خصائصه الخاملة للفلق هي أقل من الستيروباربيتال. الكوكايين يحد ذاته قد يعاكس هياج السحب. ولكن استعماله لن يكون ملائماً. هيدروكسيزين هو مضاد هستامين وهو فعال كمثوم يستعمل أحياناً في معالجة الفلق ولا سيما إذا كان هناك فيء فلوكتسبين هو مضاد اكتئاب ليس له تأثيرات فوربة على الفلق

1. نظرة عامة

يعد التخدير العام أساسياً في الممارسة السريرية لأنه يجعل المريض بحالة تسكين وتسيان وغيباب وعي ويزخي العضلات ويكبت المنعكسات غير المرغوبة. لا يوجد دواء واحد لديه القدرة على إنجاز هذه التأثيرات بسرعة وسلامة. لذلك فإن العديد من التصنيفات الدوائية المختلفة تستخدم لإحداث التخدير المثالي (الشكل 1-11). تهدف الأدوية قبل التخدير إلى تهدئة المريض وتخفيف الألم ووقايته من التأثيرات غير المرغوبة للمخدر المعطى لاحقاً أو للإجراء الجراحي. تسهل المرخيات العضلية من التشنج وتكبت التوتير العضلي إلى الدرجة المطلوبة لإجراء الجراحة. تؤتى المبنيات العامة الفعالة إنشاقاً أو بالحقن الوريدي، باستثناء أكسيد النترريك فإن جميع المبنيات الإنشاقية تكون طيارة وهالوجينات هيدروكربونية اشتقت من التجارب والأبحاث السريرية الباكرا على ثنائي إيثيل الإيثر والتكلوروفورم. أما المبنيات الوريدية العامة فتتألف من عدد من الأدوية غير المرتبطة كيميائياً مع بعضها وتستهمل على نحو شائع في التحضير السريع للتخدير.

2. عوامل انتقاء المخدر والمتعلقة بالمريض

ينتقي طبيب التخدير في الطور ما قبل العملية أدوية تقدم نظاماً تخديرياً مأموناً وفعالاً اعتماداً على طبيعة العمل الجراحي أو الإجراء التشخيصي، وفيزيولوجية المريض والحالة المرضية والحالة القارماكلوجية.

A. حالة الأجهزة العضوية

1. الكبد والكلى: يجب الأخذ بالاعتبار الحالة الفيزيولوجية لهذه الأعضاء وذلك لأن الكبد والكلى يؤثران على نحو مديد على توزيع وتصفية العوامل المخدرة ولأنهما قد يكونان الموقع المستهدف للتأثيرات السمية. من المهم معرفة أن إطلاق الفلوريد والبرومييد والمنبجات الاستقلابية الأخرى للهيدروكربونات الهالوجينية قد تؤثر على هذه الأعضاء، ولاسيما المستقلبات المتراكمة مع تكرار إعطاء المخدر خلال فترة قصيرة من الزمن.

2. الجهاز التنفسي: يجب أخذ حالة الجهاز التنفسي بالاعتبار عند استنطاب استعمال المخدرات الإنشاقية. فمثلاً إن الربو أو شدوذات انتهوية أو الإرواء قد تصعب من السيطرلة على المخدر الإنشاقى. جمع المخدرات الإنشاقية تثبط الجهاز التنفسي، كما أنها موسعة للضربات أيضاً.



الشكل 1.11
ملخص لأنواع المبنيات.



الشكل 2.11

مكونات التخدير المتوازن

3. **الجهاز القلبي الوعائي:** على الرغم من أن التأثير الخافض لضغط الدم لمعظم المخدرات يكون مرغوباً أحياناً، فإن الأذية الإقفارية للأوعية قد تتبع تناقص ضغط الإرواء. إذا كان من الضروري معالجة نوبة هبوط ضغط الدم أثناء الإجراء الجراحي فيمكن إعطاء مادة فضالة وعائية. قد يحدث ذلك مع بعض المخدرات مثل الهالوثان Halothane الذي قد يحسس القلب لتأثيرات مولدة لاضطراب النظم للعوامل اتجاه العوامل المحاكية للودي.

4. **الجهاز العصبي:** يؤثر وجود الاضطرابات العصبية (مثل الصرع والوهن العضلي الوبيل) على اختيار المخدر. وقد يشير تاريخ المريض إلى حساسية محددة وراثياً تجاه فرط الحرارة الخبيث المحرض بالمركبات الهيدروجينية الهالوجينية.

5. **الحمل:** يجب اتخاذ بعض الاحتياطات عند إعطاء المخدرات والأدوية المساعدة للمرأة الحامل. لقد ذكر تقرير واحد فقط أن الاستعمال المعارض لأكسيد النيتروس Nitrous oxide قد يسبب فقر دم لاصطنع عند الجنين. كما أصيبت أجنة أمهات تتناولن البنزوديازيبينات بالشقوق القموية. يجب عدم استعمال الديازيبام بشكل روتيني خلال المخاض لأنه يسبب نقص توتر مؤقت ويؤثر على تنظيم الحرارة عند الوليد.

B. الاستعمال المتوافق للأدوية

1. **العوامل الإضافية المتعددة:** يتناول المرضى على نحو شائع واحداً أو أكثر من الأدوية التالية في المرحلة ما قبل التخدير: بنزوديازيبينات مثل Diazepam أو Midazolam لتخفيف من القلق وتسهيل التنبيب؛ وباربيتورات مثل Phenobarbital للتركين؛ ومضادات الهيستامين مثل ال diphenhydramine للتفاعلات الأرجحية، أو الرانيتيدين لإفخاس حموضة المعدة؛ ومضادات القيء مثل Ondansetron للوقاية من ارتشاف محتويات المعدة؛ والأفيونات مثل Fentanyl للتسكين؛ و/أو مضادات الكولين مثل Scopolamine لتأثيرها المنسي للوقاية من بدء القلب وإفراز السوائل في السبيل التنفسي (الشكل 2.11). تسهل هذه العوامل على بدء التخدير بشكل لطيف. وعندما تعطى بشكل مستمر فهي تخفف جرعة المخدر المطلوبة للمداومة على مستوى التخدير الجراحي المطلوب (المرحلة III)، ولكن مثل هذا الإعطاء المشترك قد يعزز من تأثيرات المخدر غير المرغوبة (مثل نقص التهوية)، وقد يحرض على تأثيرات سلبية غير ملحوظة عندما يعطى كل دواء بمفرده.

2. **الاستعمال المتزامن للأدوية غير المخدرة:** قد يخضع مرضى الجراحة لمعالجة مزمنة لأعراضهم بالإضافة لاستعمال أدوية قابلة للاعتماد الذي يبدل من استجاباتهم للمخدرات. مثلاً، ترتفع في الكحوليين الإنزيمات الميكروزومية الكبدية التي تدخل في استقلاب الباربيتورات، كما أن مدمني الأدوية قد يبدون تحملاً مفرطاً للأفيونات.

III. التحريض، والمداومة والشفاء من التخدير

يقسم التخدير إلى ثلاث مراحل: التحريض، والمداومة والشفاء. يعرف التحريض على أنه فترة من الزمن تبدأ عند بدء إعطاء المخدر إلى مرحلة التخدير الجراحي الفعال عند المريض. وفي مرحلة المداومة يحدث التخدير الجراحي مستمر. ويعرف الشفاء على

أنه الزمن الذي يبدأ منذ انقطاع إعطاء المخدر وحتى استعادة الوعي وعودة المنعكسات الفيزيولوجية. يعتمد التحريض على سرعة وصول الدواء بتركيز فعالة إلى الدماغ. بينما يعتبر الشفاء معاكساً للتحريض إذ يعتمد على سرعة انتشار الدواء من الدماغ.

A. التحريض للتخدير Induction

من الضروري أثناء التخدير اجتياز طور الاستئارة التخدير (مرحلة الهديان II) الذي كان يلاحظ مع بعض المخدرات القديمة ذات بدء الفعل البطيء (راجع ما سيأتي). لذلك، عادة ما يحرض التخدير العام بمخدر وريدي مثل الثيوننتال Triopental الذي يسبب غياب الوعي خلال 20 ثانية بعد حقنه. وفي ذلك الوقت قد تعطى أدوية أنشاقية أو وريدية تشكل مشاركة تخديرية اصطفاثية لإنتاج التخدير العميق المرغوب فيه للجراحة (مرحلة II). [لاحظ: يتضمن ذلك غالباً الإعطاء المشترك للمرخي العضلي الهيكلية وريدياً لتسهيل التنبيب والارتخاء. تتضمن الأدوية المستعملة حالياً كمرخيات عضلية Succinylcholine, Atracurium, Vecuronium, Cisatracurium, Rocuronium, Poxacurium, Pancuronium]. عند الأطفال الذين يتعذر لديهم إيجاد طريق وريدي تستعمل عوامل مثل Halothane أو Sevoflurane للتحريض على التخدير العام، ويعدى ذلك بالتحريض الإنشاقية.

B. المداومة على التخدير Maintenance

تعرف بالفترة التي يكون فيها المريض مخدراً جراحياً. بعد إعطاء المزيج المخدر المختار يقوم الطبيب المخدر بمراقبة العلامات الحيوية والاستجابة نحو مختلف التبيبات أثناء الإجراء الجراحي ليواظن بعناية كمية الدواء المستنشق و/أو الذي يتم تسريبه مع عمق التخدير. يداوم على التخدير عادة بإعطاء مخدرات غازية لأن مثل هذه العوامل تقدم ضيقاً جيداً لعمق التخدير من دقيقة لأخرى. تستعمل الأفيونات عادة مثل Fentanyl من أجل الأثم إلى جانب العوامل الإنشاقية لأن الأخيرة ليست مسكنات جيدة.

C. الصحو Recovery

بعد العملية الجراحية يسحب الطبيب المزيج المخدر ويراقب عودة الوعي عند المرض. يحدث طور الصحو في غالبية العوامل المخدرة على نحو معاكس للتحريض، ويمثل عود توزع المخدر من مقر تأثيره (بدلاً من استقلابه). يستمر الطبيب المخدر بمراقبة المريض للتأكد من أنه صحو على نحو تام مع عودة وظائفه الفيزيولوجية إلى الوضع الطبيعي (فمثلاً يكون قادراً على التنفس لوحده). يراقب المرضى لكشف تفاعلات السمية المتأخرة كالسمية الكبدية الناجمة عن الهيدروكربونات الهالوجينية.

D. عمق التخدير Depth of anesthesia

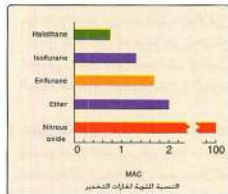
يقسم عمق التخدير إلى أربعة مراحل، تتميز كل مرحلة بزيادة تثبيط الجملة العصبية المركزية، الذي ينجم عن تراكم الدواء المخدر في الدماغ (الشكل 11-3). تم تمييز هذه المراحل وتحديدها باستعمال الإيثر Ether الذي يسبب بدء تخدير بطيء. ولكن هذه المراحل صعبة التمييز عند استعمال الهالوثان والمخدرات الثاشنة الأخرى وذلك بسبب سرعة بدء التخدير.

1. المرحلة الأولى -التسكين: ينجم فقدان حس الألم من التداخل في نقل حس الألم



الشكل 3.11

مراحل التخدير



الشكل 4.11

التركيز السنخية الأصغرية (MAC) للغازات التخدير

في السبيل الومائي التخاعي. يكون المريض واعياً ومتعادناً. تحدث تساوة ونقص إدراك ألمي باقتراب المرحلة الثانية.

2 المرحلة II-الاستثارة، يعاني المريض من هذيان وسلوك هياج، وارتفاع وعدم انتظام في ضغط الدم، وقد يزداد معدل التنفس. لاجتباب هذه المرحلة من التخدير يعطى الثيوبنتال (Thiopental)، وهو من الباربيتورات قصيرة الأمد، قبل إعطاء المخدر الاستثافي.

3 المرحلة III-التخدير الجراحي، يحدث في هذه المرحلة انقطاع تنفسي وارتخاء في العضلات الهيكلية. تنقص المنعكسات العينية على نحو متروك إلى أن تتوقف حركات العينين وتثبت الحدقة، وقد يتم العمل الجراحي خلال هذه المرحلة.

4 المرحلة IV-الشلل البصلي؛ يحدث خلال هذه المرحلة تثبيط شديد للمراكز التنفسية والمحركة الوعائية، ويحدث الموت بسرعة ما لم تتخذ التدابير للمحافظة على الدوران والتنفس.

IV. المخدرات الإنشافية

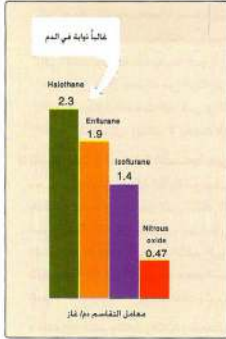
إن استنشاق الغازات يعتبر أساسياً في التخدير، ويستعمل على نحو رئيسي للمحافظة على التخدير بعد إعطاء العامل الوريدي. لا يوجد مخدر أفضل من الآخر في جميع الظروف، تتميز المخدرات الإنشافية بميزة غير متوفرة في العوامل الوريدية، حيث يتغير عمق التخدير بسرعة بتغيير تركيز الدواء. المخدرات الإنشافية عكوسة وذلك لأن غالبيتها تطرح بسرعة من الجسم بواسطة الزفير.

A. الملامح الشائعة للمخدرات الإنشافية

المخدرات الإنشافية الحديثة غير قابلة للاشتعال أو الانفجار وتتضمن غاز أكسيد النيتروس Nitrous Oxide إضافة إلى عدد من المواد الهيدروكربونية الهالوجينية الطيارة. تنقص هذه العوامل من المقاومة الوعائية الدماغية مؤدية إلى ازدياد الإرواء الدماغية، تسبب أيضاً توسعاً قصبياً، ونقص التهوية في الدقيقة (حجم الهواء خلال وحدة الزمن الداخل والخارج من الرئتين) وتقبضاً وعائياً وثوباً منقصاً للأكسجة (ازدياد المقاومة الوعائية الرئوية في المناطق سيئة التهوية للرئتين الذي يسمح بعود توزع الجريان الدموي الرئوي إلى المناطق الأغمى بالأكسجين). تعتمد حركة هذه العوامل من الرئتين إلى قطاعات الجسم المختلفة على ذوبانيتها في الدم والأنسجة وعلى جريان الدم. تلعب هذه العوامل دوراً ليس فقط في تحريض التخدير بل أيضاً في الصعوبة.

B. الفاعلية Potency

تُحدد فاعلية المخدرات الإنشافية كميّاً بالتركيز السنخي الأصغري (MAC). إنه تركيز الغاز المخدر المطلوب الذي يحتاج إليه لئزال الحركة عند 50% من المرضى والذي يمكن تحريه بإجراء شق جلدي معياري. [لاحظ: أن MAC يعادل الجرعة الفعالة (ED₅₀) من المخدر]. يميز عادة عن MAC كنسبة مئوية من الغاز في مزيج ما المطلوبة لتحقيق التأثير. يعتبر التركيز السنخي الأصغري عددياً صغيراً بالنسبة للمخدرات القوية، كالهالوثان، وكبيراً بالنسبة للعوامل الأضعف كأوكسيد النيتروس. لذلك



الشكل 5.11
معامل التقاسم دم/غاز لبعض المخدرات
الإنشاقية.

فإن مقلوب التركيز السنخي الأصغري يعتبر مؤشراً على فاعلية المخدر. تقيد قيم التركيز السنخي الأصغري في مقارنة التأثيرات الفارماكولوجية لمختلف المخدرات (الشكل 4-11). كلما كان الدواء المخدر أكثر ذوباناً في الشحم كلما انخفض تركيزه المطلوب لإحداث التخدير، وبالتالي كلما كان المخدر أكثر فاعلية.

C. قبض وتوزع المخدرات الاستنشاقية

إن الضغط الجزئي للمخدر الغازي في منشأ السبيل التنفسي هو القوة الدافعة التي تحرك المخدر في المسافة السنخية، ومنه إلى الدم الذي يأتي بالدواء إلى الدماغ ومختلف قطاعات الجسم الأخرى. ولأن الغازات تتحرك من قطاع إلى آخر ضمن الجسم وفقاً لمال الضغط الجزئي، لذلك تحدث الحالة الثابتة عندما يكون الضغط الجزئي في كل قطاع من هذه القطاعات مكافئاً إلى المزيج المستنشق. يتحدد المساق الزمني لبقاء الحالة الثابتة بالعوامل التالية:

1. **دخول المخدر المستنشق إلى الأستناخ (Alveolar wash-in):** يرجع هذا المصطلح إلى استبدال الغازات الرئوية الطبيعية بالمزيج المخدر المستنشق. يتناسب الوقت المطلوب لهذه العملية مباشرة مع السعة الوظيفية المتبقية من الرئة، وعكساً مع معدل التهوية؛ إنه مستقل عن الخصائص الفيزيائية للغاز. وعندما يتنامى الضغط الجزئي داخل الرئة يبدأ المخدر بالانتقال من الرئة.

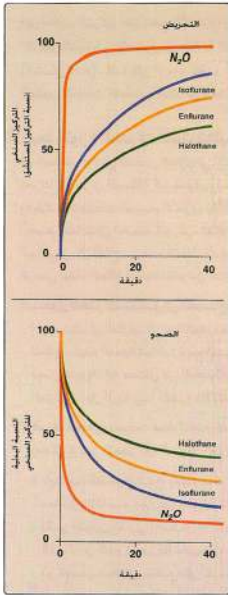
2. **قبض المخدر:** يحدث قبض المخدر كمحصلة لذوبان الغاز في الدم ونتاج القلب وممال تركيز المخدر بين الضغط الجزئي السنخي والوريدي.

هـ. ذوبانية المخدر في الدم، يحدد ذلك بخاصية فيزيائية للجزيء المخدر تدعى معامل التقاسم دم/غاز وهو نسبة الكمية الإجمالية من الغاز في الدم إلى طور التوازن الغازي (الشكل 5-11). تختلف الأدوية منخفضة الذوبان وعالية الذوبان في الدم في سرعة تحريضها للتخدير. مثلاً، عندما ينتشر مخدر غازي ذو ذوبان منخفض بالدم مثل أكسيد النيتروس من الأستناخ إلى الدوران فإن قليلاً منه يذوب في الدم. لذلك يحدث التوازن بسرعة بين المخدر المستنشق والدم الشرياني، ويتطلب القليل نسبياً من الجرثبات الإضافية من المخدر لرفع الضغط الجزئي الشرياني له - وبذلك تتحقق حالة التوازن بسرعة، وعلى العكس من ذلك، فإن غازاً مخدرًا ذي ذوبانية عالية كالـ Halothane يذوب كاملاً في الدم، ويتطلب ذلك كميات أكبر من المخدر وفترات زمنية أطول لرفع الضغط الشرياني الجزئي له. يؤدي ذلك إلى زيادة مدتي تحريض التخدير والصحو وتغيرات أبطأ في عمق التخدير كاستجابة للتهذلات في تركيز الدواء المستنشق. يوضح الشكل 6-11 منحنيات قبض بعض المخدرات الاستنشاقية. تم ترتيب الذوبان في الدم كما يلي:

.Nitrous Oxide < Desoflurane < Sevoflurane < Isoflurane < Enflurane < Halothane

b. **نتاج القلب:** يؤثر نتاج القلب، على نحو واضح على إيصال المخدر إلى الأنسجة. يسبب نتاج القلب المنخفض بطأً في إيصال المخدر.

c. **معامل الضغط الجزئي السنخي إلى الوريدي للمخدر:** هذه هي قوة السوق Driving Force لإيصال المخدر. من أجل غايات عملية فإن الضغط الجزئي للمخدر في نهاية الشعيرات الرئوية قد يعتبر هو نفسه الضغط الجزئي السنخي للمخدر



الشكل 6.11

تغيرات التراكيز الدموية السخعية لبعض
التحدرات الإنشاقية خلال الزمن.
N₂O = أكسيد النيتروس

إذا لم يكن المريض مصاباً بسوء انتشار رئوي شديد، يوزع الدوران الشرياني المخدر إلى الأنسجة المختلفة، ويقوم ممال الضغط بتحريك المخدر الغازي الحر إلى الأنسجة، عندما يعيد الدوران الوريدي الفقير بالمخدر إلى الرئتين، فإن مزيداً من الغاز يتحرك من الرئة إلى الدم وفقاً لاختلاف الضغط الجزئي، ومع الزمن، يكون الضغط الجزئي في الدم الوريدي قريباً من الضغط الجزئي في المزيج المستنشق، وبذلك لا يحدث قبض للمخدر من الرئتين.

3. تأثير اختلاف أنماط الأنسجة على قبض المخدر: إن الزمن المطلوب لتسيج محدد لتحقيق الحالة الثابتة مع ضغط جزئي للغاز المخدر في المزيج المستنشق يتناسب عكساً مع جريان الدم لذلك النسيج؛ إذ ينتج عن الجريان الأسرع تحقيق أسرع للحالة الثابتة، تتناسب أيضاً على نحو مباشر مع سعة التسيج لغزخ الدواء المخدر، حيث تحتاج السعة الأكبر إلى زمن أطول لتحقيق الحالة الثابتة، وبدورها تتناسب السعة مباشرة مع حجم التسيج وعامل الذوبان (نسيج/دم) لجزيئات الدواء المخدر، ثمة أربع فطاعات رئيسية تحدد المساق الزمني لقبض المخدر.

a. الدماغ/ القلب والكبد والغدد الصماوية، تجز هذه الأنسجة عالية الإرواء العالية الثابتة بسرعة بالضغط الجزئي للمخدر في الدم.

b. العضلات الهيكلية؛ العضلات الهيكلية فقيرة الإرواء أثناء التخدير كما تمتلك حجماً كبيراً مما يطيل الزمن المطلوب لإنجاز الحالة الثابتة.

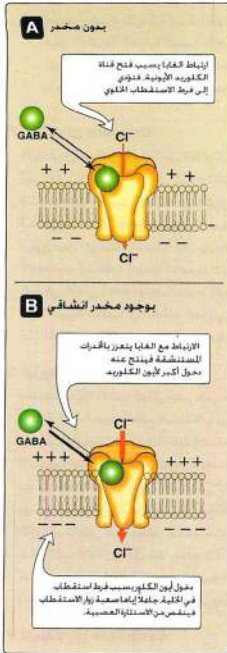
c. الدهن، هذا النسيج فقير الإرواء، ولكن الأدوية المخدرة القوية تكون ذوابة جداً في الشحوم، ولذلك تمتلك الدهون سعة كبيرة لغزخ أدوية التخدير، إن هذه المشاركة من (بدء الإبقاء) إلى (القطاع ذي السعة العالية) يطيل من الزمن المطلوب لتحقيق الحالة الثابتة.

d. العظام، الأربطة والغضاريف؛ كلها فقيرة الإرواء وذات سعة منخفضة نسبياً لغزخ الدواء المخدر، ولذلك تأثيرها قليل على المساق الزمني لتوزع المخدر في الجسم.

4. التخلص (خروج المخدر) Wash-out: عندما يتوقف إعطاء الدواء المخدر إنشاقاً يصبح الجسم هو "المصدر" الذي يدفع بالمخدر إلى الحيز السنخي. إن العوامل ذاتها التي تؤثر على الحفاظ على الحالة الثابتة للمخدر المستنشق هي من يحدد المساق الزمني لتصفية الدواء من الجسم، لذلك يخرج أكسيد النيتروس Nitrous Oxide من الجسم بدرجة أسرع من الهالوثان (راجع الشكل 6.11).

D. آلية الفعل

ثم يحدد مستقبل معين كمكان لفعل المخدر العام، وحقيقة أن المركبات غير المرتبطة كيميائياً تنتج حالة التخدير أودت إلى جدل ضد وجود مثل هذا المستقبل، التركيز الآن هو على التداخل بين المخدرات الاستنشاقية والبروتينات المكونة للقنوات الشاردية. مثلاً يزيد المخدر العام حساسية مستقبلات GABA_A نحو الناقل العصبي GABA بالتركيز الفعالة سريعياً للدواء، يسبب هذا تطاول جريان شاردة الكلوريد المثبط بعد دفعة من إطلاق GABA، وتنقص بذلك استثارية العصبون بعد المشبكي (الشكل 11-7). تتأثر المستقبلات الأخرى بالمخدرات الطيارة؛ مثلاً تزداد فعالية مستقبلات الغليسرين Glycine المثبطة في العصبونات الحركية الشوكية، وكذلك فإن



الشكل 7.11

مثال عن تعديل قناة غشائية ذات بوابة جانبية بالمخدرات الإنشاقية.
GABA = حمض الغاما أمينوبوتيريك

استنشاق المخدر يحصر الجريان بعد المشبكي الاستثنائي للمستقبلات النيكوتينية. أما الآلية التي ينجز فيها المخدر هذه الأدوار المعدلة فهي غير مفهومة.

E. الهالوثان Halothane

يعد هذا العامل نموذجاً تقارن معه المخدرات الاستنشاقية الجديدة. عندما أدخل الهالوثان إلى الاستعمال فإن قدرته على إحداث حالة التخدير بسرعة والصحو السريع وكونه غير قابل للإنفجار جعله المخدر المختار. ولكن مع اكتشاف تأثيراته الضارة التي تناقشها لاحقاً وتوافر مخدرات أخرى ذات مضاعفات أقل، فقد استبدل الهالوثان على نحو كبير في الولايات المتحدة.

1. **الاستعمالات العلاجية:** على الرغم أن الهالوثان مخدر قوي فإنه ذو قدرة تسكينية ضعيفة. لذلك يعطى الهالوثان عادة على نحو متزامن مع أكسيد النيتروس أو الأفيونات أو المخدرات الموضعية. برخي الهالوثان العضلات الهيكلية والرحمية، ويستعمل في الأمراض التناسلية عندما يستطع إخلاء الرحم. الهالوثان ليس ساماً للكبد عند الأُمثال (خلافاً لتأثيره القوي عند البالغين، انظر ما سيأتي) وله رائحة سارة ولذلك فهو مخدر مناسب عند الأطفال للتحث على التخدير.

2. **الجرثك الدوائية:** يستقلب الهالوثان تأكسدياً في الجسم إلى هيدروكربونية سامة نسبياً (مثل ثلاثي فلورو إيثانول) وشاردة البروميدي. قد تكون هذه المواد مسؤولة عن التفاعل السمي عند بعض المرضى (وخاصة الإناث) الذي يتطور بعد التخدير بالهالوثان. يبدأ هذا التفاعل الحمى، يليه قيء وغثيان وهيء وقد يبدي المرضى علامات التهاب كبدي. إن وقوع هذا التفاعل منخض —حوالي واحد لكل عشرة آلاف شخص— ولكن 80 من هؤلاء المرضى سيموتون بتخثر كبدي. لتجنب هذه الحالة فيجب عدم تكرار التخدير بالهالوثان بشترا لا تقل عن 2-3 أسابيع.

3. التأثيرات الضائرة

a. **التأثيرات القلبية الوعائية:** على نحو شبيه بالهيدروكربون الهالوجينية فإن الهالوثان يحاكي المبهم ويسبب بظاً قلبياً حساساً على الأتروبين، كما يحدث اضطرابات نظم قلبية. [لاحظ أنها تعد خطيرة في حال فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم (ازدياد الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون) الذي يتطور نتيجة تناقص التهوية السنخية أو ازدياد التركيز البلازمي للكانيكولامينات].
ويسبب الهالوثان على نحو شبيه بالمخدرات الهالوجينية الأخرى هبوط ضغط دموي معتمد على التركيز. إذا كان من الضروري معاكسة هبوط الضغط المفرط أثناء التخدير بالهالوثان، فينصح بإعطاء مقبضات وعائية مباشرة الفعل مثل الفينيل إيفرين.

b. **فرط الحرارة الخبيث:** كل المخدرات الهيدروكربونية الهالوجينية، بالإضافة إلى Succinylcholine المخي للعضلات، تملك القدرة على تحريض فرط الحرارة الخبيث لدى نسبة قليلة جداً من المرضى. سبببات هذه الحالة غير واضحة، ولكن الاستقصاءات الحديثة كشفت عن زيادة كبيرة في تركيز شاردة الكالسيوم في البلازما العضلية. تشير أدلة قوية إلى أن فرط الحرارة الخبيث ناجم عن عيب في اقتران الاستثارة بالانقلص، إن ضحايا الحروق، والمصابون بحثل دوشن أو الرمع العضلي myotonia أو تكوّن العظم الناقص أو داء لب العضلات المركزي

لديهم استعداد للإصابة بفرط الحرارة الخبيث. عندما يبدي مريض ما أعراضاً مميزة لفرط الحرارة الخبيث فيجب أن يعطى Dantrolene حالماً يسحب المخدر المزيج، ولذلك يجب أن يتواهر Dantrolene للاستعمال الإسعافي عند الحاجة. وتجب مراقبة المريض بعناية ودعمه قلبياً وتنفسياً وكلياً.

F. إنفلوران Enflurane

الإنفلوران هو غاز أقل قوة من الهالوثان، ولكنه يسبب تحريضاً وصحواً سريعين. ويستقلب حوالي 2% منه إلى شاردة الفلوريد التي تطرح عبر الكلية، لذلك يمنع استعماله عند المصابين بالفشل الكلوي. يختلف الإنفلوران عن الهالوثان بما يلي: إنه أقل إحداثاً لاضطرابات النظم القلبية، أقل تحسيساً للقلب نحو الكاينكولامينات، ويقوي عمل المرخيات العضلية أكثر نتيجة تأثيره الشبيه بالكورار الأقوى. من مساوئه أنه يسبب استئثاراً للجملة العصبية المركزية عندما يكون أكبر بمرتين من التركيز السنخي الأدنى (MAC) وأيضاً عندما يكون بالجرعات المنخفضة إذا ما سببت حالات فرط التهوية تناقصاً في الضغط الجزئي لـ CO₂. ولهذا السبب لا يستعمل الإنفلوران عند المصابين بالاضطرابات الاختلاجية.

G. أيزوفلوران Isoflurane

يستعمل هذا المخدر الهالوجيني على نحو واسع في الولايات المتحدة، وهو جزئية مستقرة جداً حيث تخضع لاستقلاب ضئيل، ويكون الفلورايد الناتج عنه قليلاً. إنه ليس ساماً بالنسج، وخلافاً للغازات المخدرة الهالوجينية الأخرى فإن الأيزوفلوران لا يسبب اضطرابات نظم قلبية ولا يحسس القلب نحو فعل الكاينكولامينات، ولكنه يسبب هبوط ضغط دموي معتمد على التركيز نتيجة التوسع الوعائي المحيطي. إنه يوسع أيضاً الأوعية الدموية التاجية، فيزيد من جريان الدم التاجي واستهلاك الأكسجين من قبل عضلة القلب. هذه الخاصية قد تجعله مفيداً عند المصابين بداء القلب الإقفاري. [لاحظ: جميع المخدرات الهالوجينية الاستثنائية تسبب النهاية كبدياً، ولكن بوقوع أقل بكثير مما يسببه الهالوثان؛ مثلاً، يسبب إيزوفلوران ذلك عند واحد من كل 500.000 شخص معالجين به].

H. ديسفلوران Desflurane

إن سرعة التخدير التي يسببها الديسفلوران في الحالات الإسعافية جعلت منه مخدراً شائعاً لجراحة مرض العيادات الخارجية. إنه قليل التنطير وبالتالي يجب أن يعطى باستعمال مبخرة خاصة. وكما يفعل الأيزوفلوران، ينقص الديسفلوران المقاومة الوعائية ويروي جميع الأنسجة الرئيسية على نحو جيد جداً. ولأنه مخدر شطري للطريق الهوائي وقد يسبب تشنجاً حنجرياً وسعالاً وإفرازات مفرطة، فإنه لا يستعمل لتحريض التخدير المديد. يتقوض على نحو أصغري، وبالتالي فسميته التنسجية نادرة.

I. سيفوفلوران Sevoflurane

يمتلك دواءً منخفضة ساماً بذلك يقبض سريع دون تهيج للطرق الهوائية خلال التحريض، مما يجعله ملائماً لتحريض التخدير عند الأطفال. وقد حل محل الهالوثان لهذه الغاية. إنه ذو ذوبان منخفض في الدم، ويؤخذ بسرعة ويطرح. الصحو معه أسرع من باقي المخدرات الأخرى. يستقلب بالكبد مطلقاً شوارد الفلوريد، ولذلك فقد يسبب سمية كلوية كما يفعل إنفلوران.

J. أكسيد النيتروس Nitrous oxide

يدعى الغاز الضاحك، وهو مسكن فعال ولكنه مخدر عام ضعيف. حيث يستخدم بكثرة بتركيز 50% مشتركاً مع الأكسجين من أجل التسكين، ولاسيما في الجراحة السنية. ولكنه بالتركيبة 80% (دون عوامل إضافية) لا يسبب تخديراً جراحياً، ولذلك فهو كثيراً ما يشترك مع عوامل أخرى ذات فاعلية أكبر لإحداث تخدير خالٍ من الألم. أكسيد النيتروس عسير الذوبان في الدم وبقي الأنسجة مما يسمح له بالتحرك بسرعة كبيرة إلى داخل وخارج الجسم. [لاحظ أن أكسيد النيتروس يمكنه أن يركز المخدرات الهالوجينية في الأنسجة عندما تعطل معه، وذلك بسبب قبضته السريع من غاز الأنسجة. تعرف هذه الظاهرة بالتأثير الغاز الثانوي]. في قطاعات الجسم المغلقة يزيد أكسيد النيتروس من الحجم (مثلاً يسبب ربحاً صدرية) أو يزيد الضغط (مثلاً في الأنسجة)، لأنه يعطي النتروجين أكثر في الأحياز الهوائية المختلفة على نحو أسرع من مغادرة النتروجين. أيضاً، تسمح له سرعة حركته بأن يعيق قبض الأكسجين أثناء الصحو، مسبباً نقص تأكسج منتشر. هذا المخدر لا يتبط التنفس، ولا يسبب إرخاء عظلياً، وفي في الظروف العادية حيث يعطى بالمشاركة مع مخدرات أخرى، يمتلك أكسيد النيتروس أيضاً تأثيراً معتدلاً إلى معدوماً على الجهاز القلبي الوعائي أو على ازدياد الجريان الدموي الدماغى، وهو الأقل سمية للكبد من بين المخدرات الإنشاقية، ولذلك يعد الأكثر سلامة بين هذه المخدرات على أن يعطى معه دائماً 20% من الأكسجين.







يلخص الشكل 8-11 بعض ميزات المخدرات الاستنشاقية.

V. المخدرات الوريدية

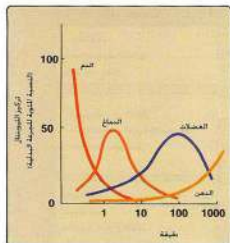
تستعمل المخدرات الوريدية غالباً للتخريض السريع للتخدير الذي يستمر بعدها باستعمال مخدر إنشاقى ملائم. إنها تخرض التخدير بسرعة ولذلك يجب حقنها ببطء. أما الصحو فينجم عن عود توزعها من مواضعها في الجملة العصبية المركزية.

A. الباربيتيورات Barbiturates

يعد Thiopental مخدراً قوياً، ولكنه مسكن ضعيف. وهو من الباربيتيورات ذات الفعل قصير الأمد جداً، وذو ذوبان عالي في الدم. عندما تعطى مثل هذه العوامل (ثيوبنتال وميثوهيكسيبتال) ويريداً فإنها تدخل CNS بسرعة وتثبط، وتثبطها، غالباً في أقل من دقيقة واحدة. ولكن قد يحدث انتشار المخدر إلى خارج الدماغ بسرعة كبيرة بسبب عود توزعها إلى الأنسجة الأخرى في الجسم، بما فيها العضلات الهيكلية، وبشكل أساسي إلى النسيج الشحمي (الشكل 8-11). [لاحظ: يخدم النسيج الشحمي كمستودع للأدوية، حيث تتسرب الأدوية منه ببطء وتستقبل ثم تطرح]. ينجم قصور مدة الفعل المخدر عن نقص تركيزها في الدماغ إلى مستوى أقل من ذلك الضروري لإحداث التخدير. قد تبقى هذه الأدوية في الجسم لفترات طويلة نسبياً بعد إعطائها لأن حوالي 15% فقط من جرعة الباربيتيورات تدخل الدوران وتستقبل في الكبد في الساعة الواحدة، ولذلك فإن استقلاب الثيوبنتال أبطأ بكثير من عود توزعه النسيجي. الباربيتيورات ليست مسكنة بشكل جيد يتطلب وهذا يتطلب إضافة مسكن خلال التخدير لتجنب التغيرات المزعجة في ضغط الدم والوظيفة العصبية الذاتية.

	Halothane	Enflurane	Isoflurane
 اضطراب نظم	↑ ازدياد	—	—
 Dopamine + Norepinephrine + Epinephrine الكاتيكولامينات الحساسة نحو	↑ ازدياد	↑ زيادة قليلة	—
 نتاج القلب	↓ تناقص	تنقص... ثم تعود ↑	↓ تناقص
 BP ضغط الدم	↓ تناقص	تنقص... ثم تعود ↑	↓ تناقص
 المعكسات التنفسية	↓ تثبيط	↓ تثبيط	↑ تثبيط بدئي
 سمية كبدية	↑ بعض الاختطار	↑ اختطار منخفض	↑ اختطار منخفض

الشكل 8.11
مميزات بعض المخدرات الإنشاقية.



الشكل 9.11

عود توزع الثيوبنتال من الدماغ إلى العضلات والأنسجة الدهنية.

يتملك الثيوبنتال تأثيرات صغرى على الجهاز القلبي الوعائي، ولكنه قد يساهم في هبوط شديد في ضغط الدم عند المصابين بنقص حجم الدم أو الصدمة. يمكن لجميع الباربيتورات أن تسبب توقف التنفس، والسعال وتشنجاً في جدار الصدر وتشنجاً حنجرياً وقصياً. [لاحظ أن التأثير الأخير يعد موضع اهتمام كبير عند المرضى الربويين]. يمنع استعمال الباربيتورات عند المصابين بالبورفيريا الحادة المتقطعة أو المتغيرة.

B. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

تستعمل مع المخدرات لتركين المريض. الميزازولام هو الأكثر شيوعاً في الاستعمال، وهو متوافر في العديد من التركيبات، بما فيها القوية. أما ديازيبام وأبرازولام فهما البديلان. هذه العوامل الثلاثة تسهل حدوث النسوة بينما تحدث التركيبات.

C. الأفيونات Opioids

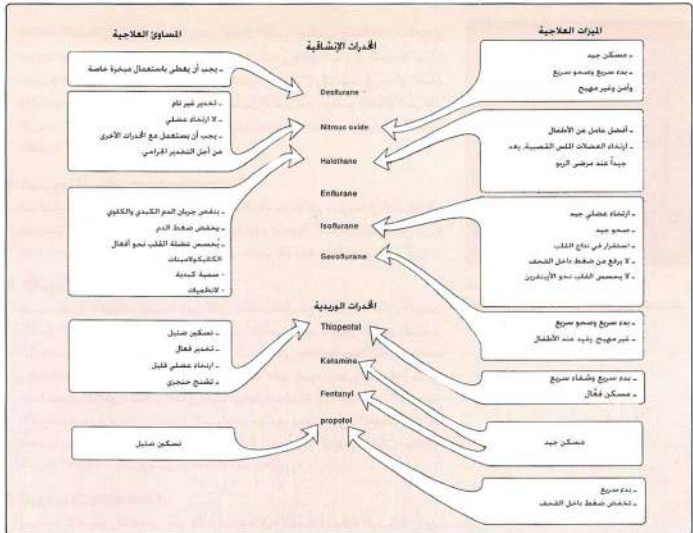
بسبب قدرة الأفيونات المسكنة فهي كثيراً ما تستعمل مع المخدرات؛ مثلاً، المورفين وأكسيد النيتروس هما مشاركة جيدة لجراحة القلب. يعتمد اختيار الأفيون المستعمل قبل العملية على مدة الفعل المطلوبة بشكل أساسي. إن Fentanyl ومشاهاه، Sufentanil و remifentanil، هي من الأفيونات الأكثر استعمالاً لأنها تخرض على التسكين بأسرع مما يفعل المورفين. تعطى إما وريدياً أو فوق الجافية أو داخل القناة الشوكية. الأفيونات ليست جيدة في إحداث النسوة، وجميعها يسبب هبوط الضغط، وتثبيطاً تنفسياً وصلابة عضلية، بالإضافة إلى غثيان وفيه يعد التخدير. يمكن معاكسة تأثيرات الأفيونات بالناوكسون Naloxone (ص 167).

D. إيتوميديات Etomidate

يستعمل لتخريض التخدير. وهو عامل منوم ولكنه تقصه الفعالية المسكنة. يذوب بصعوبة بالماء، ولهذا يركب في محلول غليكول بروبيلين. يكون التخريض سريعاً، والدواء ذو فعل قصير. يستعمل فقط عند المرضى المصابين ببدء الشريان التاجي أو الاعتلال الوظيفي في الجملة القلبية الوعائية كما في الصدمة. تتحلله الإيتوميديات في الكبد، ومن مزاياها أنها ذات تأثيرات قليلة أو معدومة على القلب والدوران. تشمل التأثيرات الضائرة نقص كل من كورتيزول وأندوسترون البلازما، الذي قد يستمر حتى 8 ساعات، وينجم هذا من تثبيط 11-بيتا هيدروكسيلاز. لاحظ أن الإيتوميديات يجب أن لا يترتب لفترة طويلة بسبب مخاطر تثبيطه المديد لهذه الهرمونات. [يمكن أن يسبب ألماً وريدياً، وقد تحدث حركات عضلية هيكلية والتي تعالج بالبنزوديازيبينات والأفيونات.

E. كيتامين Ketamine

هو مخدر قصير الأمد غير باربيتوري، ويحرض حالة التفارق Dissociated State حيث يكون المريض غير واع ولكنه يبدو يقظاً وغير متألم، وتفيد هذه الحالة في حدوث التركيب والتساوية وغياب الحركة. يتداخل الكيتامين مع مستقبل N-ميثيل-D-أسبارتات. يثبته الكيتامين أيضاً التدفق الودي المركزي الذي يسبب بدوره تثبيطاً للقلب ويزيد ضغط الدم ونتاج القلب. تعد هذه الخاصة ذات فائدة خاصة عند المصابين إما بنقص حجم الدم أو بالصدمة القلبية، بالإضافة للمرضى المصابين بالرئوي، ولذلك يستعمل الكيتامين عندما يكون التثبيط الدوراني غير مرغوب فيه. إلا



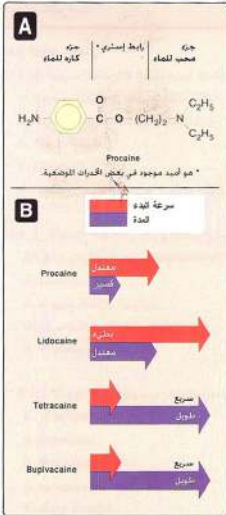
الشكل 10.11

الميزات والمسائير العلاجية لبعض العوامل المخدرة.

أنه نتيجة لهذه التأثيرات يعد الكيتامين مضاد استنطاب عند المصابين بفرط ضغط الدم أو السكنة الدماغية، هذا الدواء محب للشحم ويدخل إلى الدوران الدماغية بسرعة كبيرة، ولكنه مثل الباربيتورات يعاد توزيعه إلى الأعضاء والأنسجة الأخرى. يستقلب في الكبد ولكن كمية قليلة منه تطرح بدون تبدل. يستعمل الكيتامين بدرجة رئيسية عند الأطفال والياضعين من أجل الإجراءات التداخية القصيرة، ولكنه ليس واسع الاستعمال لأنه يزيد الجريان الدموي الدماغية ويحرض على الإهلاسات بعد العمل الجراحي (الكوييس) وخاصة عند البالغين.

F. Propofol

البريوفول هو منسوم ومركن وزيدني، يستعمل في تحريض ومداومة (استمرار) التخدير. يعد البدء سهلاً ويحدث خلال أربعين ثانية من الإعطاء. ومن أجل التسكين يتطلب الأمر إضافة مسكنات. يسهل البريوفول تثبيط الجملة العصبية المركزية، ولكنه أحياناً يتراقف مع ظواهر استنارة مثل الحركات العفوية والنفضان العظلي



الشكل 11.11

A: الصيغة البنوية للبروكاين.

B: الخصائص الحرائكية الدوائية للمخدرات الموضعية.

والفواق. ينقص البروبوفول ضغط الدم دون أن يثبط العضلة القلبية. كما ينقص الضغط داخل القحف. يستعمل البروبوفول بشكل واسع وقد حل محل الثيوبنتال كاختيار أولي لتخريض التخدير والتركين، وذلك لأنه لا يسبب شعوراً بالانشام عند المريض ولا يسبب غثائناً ولا وإهفاء بعد التخدير. يمتلك البروبوفول تأثيراً مثبطاً أقل بكثير مما تملكه المخدرات الطيارة على الكمونات المستتارة في CNS، كالكومونات المستتارة الجسدية الحسية. وهذا يجعل البروبوفول مفيداً جداً في جراحات مثل استئصال أورام النخاع حيث ترافق الكمونات المستتارة الجسدية الحسية لتقييم وظائف النخاع الشوكي.

يلخص الشكل 10-11 بعض الميزات العلاجية والمساوئ للعوامل المخدرة.

VI. المخدرات الموضعية

تطبق المخدرات الموضعية بشكل عام موضعياً، وتحتصر النقل العصبي للدفعات الحسية من المحيط إلى الجملة العصبية المركزية. (لبعض هذه العوامل استعمالات أخرى—فمثلاً يؤثر الليدوكاين كضاد لاضطراب النظم القلبي—حيث تستعمل عبر مسرى إعطاء أخرى). المخدرات الموضعية تبطل الحس (وبالتراكيز الأعلى تبطل الفعالية الحركية) في باحة محدودة من الجسم دون أن تسبب فقداناً للوعي (كما هو الحال في التخدير الشوكي). الألياف العصبية عديمة النخاعين الصغيرة التي تنقل الدفعات المسؤولة عن الألم والحرارة والتشامط العصبي الذاتي هي الأكثر حساسية لأفعال المخدرات الموضعية. وأكثر هذه المركبات استعمالاً هي bupivacaine, lidocaine, procaine, ropivacaine, tetracaine وmepivacaine. ويعد الليدوكاين الأكثر استعمالاً بينها. إن هذه المركبات تكون ذات شحنة في الباهاء الفيزيولوجية؛ حيث يتداخل هذا الشكل المشرد مع مستقبل بروتين لقناة الصوديوم Na⁺ فيثبط وظيفته وبالتالي يحقق التخدير الموضعي. [لاحظ: الكوكاين Cocaine هو منتج طبيعي تم التعرف عليه منذ سنوات كمخدر موضعي، ولكن يسبب سميته وإساءة استعماله فقد انحصرت تطبيقاته في التخدير الموضعي للسبيل التنفسي العلوي]. تختلف الحرائك الدوائية للمخدرات الموضعية من حيث بدء الفعل ومدته (الشكل 11-11). إن إضافة الإيبينفرين (المقبض الوعائي) إلى المخدر الموضعي ينقص من سرعة امتصاصه، وهذا بدوره يقلل من السمية الجهازية ويطيل مدة الفعل. إن الامتصاص الجهازي لمقادير سمية من المخدر المطبق موضعياً يسبب تأثيرات ضائرة، أكثرها أهمية التوب الاختلاجية والوهط القلبي الوعائي. لقد لوحظ امتلاك bupivacaine لتأثيرات سمية قلبية. أما mepivacaine فيجب أن لا يستعمل في التخدير التوليدي بسبب سميته الزائدة لتوليد. وقد تشاهد تفاعلات أرجية بالبروكاين الذي يستقلب إلى حمض بارا-أمينو بنزويك.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.11. قد تسبب المخدرات الهالوجينية فرط الحرارة الخبيثة عند:
- المرضى المصابين بسوء وظيفة الكلية.
 - المرضى ذوي الحساسية نحو المخدر.
 - النساء الحوامل.
 - الكحوليين.
 - المصابين بعيب مورثي في تنظيم الكالسيوم العضلي.

الجواب: E. جميع المرضى الذين يخضعون للتخدير يجب أن يتم تقييمهم ومراقبتهم بعناية من أجل التأثيرات الضائرة يحدث فرط الحرارة الخبيث عند جمهرة صغيرة من الناس لديهم عيب مورثي وثناولون السوكسينيل كولين. أما الحالات الأخرى فلا تؤهب لهذه الحالة.

- 2.11. إن الأطفال المصابين بالرئو والذين يخضعون للإجراء الجراحي غالباً ما يتم تخديرهم بـ Sevoflurane لأنه:
- يقبض بسرعة.
 - لا يهيج الماروق الهوائية.
 - ذو سمية كلوية منخفضة.
 - لا يخضع للاستقلاب.

الجواب: B. السيفوفلوران مخدر إنشاسفي منخفض الشدة وغير مهيج ولذلك فهو أقل احتمالاً لأن يتسبب تلفشجاً حنجرياً مما ورد في الخيار A صحيح من حيث أن التخريض والصحو يكون أسرعاً. بينما C و D خاطئين.

- 3.11. أي الأدوية التالية يتوجب إعطاؤه لتحقيق الارتخاء العضلي؟
- Ethyl eter.
 - Halothane.
 - Methoxyflurane.
 - Benzodiazepines.
 - Nitrous oxide.

الجواب: E. لا يمتلك أكسيد النيتروس فعلاً مرخياً للعضلات من حيث الظاهر. بينما يعد الإيثر الإيثيلي والميتوكسسي فلوران والبنزوديازيبينات مرخيات عضلية جيدة. أما الهالوثان فيسبب إرتخاء عضلياً معتدلاً.

- 4.11. أي من التالي هو مخدر وريدي فعال ولكنه مسكن ضعيف؟
- Thiopental.
 - Benzodiazepines.
 - Ketamine.
 - Etomidate.
 - Isflurane.

الجواب: A. يعد الثيوبنتال مخدراً فعالاً ولكنه مسكن ضعيف. وهو أكثر المخدرات الوريدية استعمالاً وهو مركب بارينسوري قصير الأمد جداً وأواب بالدسم بدرجة عالية.

- 5.11. أي من التالي هو مسكن فعال ولكنه مخدر ضعيف؟
- Methoxyflurane.
 - Succinylholine.
 - Diazepam.
 - Halothane.
 - Nitrous oxide.

الجواب: E. أكسيد النيتروس مسكن فعال ولكنه مخدر عام ضعيف. ويستخدم عادة للمسكن بتركيز 30% بالشاركة مع الأكسجين ولاسيما في الجراحة السنتية.



الشكل 12.

يلخص مضادات الاكتئاب

أ. نظرة عامة

يعد الاكتئاب اضطراباً خطيراً، يصيب حوالي 14 مليون بالغ في الولايات المتحدة كل عام. يقدر معدل انتشاره في الولايات المتحدة بحوالي 16% من البالغين (21% من النساء و13% من الرجال) أو أكثر من 32 مليون شخص. تتضمن أعراض الاكتئاب شعوراً شديداً بالحزن وفقدان الأمل واليأس، بالإضافة إلى عدم القدرة على الشعور بالسعادة في النشاطات المعتادة، وتغيرات في طرازات النوم والشهية، وفقدان الطاقة، وأفكار انتحارية. أما الهوس فيتميز بسلوك معاكس - الحساس وأفكار وكلام من النوع السريع، ثقة فائقة بالذات، وضعف في المحاكمة. [لاحظ: يختلف الاكتئاب والهوس عن الفصام (ص 151) الذي يسبب اضطراباً في الأفكار.]

ب. آلية فعل الأدوية المضادة للاكتئاب

معظم مضادات الاكتئاب المفهدة سريرياً تقوي أفعال النورإبينفرين و/أو السيروتونين في الدماغ إما بشكل مباشر أو غير مباشر. (راجع الشكل 12-1). كملخص للعوامل المضادة للاكتئاب). إن ذلك، بالإضافة إلى أدلة أخرى، أدى إلى نظرية الأمينات الحيوية Biogenic Amine Theory التي تعتبر الاكتئاب ناتجاً من عوز الأمينات الأحادية، مثل النورإبينفرين والسيروتونين، في مواضع رئيسية محددة في الدماغ. وعلى نحو معاكس، تتصور النظرية أن الهوس ناجم عن إنتاج مفرط لهذه النواقل العصبية. إلا أن النظرية الأهمينية للاكتئاب والهوس مفرطة في التبسيط، ولكنها فشلت في تفسير التأثيرات الفارماكولوجية الآتية لأي من الأدوية المضادة للهوس أو الاكتئاب على الناقلات العصبية، بينما يأخذ المساق الزمني للاستجابة العلاجية عدة أسابيع. كذلك فإن فاعلية الأدوية المضادة للاكتئاب في حصار قبض الناقل العصبي غالباً لا ترتبط بالتأثيرات المضادة للاكتئاب الملاحظة سريرياً. يقترح هذا أن نقص قبض الناقل العصبي هو تأثير بدئي لهذه الأدوية، وقد لا يكون مسؤولاً مباشرة عن التأثيرات المضادة للاكتئاب. تم افتراض نقصان كثافات المستقبل المثبط قبل المشبكي خلال اثنين إلى أربعة أسابيع من استعمال الدواء المضاد للاكتئاب. يسمح التنظيم الأدنى للمستقبلات المثبطة بتركيب وإطلاق أكبر للنواقل العصبية في الفلح المشبكي وتعزيز الإشارة في العصبونات بعد المشبكية. ويفترض أن يؤدي ذلك إلى الاستجابة العلاجية (الشكل 20-2).

III. مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs)

هي مجموعة واسعة كيميائياً من الأدوية المضادة للاكتئاب تثبط بدرجة نوعية قبط السيروتونين، ذات انتقائية لنواقل السيروتونين أكبر بـ 300-3000 ضعف من انتقائيتها لنواقل لل نورإبينفرين. إنها تختلف عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (راجع ص 145) التي تثبط بشكل غير انتقائي قبط النورإبينفرين والسيروتونين (الشكل 12-3). كل من الصنفين المضادين للاكتئاب لديه قدرة صغيرة على حصار ناقل الدوبامين. أيضاً، تمتلك SSRIs فعالية حصار قليلة للمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينية والهستامينية H1. لذلك فإن التأثيرات الجانبية الشائعة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، كهبوط الضغط الانتصابي والترنيد وجفاف الفم وتقيم الرؤية، لا تشاهد مع مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية. تعد SSRIs مأمونة نسبياً حتى في جرعتها المفرطة نظراً لتأثيراتها الضائرة القليلة. ولذلك حلت محل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين كأدوية مختارة في معالجة الاكتئاب. تتضمن SSRIs كل من فلوكستين (Fluoxetine) (الدواء النموذجي) و Escitalopram و citalopram و sertraline و paroxetine و fluvoxamine. إن كلا من Fluoxetine و Citalopram هو مزيج راسمي Racemic، ويعد المصاوغ المرآتي المواضع لكل منهما مثبطاً لمضخة قبط السيروتونين أكثر قوة. إن Escitalopram هو مصاوغ مرآتي نقي للسيثالوبرام.

A. الأفعال

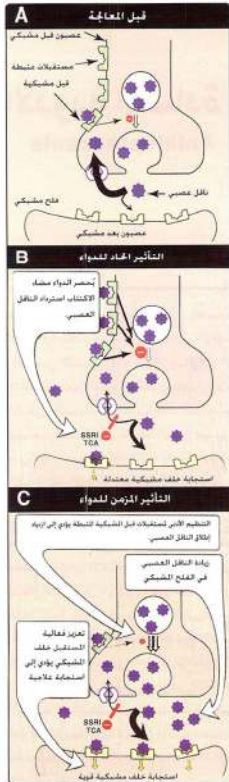
تحتصر SSRIs قبط السيروتونين، مما يؤدي لزيادة تراكيز الناقل العصبي في الفتح المشبكي فتزيد الفعالية العصبونية بعد المشبكية. نموذجياً، تحتاج مضادات الاكتئاب، بما فيها SSRIs، إلى أسبوعين لتسبب تحسناً واضحاً في المزاج وقد تتطلب الاستفادة العظمى 12 أسبوعاً أو أكثر (الشكل 12-4). ولكن أياً من مضادات الاكتئاب ليس فعالاً بشكل منظم. إن 40% تقريباً من المصابين بالاكتئاب والمعالجين بجرعات كافية لمدة 4-8 أسابيع لا يستجيبون لمضاد الاكتئاب. وإن المرضى الذين لم يستجيبوا لأحد مضادات الاكتئاب قد يستجيبون على مضاد آخر، كما أن حوالي 80% أو أكثر يستجيبون لدواء واحد على الأقل من مضادات الاكتئاب. [لاحظ: لا تسبب هذه الأدوية تدهيها للجملة العصبية المركزية أو ارتفاعاً في المزاج عند الأشخاص الطبيعيين].

B. الاستعمالات العلاجية

بعد الاكتئاب الاستطباب الأولي لا SSRIs، وفعاليتها مماثلة لفعالية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. يستجيب عدد من الاضطرابات النفسية بشكل مفضل على SSRIs بما فيها اضطراب الوسواس القهري (وهو الاستطباب الوحيد لـ Fluvoxamine). واضطراب الهلع، واضطراب القلق المعمم، واضطراب الكرب ما بعد الرض، واضطراب القلق الاجتماعي، واضطراب الانزعاج قبل الحيض، والنهام العصبي (تخط Fluoxetine هو المستطاب لهذا الأخير).

C. الحرائك الدوائية

جميع مركبات SSRIs تمتص جيداً بعد الإعطاء الفموي، وتبلغ مستوياتها الذروة خلال 2-8 ساعات وسطياً. وللطعام تأثير قليل على الامتصاص (ما عدا Sertraline حيث يزيد الطعام امتصاصه). فقط Sertraline يخضع لاستقلاب هام بالمرور الأولي، تتوزع جميع هذه المركبات بشكل جيد، ولها أحجام توزع مفرطة من وزن الجسم (30-15 ل/كغ). ولمعظم SSRIs أعمار نصفية بلاسمية تتراوح بين 16-36



الشكل 2.12

آلية الفعل المقترحة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات

الدواء	تنشيط القبط	
	Norepinephrine	Serotonin
SSRI Fluoxetine	0	****
مثبطات امتصاص السيروتونين النورإبينفرين الانتقائية Venlafaxine Desvenlafaxine	** ***	**** ****
TCA's Imipramine	****	***

الشكل 3.12

توعية المستقبل النسبية نحو الأوبئة
المضادة للاكتئاب. يبطئ venlafaxine استرداد
النورإبينفرين فقط في جرعاته العالية. ****
= ألفة قوية جداً. *** = ألفة قوية. ** = ألفة
معتدلة. * = ألفة ضعيفة.
0 = لا يوجد ألفة أو ألفة قليلة.

ساعة. يحدث استقلاب شديد معتمد على إنزيمات P450 وعلى الاقتران بالغلوكوروني
والسلفات. [لاحظ: هذه المستقبلات لا تساهم في الفاعلية الفارماكولوجية.] يختلف
Fluoxetine عن باقي أفراد هذا الصنف بناحيتين: الأولى، عمره النصفى أطول (50
ساعة) ويتوافر على شكل مستحضر ذي إطلاق مستمر يسمح بإعطائه جرعة واحدة
أسبوعياً. والثانية، أن مستقلبه المصاوغ المرآتى S-norfluoxetine له فعالية الدواء
الأصلي، والعمر النصفى للمستقلب طويل ويبلغ وسطياً 10 أيام. كل من الفلوكستين
والباروكستين مثبطان قويان لتنظيم إنزيمي للسيتوكروم الكبدي P450 وهو CYP2D6
المسؤول عن التخلص من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان،
وبعض أدوية اللانظميات ومعاكسات بيتا الأدرينرجية. [لاحظ: أن حوالي 7% من
السكان البيض لديهم نقص في هذا الأنزيم P450 ولذلك يستقلبون الفلوكستين
وزكانز أخرى لهذا الإنزيم ببطء شديد. وقد يسمى هؤلاء الأشخاص في الأدب الطبي
بالمستقلبين السيئون]. تدخل إنزيمات سيتوكروميه أخرى (CYP2C9/19 وCYP3A4 و
CYP1A2) في استقلاب SSRIs ولذلك فقد تؤثر على استقلاب أدوية متعددة. تطرح
مركبات SSRIs بشكل رئيسي من الكليتين ما عدا الباروكستين والسيرترالين اللذان
يخضعان لإطراح برازي (35% و50% على التوالي). ويجب ضبط الجرعات وإنشائها
عند المصابين بقصور كبدي.

D. التأثيرات الضائرة

على الرغم امتلاك SSRIs تأثيرات ضائرة أقل وأضعف شدة من مضادات الاكتئاب
ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، فإنها قد تسبب الصداع والتعرق
والتلق والهياج وتأثيرات معدية معوية (غثيان، إقياء، إسهال) وضعفاً وتعباً وخلل في
الوظيفة الجنسية وتبدلاً في الوزن واضطرابات في النوم (أرقاً وتيمومة somnolence)
إضافة إلى إمكانية حدوث التداخلات الدوائية أنية الذكر (الشكل 5-12).

1. اضطرابات في النوم: عموماً يعد كل من Fluvoxamine, Paroxetine مركباً أكثر مما
هو منشط، وقد يفيدان عند الذين يعانون من صعوبة النوم، وعلى العكس من ذلك
فيان المرضى المتعبين أو الذين يعانون من تيمومة مفرطة قد يستفيدون من أحد
مضادات الاكتئاب الأكثر تنشيطاً مثل Fluoxetine و سيرترالين.

2. خلل الوظيفة الجنسية: إن فقدان الرغبة الجنسية وتأخر الدفق واللاإيافية
(عدم حدوث هزة الجماع Anorgasmia) هي تأثيرات جانبية يلاحظها الأطباء
ولا يبلغون عنها بشكل كاف، ولكنها ليست على رأس قائمة التأثيرات الجانبية
النمذجية. أحد الخيارات لتدبير الخلل الوظيفي الجنسي الناتج عن SSRIs هو
استبدالها بدواء يمتلك تأثيرات جانبية جنسية أقل مثل bupropion أو mirtazapine.
وبدلاً من ذلك يمكن إنقاص الجرعة. يمكن للمعالجة بـ Tadalafil, Vardenafil,
Sildenafil أن تحسن الوظيفة الجنسية للرجال المصابين بخلل في التعوظ مع اكتئاب.

3. الاستعمال عند الأطفال والمراهقون: يجب استعمال مضادات الاكتئاب بحذر
عند الأطفال والمراهقين لأن حوالي طفل من كل خمسين طفلاً يصبحون أكثر
استعداداً للانتحار نتيجة المعالجة بـ SSRIs. يجب مراقبة تدهور الاكتئاب والأفكار
الانتحارية عند الأطفال المرضى وذلك عند البدء بأي من هذه الأدوية أو زيادة أو
إنقاص جرعتها.

4. الجرعات المفرطة: لا يسبب الإفراط من SSRIs اضطرابات نظم قلبية (بالمقارنة
مع خطر حدوث اللانظميات مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات). إلا أن



الشكل 4.12

بدء التأثيرات العلاجية للأدوية الرئيسية
المضادة للاكتئاب (SSRIs, MAOIs, TCAs)
تتطلب عدة أسابيع



خيان



قلق



نعاس



أرق



خلل الوظيفة الجنسية



تداخلات دوائية

الاختلاجات محتملة الحدوث لأن جميع مضادات الاكتئاب قد تخفض من عتبة الاختلاج. جميع SSRIs يمكنها التسبب بمتلازمة السيروتونين المكونة من فرط الحرارة والصلل العضلي والتعرق والرمع العضلي (نفضات عضلية رمعية) وتغيرات في الحالة العقلية والعلامات العيوية عند استعمالها مع مثبط أكسيداز أحادي الأمين أو دواء آخر ذي قدرة سيروتونينية عالية. ولذلك يتوجب انقضاء فترة طويلة يتم فيها التخلص من الدواء قبل إعطاء دواء من صنف آخر.

5. متلازمة الانقطاع، يمكن لكل أدوية SSRIs إحداث هذه المتلازمة بعد السحب المفاجئ، إلا أنها أكثر احتمالاً مع الأدوية ذات الأعمار النصفية الأقصر ولها مستقبلات عاطلة. فلوكسيتين هو الأفي إحداثاً للمتلازمة. تتضمن الأعراض والعلامات المحتملة لهذه المتلازمة المرتبطة بالسيروتونين ما يلي: الصداع، الدوخة وأعراض شبيهة بالإفلونزا، الهياج وقابلية الاستثارة، التعصيب، وتغيرات في نمط النوم.

1V. مثبطات استرداد السيروتونين/ النورأيبينفرين

يُبطئ كل من فينلأفكسين ودولوكسيتين انتقالاً قهبط كل من السيروتونين والنورأيبينفرين (الشكل 6-12). وقد اصطلح على تسمية هذه العوامل بمثبطات قهبط السيروتونين والنورأيبينفرين الانتقائية (SNRIs)، وقد تكون فعالة في معالجة الاكتئاب عند المرضى الذين تكون لديهم SSRIs غير فعالة. ثم إن الاكتئاب غالباً ما يترافق مع أعراض ألمية مزمنة مثل ألم الظهر وآلام العضلات حيث تكون SSRIs نسبياً غير فعالة. يتعدّل هذا الألم جزئياً بالنسب للسيروتونية والنورأيبينفرينية في الجملة العصبية المركزية. إن كلًا من SNRIs ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (ذات الأفعال المزدوجة المنهجة لقهبط كل من السيروتونين والنورأيبينفرين) فعال أحياناً في تخفيف الأعراض الفيزيائية للألم العصبي المنشأ كما في اعتلال الأعصاب المحيطية السكري. وخلافاً لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، لا تمتلك SNRIs فعالية على المستقبلات الأدرينية أو المسكارينية أو الهيستامينية، لذلك فتأثيراتها الضائرة المرتبطة بتلك المستقبلات أقل مما يشاهد مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 6-12). إن كلًا من فينلأفكسين ودولوكسيتين قد يسبب متلازمة انقطاع إذا توقفت المعالجة فجأة.

A. الفينلأفكسين Venlafaxine

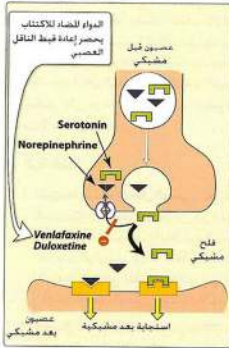
هو مثبط قوي لقهبط السيروتونين، وبجرعاته المتوسطة إلى العالية يكون مثبطاً لقبط النورأيبينفرين. كما أنه أيضاً بجرعاته العالية مثبط خفيف لقبط الدوبامين، ويسبب تثبيطاً ضعيفاً للنظائر الإنزيمية لتسيكوكروم P450 كما أنه ركيزة للتثبيط CYP2D6. يبلغ عمره النصفى مع مستقبليته 11 ساعة تقريباً. يرتبط الفينلأفكسين بروتين البلاسما بنسبة 27% فقط ولا يتوقع أن يشارك في تداخلات إزاحة البروتين. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً: الغثيان، الصداع، خلل الوظيفة الجنسية، الدوخة، الأرق، الترنك، والإمساك. وبالجرعات العالية قد يرتفع الضغط ويتسرع القلب.

B. الدولوكسيتين Duloxetine

يُبطئ الدولوكسيتين قهبط السيروتونين والنورأيبينفرين في جميع جرعاته. يستقلب بشدة في الكبد إلى العديد من المستقبلات، ويجب أن لا يعطى للمصابين بقصور كبدي. تطرح المستقبلات في البول، ولا ينصح باستعماله عند المصابين بالداء الكلوي بالمرحلة النهائية، يؤخذ الطعام امتصاصه. يبلغ العمر النصفى 12 ساعة تقريباً. يرتبط بدرجة عالية ببروتين البلازما. التأثيرات الهضمية شائعة وتتضمن الغثيان. جنافاً الفم والإمساك، يحدث الإسهال والقسي بدرجة أقل تواتراً. يشاهد أيضاً

الشكل 6.12

بعض التأثيرات الضائرة الملحوظة للشائعة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية



الشكل 6.12

آلية الفعل المقترحة للأدوية المضادة للاكتئاب
لمثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينالين
الانتقائية

الأرق، الدوخة، والتيمومة والتعرق، قد يحدث خلل وظيفي جنسي، ويحتمل أن يرتفع الضغط ويتسرع القلب.

V. مضادات الاكتئاب اللانموذجية

هي مجموعة مختلفة من الأدوية تمتلك أفعالاً في مواضع متعددة مختلفة. تتضمن هذه المجموعة البوبروبيون والميرتازابين والنيفازودون والترازودون، وهي ليست أكثر نجاعة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو SSRIs ولكن تأثيراتها الجانبية مختلفة.

A. بوبروبيون Bupropion

يعمل هذا الدواء كدوبامين ضعيف، ومثبط لإعادة قبض النورإبينيفرين ليخفف من أعراض الاكتئاب. قد يتطلب عمره النصفى القصير أخذه أكثر من مرة يومياً، أو إعطاء تركيبة ذات إطلاق مديد. ينفرد البوبروبيون في كونه ينقص اشتهاً النيكوتين عند مدخني التبغ الذين يحاولون الإقلاع عن التدخين ويخفف أعراض السحب لديهم. ومن تأثيراته الجانبية جفاف الفم، التعرق، التعصب، الرعاش، ومن النادر جداً أن تحدث خلل في الوظيفة الجنسية، كما يزداد خطر حدوث الاختلاجات بالجرعات العالية. يستقلب الدواء عبر سبيل CYP2D6 ويعتبر أقل إحدائنا للتداخلات الدوائية-الدوائية.

B. ميرتازابين Mirtazapine

هذا الدواء يحسن النقل العصبي للسيروتونين والنورإبينيفرين عبر آليات مرتبطة بقابليته على حصر مستقبلات α_2 قبل المشبكية، كما تعزى بعض فعاليته المضادة للاكتئاب على الأقل إلى قدرته على حصار مستقبلات $5-HT_2$. ويعد مركباً بسبب فعاليته القوية المضادة للهستامين، ولكنه لا يسبب التأثيرات الجانبية المضادة للموسكارين التي تحدثها TCAs، ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية كما تفعل SSRIs. إنه كثيراً ما يزيد الشهية والوزن. وهو مركب بشكل واضح، وقد تستعمل هذه الميزة عند مرضى الاكتئاب الذين يعانون من صعوبة في النوم.

C. نيفازودون وترازودون Nefazodone and Trazodone

هما مثبطان ضعيفان لإعادة قبض السيروتونين. ويأثرتهما العلاجية مرتبطة بقدرتهما على حصار المستقبلات بعد المشبكية لـ $5-HT_{1A}$. ومع الاستعمال المزمّن قد يسبب هذان الدواءان نزع حساسية المستقبلات الذاتية قبل المشبكية لـ $5-HT_{1A}$ فيزداد إطلاق السيروتونين. كلا الدواءين مركب ريماً بسبب قدرته القوية على حصر H_1 . يتراقت استعمال الترازودون بالقصاح (بقاء الإنماظ Priapism)، أما نيفازودون فقد يسبب سمية كبدية.

VI. مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAs)

تحصر هذه الأدوية قبض النورإبينيفرين والسيروتونين في العصبون، وإذا اكتشفت اليوم فقد تسمى بـ SNRIs إلا أنها تختلف في التأثيرات الضائرة المتعلقة بهذا الصنف من مضادات الاكتئاب. تتضمن TCAs الأمينات الثلاثية: Imipramine (وهو الدواء النموذجي)، Trimipramine، Doxepin، Clomipramine، Amitriptyline أيضاً الأمينات الثانوية: Nortriptyline، Desipramine (وهي على التوالي مستقبلات منزوعة N من الميثيل لكل من إيميبرامين وأميترپيتيلين) و Protriptyline. أما Maprotiline و



جفاف الدم



إفستك



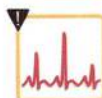
اعتماد بولي



تغيم اليقظة



تسرع القلب



لا تنظيمات



غثيان



نعاس

Axoxapine هكل منهما مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة ذو صلة، ومن الشائع اعتبارهما من صنف TCAs. وجميعها تمتلك نجاعة علاجية متشابهة، ويعتمد اختيار الدواء على تحمل المريض للتأثيرات الجانبية، وحدوث استجابة سابقة، ووجود مشاكل صحية مرافقة، ومدّة فعل الدواء. أما المرضى الذين لا يستجيبون على أحد مركبات TCAs فقد يستجيبون على دواء آخر من نفس المجموعة. إن TCAs تعد بدائل قيمة لدى المرضى الذين لا يستجيبون على SSRIs.

A. آلية الفعل

1. **تثبيط قبط الناقل العصبي:** تعد TCAs مثبطات قوية لإعادة القبط العصبي للسيروتونين والنورإيبينفرين إلى النهايات العصبية قبل المشيكية (الشكل 12-2). إلا أنها بالتركيز العلاجي لا تحصر نواقل الدوبامين. تقوم TCAs بحصار الطريق الرئيسي لإزالة الناقل العصبي وبذلك فهي تزيد من تراكيز الأمينات الأحادية في الفلج المشيكي فتؤدي إلى التأثيرات المضادة للاكتئاب. إن Maprotiline و Desipramine مثبطان انتقائيان لإعادة قبط النورإيبينفرين.

2. **حصر المستقبلات:** تحصر TCAs مستقبلات السيروتونين، وألفا الأدرينية، والهيستامينية، والموسكارينية (الشكل 12-3). لم يعرف ما إذا كان أي من هذه الأفعال هو آلية الفائدة العلاجية. ولكن التأثير على تلك المستقبلات هو السبب المحتمل للكثير من التأثيرات غير المرغوبة لـ TCAs. أما Axoxapine فيحصّر مستقبلات D₂.

B. الأفعال

ترفع TCAs المزاج وتحسن التيقظ العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي، وتنقص الانهماك المرضي Moibid Preoccupatcon عند 50-70% من الأشخاص المصابين باضطراب الاكتئاب الرئيسي. يكون بدء ارتفاع المزاج بطيئاً ويتطلب أسبوعين أو أطول (الشكل 12-4). لا تسبب هذه الأدوية تنبها للجملّة العصبية المركزية أو ارتفاعاً في المزاج عند الأشخاص الطبيعيين. الاعتماد الفيزيائي أو النفسي نادر الحدوث، ولكن ذلك يتطلب سحباً بطيئاً للتقليل من حدوث متلازمة الانقضاء وتأثيرات الارتداد الكولينرجية. يمكن استعمال هذه الأدوية، مثل جميع مضادات الاكتئاب، في المعالجة طويلة الأمد للاكتئاب.

C. الاستعمالات العلاجية

TCAs فعالة في معالجة الاكتئاب الرئيسي متوسط الشدة إلى الشديد، كما يستجيب عليها بعض المصابين باضطرابات الهلع. لقد استعمل Imipramine للسيطرة على تبول الفراش عند الأطفال (أكثر من 6 سنوات) بإحداثة تخلصاً في المصرة الداخلية للمثانة. أما حالياً، فيستعمل بحذر بسبب تحريضه للانظمةيات القلبية ومشاكل قلبية وعائية خطيرة أخرى. وتستخدم TCAs ولاسيما Amitriptyline لمعالجة صداع الشقيقة والألم المزمن (الألم العصبي المنشأ) في بعض الحالات التي يكون سبب الألم فيها غير واضح.

D. الحرائك الدوائية

تمنص TCAs بشكل جيد من طريق الفم، وبسبب طبيعتها الذوابية بالدسم فإنها تتوزع بشكل واسع، وتنفذ بسهولة إلى CNS، وتمتلك أعماراً نصفية طويلة - مثلاً العمر النصفي لـ Imipramine حوالي 4-17 ساعة. تمتلك TCAs نواظراً حيويًا منخفضاً

الشكل 7.12

بعض التأثيرات الضائرة الشائعة للملاحظة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.



الشكل 8.12

التدخل الدوائي مع CNS, TCS، الجملة
العصبية المركزية-MAO -أكسيداز أحادي
الأمين

وغير ثابت بسبب اختلاف استقلاليتها بالمرور الأولي في الكبد، ولذلك يستفاد من استجابة المرضى والمستويات البلازمية في ضبط الجرعة. نموذجياً تكون الفترة العلاجية الأولية 4-8 أسابيع، ويمكن أن تنقص الجرعات تدريجياً من أجل تحسين التحمل ما لم يحدث النكس. تستقلب هذه الأدوية بواسطة العنصر الميكروومية الكبدية (وبالتالي قد تكون حساسة للأدوية التي تحرض أو تثبط النطاظر الإنزيمية لـ CYP450) وتقترب مع حمض الغلوكوروني. تطرح TCAs بشكل أساسي على شكل مستقلبات عاطلة عن طريق الكلية.

E. التأثيرات الضائرة

يؤدي حصر مستقبلات الأستيل كولين إلى تقيم الرؤية، وجفاف الفم، والاحتباس البولي، والإمساك، وتاقفم الزرق مقلق الزاوية (الشكل 7-12). وتسبب تلك الأدوية بطء التوصيل القلبي كما يفعل quinidine، والذي قد يسبب لانظميات مهددة إذا أخذت جرعة دوائية مفرطة من أحد هذه الأدوية. تحصر TCAs أيضاً مستقبلات ألفا الأدرينية مسببة هبوط ضغط انتصابي ودواراً وتسرعاً قلبياً انعكاسياً. وفي الممارسة السريرية يعد ذلك المشكلة الأكثر خطورة عند المسنين. imipramine هو الأكثر إحداثاً لهبوط الضغط الانتصابي بينما nortriptyline هو الأقل إحداثاً له. قد يكون التركيز بارزاً ولاسيما خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، ويرتبط بقدرة هذه الأدوية على حصر مستقبلات H1 الهيستامينية. كسب الوزن تأثير شائع لـ TCAs. ويحدث خلل وظيفي جنسي يتظاهر عند الرجال بخلل في الانتصاب، وعند النساء بالإنجابية Anorgasmia وذلك عند أقلية مهمة من المرضى، إلا أن ذلك أقل من وقوع الخلل الوظيفي الجنسي المرتبط بـ SSRIs.

1. **الاحتياطات Precautions:** يجب استعمال TCAs بحذر عن مرضى الهوس الاكتئابي، حتى خلال حالاتهم الاكتئابية، لأن مضادات الاكتئاب قد تؤدي للتحول إلى سلوك هوسي، تملك TCAs منسباً علاجياً ضيقاً؛ فمثلاً، إن خمسة إلى ستة أضعاف من الجرعة اليومية العظمى من imipramine قد تكون مميتة. يجب أن يعطى المسابون بالاكتئاب الذين لديهم استعداد للانتحار كميات محدودة من هذه الأدوية وأن يراقبوا بحذر. يظهر الشكل 8-12 التداخلات الدوائية مع مركبات TCAs. يمكن لـ TCAs أن تواقم حالات مرضية محددة كالتخاق غير المستقر، وفقرط التصنع السليم في البروستات، والصرع، واللانظميات الموجودة مسبقاً. يجب أخذ الحذر أيضاً عند المرضى الصغار جداً والمتقدمون في العمر جداً.

VII. مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين (MAOIs)

إن الأوكسيداز أحادي الأمين هو إنزيم متشرد يواجده في الأعصاب وأنسجة أخرى كالأمعاء والكبد. ويعمل في العصبون كصمام أمان فينزع الأمين بشكل تأكسدي من الجزيئات الناقلة العصبية الزائدة (نورإبينفرين، دوباامين وسيرتوتين) التي قد تتسرب من الحويصلات المشبكية عندما يكون العصبون في حالة راحة. إن مثبطات MAO تعطله على نحو عكوس أو غير عكوس، مما يسمح للجزيئات الناقلة العصبية بالإفلات من التدرك فتتراكم ضمن العصبون ما قبل المشبك وتتسرب إلى العيز المشبكي، ويعتقد أن ذلك يسبب تشغيل مستقبلات النورإبينفرين والسيرتوتين، ويعتقد أن يكون مسؤولاً عن الفعل المضاد للاكتئاب لهذه الأدوية. توجد ثلاثة أنواع من مثبطات MAO حالياً لمعالجة الاكتئاب: Phenelzine فينيلزين، ترانيل سايرومين Tranylcypromine،



الشكل 9.12

آلية فعل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs).

وسيليجيلين selegiline المرخص سابقاً لمعالجة داء باركنسون ولكنه الآن يستعمل لمعالجة الاكتئاب أيضاً، وهو أول مضاد اكتئاب متوفر بالشكل عبر الجلد. إن استعمال مثبطات MAO محدود الآن بسبب القيود الغذائية المعقدة المطلوبة عند تناوله.

A. آلية الفعل

معظم MAOIs كالفينيليزين تشكل معقدات ثابتة مع الإنزيم مسببة تعطيله بشكل غير عكوس، مما يؤدي إلى ازدياد مخازن النورإيبينفرين والسيروتونين والدوبامين في العصبون فينتشر الزائد من الناقل العصبي في الهيز المشبكي (الشكل 9-12). تثبط هذه الأدوية إنزيم MAO الموجود في الدماغ وكذلك الموجود في الكبد والأمعاء التي المسؤولة عن نزع الأمين التأكسدي للأدوية والمواد ذات السمية الشديدة، مثل التيرامين Tyramine الموجود في الأطعمة معينة، ولذلك، تتعارض MAOIs بوقوع عال للتداخلات الدوائية-الدوائية والدوائية-الغذائية. أما selegiline المعطى على شكل رقعة تحت الجلد فقد يسبب تثبيطاً أقل لـ MAO الكبدية بالجرعات المنخفضة لأنه يتجنب الاستقلاب بالعبور الأولي.

B. الأفعال

على الرغم من تثبيط MAO بدرجة كاملة بعد عدة أيام من المعالجة، فإن الفعل المضاد للاكتئاب لـ MAOIs يتأخر عدة أسابيع، كما في SSRIs و TCAs. يمتلك سيليجيلين وترانيل سايبرومين تأثيرات خفيفة منهية تشبه الأمفيتامين وقد تسبب الهياج أو الأرق.

C. الاستعمالات العلاجية

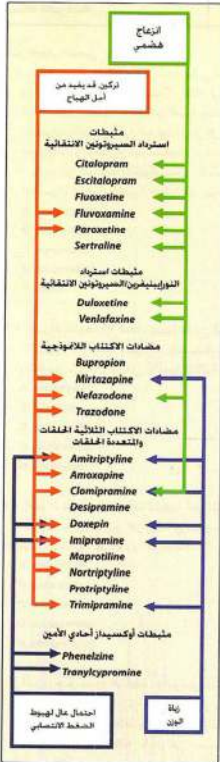
تستطب MAOIs عند المصابين بالاكتئاب الذين لا يستجيبون على TCAs أو يتحسون عليها، أو الذين يعانون من قلق قوي. قد ينتفع المرضى ذوي النشاط النفسي الحركي المنخفض من الخصائص المنبهة لـ MAOIs. تفيد هذه الأدوية أيضاً في معالجة حالات الرهاب، قد يستجيب الاكتئاب اللانموذجي على MAOIs. ويتميز هذا النوع من الاكتئاب بتقليل المزاج، وحساسية الرفض، واضطراب الشهية. وبالرغم من نجاعتها في معالجته الاكتئاب، تعتبر MAOIs خطأ أخيراً في كثير من السبل العلاجية بسبب خطر حدوث التداخلات الدوائية-الدوائية والدوائية-الطعامية.

D. الحرائك الدوائية

تمتص هذه الأدوية جيداً بعد إعطائها فمويماً، ولكن تأثيراتها المضادة للاكتئاب تتطلب أسبوعين إلى أربعة أسابيع من المعالجة. عندما يتعطل التجدد الإنزيمي بشكل غير عكوس، يختف، ولكنه عادة يحدث بعد عدة أسابيع من إنهاء استعمال الدواء. فعند تبديل العوامل المضادة للاكتئاب فيجب التأخر لأسبوعين على الأقل بعد إنهاء المعالجة MAOIs والبدء بمضاد اكتئاب من صنف آخر. تستطب MAOIs وتطرح بسرعة في البول.

E. التأثيرات الضائرة

أدت التأثيرات الجانبية والوخيمة والتي لا يمكن التنبؤ بها إلى تحدد انتشار استعمال مثبطات MAO. فضلاً عن التيرامين المتواجد في بعض الأطعمة كالجبين واللحم القديمين، وكبد الدجاج، السمك المظلل أو المدخن كأسماك الأنشوجة والرئجة، والخمر الأحمر يتعمل بشكل طبيعي بإنزيم MAO الموجود في المعى. إن



الشكل 10.12

التأثيرات الجانبية لبعض الأدوية المستخدمة في معالجة الاكتئاب.

الأشخاص الذين يتناولون MAOI لا يمكنهم تدرك التيرامين الذي تم الحصول عليه من هذه الأغذية. يسبب التيرامين إطلاق كميات كبيرة من الكاتيكولامينات المخزنة من النهايات العصبية وينتج عنه صداع قوي وتيبس رقبتي وتسرع قلبي وغثيان وارتفاع الضغط واضطرابات نظم قلبية واختلاجات وربما سكتة. لذلك يجب توعية المرضى لاجتناب الأطعمة المحتوية على التيرامين. يفيد الفينوتولامين والبرازوسين في تدبير ارتفاع الضغط المحرض بالتيرامين. [لاحظ: قد تكون المعالجة بـ MAOI خطيرة عند المرضى المصابين بالاكتئاب الوخيم مع ميول انتحارية. ويمكن اللجوء إلى الاستهلاك الهادف للأطعمة المحتوية على التيرامين]. تتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى لمعالجة بمضبطات MAOI: النعاس وهبوط الضغط الانقباضي وتغير الرؤية وجفاف الفم وعسر التبول والإمساك. يجب تجنب الإغشاء المتزامن لـ MAOI و SSRIs بسبب خطر حدوث متلازمة السيروتونين المهددة للحياة، ويحتاج كلا التمثيلتين من الأدوية إلى فترات للتخلص منهما على الأقل أسبوعين قبل إعطاء النمط الأخر، باستثناء الفلوكسيتين الذي يجب إيقافه قبل 6 أسابيع قبل البدء بـ MAOI. يلخص الشكل 10-12 التأثيرات الجانبية لمضادات الاكتئاب.

VIII. معالجة الهوس والاضطراب ثنائي القطب

تزايدت معالجة الاضطراب ثنائي القطب في السنوات الأخيرة بسبب زيادة كشف الاضطراب وزيادة أعداد الأدوية التي وافقت عليها FDA لمعالجة الهوس. تستعمل أملاح الليثيوم وقائياً لمعالجة الحسنيين بالاكتئاب الهوسي ومعالجة نوب الهوس. ولذلك تسمى معدلة أو مثبتة للمزاج mood stabilizer. الليثيوم فعال أيضاً في معالجة 60-80% من مرضى لهوس والهوس الخفيف Hypomania. إن نمط تأثير الليثيوم غير معروف على الرغم من أن العديد من العمليات الخلوية تتأثر بالمعالجة به. [لاحظ: يعتقد أنه يخفض نقل الإشارة عبر المستقبلات التي تترنن بالفوسفاتيديل ثنائية الفسفات في جملة الرسائل الثانوي PIP. يتداخل الليثيوم في تدوير (إعادة تركيب) PIP₂ فيؤدي إلى تضحية النسبي في الأغشية العصبية في CNS. الأغشية المحيطة لا تتأثر بالليثيوم]. يعطى الليثيوم فموياً وتطرح الشاردة في البول. أملاح الليثيوم يمكن أن تكون سامة، وإن عامل السلامة والمسبق العلاجي فيها منخفضان جداً-مقارنة مع الديقيتال. التأثيرات الضائرة الشائعة قد تتضمن الصداع وجفاف الفم والعطاش وتعدد البيلات وزيادة الشهية وشدة هضمية (أعطى الليثيوم مع الطعام)، ورجفان ناعم في اليد، دوخة، تعب، وارتكاسات جلدية، وتركين. أما المستويات البلاسمية فقد تسبب الرنح، الرعاش، تعثر الكلام، الرجفانات الخشنة، والتقليل، والاختلاجات. [لاحظ: البوال التي تنفث الناتج عن تناول الليثيوم يمكن أن يعالج بـ Amiloride]. وقد تنقص وظيفة الدرق فيجب مراقبتها. لا يسبب الليثيوم تأثيراً ملحوظاً عند السليمين. إنه غير مرن، ولا يسبب الهوس أو الاكتئاب. بعض الأدوية المضادة للصرع وخاصة Valproic Acid و Carbamazepine و lamotrigine قد تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كمثبتات للمزاج بعض التطييف للأعراض الهوسية). وقد استفيد منها بنجاح في معالجة الاضطراب ثنائي القطب. من العوامل الأخرى التي قد تحسن الأعراض الهوسية مضادات الدهان القديمة والحديثة. إن مضادات الدهان غير التثاوبجية (risperidone و olanzapine و quetiapine و aripiprazole و ziprasidone) حصلت أيضاً على موافقة FDA لمعالجة الهوس. تستعمل البنزوديازيبينات أيضاً بشكل شائع كمعالج مساعد للتثبيت الحاد لمرضى الهوس. انظر الفصول المتعلقة من أجل تفاصيل أكثر حول الأدوية النفسية).

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.12. 1. مدرس عمره 55 عاماً، بدأ يعاني من تغيرات في المزاج. كان يفقد المتعة في عمله وتتقص رغبته في لعب التنس اليومي. كان لديه شعور بالذنب، وانعدام القيمة وفقدان الأمل. اشتكى إضافة للأعراض النفسية من ألم عضلي في كل الجسم. كانت الفحوصات الفيزيائية والمخبرية غير سلبية. برأت أعراض المريض بعد ستة أسابيع من المعالجة بالفلوكسيتين. إلا أنه يشتكي من خلل الوظيفة الجنسية. أي من الأدوية التالية قد يفيد عند هذا المريض؟

- A. Fluvoxamine.
- B. Sertraline.
- C. Citalopram.
- D. Mirtazaprine.
- E. Lithium.

2.12. 2. امرأة عمرها 25 عاماً، لديها تاريخ شكاية مطوولة من أعراض اكتئابية مترافقة مع آلام جسمية. كان فحصها الفيزيائي والمخبري سليماً. أي من الأدوية التالية تقيد عند هذه المريضة؟

- A. Fluoxetine.
- B. Sertraline.
- C. Phenelzine.
- D. Mirtazapine.
- E. Duloxetine.

3.12. 3. امرأة عمرها 51 عاماً لديها أعراض اكتئاب رئيسي وكذلك مصابة بزرق ضيق الزاوية. أي من مضادات الاكتئاب التالية يجب اجتنابها عند هذه المريضة؟

- A. Amitriptyline.
- B. Sertraline.
- C. Bupropion.
- D. Mirtazapine.
- E. Fluvoxamine.

4.12. 4. أتى رجل عمره 36 عاماً، بأعراض سلوكية قهريّة. إذا كان أي شيء ليس على ما يرام فإنه يشعر بأن العمل لن يتم إنجازه بشكل فعال. هو يدرك بأن سلوكه يؤثر على قدرته على إنجاز أعماله اليومية ولكنه عاجز عن السيطرة على نفسه. أي من الأدوية التالية سوف يساعد هذا المريض؟

- A. Lmipramine.
- B. Fluvoxamine.
- C. Amitriptyline.
- D. Tranylcypromine.
- E. Lithium.

الجواب = D يحدث التحلل الوظيفي الجنسي على نحو شائع بالـ TCAs و SSRIs و SNRIs إن الـ mirtazapine خال تقريباً من التأثيرات الجانبية الجنسية.

الجواب = E يمكن أن يستعمل Duloxetine وهو SNRA لمعالجة الاكتئاب المصاحب لآلام عصبية المنشأ مثل تلك MAOIs و SSRIs فعالية قليلة ضد الآلام العصبية المنشأ.

الجواب = A. بتسبب فعاليتها المضادة للموسكارين فيجب عدم إعطاء الأميزيترايولين للمرضى الحساسين بالزرق بسبب خطر ازدياد ضغط العين وجميع الأدوية الأخرى تنقصها الفعالية المضادة لمستقبل الموسكارين.

الجواب = B تعدد مثبطات استرداد السيروتونين ذات فعالية خاصة في معالجة اضطراب الوسواس القهري و Fluvoxamine مرخص لذلك إن الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة اضطراب الوسواس القهري.

أ. نظرة عامة

تستعمل الأدوية المضادة للذهان (تدعى أيضاً مضادات النفاث أو المهدئات الرئيسية) بشكل رئيس لمعالجة الفصام، ولكنها فعالة أيضاً في حالات ذهانية أخرى، كالهذيان، الهوسية مع أعراض ذهانية كالشعور بالعظمة أو الاضطهاد أو الإهلاسات، أو الهذيانات، جميع الأدوية المضادة للذهان المتوافرة حالياً التي تخفف أعراض الفصام تخفف النقل العصبي الدوباميني و/أو السيروتونيني. إن الأدوية المضادة للذهان النموذجية أو التقليدية (تدعى أيضاً أدوية الجيل الأول) هي مثبطات تنافسية لأنواع مختلفة من المستقبلات، ولكن تأثيراتها المضادة للذهان تعكس الحصر التنافسي لمستقبلات الدوبامين. تختلف هذه الأدوية بفعاليتها. فالكلوربرومازين هو دواء منخفض الفاعلية بينما الفلوپينازين عالي الفعالية (الشكل 1-13). لا يوجد دواء أكثر فائدة سريرية من الآخر. وبالمقابل، تدعى الأدوية الجديدة المضادة للذهان باللانموذجية (أو من الجيل الثاني) لأنها ذات تأثيرات خارج السبيل الهرمي أقل من الأدوية التقليدية. تعزى فعالية هذه الأدوية الفريدة إلى قدرتها على حصار مستقبلات السيروتونين والدوبامين (وربما غيرها). المعالجة العالية المضادة للذهان تستفيد من الأدوية اللانموذجية في تقليل خطر اضطرابات الحركة المضعفة المرافقة للأدوية النموذجية التي تؤثر بشكل رئيسي على مستقبل الدوبامين D₂. تبدي جميع الأدوية اللانموذجية نجاعة مكافئة للأدوية النموذجية المضادة للذهان أو تزيد عنها أحياناً. إلا أن الاختلافات في الكفاءة العلاجية بين الأدوية المضادة للذهان اللانموذجية لم تدرس بعد، في حين تفيد غالباً استجابة المريض والمشاكل المرضية المرافقة كمرشد لانتقاء الدواء. إن الأدوية المضادة للذهان ليست شافية ولا تزيل الاضطراب الفكري الأساسي والمزمن، ولكنها تنقص غالباً من شدة الإهلاسات والهذيان وتسمح لمريض الفصام ليكون فاعلاً في بيئة داعمة.

II. الفصام Schizophrenia

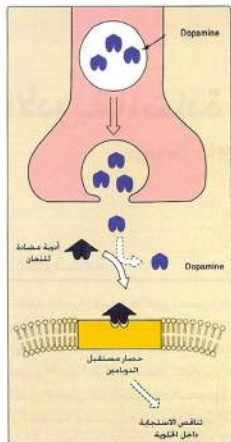
هو نمط خاص من الذهان - اضطراب عقلي ينجم عن خلل وظيفي موروث في الدماغ، يتميز بالتوهيمات والإهلاسات (غالباً من الشكل الصوتي)، والاضطرابات الفكرية والكلامية. إنه مشكلة شائعة، ويحدث بين حوالي 1% من الناس، ويصيب الأشخاص بمرحلة المراهقة المتأخرة أو في بدايات البلوغ. إنه مرض مزمن ويسبب العجز للفصام مكون وراثي قوي وربما يعكس شذوذاً كيميائياً جينياً أساسياً قد يكون اعتلالاً في وظيفة العصبونات الدوبامينية الحوفية المتوسطة أو القشرية المتوسطة.



الشكل 1.13

بلخص العوامل المضادة للذهان

III. الأدوية المضادة للذهان



الشكل 2.13

الأفعال المحصرة للدوبامين للأدوية المضادة للذهان

تمثل مضادات الذهان بنسب حلقية-متغايرة متنوعة متعددة ذات فعاليات مختلفة بشكل ملحوظ. إن كلوربرومازين، وهو مشتق الفينوثيازين ثلاثي الحلقات، هو مضاد الذهان الأول الذي استعمل لمعالجة الفصام. أما مضادات الذهان التي طورت لاحقاً، كالهالوبيريديول، فهي أقوى فعالية بمئة مرة منه، ولكن لها قدرة أكبر على إحداث تأثيرات شبيهة بداء باركنسون وتأثيرات خارج هرمية أخرى، كما أن هذه الأدوية التقليدية الأقوى ليست أكثر نجاعة من الكلوربرومازين.

A. آلية الفعل

1. حصر فعالية مستقبل الدوبامين في الدماغ؛ جميع مضادات الذهان القديمة ومعظم الحديثة تحصر مستقبلات الدوبامين في الدماغ والمحيط (الشكل 2-15). تم التعرف على خمسة أنماط من مستقبلات الدوبامين: D1 و D5 تعمل الأدينيليل الحلقي وغالباً تثير العصبون، بينما D2 و D3 و D4 تثبط الأدينيليل الحلقي أو تتواسط فتح قناة البوتاسيوم مؤدية إلى فرط استقطاب في العصبون. ترتبط مضادات الذهان مع هذه المستقبلات بدرجات مختلفة، ولكن النجاعة السريرية للأدوية النموذجية ترتبط بشكل وثيق بقدرتها النسبية على حصر مستقبلات الدوبامين D2 في الجملة الحوفية المتوسطة في الدماغ. من جهة أخرى، يمتلك الدواء اللانموذجي كلوزابين ألفة أعلى لمستقبلات D4 وألفة أقل لـ D2 مما يقسر ولو بشكل جزئي قدرتها الصغيرة على إحداث تأثيرات جانبية خارج هرمية. (الشكل 3.13 يلخص خصائص الارتباط بالمستقبل لكل من كلوزابين وكلوربرومازين وهالوبيريديول) تتم معاكسة فعال مضادات الذهان بعوامل ترغف تركيز الدوبامين المشبكي-على سبيل المثال ليفودوبا والامفيتامينات-أو يقلد الدوبامين على مستوى مواضع الارتباط بعد المشبكية- كالبروموكريبتين.

2. حصر فعالية مستقبل السيروتونين في الدماغ؛ يبدو أن معظم الأدوية اللانموذجية الأحدث تقوم بجزء من فعلها الفريد من خلال تثبيط مستقبلات السيروتونين (5-HT₁) وبشكل خاص مستقبلات 5-HT₂. لذلك يمتلك clozapine ألفة عالية نحو مستقبلات 5-HT₁, D4, D5, D1. والمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينية، ولكنه أيضاً معاكس مستقبل D2. يحصر Risperidone مستقبلات 5-HT₂ أكثر من حصاره لمستقبلات D2، كما يفعل أولانزابين. إن Aripiprazole مضاد ذهان لانموذجي وهو مقلد جزئي لمستقبلات D2 و 5-HT₂ بالإضافة لحصاره لمستقبلات 5-HT₂. يحصر quetiapine مستقبلات D2 بقوة أكثر من مستقبلات 5-HT₂. ولكنه نسبياً ضعيف في حصر كلا المستقبلين، وإن قدرته المنخفضة لإحداث تأثيرات خارج هرمية قد تكون أيضاً متعلقة بالمادة القصيرة نسبياً التي يرتبط فيها بمستقبل D2.

B. الأفعال

يبدو أن الأفعال المضادة للذهان لهذه الأدوية تعكس حصاراً لمستقبلات الدوبامين و/أو السيروتونين. ولكن العديد من هذه الأدوية يحصر أيضاً المستقبلات الكolinية، والأدرينية، والهيستامينية (الشكل 4-13). ليس معروفاً الدور الذي تقوم به هذه التأثيرات في تخفيف الأعراض الذهانية. أما التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لهذه العوامل فتعد ناتجة عن أفعالها على تلك المستقبلات الأخرى.



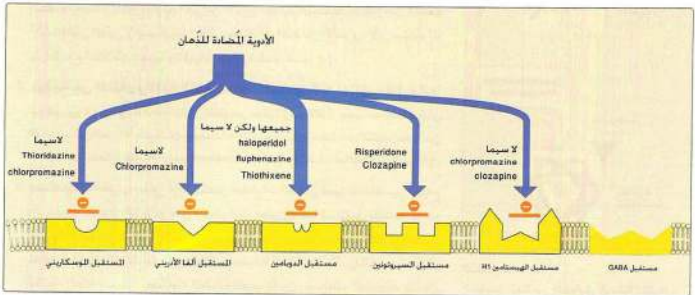
1. **الأفعال المضادة للذهان:** يمكن لجميع الأدوية المضادة للذهان أن تقص الإهلاسات والتوهيمات المصاحبة للفصام (والتي تدعى الأعراض الإيجابية) بحصارها لمستقبلات الدوبامين في الجملة الحوفية المتوسطة في الدماغ. أما الأعراض السلبية كاستنح الوجدان وغياب السرور (عدم الحصول على السرور من المنبهات السارة الطبيعية) واللامبالاة وضعف الانتباه وضعف الإدراك فلا تستجيب للمعالجة وخاصة بمضادات الذهان النموذجية. كثير من الأدوية اللانموجية مثل Clozapine تطفئ الأعراض السلبية إلى حد ما، تمتلك جميع الأدوية أيضاً تأثيراً مهدئاً وتقص الحركات الفيزيائية العنيفة. وخلافاً لمثبطات الجملة العصبية المركزية كالباربيتورات فإن مضادات الذهان لا تثبط الوظيفة الفكرية عند المريض كثيراً، ويكون اللاتناسق الحركي (الهزج) أصغرياً. إن التأثيرات المضادة للذهان تحدث عادة بعد عدة أيام أو أسابيع مما يقترح كون التأثيرات العلاجية مرتبطة بتغيرات ثانوية في السيل القشرية المخططة.

2. **التأثيرات خارج الهرمية:** تسبب المعالجة المزمنة اضطرابات في التوتر dystonia (تقلص مستمر يؤدي إلى وضعيات مشوهة ملتوية)، وأعراضاً شبيهة بباركنسون، وتتملأ حركياً، وعسرة حركة أجل (حركات لاإرادية في اللسان والشفاه والعمق والجدع والأطراف). إن حصر مستقبلات الدوبامين في السبيل المخطط-الأسود يسبب تلك الأعراض غير المرغوبة، ولكن حدونها أقل مع مضادات الذهان اللانموجية.

3. **التأثيرات المضادة للقيء:** باستثناء Thioridazine وripiprazole، تمتلك معظم مضادات الذهان تأثيرات مضادة للإقياء عبر حصر مستقبلات D2 في منطقة المستقبلات الكيميائية في الزناد في البصلة (ص 329: مناقشة لإقياء). يلخص الشكل 5-13 الاستعمالات المضادة للإقياء لمضادات للذهان مع تطبيقات علاجية لأدوية أخرى مضادة للغثاسن. [لاحظ: مضادات الذهان اللانموجية لا تستعمل كمضادات للإقياء].

الشكل 3.13

الألفة النسبية للكورازين وكلوبرومازين والهالوبيريديون نحو مستقبلات D2 الدوبامينية



الشكل 4.13

حصر الأدوية المضادة للذهان لمستقبلات الدوبامين والسيروتونين بالإضافة للأدرينية والكولينية والمستقبلات المرتبطة بالهستامين. حمض غاما أمينوبوتيريك. GABA =



الشكل 5.13

التطبيق العلاجي للعوامل المضادة للإقواء

4. التأثيرات المضادة للموسكارين؛ بعض مضادات الذهان وخاصة Thioridazine.

وكلوبرومازين وكلوزابين وأولانزين لها تأثيرات مضادة للكولين، تتضمن تقيؤ الرؤية، جفاف الفم (ما عدا كلوزابين الذي يزيد اللعاب)، التخبط، وتثبيط العضلات للمساء المعدية المعوية والبولية، مما يؤدي للإمساك والاحتباس البولي. هذه الخاصية المضادة للكولين قد تساعد في تخفيف خطر حدوث الأعراض خارج الهرمية مع هذه الأدوية.

5. تأثيرات أخرى؛ بسبب حصار مستقبلات ألفا الأدرينية هيوط ضغط انتصابي وخفة بالأسر. وتؤثر مضادات الذهان أيضاً على الآليات المنظمة للحرارة وقد تسبب تغيرات في الحرارة (اختلاف حرارة الجسم مع البيئة)، يؤدي حصار مستقبلات D2 الدوبامينية في النخامى إلى إطلاق البرولاكتين. إلا أن الأدوية اللانموزجية أقل رفعا لمستويات البرولاكتين. يحدث التركيز بالأدوية التي تعتبر معاكسات قوية لمستقبلات H1 الهيستامينية، كلوبيرومازين وكلوزابين. قد يحدث أيضاً اعتلال في الوظيفة الجنسية بسبب العديد من الخصائص الرابطة للمستقبلات.

C. الاستعمالات العلاجية

1. معالجة الفصام؛ تعد مضادات الذهان العلاج الناجع الوحيد للفصام. ولكن لا يستجيب جميع المرضى، ونادراً ما تتم استعادة السلوك الطبيعي تماماً. إن مضادات الذهان التقليدية أكثر فعالية في معالجة الأعراض الإيجابية للفصام (التهومات، الإهلاسات، اضطراب التفكير، الهياج). أما العوامل الجديدة التي تحصر مستقبلات السيروتونين فتكون HT2A-5 فعالة لدى العديد من المرضى الذين لديهم مقاومة للعوامل التقليدية ولا سيما في معالجة الأعراض السلبية للفصام (الانسحاب، تسطح العواطف، تناقض المشاعر، ونقص القدرة على التواصل مع الناس). إلا أن مضادات الذهان غير التقليدية لا تحسن الأعراض السلبية للفصام بشكل ملائم أكثر من الأدوية الأقدم. يحتفظ بالكلوزابين لمعالجة الأشخاص الذين لا يستجيبون على مضادات الذهان الأخرى، لأن استعماله يترافق مع اعتلالات دموية وتأثيرات ضائرة شديدة أخرى.

2. الوقاية من الغثيان والإقياء الشديد؛ تقيد مضادات الذهان القديمة (وخاصة بروكلوبيرازين) في معالجة الغثيان المحرض دوائياً (ص 329). يجب معالجة الغثيان الناجم عن الحركة بالمركبات ومضادات الهيستامين ومضادات الكولين بدلاً من مضادات الذهان القوية. (يعد Scopolamine الدواء المختار لمعالجة داء الحركة).

3. استعمالات أخرى؛ يمكن أن نستعمل مضادات الذهان كمهدئات لتدبير الهياج والسلوك المزعج الناجم عن اضطرابات أخرى. كما تستعمل بالمشاركة مع المسكنات المخدرة لمعالجة الألم المزمن مع التقيؤ الشديد. يستعمل الكلوبيرومازين لمعالجة الفواق المعند. يعد البروميتازين مضاداً للذهان سيئاً، ولكنه يستعمل في معالجة الحكة بسبب خصائصه المضادة للهيستامين. يستطب البيموزيد بشكل أساسي لمعالجة العرات Tics الحركية والصوتية في اضطراب Tourette، الذي يعلى فيه أيضاً ريسبيريدون وهالوبيريدول. رخص الريسبيريدون أيضاً لتدبير السلوك المزعج والهياج الناجم عن التوحد.

D. الامتنصاص والاستقلاب

تعرض مضادات الذهان بعد الإعطاء الفموي لامتصاص متغير لا يتأثر بالطعام (ما عدا زيبازيدون وبالبيريديون حيث يزداد امتصاصهما مع الطعام). تميز هذه العوامل بسهولة إلى الدماغ، وتأخذ حجم توزيع كبيراً، وترتبط بروتينات البلازما جيداً، وتستقلب إلى مواد مختلفة بواسطة جمل السيتوكروم P450 في الكبد، ولا سيما CYP2D6 و CYP1A2 و CYP3D4. بعض المستقلبات تكون فعالة: Fluphenazine، Haloperidol Decanoate و Risperidone microspheres هي مستحضرات من مضادات الذهان بطيئة الإطلاق (لفافة 2-4 أسابيع) تغطي حقناً عميقاً في العضلات الإهيمية. تستعمل هذه الأدوية غالباً لمعالجة مرضى العيادات الخارجية والأشخاص غير المطاوعين للأدوية الفموية، ولكن قد تبقى الأعراض خارج الهرمية ولكن احتمال حدوثها أقل مع هذه المستحضرات مديدة التأثير بالمقارنة مع الأدوية نفسها بالشكل الفموي. تسبب مضادات الذهان بعض التحمل، ولكن حدوث الاعتماد الفيزيائي بها قليل.

E. التأثيرات الضائرة

يمكن أن تحدث التأثيرات الضائرة للأدوية المضادة للذهان عند كل المرضى وتبلغ درجة هامة عند 80% منهم (الشكل 6-13). إن المنسب العلاجي للأدوية المضادة للذهان عال على الرغم من التأثيرات الضائرة الكثيرة التي تسببها.

1. التأثيرات الجانبية خارج الهرمية: توازن التأثيرات المثبطة للعصبونات الدوبامينية مع الأفعال الاستثارية للعصبونات الكolinية في الحالة الطبيعية في الجسم المخطط، إن حصار للمستقلبات الدوبامينية يغير هذا التوازن مسبباً فرطاً نسبياً في التأثير الكولينيني، فينتج عنه تأثيرات حركية خارج هرمية. يعتمد الاختطار الأعظمي لظهور اضطرابات الحركة على الزمن والجرعة، حيث يحدث خلل التوتر خلال بضعة أيام من المعالجة ويتبع بتعذر الجلوس (عدم القدرة على البقاء جالساً نتيجة تملط حركي) خلال أيام إلى أسابيع. تحدث أعراض باركنسونية كبطء الحركة والصلل والرعاش خلال أسابيع إلى أشهر من بدء المعالجة. يحدث عسر الحركة الأجل بعد أشهر إلى سنوات من المعالجة وقد يكون غير عكوس.

2. تأثيرات الأدوية المضادة للكولين: إذا تم حصار النشاط الكولينيني أيضاً يستعاد عندئذ توازن جديد قريب من الطبيعي، وتكون التأثيرات خارج السبيل الهرمي أصغر. يمكن تحقيق ذلك بإعطاء مضاد للكولين مثل البنزتروپين Benztropine. تكون المساومة العلاجية على الشكل التالي: تأثيرات خارج هرمية أقل في مقابل التأثيرات الجانبية لحصار المستقبل الموسكاريني. (لاحظ: أحياناً تستمر الأفعال الشبيهة ببدء باركنسون على الرغم من الأدوية المضادة للكولين). إن هذه الأدوية التي تمتلك فعالية مضادة للكولين قوية مثل Thioridazine تسبب قليلاً من الاضطرابات خارج الهرمية لأن النشاط الكولينيني يكون مخدماً بقوة. هذا يخالف الهالوبيريديول والفليفينازين اللذين يمتلكان فعالية مضادة للكولين منخفضة ويسببان تأثيرات خارج هرمية أكثر بسبب تفضيلهما لحصر النقل الدوباميني بدون حصر الفعالية الكولينية.

3. مضادات الذهان الانموزجية لوزابين وريسبيريدون: Clozapine and Risperidone

هذه الأدوية أقل إحداثاً للأعراض خارج الهرمية وعسر الحركة الأجلة الذي يعزى إلى إحصارهما لمستقبلات 5-HT_{2A}. تتفوق هذه الأدوية على الهالوبيريديول



رعاش



هبوط ضغط التنصابي



إمساك



احتماس هبوطي



تخبط



خلل وظيفي جنسي

الشكل 6-13

التأثيرات الضائرة الشائعة للملاحظة عند الأشخاص المعالجين بالأدوية المضادة للذهان

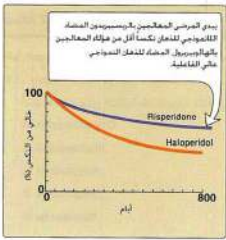
والكلوروبرومازين في معالجة أعراض الفصام ولا سيما السلبية منها. يجب أن يدخل الريسبيريدون في الخط الأول للأدوية المضادة للذهان، بينما يجب الاحتفاظ بالكلوزابين للمصابين بالفصام الشديد المعند على المعالجة التقليدية. يمكن أن يسبب الكلوزابين تثبيطاً للنقي العظم واختلاجات وتأثيرات جانبية قلبية وعائية. وإن خطر حدوث فقد المحببات الشديد يتطلب المراقبة المتكررة لتعداد الكريات البيض. يبدي Paliperidone وهو المستقلب الفعال الرئيسي للريسبيريدون نشاطاً مماثلاً لنشاط الدواء الأصل. تملك الأدوية الأخرى (quetiapine و ziprasidone و aripiprazole) فعالية مثبتة في معالجة الأعراض الذهانية ولكن فعاليتها لا تعتبر أفضل ملاءمة لمضادات الذهان القديمة، إلا أن الحدوث المنخفض للتأثيرات خارج الهرمية أعطى هذه الأدوية الحديثة أفضلية على الأدوية الأقدم في معالجة الفصام.

2. **عسر الحركة الأجل:** قد ينجم هذا الاضطراب الحركي عن المعالجة المديدة بمضادات الذهان. حيث يصاب المرضى بحركات لاإرادية تتضمن حركات فكية جانبية وحركات النقاظ لسانية fly-catching. قد تتناقص الأعراض أو قد تختفي بعد ثلاثة أشهر من التوقف عن مضادات الذهان، ولكن قد يكون عسر الحركة غير عكوس عند بعض الأشخاص وتستمر بعد إيقاف المعالجة. يقترح أن يكون عسر الحركة الأجل ناجماً عن ازدياد عدد مستقبلات الدوبامين التي يتم تركيبها كاستجابة معاوضة لنقصان مديد لمستقبلات الدوبامين، مما يجعل العصبيون مفرط الحساسية لأفعال الدوبامين ويسمح للوارد الدوباميني إلى هذه البنى بأن يتفوق على الوارد الكولينيني، مما يسبب حركة مقرطة عند المريض.

3. **متلازمة مضادات للذهان الخبيثة:** ارتكاس مميت نحو الأدوية المضادة للذهان تتميز بالصلب العضلي، الحمى، تأثر الحالة العقلية والغيب، وعدم ثبات الضغط الدموي، وميوغلوبينيميا Myoglobinemia. من الضروري إيقاف مضاد الذهان وإعطاء معالجة داعمة. وقد يفيد إعطاء Dantrolene أو Bromocriptine.

4. **تأثيرات أخرى:** يحدث التعاس نتيجة تثبيط CNS والتأثيرات المضادة للهيستامين، عادة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة. قد يحدث التخليب أحياناً. تسبب مضادات الذهان ذات النشاط المعاكس للموسكارين جفاف فم، احتباساً بولياً، إمساكاً، وفقدان المطابضة. الأدوية الأخرى قد تحصر مستقبلات ألفا الأدرينية فتسبب انخفاضاً في الضغط وهبوط ضغط انتصابي. إن مضادات الذهان تثبط الوطاء فتؤثر على التنظيم الحراري وتسبب انقطاع الحيض وثر اللبن والتندي والعقم والعنانة. يعد كسب الوزن الشديد غالباً سبباً لعدم المطاوعة. يوصى أيضاً بمراقبة مستويات السكر والشحوم عند من يتناولون مضادات الذهان بسبب قدرة الأدوية اللانموزجية على زيادة هذه المواد واحتمال تفاقم داء سكري أو فرط شحوم الدم موجودين مسبقاً.

5. **التحذيرات ومضادات الاستطباب:** إن النهي العاد المشارك لسحب الكحول أو الأدوية الأخرى قد يتفاقم بمضادات الذهان. إن تحقيق استقرار المريض بمركب بسيط كالبنزوديازيبين هو المعالجة المفضلة. جميع مضادات الذهان قد تخفض عتبة الاختلاجات، فيمنع استعمال الكلوزابين والكلوروبرومازين في الاضطرابات الاختلاجية. لأن هذه الأدوية. ولذلك، يمكن لمضادات الذهان أن تفاقم الصرع



الشكل 7.13

معدل النكس عند المُصابين بعد المعالجة الصائنة بالريسبيريدون أو الهالوبيريدول

F. مداومة المعالجة Maintenance Therapy

يجب إعطاء المرضى الذين يصابون بنوبات ذهانية أو أكثر ضمن النقصام علاج صيانة لخمس سنوات على الأقل، ويفضل بعض الخبراء معالجة غير محدودة. الجرعات المنخفضة من مضادات الالتهاب أقل فعالية من المعالجة الصائنة بجرعات أعلى في الوقاية من النكس (الشكل 7-13).

الشكل 8-13 يلخص الاستعمالات العلاجية لبعض مضادات الالتهاب.

اسم الدواء	ملاحظات علاجية
Fluphenazine	متوافر كشكل مخبري بطي الإطلاق
Thioridazine	معاكس مسكائيني قوي
Haloperidol	فعالية أجنبية أو كاربونية قليلة، متوافر كشكل مخبري بطي الإطلاق، احتمال عالٍ للتأثيرات خارج الهرمية
Aripiprazole	احتمال منخفض في التأثيرات خارج الهرمية، يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Clozapine	تأثيرات خارج هرمية قليلة، يحد من نقص محيبتات عند 1-5%، كسب وزن، احتمال انخفاض ضغط الدم، خطر التهاب رئوي
Olanzapine	احتمال منخفض للتأثيرات خارج الهرمية، كسب وزن، يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Quetiapine	احتمال منخفض في التأثيرات خارج الهرمية، يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Risperidone	احتمال منخفض للتأثيرات خارج الهرمية، تركيز أسعري، يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Ziprasidone	احتمال منخفض للتأثيرات خارج الهرمية، ربع استعماله عند وجود اضطراب النظم القلبي، كسب وزن أسعري، يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب

رعاشات Tremors

التأثيرات الباركنسونية المتضادة على نطاق مضادات الالتهاب المضادة

كسب الوزن

كسب الوزن يحدث على نحو نطاق مضادات الالتهاب اللائيمودية

الشكل 8.13

يلخص الأدوية المضادة للذهان

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.13. شُخص حديثاً لمرأق ذكر أنه مصاب بالفصام، أي من العوامل المضادة للذهان التالية قد تخفف التلامبالاة والوجدان المسطح؟

- A. Chlorpromazine
- B. Fluphenazine
- C. Haloperidole
- D. Risperidone
- E. Thioridazine

الجواب - D. الريبيريدون مضاد للذهان الوحيد من هذه القائمة يمتلك بعض الفائدة في تحسين الأعراض السلبية للفصام. تمتلك جميع العوامل إمكانية إنقاص الهلاوس والتوهيمات الفكرية.

2.13. أي من مضادات الذهان التالية تبدي فعلاً مقلداً جزئياً مستقبلاً الدوبامين D₂؟

- A. Aripiprazole
- B. Clozapine
- C. Haloperidol
- D. Risperidone
- E. Thioridazine

الجواب - A. بولتر Aripiprazole كمقلد جزئي لمستقبلات D₂ الدوبامينية. نظرياً يعزز الدواء الفعل على هذه المستقبلات عندما يكون هناك انخفاض في تركيز الدوبامين، وسيحصر أفعال التراكميز العالية للدوبامين. جميع الأدوية الأخرى هي فقط معاكسات لمستقبلات D₂. أما الهالوبيريدول فله فعالية خاصة.

3.13. مريض عمره 21 عاماً بدأ باستعمال Pimozide حديثاً لمعالجة اضطراب Tourette. أحضر إلى غرفة الإسعاف من قبل والديه، ووصف بأنه يعاني من عرّات مختلفة عما قبل، كتقلصات مديدة في العضلات الوجهية. وعند فحصه كان يعاني من تشنج ظهري (تشنج الجسم وانحنائه إلى الأمام وارتكازه على الرأس والكاحلين فقط، وهو تأثير خارج هرمي). أي من الأدوية التالية تنفع في إنقاص هذه الأعراض؟

- A. Benztropine
- B. Bromocriptine
- C. Lithium
- D. Prochlorperazine
- E. Risperidone

الجواب - A. يعاني المريض من أعراض خارج هرمية ناجمة عن Pimozide. وبعد البنزتروبين فعالاً كمعاكس للمسكارين في إنقاص الأعراض لا تمتلك الأدوية الباقية أي تأثير. أما البوكسكلوربيرازين فإنه قد يزيد الأعراض.

4.13. امرأة عمرها 28 عاماً لديها اضطراب وجداني فصامي وصعوبة في النوم، أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر نفعاً؟

- A. Aripiprazole
- B. Chlorpromazine
- C. Haloperidol
- D. Risperidone
- E. Ziprasidone

الجواب - B. يمتلك الكلوربيرومازين فعالية مركبة عامة بالإضافة لخصائصه المضادة للفصام. ومن بين الأدوية المدونة بعد هو الدواء الأكثر احتمالاً لتطهير الشكايات الرئيسية للمريضة بما فيها الأرق.

1. نظرة عامة

يعد التدبير العلاجي للألم أحد أعظم التحديات الطب السريري. يعرّف الألم بأنه إحساس غير سار، قد يكون حاداً أو مزمنًا، ويحدث فيه تتالي عمليات كيميائية عصبية معقدة في الجذع العنقي المركزي والمحيطية. إن الألم شخصاني Subjective، ويجب على الطبيب أن يعتمد على إدراك ووصف المريض لألمه. إن تخفيف الألم يعتمد على نمطه، فصي العديد من الحالات مثل الصداع أو الألم العضلي المعتدل تكون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs، الفصل 42) فعالة. يستجيب الألم العصبي المنشأ بشكل مفضل على مضادات الصرع (مثلًا pregabalin، ص 179)، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (مثل Amitriptyline، ص 145) أو مثبطات استرداد السيروتونين/ النورإيبينترين (مثل Duloxetine، ص 144) أكثر من استجابته على NSAIDs أو الأفيونات. إلا أن الأفيونات تعد عادة الأدوية المختارة في تدبير الألم الشديد أو المزمن. الأفيونات هي مواد طبيعية أو تركيبية تسبب تأثيرات شبيهة بالمورفين. لاحظ أن مصطلح (أفيوني) Opiate يحتفظ به للأدوية، كالمورفين والكوديين، التي يحصل عليها من نبات الخشخاش الأفيوني (Opium Poppy). تعمل جميع الأدوية في هذا الصنف على المستقبلات الأفيونية في CNS فتسبب تأثيرات محاكية لفعل النواقل العصبية البيبتيدية داخلية المنشأ (مثل الإندورفينات، الإنكيفالينات، والداينورفينات). على الرغم من أن الأفيونات تمتلك مجالاً واسعاً من التأثيرات فإن استعمالها الأول هو من أجل تخفيف الألم الشديد والقلق المصاحب له، سواء كان الألم ناجماً عن الجراحة أو الأذى أو المرض، كانسرطان. إلا أن توافرها الواسع الانتشار أدى إلى إساءة استعمال الأفيونات ذات الخصائص المشممة Euphoric. لاحظ، نادراً ما يسبب الاعتماد مشكلة عند المرضى المعالجين بهذه الأدوية من أجل الألم الخفيف. كما في السرطان والألم الحاد في مرضى المراحل الانتهاية]. إن المعاكسات التي يمكنها معاكسة الأفعال الأفيونية هامة جداً من الناحية السريرية حيث تستعمل في حالات فرط الجرعة. يلخص الشكل 1-14 المقلدات الأفيونية ومعاكساتها التي يناقشها هذا الفصل.

II. المستقبلات الأفيونية

تتداخل الأفيونات على نحو فراغي Stereospecifically مع المستقبلات البروتينية في أغشية خلايا محددة في الجملة العصبية المركزية، أو في النهايات العصبية في المحيط، وفي خلايا السبيل الهضمي ومناطق تشريحية أخرى. التأثيرات الرئيسية للأفيونات تتواسطها ثلاث عائلات من المستقبلات: ميو (μ)، كابا (κ)، ودلتا (δ). إن الخصائص المسكنة للأفيونات تتم عبر مستقبلات ميو (μ)، وكذلك المستقبلات كابا (κ) المتواجدة

المسكنات والمعاكسات الأفيونية

مقلدات نوية

Alfentanil
Fentanyl
Hexon
Meperidine
Methadone
Morphine
Oxycodone
Rambamital
Sufentanil

المقلدات المعتدلة للتعفنة

Codaine
Propoxyphene

المقلدات الجزئية والمعاكسات-المقلدات (مختلطة)

Buprenorphine
Butorphanol
Naltrexone
Pentazocine

المعاكسات

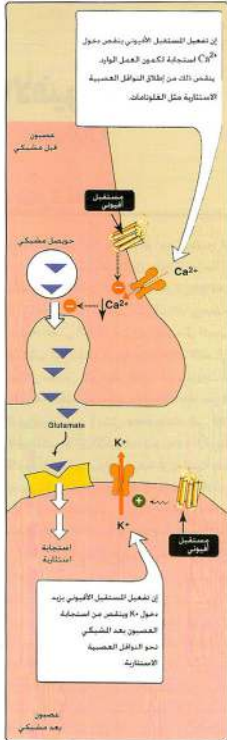
Nalmefene
Naloxone
Naltrexone

مسكنات لغير

Tramadol

الشكل 1.14

ملخص للمسكنات الأفيونية ومعاكساتها.



الشكل 2.14

آلية فعل مقلدات المستقبل الأفيوني μ في الحبل الشوكي.

في القرن الظهري للنخاع تساهم أيضاً. مثلاً *Nalbuphine* و *Butorphanol* تعزى تأثيراتها المسكنة بشكل أساسي إلى تفعيل مستقبلات κ كابا. تتداخل الإنكفيالينات بشكل أكثر انتقائية مع مستقبلات δ ولتا في المحيط. تعد المستقبلات الأفيونية الثلاثة أعضاء في عائلة المستقبل المقترن مع البروتين G وتثبط الأدينيل سيكلاز. تتشارك أيضاً مع القنوات الشاردية فتزيد من تدفق أيونات البوتاسيوم بعد المشبك (فرط الاستقطاب) أو تنقص تدفق أيونات الكالسيوم قبل المشبك، فيعيق إطلاق الناقل العصبي.

A. توزع المستقبلات

تتواجد المستقبلات الأفيونية عالية الكثافة المعروفة بمشاركتها في تكامل المعلومات حول الألم في خمس باحات عامة في الجملة العصبية المركزية. كما وجدت تلك المستقبلات الأفيونية أيضاً في الألياف العصبية المحيطة وفي نهاياتها وفي الخلايا المناعية. [لاحظ: ثمة تراكم مهم بين الأنسجاء المستقبلية في هذه الباحات المختلفة].

1. جذع الدماغ؛ تؤثر المستقبلات الأفيونية في التنفس، السعال، الغثيان والإقياء، ضغط الدم، قطر الحدقة، وضبط إفرازات المعدة.
2. المهاد الأنسي؛ توسط هذه الباحة الألم العميق ضعيف التوضع ويتأثر انفعالياً.
3. الحبل الشوكي؛ إن المستقبلات في المادة الهلامية *Substantia Gelatinosa* تشارك في استقبال وتكامل المعلومات الحسية الواردة فتوهن التنبهات الألمية الواردة.
4. الوطاء؛ تؤثر المستقبلات هنا على الإفراز العصبي الغدي.
5. الجملة الجوفية (المليبية)؛ تتوضع المستقبلات الأفيونية بالتركيز أعظمي في الجملة الجوفية في اللوزة. غالباً لا تمتلك هذه المستقبلات فعلاً مسكناً، ولكنها قد تؤثر على السلوك الانفعالي.

6. المحيط؛ ترتبط الأفيونات أيضاً مع الألياف العصبية الحسية المحيطة ومع نهاياتها. وكما في CNS فإنها تثبط إطلاق الاستشارة المعتمد على أيونات الكالسيوم، وإطلاق المواد الطليعية الانتهائية (مثل المادة P) من هذه النهايات العصبية.
7. الخلايا المناعية؛ وجدت مواضع ارتباط أفيونية أيضاً في الخلايا المناعية. لم يحدد دور هذه المستقبلات في الشعور بالألم *Noiception* (= الاستجابة أو الحساسية نحو المنبهات الألمية).

III. المقلدات الأفيونية القوية

المورفين هو المسكن الرئيس المتواجد في الأفيون الخام، وهو النموذج الأصلي للمقلد المشوي. يوجد الكوديين كأفيون خام بتركيز أخفض وفاعلية متأصلة أقل. لهذه الأدوية ألفة عالية لمستقبلات μ (μ) وتختلف ألفتها نحو مستقبلات δ وكابا (κ).

A. المورفين Morphine

1. آلية الفعل؛ يمارس المورفين تأثيراته الرئيسية بتداخله مع المستقبلات الأفيونية في الجملة العصبية وفي بنى تشريحية أخرى مثل السبيل المعدي والمثانة. تسبب



الشكل 3.14

مقارنة بين النجاعة العظمى واحتمال حدوث الإدمان/ المعافرة عند المسكنات الحذرة شائعة الاستعمال.

الأفيونات فرط استقطاب الخلايا العصبية، وتثبيط الإطلاق العصبي، وتثبيطاً قبل مشبكي لتحرير الناقل. يؤثر المورفين على مستقبلات كايأ في الصفين 1 و II من القرن الخلفي للحبل الشوكي، وينقص من إطلاق المادة P التي تعدّل إدراك الألم في الحبل الشوكي. يبدو أيضاً أن المورفين يثبط تحرير العديد من الناقلات الاستتارية من النهايات العصبية العاملة للمنهايات الأمية.

2. الأفعال

a التسكين، المورفين يسكن الألم (يفرح الألم بدون فقدان للوعي). تخرج الأفيونات الألم من خلال رفع عتبة الألم في مستوى الحبل الشوكي، والأهم من ذلك من خلال تعديل الإدراك الدماغى للألم. المرضى المعالجين بالمورفين يتقون مدركين لوجود الألم ولكن الإحساس به ليس مزعجاً. إلا أنه عندما يعطى لشخص ليس لديه ألم فإنه تأثيراته قد تكون مزعجة وقد تسبب غثياناً وقيءاً. يبدى الشكل 3-14 النجاعة التسكينية العظمى واحتمال الإدمان للمقدات الأفيونية القوية.

b الشفق Euphoria، يسبب المورفين إحساساً قوياً من القناعة Contentment والعايفة والراحة والسعادة، ولعل السبب هو تثبيع السقيفة البطنية Ventral Tegmentum.

c التنفس، يثبط المورفين التنفس عبر إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس لثاني أكسيد الكربون CO₂. يحدث هذا بانجرعات الاعتيادية للمورفين ويشد كلما زادت الجرعة إلى أن يتوقف التنفس. التثبيط التنفسي هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في حالات فرط الجرعة الأفيونية العادة.

d تثبيط منعكس السعال، يمتلك كل من المورفين والكودين خصائص مضادة للسعال. عموماً، لا يرتبط تثبيط السعال بشكل وثيق بالخصائص التسكينية والخصائص المثبطة للتنفس. يبدو أن المستقبلات المشاركة في الفعل المضاد لسعال مختلفة عن تلك، التي تسبب التسكين.

e تضيق الحدقة، تنجم الحدقة الدبوسية المميزة لاستعمال المورفين عن تثبيع مستقبلات ميو (μ) وكايأ (κ). ينبه المورفين نواة Edinger-Westphal للعصب المحرك العيني والتي تعزز التثبيع اللاودي في العين (الشكل 4-14). يحدث تحمل قليل لهذا التأثير، وإن جميع الأشخاص الذين يعاقرون المورفين لديهم حدقات دبوسية. [لاحظ، هذا مهم من الناحية التشخيصية، لأن هناك أسباب أخرى للسياط والتثبيط التنفسي قد توسع الحدقة].

F الإقياء، ينبه المورفين بشكل مباشر منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية في الباحة الخلفية area postrema فيحدث الإقياء.

g السبيل الهدي العوي، المورفين يخفف الإسهال ويفيد في الزحار بأنقاسه الحركية وزيادته توتر العضلات الملساء الدائرية المعوية. يزيد المورفين أيضاً من توتر المصرة الشرجية. إجمالاً، يسبب المورفين الإمساك، وقد يتطور تحمل قليل لذلك. قد يزيد المورفين ضغط السبيل الصفراوي نتيجة تقلص الحرارة الصفراوية وتقيض المصرة الصفراوية.



الشكل 4.14

المورفين يعزز التثبيع اللاودي للعين مؤدياً لتشكل الحدقة الدبوسية.

h. **الجملة القلبية الوعائية:** لا يملك المورفين تأثيرات رئيسية على ضغط الدم أو سرعة القلب، إلا بالجرعات العالية حيث يحدث هبوط ضغط وبطء قلب، ولكونه يثبط التنفس ويحبس ثاني أكسيد الكربون فإنه يوسع الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي، ولذلك يمنع استعماله عند المصابين بأذية دماغية شديدة.

i. **إطلاق الهيستامين:** المورفين يسبب تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة، مسبباً الشرى والتعرق والتوسع الوعائي، يجب أن لا يعطى المورفين لمرضى الربو لأنه قد يسبب تقبضاً قصبياً.

j. **الأفعال الهرمونية:** يثبط المورفين إطلاق الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH، والهرمون المطلق للموجهة القشرية الكظرية CRH، وينقص تركيز الهرمون الملوتن LH والهرمون الجريبيني FSH و AGTH وبيتا-إندورفين. وتنقص مستويات التستوستيرون والكورتيزول. يزيد المورفين من تحرير هرمون النمو ويحسن من إفراز البرولاكتين. ويزيد إفراز الهرمون المضاد للإدراد فيؤدي إلى احتباس بولي. [قد يثبط المورفين المنعكس الإفراغي للمثانة، لذلك فقد يتطلب الأمر قنطرة].

3. الاستعمالات العلاجية:

a. **في التسكين:** على الرغم من الأبحاث المكثفة، فإن بضع أدوية أخرى قد تم تطويرها وينفس الفعالية التسكينية للمورفين. الأفيونات تحرض على النوم، فعندما يوجد الألم في الأطراف السريرية ويكون النوم ضرورياً، فقد تستعمل الأفيونات لدعم الخصائص المنومة للبنزوديازيبينات، مثل تيمازيبام. [لاحظ: إن الأدوية المركبة-المنومة ليست مسكنة عادة، وقد ينقص تأثيرها المرن في حضور الألم].

b. **معالجة الإسهال:** ينقص المورفين حركية الأمعاء ويزيد توتر العضلات الدائرية المساء [لاحظ أن هذا قد يسبب إمساكاً].

c. **تخفيف السعال:** المورفين يثبط منعكس السعال. ولكن يستخدم لهذه الغاية بشكل واسع الكوديين والديكستروميثورفان. يمتلك الكوديين فعلاً مضاداً للسعال أقوى من فعل المورفين.

d. **معالجة وذمة الرئة الحادة:** يفيد المورفين بالطريق الوريدي بشكل كبير في تخفيف الرلة التنفسية الناجمة عن الوذمة الرئوية المرافقة لقصور البطين الأيسر. وذلك ربما بسبب تأثيره الموسع الوعائي.

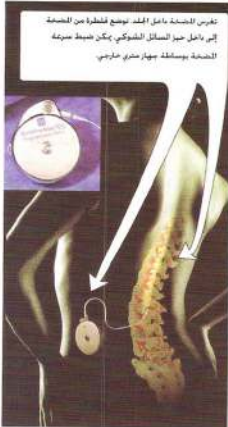
4. الحرائك الدوائية

a. **الإعطاء:** إن امتصاص المورفين من السبيل المعدي المعوي بطيء وغير ثابت، أما الكوديين فهو جيد الامتصاص عند إعطائه فموياً. يخضع المورفين لاستقلاب هام بالسرور الأولي في الكبد؛ ولذلك فإن للحقن العضلي أو الوريدي أو تحت الجلد استجابة أكثر موثوقية. وعندما يستعمل المورفين عن طريق الفم فإنه غالباً ما يعطى على شكل مستحضر ذي إطلاق مديد ليعطي تركيز بلازمية أكثر ثباتاً. [في حالات الألم المزمن المصاحب للأورام فإنه من الشائع في الممارسة استعمال أقراص فموية مديدة الإطلاق أو مضخات يتحكم بها المريض فتسمح

له بالسيطرة على الألم، الشكل 14-5]. يتم تناول الأفيونات لغايات غير طبية باستنشاق المساحيق أو دخان الأفيون الخام المحترق الذي يسبب بدءاً سريعاً لتأثير الدواء.

b التوزع: يدخل المورفين بسرعة إلى جميع أنسجة الجسم بما فيها أجنة الأمهات الحوامل، لذلك يجب عدم استعمالها للتسكين خلال المخاض. يبدي الرضع المولودون من أمهات مدمنات اعتماداً فيزيائياً على الأفيونات بالإضافة إلى أعراض السحب إذا لم يتم إعطائهم الأفيونات. يعبر جزء صغير فقط من المورفين الحائل الدموي الدماغ. وهو أقل الأفيونات الشائعة ذوباناً بالدهم. أما الأفيونات الأكثر ذوباناً بالدهم كالفنتانيل *Fentanyl* و *Methadone* والهيروين فتنتفذ بسهولة إلى الدماغ.

c المصدر: يقترن المورفين في الكبد مع حمض الغلوكورونوي. يعد المورفين-6-غلوكورونويد مسكناً قوياً جداً، بينما المركب المقترن بالموضع 8 أقل فعالية بكثير. تطرح المركبات المقترنة في البول بشكل أساسي، وتظهر كميات قليلة من الصفراء. تتراوح مدة فعل المورفين 4-6 ساعات عند إعطائه جهازياً للأشخاص غير المدمنين، ولكن مدة الفعل أطول بشكل واضح إذا حقن فوق الجافية بسبب الذوبانية المنخفضة في الدهن مما يمنع من عود التوزع إلى خارج الحيز فوق الجافية. [لاحظ: قد يؤثر عمر المريض على الاستجابة نحو المورفين، فالمرضى المسنين هم أكثر حساسية للتأثير المسكن للدواء ربما بسبب نقص استقلابه لديهم أو بسبب عوامل أخرى كقوص كتلة الجسم أو نقص وظيفة الكلية، ولذلك يجب أن يعطوا جرعات منخفضة. كما يجب عدم إعطاء المورفين للولدان لأن لديهم سعة اقتران منخفضة].



الشكل 14.5
مضخة المورفين مزروعة.

5. التأثيرات الضائرة: التسمم الحاد بالأفيون يسبب تثبيطاً شديداً للتنفس وقد تحدث الوفاة. يسبب الدواء توقف التبادل التنفسي عند المصابين بانتفاخ الرئة أو القلب الرئوي. [إذا استعمل عند مثل هؤلاء الأشخاص فيجب مراقبة التنفس بحذر]. تتضمن التأثيرات الأخرى الإقياء وشعوراً من عدم الارتياح وتأثيرات خافضة للضغط محرّضة بالأرج (الشكل 14-6). إن ارتفاع الضغط داخل الحف ولا سيما في أذيات الرأس قد يكون خطيراً. يزيد المورفين من الإيقار الدماغية والشوكية. وقد يسبب عند مرضى الضخامة المثوية المنليمة احتباساً بولياً حاداً. قد يعاني المصابون بقصور كلطري أو وذمة مخاطمية من التأثيرات المديدة والزايدة للأفيونات. يجب أن يستعمل المورفين بحذر عند المصابين بالربو أو القصور الكلبي.

6 التحمل والاعتماد الفيزيائي: بسبب الاستعمال المتكرر للمورفين تحملاً للتثبيط، التنفسي وتأثيراته المسكنة والمشعقة والمركنة، ولكن التحمل لا يحدث في التأثيرات المتبض للحدفة والتأثير المسبب للإمساك. يحدث الاعتماد الفيزيائي والتنفسي بسهولة على المورفين ويضع مقلداته الأخرى (راجع الشكل 14-8). بسبب السحب سلسلة من الاستجابات الذاتية والحركية والتنفسية التي تضعف الشخص وتسبب أعراضاً خطيرة وغالباً غير قابلة للتحمل. ولكن من النادر جداً أن تكون هذه التأثيرات عميقة حتى تسبب الموت. [عادة ما تتم إزالة سمية الهيروين والمورفين



تسكين



إسكات



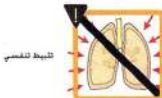
غثيان



احتباس بولي



استعمال الإبر



تثبيط تنفسي

عند الأشخاص المعتمدين عليهما بالإعطاء الفموي للميثادون أو Methadone بuprenorphine (انظر لاحقاً) أو clonidine.

7. التأثيرات (التداخلات) الدوائية: تعزز تأثيرات المورفين المثبطة بالفينوثيازينات، ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 14-7). تعزز الجرعات المنخفضة من Amphetamine على نحو غير واضح التسكين كما يفعل هيدروكسيزين ذلك.

B الميبيريدين Meperidine

هو أفيون تركيبى ليس له علاقة بنوية بالمورفين، ويستعمل من أجل الألم الحاد.

1. آلية الفعل: يرتبط الميبيريدين بمستقبلات الأفيونية ولا سيما مستقبلات ميو II. ولكنه يرتبط أيضاً بمستقبلات كابا K.

2. الأفعال: يسبب الميبيريدين تثبيطاً تلقائياً مماثلاً لفعل المورفين، ولكنه لا يملك تأثيراً قلبياً وعاتياً هاماً عند إعطائه فموياً. يسبب إعطاؤه الوريدي نقصاً في المقاومة الوعائية المحيطية وزيادة في جريان الدم المحيطي، وقد يسبب زيادة في سرعة القلب، وكما يفعل المورفين، يوسع الميبيريدين الأوعية الدماغية، ويزيد ضغط السائل الدماغى الشوكي، ويقبض العضلات الملساء (شكل أقل من تأثير المورفين). لا يسبب الميبيريدين حذقة ديوسية بل يسبب توسعاً حذقياً بسبب فعله الشبيه بالأرتوين.

3. الاستعمالات العلاجية: يقدم الميبيريدين التسكين لأي نوع من الألم الشديد، وخلافاً للمورفين فإنه غير مفيد سريريا في معالجة الإسهال أو السعال. ويسبب زيادة في الاحتباس البولى أقل مما يسببه المورفين، كما أنه أقل تأثيراً من المورفين على العضلات الملساء، وهو الأفيون المستعمل بشكل شائع في التوليد (راجع ما سيأتي).

4. الحركات الدوائية: يمتص الميبيريدين بشكل جيد من السبيل الهضمي، ويفيد عندما يتطلب الأمر مسكناً قوياً يعطى عبر الفم، ولكنه غالباً ما يعطى حقناً عضلياً. له مدة فعل من 2-4 ساعات، وهي أقصر من مدة فعل المورفين (الشكل 8-14). يتعرض الميبيريدين في الكبد لتفاعل نزع الميثيل-N فيشكل نورميبيريدين وي طرح في البول. لاحظ، بسبب قصر مدة فعل الميبيريدين واختلاف سبيل استقلابه فإنه يفضل على المورفين في التسكين أثناء المخاض.]

5. التأثيرات الضائرة: يمكن للجرعات الكبيرة أو المتكررة من الميبيريدين أن تسبب قلقاً ووعاشاً ونفضات عضلية، ونادراً اختلاجات، بسبب تراكم مستقلب سام: نورميبيريدين. وخلافاً لبقية الأفيونات، عند إعطائه بجرعات كبيرة فإنه يوسع الحذقة، ويسبب متعكسات مفرطة النشاط، قد يحدث هبوط ضغط دموي شديد عند إعطاء الدواء بعد العمليات الجراحية. ويسبب أفعاله المضادة للموسكارين فقد يعاني المرضى من جفاف في الفم وتعيم في الرؤية. يتحسن الاكتئاب بدرجة كبيرة عندما يستعمل الدواء مع مضادات الذهان الرئيسية. إن إعطاء المرضى الذين يتناولون مثبطات MAO قد يحرض حدوث ارتكاسات شديدة كالاختلاجات وقرط الحرارة. يمكن أن يسبب الميبيريدين الاعتماد، ويعد بديلاً عن المورفين أو الهيروين عند الأشخاص المعتمدين على الأفيونات. يحدث تحمل تصاليي جزئي مع الأفيونات الأخرى.

الشكل 6.14

التأثيرات الضائرة الشائعة عند الأشخاص المعالجين بالأفيونات

C. ميثادون Methadone

هو أفيون تركيبى فعال عن طريق الفم، تعادل فاعليته تقريباً فاعلية المورفين، ولكنه أقل تحريضاً للشمق، وله مدة فعل أطول نوعاً ما.

1. آلية الفعل: تتواسط أفعاله مستقبلات ميو 1.

2. الأفعال: أفعاله المسكنة تكافئ أفعال المورفين (الشكل 14-3). وخلافاً للمورفين الذي يمتص بشكل جزئي من السبيل الهضمي عند إعطائه عبر الفم فإن الميثادون جيد الامتصاص عبر الفم. يمتلك الميثادون أفعالاً مقبضة للحدقة ومثبطة للتنفس لها أعمار نصفية تبلغ 24 ساعة. يسبب الميثادون مثل المورفين ارتفاعاً في الضغط الصفراوي، ويسبب أيضاً الإمساك.

3. الاستعمالات العلاجية: يستعمل الميثادون للتسكين، وفي السحب المضبوط عند المرضى المعتمدين على المورفين والهيروين، حيث يحل الميثادون المعطى فموياً بدلاً عن حقن الأفيونات، ثم يقطم المريض بعد ذلك ببطء من الميثادون. يسبب الميثادون متلازمة سحب أخف، ولكنها مديدة أكثر (أيام إلى أسابيع) من باقي الأفيونات.

4. الحركات الدوائية: يمتص الميثادون بسهولة بعد الإعطاء الفموي، ويتراكم في الأنسجة حيث يبقى فيها مرتبطاً بالبروتين، ويتحرر منه بشكل بطيء. يخضع الدواء لتحول حيوي في الكبد، وي طرح في البول على شكل مستقبلات عاطلة.

5. التأثيرات الضائرة: يمكن للميثادون أن يسبب اعتماداً فيزيائياً شبيهاً بالمورفين.

D. فينتانيل Fentanyl

الفنتانيل ذو علاقة بنوية مع الميبيريدين، وله فاعلية تسكينية أقوى بـ 100 ضعف من المورفين، ويستعمل في التخدير. له ألفة عالية للدهن، ويبدء فعله سريع ومدته فعله قصيرة (15-30 دقيقة). يحقن ويريداً عادة، أو فوق الجافية أو تحت العكيبوت. يستعمل الفنتانيل فوق الجافية من أجل التسكين بعد العمليات وأثناء المخاض. تتوافر مستحضرات للإعطاء الفموي عبر المخاطيات ورفعات عبر الأدمة أيضاً.

يستعمل المستحضر عبر المخاطيات لمعالجة المصابين بالسرطان مع الألم الشديد الذين لديهم تحمل للأفيونات، يجب أن تستعمل الرفعات عبر الجلد بحذر لأنها قد تسبب الموت الذي قد ينتج عن نقص التهوية. [لاحظ: الرفعة عبر الجلد تشكل مستودعاً للدواء في الجلد، ولذلك يتأخر بدء الفعل حتى 12 ساعة، ولكنه يدوم طويلاً]. يستعمل الفنتانيل غالباً خلال الجراحة الكلية بسبب تأثيراته المهمة على قلوصلية العضلة القلبية. عند استعمال الفنتانيل في التخدير فإنه غالباً ما تحدث صلابة عضلية وخاصة في البطن وجدار الصدر. يستقلب الفنتانيل إلى مستقبلات عاطلة بجملة السيستوكروم P4503A4 ولذلك فإن الأدوية التي تثبط هذا الناظر الإنزيمي قد تقوى تأثير الفنتانيل، يطرح معظم الدواء ومستقبلاته في البول. تتشابه التأثيرات الضائرة للفنتانيل مع تأثيرات المقلدات الأخرى للمستقبل ميو 1. ويسبب حرط التهوية المهدد للحياة، يمنع استعمال رفعات الفنتانيل في التخدير الجراحي للألم الحاد وبعد العمليات أو في الألم الذي يمكن تخفيفه بمسكنات أخرى. وخلافاً للميبيريدين يسبب الفنتانيل تقبضاً حديقاً.



الشكل 7.14

الأدوية التي تتداخل مع المسكنات المتعددة. CNS: الجملة العصبية المركزية MOA: أكسبازر أحادي الأمين



الشكل 8.14

زمن الوصول إلى ذروة التأثير ومدة الفعل للعديد من الأفيونات المعطاة وريدياً.

E. Sufentanil و Alfentanil و Remifentanil

هذه الأدوية الثلاثة لها صلة بالفينتانيل، وتختلف بفاعليتها ومصيرها الاستقلابي. Sufentanil أقوى من الفينتانيل بينما الدواء أن الأخران أقل فاعلية وأقصر فعلاً.

F. هيروين Heroin

لا يوجد الهيروين في الطبيعة، وإنما ينتج بنزع أستلة المورفين الذي يؤدي لزيادة فاعليته ثلاثة أضعاف، كما يزداد ذوبانه في الدم مما يسمح له بعبور الحاجز الدموي الدماغي بسرعة أكبر من المورفين فيسبب شمقاً أكثر درجة عندما يؤخذ حقناً. يتحول الهيروين إلى مورفين في الجسم، ولكن تأثيراته تدوم تقريباً نصف مدة المورفين. ليس له استعمال طبي مقبول في الولايات المتحدة.

G. أوكسيكودون Oxycodone

هو مشتق نصف من المورفين، إنه فعال عبر الفم، وأحياناً يحضر مع الأسبرين أو أسيتامينوفين. يستعمل لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد، ويشارك مع المورفين في كثير من خصائصه. يستقلب إلى مركبات ذات فعالية تسكينية أقل، وتطرح عبر الكلية. إن معاقرة المستحضرات ذات الإطلاق المديد (ابتلاع الأقراص المسحوقة) قد أدت كثيراً إلى حالات من الوفاة. من الضروري أن لا تعطى الجرعات العالية من هذه المستحضرات إلا للمرضى الذين لديهم تحمل للأفيونات.

IV. المقدرات المعتدلة

A. الكودين Codeine

ينجم الفعل المسكن للكودين عن تحوله إلى مورفين، أما الفعل المضاد للسعال فهو من الكودين نفسه. إنه مسكن أقل فاعلية من المورفين ولكن فاعليته القموية أعلى. يبدي الكودين فعالية مضادة للسعال بجرعات لا تسبب التسكين، وبالجرعات العطاة بشكل شائع فإن الدواء أقل احتمالاً لأن يسبب المعاقرة abuse من المورفين، ومن النادر أن يسبب اعتماداً. كما يسبب شمقاً أقل من المورفين، ويستعمل غالباً بالمشاركة مع الأسبرين أو الأسيتامينوفين. [لاحظ: في معظم المستحضرات المضادة للسعال التي تباع بدون وصفة طبية فقد استعاض عن الكودين بديكستروميثورفان Dextromethorphan - وهو منبثج سعال صناعي ليس له فعل مسكن واحتمال معاقرته أقل نسبياً في الجرعات المعتادة المضادة للسعال]. يبين الشكل 14.9 بعض أفعال الكودين.

B. بروبوكسيفين Propoxyphene

هو مشتق من الميتادون، وهو مصاوغ يمين dextro isomer، يستعمل كمسكن لتخفيف الألم الخفيف إلى المعتدل. أما المصاوغ الأيسر levo isomer فليس مسكناً وإنما هو مضاد للسعال. يعد البروبوكسيفين مسكناً أضعف من الكودين، مما يتطلب مضاعفة الجرعة لإنجاز تأثير مكافئ لتأثير الكودين. يستعمل البروبوكسيفين غالباً بالمشاركة مع الأسيتامينوفين للحصول على فعل مسكن أكبر مما يقدمه كل دواء على حدة. يمتص البروبوكسيفين بشكل جيد من طريق الفم، ويصل تركيزه البلازمي الذروة خلال ساعة واحدة، ويستقلب في الكبد. قد يسبب البروبوكسيفين الغثيان، القصة، والإمساك. كما قد تسبب جرعاته السمية تهيئاً تنفسياً واختلاجات وإهلاسات وتخليطاً. عند أخذ جرعات سمية منه قد تنشأ مشكلة خطيرة عند بعض الأشخاص تتجلى بسمية قلبية ووذمة رئفة. [لاحظ: عند استعماله مع الكحول أو المركبات



مسكن



مركن



شمق



سعال جاف

الشكل 9.14

بعض أفعال الكودين

يحدث تثبيط شديد للجملة العصبية المركزية ووفاء بالتثبيط التنفسي، كما قد تحدث سمية قلبية. يمكن معاكسة التثبيط التنفسي والتركين بالتالوكسون، أما السمية القلبية فلا يمكن معاكستها].

V. المقلدات الجزئية والمعاكسات - المقلدة المختلطة

يصلح على الأدوية التي تثبه مستقبلاً واحداً وتحصر الآخر بالمعاكسات-المقلدة المختلطة. تعتمد تأثيرات هذه الأدوية على التعرض السابق للأفيونات. عند الأشخاص الذين لم يتعرضوا حديثاً للأفيونات، تبدي هذه المعاكسات-المقلدة المختلطة فعالية مقلدة، وتعمل لتخفيف الألم. ولكن عند مريض معتمد على الأفيون، تبدي هذه الأدوية بشكل أساسي تأثيرات محصرة—أي تسبب أعراض السحب.

A. بنتازوسين Pentazocine

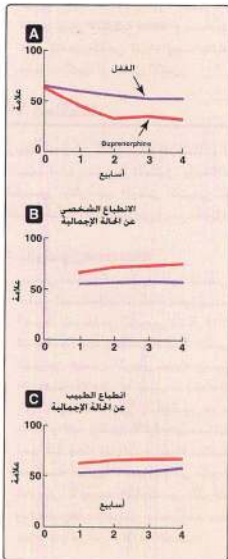
يعمل كمقلد لمستقبلات كاهبا K، ومعاكس خفيف لمستقبلات ميو 1 و 2. يعزز البنتازوسين التمكن بتفعيله المستقبلات في الحبل الشوكي، ويستعمل لتفريغ الألم المعتدل. قد يعطى إما فمياً أو خلائياً. يسبب البنتازوسين شمعاً أقل بالمقارنة مع المورفين. يسبب الدواء جرعات أعلى تثبيطاً تنفسياً وينقص فعالية السبيل الهضمي. أما الجرعات العالية فتسبب انخفاضاً في ضغط الدم وقد تسبب الإلتهاسات والكوابيس عدم الارتياح وتسرع القلب، كما قد تسبب الدوخة والتي حدثت من استعمال الدواء. في الخناق يزيد البنتازوسين الضغط الأبهري الوسطي والضغط الشرياني الرئوي فيزيد ذلك من عمل القلب. ينقص الدواء جريان الدم الكلوي، وعلى الرغم من خاصيته المعاكسة، فإنه لا يعاكس فعل المورفين المثبط للتنفس، ولكنه قد يساعد على حدوث متلازمة السحب عند معاقري المورفين، يتطور التحمل والاعتماد بالاستعمال المتكرر.

B. بوبرينورفين Buprenorphine

يصنف البوبرينورفين كمقلد جزئي يعمل على مستقبلات ميو 1. ويؤثر مثل المورفين عند المرضى الذين لم يسبق لهم أن تناولوه، ولكنه يساعد على حدوث السحب عند مستعملي المورفين. يستعمل بشكل رئيسي لنزع سمية الأفيونات لكونه يسبب أعراض سحب أقصر مدة وأقل شدة بالمقارنة مع الميتادون (الشكل 10-14). يسبب القليل من التركيب والتثبيط التنفسي ويهبط الضغط حتى جرعاته العالية. وخلافاً للميتادون المتوافر فقط في العيادات التخصصية، فإنه يسمح بإعطاء بوبرينورفين في العيادات العادية من أجل النزع السمية أو الصيانة. يعطى بوبرينورفين تحت اللسان أو خلائياً، ومدة فعله أطول بسبب ارتباطه الوثيق بالمستقبل ميو. يوصف الدواء كأقرص لمعالجة الاعتماد على الأفيونات، أما الشكل المحقون فيستطب لمعالجة لتخفيف الألم المتوسط إلى الشديد. يستقلب الدواء في الكبد ويخرج في الصفراء والبول. تتضمن تأثيراته الضائرة تثبيطاً تنفسياً ليس من السهل معاكسته بالتالوكسون، وانخفاض ضغط الدم (ونادراً زيادته)، وغثيانياً ودوخة.

C. نالبوفين وبيوتورفانول Nalbuphine and Butorphanol

يلعب هذان الدواءان، دوراً محدوداً في معالجة الألم المزمن، كما هي حال البنتازوسين. وهما غير متوافران للاستعمال الفموي. إن نزعتهما لإحداث تأثير محليٍّ للذهان أقل من البنتازوسين. لا يؤثر النالبوفين على القلب ولا يرفع ضغط الدم، على عكس



علامات اشتهاة الأفيونات والحالة الإجمالية عند المرضى المدمنين على الأفيون بناءً على المعالجة بالبوبرينورفين أو القفل.

البنزازوسين والبيوتورفانول وButorphanol. تتفع هذه الأدوية الثلاثة في كونها تسبب تأثيراً سقياً Ceiling Effect من أجل التثبيط التنفسي.

VI. المسكنات الأخرى

A. ترامادول Tramadol

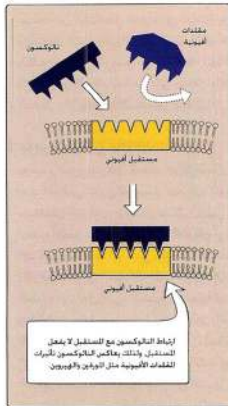
هو مسكن مركزي يرتبط بالمستقبل الأفيوني μ . كما أنه يثبط بشكل ضعيف إعادة قبيل النورإيبينفرين والسيروتونين. يستعمل للتدبير العلاجي للألم المعتدل إلى المعتدل الشديد. تثبيطه للتنفس أقل من المورفين. يعاكس النالوكسون جزئياً التسكين الناتج عن الترامادول أو عن مستقبله الفعال. يخضع الدواء لاستقلاب واسع، وله مستقلب واحد فعال. ينتج عن استعماله المترام مع الكاربامازيبين زيادة استقلابه بتحريض جملة P450 2D6. [لاحظ: الكينيدين يثبط نظير الإنزيم هذا، فيزيد مستويات الترامادول إذا أخذ بالتزامن معه]. قد تحدث تفاعلات تآقانية: كما قد تحدث الاختلاجات ولا سيما عند المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، أو عند إعطاء جرعات مفرطة من الدواء. يجب اجتناب الترامادول عند المرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين.

VII. المعكسات

ترتبط المعكسات الأفيونية مع المستقبلات الأفيونية بألفة عالية، ولكنها تفضل في تفعيل الاستجابة التي يقوم بها المستقبل، وإعطائها لا يسبب تأثيرات عميقة عند الأشخاص الطبيعيين. ولكن عند المرضى المعتمدين على الأفيونات، فإن هذه المعكسات تعكس تأثير المقدرات (مثل الهيروين) بسرعة وتؤهب لحدوث أعراض سحب الأفيونات.

A. نالوكسون Naloxone

يستعمل لمعكسة السبات والظمود التنفسي للجرعة المفرطة من الأفيون. يذبح بسرعة جميع المستقبلات المرتبطة بالجزئيات الأفيونية، لذلك يعد قادراً على معكسة الجرعة المفرطة من الهيروين (شكل 11-14). خلال ثلاثين ثانية من الحقن الوريدي للنالوكسون يقوم بمعكسة التثبيط التنفسي والسبات المميزين للجرعات المفرطة من الهيروين، فيسترد المريض حيويته ويصبح بقطاً. للنالوكسون عمر نصفي من 60 إلى 100 دقيقة. [لاحظ: أنه بسبب مدة فعله القصيرة نسبياً فإن المريض قد يعود مجدداً إلى التثبيط التنفسي]. النالوكسون هو معاكس تافسي للمستقبلات الأفيونية μ وكابا ودلتا، وتكون الألفة نحو مستقبلات μ أعلى بعشرة أضعاف مما هي نحو كابا. وهذا قد يشرح سهولة معكسة النالوكسون للتثبيط التنفسي، بينما تكون معكسته أصغرية للتسكين والتي تنتج عن التثبيط المقدم لمستقبلات كابا في الحبل الشوكي. لا يسبب النالوكسون تأثيرات فارماكولوجية عند الأشخاص الطبيعيين، ولكنه قد يؤهب لأعراض سحب عند معاقري الأفيونات. الشكل 12-14 يلخص بعض علامات وأعراض متلازمة السحب.



الشكل 11.14

منافسة النالوكسون للمقدرات الأفيونية.

B. نالتريكسون Naltrexone

يمتلك أيضاً شبيهاً بالنالوكسون، وله مدة فعل أطول من النالوكسون. وإن جرعة واحدة من النالوكسون تحصر تأثير حقن الهيروين لغاية 48 ساعة. تتم مشاركة

النالتريكسون بالكولونيدين-وأحياناً مع البيوبرينورفين-من أجل النزح السريع لسمية الأفيونات. قد يكون مفيداً في معالجة الكحولية المزمنة بأية غير معروفة، ولكن يفضل عليه استعمال البنزوديازيبينات والكولونيدين. وأخيراً فإن للنالتريكسون سمية كبدية.

C. نالميفين Nalmefene

هو معاكس أفيوني يعطى خلالياً وله أفعال مشابهة لأفعال النالكسون والنالتريكسون. يمكن إعطاؤه وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد. عمره التصفوي من 8-10 ساعات وهو أطول بشكل واضح من عمر النالكسون وكثير من المقدرات الأفيونية.

المرحلة الأولى: حتى 8 ساعات



قلق



اشتهاء الدواء

المرحلة الثانية: من 8-24 ساعة



قلق



أرق



اضطراب هضمي



سيلان أنفي

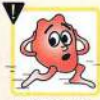


توسع حدقة



فرط تعرق

المرحلة الثالثة: حتى 3 أيام



تسرع القلب



غثيان وإقياء



ارتفاع الضغط



إسهال



حمى



قشعريرة



رعاش



نوب اختلاجية



تشنجات عضلية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.14. أحضر شاب إلى غرفة الإسعاف وهو غير واع، ولديه تقبض حدقة وتثبيط تنفسي. لاحظت علامات الإبر على ساقه. أعطيتة النالتريكسون، فأصبح يقظاً. كان النالتريكسون فعالاً لأن:
- المريض كان يعاني من جرعة مفرطة من البنزوديازيبين.
 - النالتريكسون يعاكس الأفيونات على موضع المستقبل.
 - النالتريكسون ينبه الجملة العصبية المركزية.
 - النالتريكسون يرتبط مع الأفيون ويعطله.
 - المريض كان يعاني من جرعة مفرطة من الميبيريدين.

الجواب = B الاستطباب هو أن المريض يعاني من جرعة أفيونية مثل الهيروين. النالتريكسون يعاكس الأفيون بمرادته عن مستقبله، ويفصل على النالكوسون لأن النالتريكسون ذو مدة فعل أطول وبالتالي يؤثر طويلاً وجد الأفيون في الجسم. أما الميبيريدين فبسبب توسعها في الحدقة.

- 2.14. أدخلت مدمنة على الهيروين إلى برنامج لإعادة التأهيل يتطلب إعطائها الميثادون. بعد الميثادون فعالاً في هذه الحالة لأنه:
- يعاكس مستقبلات المورفين.
 - يمتلك فاعلية مسكنة أقل من الهيروين.
 - له مدة فعل أطول من الهيروين ولذلك فإن مسحه أخف من الدواء الهيروين
 - لا يسبب الإمساك.
 - لا يسبب الإدمان.

الجواب = C يستعمل الميثادون في برامج إعادة التأهيل كمدول عن الهيروين. يمتلك فاعلية مشابهة كمشق ومسكن وهو فعال قصوياً ويمكن ضبطه بسهولة. والأهم من ذلك مدة فعله الطويلة، كما أن السحب التي تخضع له المريضة عندما تقطع من الدواء تكون أخف من الهيروين. الميثادون هو أفيون تركيبى وهو فعال قصوياً ويعمل على مستقبلات ميو 1 و2 وتعادل فعاليتها المسكنة للورفين ونشبه الهيروين. كما أنه يسبب الإمساك وقد يسبب الإدمان.

- 3.14. أي من العبارات التالية حول المورفين صحيحة؟
- يستعمل لتخفيف الألم الناتج عن إصابة الرأس الوخيمة.
 - يمكن تخفيف أعراض سحبه بالنالكوسون.
 - يسبب الإسهال.
 - هو أكثر فعالية بالإعطاء الفموي.
 - يدخل بسرعة جميع أنسجة الجسم بما فيها الجنين عند المرأة الحامل.

الجواب = E بسبب المورفين ارتفاع ضغط السائل الدماغى الشوكى نتيجة توسع الأوعية الدماغية. يمنع استعماله في آنية الرأس الشديدة. النالكوسون هو معاكس أفيونى يؤهب لأعراض السحب عند الأشخاص المدمنين على الورفين. يعطى للورفين حثناً لأنه لا يعول على امتصاصه من السبيل الهضمي ويسبب إمساكاً.

- 4.14. تم تدبير الألم الذي يعاني منه مريض بسرطان عظمي بواسطة مضخة مورفين. إلا أن المريض أصبح لديه تحمل للمورفين. فأى من التالي يمكنه أن يخفف ألمه؟
- Meperidine
 - Codeine
 - Fentanyl
 - Methadone
 - Buprenorphine

الجواب = C يستعمل الفينتانيل في التخدير وهو بسبب التحسك ويحقن عادة فوق الجافية وتفيد فعاليتها المسكنة عند مرضى السرطان. يتوافر على شكل رقعات عبر الجلد ومستحضرات عبر أنقراطية الفموية. يبدى كلاً من الميبيريدين والكوبين خلاً متصالياً ولذلك لن يكونا فعالين اليبورينورفين يشبه الميثادون ويستعمل في نزح السمية الأفيونية وقد يؤهب للسحب.

١. نظرة عامة

الأدوية المضادة للصرع

- Barbiturates
- Benzodiazepines
- Carbamazepine
- Divalproex
- Ethosuximide
- Felbamate
- Gabapentin
- Lamotrigine
- Levetiracetam
- Oxcarbazepine
- Phenytoin
- Pregabalin
- Primidone
- Tiagabine
- Topiramate
- Zonisamide

الشكل 1.15

بلخص الأدوية المستعملة لعلاج الصرع

يصيب الصرع تقريباً 3% من الأفراد عند بلوغهم سن الثمانين، إن حوالي 10% من الناس سيصابون باختلاج واحد على الأقل في حياتهم. عالمياً، الصرع هو الاضطراب العصبي الثالث الأكثر شيوعاً بعد الإصابات الوعائية الدماغية وداء ألزهايمر، إن الصرع ليس مرضاً مفرداً وإنما هو عائلة من الاضطرابات والمتلازمات الاختلاجية المختلفة التي تتشأ عبر آليات متعددة تشترك بحدوث انقراغات مفاجئة ومفرطة ومتزامنة في العصبونات الدماغية. وقد ينتج عن هذا النشاط الكهربائي الشاذ عدد من الحداثيات تتضمن فقدان الوعي والحركات الشاذة والسلوك الغريب أو اللانموذجي أو الإدراك المشوه، وهذه الحداثيات محدودة المدة ولكنها تنكس إذا لم تعالج. إن مكان منشأ الانقراغ العصبوني يحدد الأعراض الناتجة عنه. فمثلاً، إذا كان العصبون المحرك متأثراً فقد يعاني حركات شاذة أو تشنجا معمماً. أما إذا نشأت الاختلاجات من القشر الجداري أو القذالي فقد تتضمن التوب إهلاسات بصرية، سمعية، أو شمعية. إن العلاج الدوائي أو بتثبيت المهيم هو أكثر أنماط معالجة الصرع فعالية على نطاق واسع. تمكن السيطرة على الاختلاجات بشكل تام عند حوالي 70-80% عند المرضى بدواء واحد. ويقدر أن 10-15% من المرضى سيحتاجون أكثر من دواء واحد، وقد لا يتمكن 10% من المرضى من السيطرة التامة على الاختلاجات.

١١. الاختلاجات مجهولة السبب والعرضية

في معظم الحالات لا يكون للصرع سبب قابل للتحديد. يمكن للمناطق البؤرية الشاذة وظفياً أن تحرض وتتفعل من جراء تغيرات في العديد من العوامل البيئية كغازات الدم. pH، الشوارد، مستوى غلوكوز الدم، قلة النوم، تناول الكحول، والتشدة. تنجم الانقراغات العصبونية في الصرع عن إشعال firing مجموعة صغيرة من العصبونات في باحة ما من الدماغ تدعى البؤرة الأولية. هذه البؤرة الأولية قد تبدو طبيعية تشريحياً، ولكن التقدم التقني أثبت إمكانية كشف شذوذات، وفي بعض المرضى يمكن تحديد تلك الأماكن بتقنيات التصوير العصبي كالتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) والمسح بالتصوير الطبقي بالإصدار البوزيتروني (PET) والتصوير الطبقي المترابط بالإصدار المنفرد لفلوتون (SPECT) (الشكل 15-2). يصنف الصرع كمجهول السبب idiopathic، أو كمرضى symptomatic إذا كان ثانوياً لحالة معروفة، كما توجد عدة متلازمات صرعية نوعية تتضمن أعراضاً أخرى غير الاختلاجات.



الشكل 2.15

منطقة دماغية عند شخص مصاب بالصرع تبدي ازدياد جريان الدم أثناء النوبة

A. الصرع مجهول السبب Idiopathic epilepsy

عند لا يثبت مسبب تشريحي نوعي للاختلاج، كالتضيق trauma أو التشقش، عندهل يتشخص لدى المريض صرع مجهول السبب (أولي). قد ينجم الاختلاج عن شذوذ موروث في البصلة العصبية المركزية (CNS). يعالج المرضى بشكل مزمن بالأدوية المضادة للصرع أو بتبنيه المعصب المهيم. معظم حالات الصرع هي مجهولة السبب.

B. الصرع الثانوي Symptomatic epilepsy

قد تُعرض الاختلاجات بعدد من الأسباب، كاستعمال الادوية غير المشروع، الأورام، أذيات الرأس، هبوط سكر الدم، الخمج السحاثي، أو السحب السريع للكحول عند الكحولي. إذا حدثت نوبتا اختلاج أو أكثر فقد يشخص لدى المريض صرع عرضي (ثانوي). يتضمن التدبير المناسب معالجة مزمنة بمضادات الاختلاج أو تبنيه العصب المهيم أو الجراحة، أو مزيجاً من ذلك. في بعض الحالات، عند وجود اختلاج وحيد ويعرف سببه ويصح فلا داعي للمعالجة. مثلاً، عندما ينجم الاختلاج عن هبوط ضغط عابر أو ارتكاس دوائي فإنه لا يحتاج إلى معالجة وقائية مزمنة. وفي حالات أخرى يمكن إعطاء مضادات الصرع إلى أن يتم تصحيح السبب الأولي للاختلاجات.

III. تصنيف الاختلاجات

من الضروري تصنيف الاختلاجات بشكل صحيح من أجل تحديد المعالجة الملائمة، حيث تصنف بناء على موضع نشوئها، سببها، الترابط الكهربائي الفيزيولوجي، والتظاهرات السريرية. حدد التحالف العالمي ضد الصرع مجموعة من المصطلحات لتوصيف الاختلاجات اعتبرت كطريقة معيارية لتوثيق الاختلاجات والمتلازمات الصرعية (الشكل 3-15). صنفت الاختلاجات إلى مجموعتين واسعتين: الجزئية (البؤرية)، والمعمة. يمكن تشخيص الاختلاج كجزئي أو كصرع أولي معمم بناء على البدء.

A. الجزئية Partial

تطال الاختلاجات الجزئية جزءاً من الدماغ فقط، وبشكل نموذجي جزءاً من فص واحد في نصف كرة مغية واحد. تعتمد أعراض كل نوبة على موضع الانفراغ العصبوني ومدى انتشار الفعالية الكهربائية إلى العصبونات الأخرى في الدماغ. عادة لا يتأثر الوعي. قد تترقى النوب الجزئية فتصبح نوبتية رمعية معمة.

1. **النوب الجزئية البسيطة:** تنجم هذه النوب عن الفعالية الكهربائية الشاذة التي تبديها مجموعة من العصبونات مفرطة النشاط، وتكون هذه الفعالية محدودة ببؤرة مفردة في الدماغ. لا ينتشر الانفراغ ولا يفقد المريض وعيه، بيدي المرضى غالباً نشاطاً شاذاً في طرف مفرد أو في مجموعة عضلية والتي تسيطر عليها الناحية الدماغية التي تعان من الاضطراب. قد بيدي المريض أيضاً نشوفا Distortions حسياً، قد تنتشر الفعالية إلى مجال أوسع، وقد تحدث النوب الجزئية البسيطة في أي مرحلة عمرية.

2. **النوب الجزئية المركبة:** تتضمن هذه النوب إهلاسات حسية مركبة، تشوهات عقلية وفقدان الوعي. قد تتضمن الاضطرابات الحركية حركات مضغ، إسهال و/ أو تبول. وكذلك يتأثر الوعي. قد تنتشر النوب الجزئية البسيطة فتصبح معقدة ومن ثم تنتشر لتشكل نوبة معمة ثانوية. إن النوب الجزئية قد تحدث في أي عمر.

النوب

الجزئية

(يحفظ بالوعي)

— البسيطة (وعي طبيعي)
— مركبة (تبديل الوعي)

معمة

— فقدان الوعي لا يتذكر

— مفردة رمعية
— الغياب

— الربع العنقلي

— التشنج العنقلي

— الحالة الصرعية

الحالة الصرعية المعمة

(اختلاجية أو لا اختلاجية)

الحالة الصرعية الجزئية

— فقدان الوعي لا يتذكر

الشكل 3.15

تصنيف الصرع

B. المعممة Generalized

قد تبدأ هذه النوب بشكل موضعي مسببة انفرجات كهربائية شاذة عبر نصفي الكرتين المختين. قد تكون النوب المعممة اختلاجية أو غير اختلاجية، ويصاب المريض عادة يفقد فوري للوعي.

1. **القوية الرمعية**، ينتج عن النوب فقدان الوعي، يليه طور مقو (تقلصات مستمرة) ثم طور رمعي (تقلص وارتخاء سريعين). يلسي النوبة مدة من التخليط والإنهاك الناتج عن نفاذ مخازن الفلوكوز والمالحة.

2. **الغياب**، تتضمن هذه النوب فقدان وعي وجيز ومفاجئ ومحدد لذاته. يحدث البدء عند المرضى في عمر 3-5 سنوات ويدوم حتى البلوغ وقد يستمر بعده، يحقد المريض وتطرف عيناه بسرعة تستمر 5-3 ثوان. وبتخليط الدماغ الكهربائي، يتميز هذه النمط بموجات انفرغ كهربائية شوكية (ثلاثة في الثانية).

3. **الرمعية العظمية**، تتألف من نوب قصيرة من التقلصات العضلية التي يمكن أن تكرر لعدة دقائق. تحدث عموماً بعد الاستيقاظ وقد تتضمن رعشات قصيرة في الأطراف. تحدث النوب الرمعية العظمية في أي عمر ولكنها تبدأ عادة حول سن البلوغ أو بعده بقليل.

4. **النوب الحموية**، قد تحدث لدى الأطفال الصغار بوجود مرض مترافق مع حمى عالية. وقد تحدث عند الأشقاء وتتألف من اختلاجات مقوية رمعية معممة قصيرة المدة، ولا تؤدي بالضرورة إلى تشخيص الصرع.

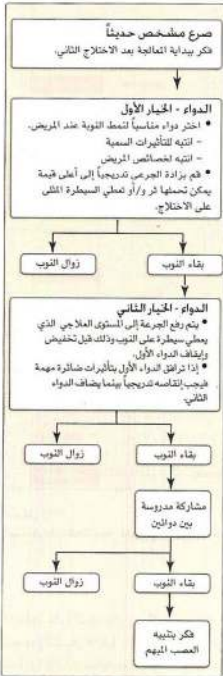
5. **الحالة الصرعية**، وفيه تكرر نوبتان أو أكثر بدون استعادة الوعي التام بينهما. قد تكون جزئية أو أولية معممة، اختلاجية أو غير اختلاجية. إنها حالة مهددة للحياة تتطلب معالجة إسعافية.

C. آلية فعل الأدوية المضادة للصرع

إن الأدوية الفعالة في إنقاص الصرع تؤدي عملها بأليات متنوعة تتضمن حصر الأيونات ذات البوابات الفولتاجية (Na^+ أو Ca^{2+})، تعزيز الدفعات الغابائرجية المثبطة، أو التداخل مع نقل الغلوتامات الاستثاري. يبدو أن لبعض الأدوية عدة وجهات داخل الجملة العصبية المركزية، بينما لا تزال آلية عمل بعض الأدوية الأخرى غير معروفة. الأدوية المضادة للصرع تثبط النوب ولكنها لا "تشفي" الصرع أو "تقي" من حدوثه.

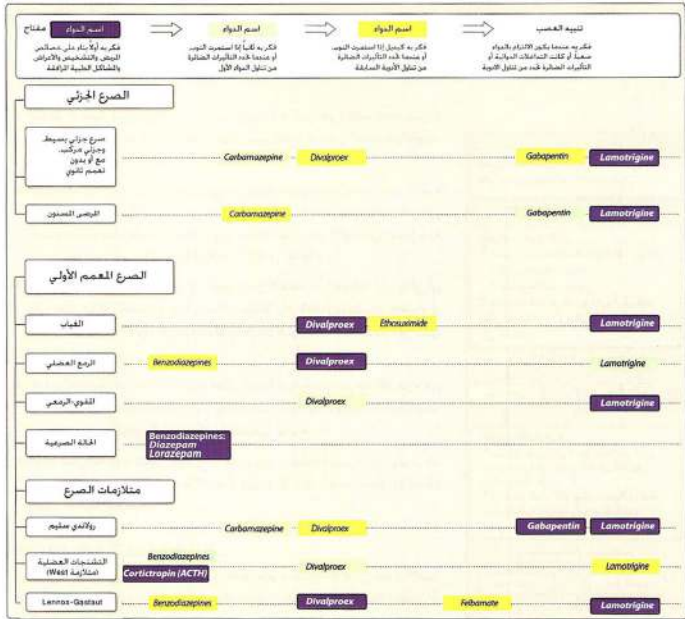
IV. اختيار الدواء

يعتمد اختيار العلاج الدوائي على تصنيف النوب ومتغيرات تتعلق بالمريض (مثلاً، عمره، وجود أمراض مرافقة، نمط الحياة، وتفضيلات أخرى) وخصائص الدواء (الكلفة، التداخلات مع الأدوية الأخرى). مثلاً، تعالج النوب الجزئية المقوية بشكل مختلف عن النوب الأولية المعممة. قد تتساوى عدة أدوية في فعاليتها، أما الاعتبارات الأساسية في اختيار الدواء فهي سمية الدواء وخصائص المريض. عند المرضى المشخصين حديثاً يكون الاعتماد على دواء وحيد إلى أن تتم السيطرة على الصرع أو تحدث السمية (الشكل 4-15). وبالمقارنة الذين يأخذون معالجة مشتركة، فإن المرضى المعالجين بدواء وحيد يبدو أن أفضل بالمعالج وتأثيرات جانبية أقل. إذا لم تتم



الشكل 4.15

الاستراتيجيات العلاجية لتدبير الصرع المشخص حديثاً



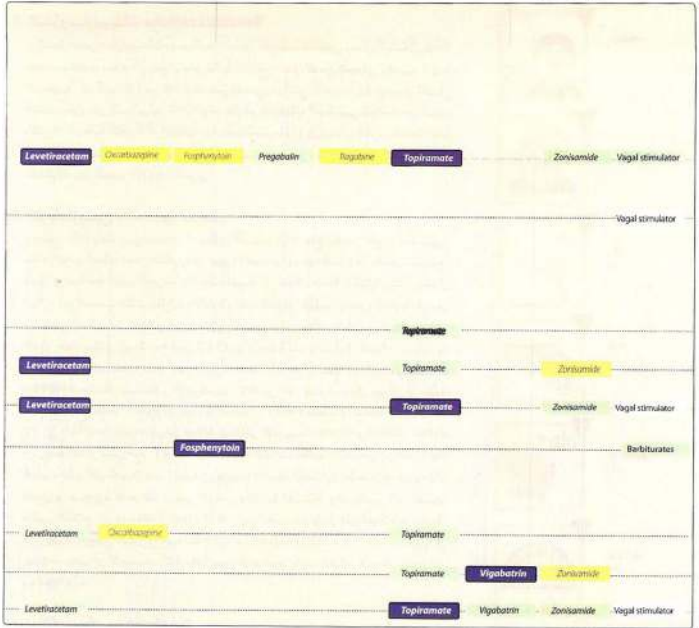
الشكل 5.15

الاستجابات العلاجية للعوامل المضادة للاختلاجات الأولية.

السيطرة على النوب بالدواء الأول فتستطب المعالجة بدواء وحيد آخر أو بتبنيه العصب المنبه (الشكل 5-15). ولنجاح المعالجة فإن من الضروري الإنماد بعضادات الصرع المتوفرة وأليات عملها وحرارتها الدوائية واحتمال حدوث التداخلات الدوائية الدوائية وتأثيراتها الضارة.

7. مضادات الصرع الرئيسية

خلال 15 سنة الماضية طرحت أدوية جديدة مضادة للصرع، وبعضها ذو مزايا مفيدة من حيث الحرائك الفارماكولوجية والتحمل والتداخلات الدوائية الدوائية الأقل إذا



الشكل 5.15 (تتمة)
الاستجابات العلاجية للعوامل المضادة للاختلاجات الأولية.

ما قورنت مع أدوية الصرع السابقة. هذه الأدوية الجديدة والتي تتضمن gabapentine , lamotrigine , oxcarbazepine , levetiracetam , topiramate , zonisamide وتدعى أدوية الجيل الثاني - بالمقارنة مع الأدوية الأقدم كـ phenobarbital , phenytoin , carbamazepine , ethosuximide , valproic acid , divalproex . إلا أن الدراسات السريرية لم تبد أن أدوية الجيل الثاني أفضل من الأدوية الأقدم بشكل مهم من حيث النجاعة . وفي بعض الحالات من حيث التأثيرات الضائرة. ولهذا السبب اختار المؤلفون أن يقدموا الأدوية المضادة للصرع بالترتيب الأبجدي بدلاً من محاولة ترتيبها حسب النجاعة. يظهر الشكل التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً لمضادات الصرع. ويذكر أنه قد لوحظت زيادة في خطر حدوث السلوك والأفكار الانتحارية مع كثير من هذه الأدوية.

خمول وإفراط



تعب



هوع



شلل



نقص صوديوم الدم



نقص أو زيادة الوزن



إسهال



تصلب العظام



الشكل 6.15

بعض التأثيرات الضائرة للكاربامازيبين الأوكسكاربازين

A. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

ترتبط البنزوديازيبينات بمستقبلات غابا المثبطة فتتقصر معدل الإثارة firing rate. يستخدم ديازيبام ولورازيبام غالباً كملاح إضافي للرمع العضلي والتوب القوية الرمعية. لورازيبام (ص 108) له عمر نصفي حرانكي أقصر ولكنه يبقى في الدماغ لفترة أطول من الديازيبام. الديازيبام متوافر للإعطاء المستقيمي للوقاية من التوب القوية-الرمعية المطولة أو إيقافها. وقد تستعمل بنزوديازيبينات أخرى لمعالجة عدة أنواع من الصرع. ولكن يجب أن لا تستعمل قبل أن تجرب المعالجة الأحادية أو المشتركة بين معظم الأدوية الأخرى.

B. كاربامازيبين Carbamazepine

يخفض الكاربامازيبين انتشار الدفعات الشاذة في الدماغ بحصر قنوات الصوديوم ميثبط توليد كونات العمل المتكررة في البؤرة الصرعية ومانعاً انتشارها. الكاربامازيبين فعال في معالجة التوب الجزئية والتوب القوية-الرمعية المعممة الثابتة. كما يستعمل لعلاج ألم العصب مثل التوائم والاضطرابات ثنائية القطب. يمتص الكاربامازيبين ببطء وبشكل غير منتظم بعد تناوله الفموي وقد يختلف ذلك من شكل تجاري لآخر مما يؤدي إلى تنوع كبير للتراكيز المصلية للدواء. لهذا الدواء استقلالبه الخاص. وله مستقبل فعال. وهو ركبنة لـ CYP3A4. مع استقلاب طفيف بـ CYP1A2 و CYP2C8. بشكل مستقبل الإيبوكسيد 25% من الجرعة وهو فعال ويمكن أن يتبط بالأدوية التي تبط UDP غلوكورونيل ترانسفيراز (UGT) فتحدث السمية (الشكل 15-7). إن الكاربامازيبين محرض لعائلة النطاير الإنزيمية CYP1A2 و CYP2C و CYP3A و إنزيم UGT والتي قد تزيد تصفية الأدوية التي تستقلبها وتقص من نجاعتها. كذلك فإنه أقل فعلاً عند المسنين كبقية الأدوية المضادة للاختلاج. قد يحدث نقص في صوديوم الدم عند بعض المرضى وخاصة المسنين وقد يشير إلى الحاجة لتغيير العلاج. إن مستقبل الدواء 11,10- إيبوكسيد قد يؤدي إلى اعتلالات دموية. قد يحدث طفح مميز في مرحلة باكراً من المعالجة ولكنها قد لا تتطلب تغييراً في العلاج. يجب أن لا يوصف الكاربامازيبين للمصابين بنوب الغياب لأنه قد يؤدي إلى زيادة التوب.

C. دايفالبروكس Divalproex

دايفالبروكس الصوديوم هو مزيج من فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك. ويتم إرجاعه إلى فالبروات عند وصوله إلى السبيل الهضمي. تم تطويره لتحسين التحمل الهضمي لحمض الفالبرويك. كافة الأشكال الملحية متكافئة من حيث النجاعة (فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك). المستحضرات التجارية متوافرة بعدة أملاح وجرعات وأشكال ذات الإطلاق المديد. ولذلك فإن حدوث خطأ دوائي هو احتمال عالٍ. ومن الضروري الإلمام بجميع المستحضرات. تتضمن آلية الفعل المفترضة حصر قناة الصوديوم وحصر غابا ترانس أميناز علي قنوات الكالسيوم ذات النمط T. هذه الآليات المتعددة تمنع الدواء طيفاً واسعاً من الفعالية ضد الاختلاجات. إنه فعال في معالجة الصرع الجزئي والمعمم الأولي. يبط فالبروات استقلاب كلاً من الجمل CYP2C9 و UGT وإيبوكسيد هيدرولاز. كما أنه يرتبط بالآلبومين (أكثر من 90 منه) مما قد يسبب تداخلات مع أدوية أخرى ذات ارتباط قوي بالبروتين. قد تسبب السمية الكبدية النادرة ارتفاعاً في مستويات الإنزيمات الكبدية في البلازما والتي يجب أن تراقب بشكل دوري. إن القدرة على إحداث الطفح تحظى باهتمام بالغ، ولذلك يجب وضع جميع النساء في سن

CYP1A2	<i>Carbamazepine</i>
CYP2C8	<i>Carbamazepine</i>
CYP2C9	<i>Carbamazepine</i> <i>Divalproex</i> <i>Phenobarbital</i> <i>Phenytoin</i>
CYP2C19	<i>Divalproex</i> <i>Felbamate</i> <i>Phenobarbital</i> <i>Phenytoin</i> <i>Zonisamide</i>
CYP3A4	<i>Carbamazepine</i> <i>Ethosuximide</i> <i>Tiagabine</i> <i>Zonisamide</i>
UDP-glucuronosyltransferases	<i>Divalproex</i> <i>Lamotrigine</i> <i>Lorazepam</i>

الشكل 7.15

استقلاب الأدوية المضادة للصرع.

الإجاب على علاجات أخرى وتقديم المشورة لهم حول احتمال حدوث تشوهات ولادية بما فيها تشوهات الأنبوب العصبي.

D. إيثوساكسيميد Ethosuximide

ينقص انتشار الفعالية الكهربية الشاذة في الدماغ—على الأرجح من خلال تثبيطه لقنوات الكالسيوم من النمط T. إنه فعال فقط في معالجة نوب الغياب المعممة الأولية (الشكل 5-15)، إلا أن استعماله محدود بسبب هذا الطيف الضيق جداً.

E. فيلبامات Felbamate

له فعل مضاد للاختلاج واسع الطيف. افترضت له عدة آليات تأثير: 1) حصار قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، 2) منافسة موضع ربط المقلد المساعد للغلايسين على مستقبل N-ميثيل-D-أسبارتات (NMDA) غلوتامات، 3) حصر قنوات الكالسيوم و 4) تقوية أفعال غابا. إنه دواء مثبِّط للأدوية التي تستقلب من قبل CYP2C19 والأكسدة بيتا، ويحرض الأدوية التي تستقلب من قبل CYP3A4. يحتفظ بالفيلبامات للصرع المعند (وخاصة متلازمة Lennox-Gastaut) بسبب خطر حدوث فقر الدم اللامضغ (حوالي 1:4000) والقصور الكبدية.

F. غابابنتين Gabapentin

هو مشابه لغابا، ولكنه لا يعمل على مستقبلات غابا، ولا يعزز أفعاله، كما لا ينقلب إلى غابا؛ وآلية عمله الدقيقة غير معروفة. تمت المصادقة على استعماله كمعلاج مساعد في النوب الجزئية وفي معالجة الألم العصبي بعد الحثي. يبدي الدواء حرارك غير خطية بسبب قبلمه من قبل جملة نقل قابلة للإشباع من المعني. لا يرتبط الدواء ببروتينات البلازما، ويطرح عبر الكليتين بدون تبدل. من الضروري إنقاص الجرعة في الأمراض الكلوية، وهو جيد التحمل عند المستين المصابين بنوب جزئية بسبب تأثيراته الضائرة الخفيفة نسبياً، وهو خيار جيد بسبب انعدام أو ندرة التداخلات الدوائية الحرائكية.

G. لاموتريجين Lamotrigine

يحصر قنوات الصوديوم بالإضافة لقنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج العالي. يعد اللاموتريجين فعالاً في مجموعة واسعة من نوبات الاختلاج تتضمن النوب الجزئية والنوب المعممة ونوب الغياب النموذجية ومتلازمة Lennox-Gastaut. تم المصادقة على استعماله في الاضطراب ثنائي القطب أيضاً. يستقلب الدواء بشكل أساسي إلى 2-N-غلوكورونيد عبر سبيل UGT. عمره النصفى 24-35 ساعة، وينقص بالأدوية المحرصة للإنزيمات (كالكاربامازيبين والفينيتوين)، ويزداد بأكثر 50% من بإضافة الفالبروات. يجب إنقاص الجرعة عند إضافة الفالبروات إلى العلاج إلا إذا أضيف الأخير بجرعات صغيرة لدعم التركيز المصلي للاموتريجين، يمكن للإعطاء المتدرج السريع للاموتريجين (جرعات متزايدة الكمية) أن تسبب طفحاً وقد يتطور عند بعض المرضى إلى ارتكاس خطير مهدد للحياة. لقد أبدى الدواء تحملاً جيداً عند المستين الذين لديهم نوب جزئية وذلك بسبب التأثيرات الضائرة الصغيرة عندما تزداد جرعته ببطء.

H. ليفيتيراسيتام Levetiracetam

تمت المصادقة على ليفيتيراسيتام كعلاج مساعد في النوب الجزئية، ونوب الرمع العضلي، والنوب المقوية-الرمعية المعممة الأولية عند البالغين والأطفال. آليته المضادة للاختلاج غير معروفة بدقة. يبدي الدواء ألفة عالية نحو بروتين الحويصل المشبكي (SV2A)، إذ يترافق ذلك عند الفئران بفعل قوي مضاد للاختلاج. يمتص الدواء على نحو جيد بالطريق الفموي، ويطرح في البول حيث يبقى 66% منه بدون تبدل. لا يتداخل الدواء مع جمل الاستقلاب CYP أو UGT. تتضمن تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً الدوخة واضطرابات النوم والصداع والضعف.

أ. أوكسكاربازيبين Oxcarbazepine

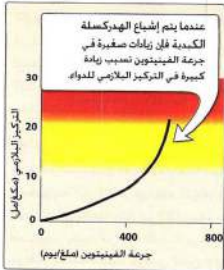
هو طليعة دوائية يتم إرجاعها بسرعة إلى مستقلب 10-أحادي هيدروكسي والمسؤول عن فعاليتها المضادة بالصرع. هذا المستقلب يحصر قنوات الصوديوم فيمنع انتشار الانقراعات الشاذة. كما أن تعديل قنوات الكالسيوم هو فرضية أخرى لعمله. تمت المصادقة على استعمال هذا الدواء عند البالغين والأطفال المصابين بنوب جزئية البدء. إن هذا الدواء أقل تعديلاً لـ CYP3A4 وUGT من الكاربامازيبين. التأثيرات الضائرة مشابهة لتلك التي تسببها مضادات الصرع الأخرى من حيث الغثيان والإقياء والصداع والاضطرابات البصرية.

ج. فينوباربيتال Phenobarbital

تم تركيبه في سنة 1902 وأدخل السوق في 1912 من قبل Bayer. آلية عمله الرئيسية هي تعزيز التأثير المثبط للعصبونات التي يتواسطها غابا (ص 111). استعماله الرئيسي في الصرع هو معالجة الحالة الصرعية. ويؤدي تداخله مع إنزيمات السيستوكروم كمحرض إلى تأثيرات ضائرة تتضمن التركيب واضعاف الإدراك وخطر حدوث تخلخل العظام، ولذلك يجب أن يستعمل هذا الدواء في المعالجة المزمنة فقط عندما يتبين أن المريض معند على الكثير من الأدوية الأخرى وكانت فوائد العلاج تفوق الأخطار المتعددة.

K. فينيتوين وفوسفينيتوين Phenytoin and Fosphenytoin

يحصر الفينيتوين قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية من خلال الارتباط الانتقائي بالقناة في الحالة العاطلة ويبطئ سرعة عودتها إلى السواء. يمكن للفينيتوين بالتركيز العالية جداً أن يحصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفونوج ويؤثر على تحرير النواقل العصبية أحادية الأمين الأدرينية. إنه فعال في معالجة النوب الجزئية والنوب المقوية-الرمعية المعممة وفي معالجة الحالة الصرعية (الشكل 8-15). يرتبط 90% من الدواء بآليومين البلازما. الفينيتوين هو محرض للأدوية التي تستقلب بواسطة عائلتي CYP2C وCYP3A وجعله إنزيم UGT، ويعرض لاستقلاب إنزيمي قابل للإسباع في التراكيز المصلية المنخفضة؛ ولذلك فإن معرفة حرائك الرتبة صفر ومحددات الجهمرة مهمة من أجل ضبط الجرعة. إن زيادات صغيرة في الجرعة اليومية تؤدي إلى زيادات كبيرة في التركيز البلازمي مما يؤدي إلى سمية دوائية (الشكل 8-16). يحدث تثبيط الجملة العصبية المركزية بشكل خاص في المخيخ والجهاز الدهليزي مسبباً الرأرأة والهزج. المسنون معرضون بشدة لهذا التأثير، كما قد يحدث فرط تصنع في اللثة يجعلها تنمو فوق الأسنان. قد يؤدي الاستعمال طويل



الشكل 8.15

التأثير اللاخطي لجرعة الفينيتوين على التركيز البلازمي للدواء.

الأمد إلى تطور اعتلالات عصبية محيطية وتخلخل عظام.

Fosphenytoin هو طليعة دوائية تتحول في الدم بسرعة إلى فينيتوين مما يؤدي إلى مستويات عالية من الفينيتوين خلال دقائق. يمكن أن يعطى Fosphenytoin حثفاً عضلياً. أما فينيتوين الصوديوم فيجب أن لا يعطى بالطريق العضلي أبداً لأنه يسبب أذية نسيجية وتخر. Fosphenytoin هو الدواء المختار والمعاري للاستعمال الوريدي والعضلي. وبسبب التشابه الاسمى والشكلي للدواءين فهناك خطر لحدوث خطأ دوائي. الاسم التجاري لـ Fosphenytoin هو Cerebryx والذي يلبس بسهولة مع Celebrex (وهو مثبط للسايكلوأوكسيجيناز-2) ومع Celexa (مضاد الاكتئاب).

١. بريغابالين Pregabalin

يرتبط هذا الدواء بالموقع $\alpha_2\delta$ (وهو وحدة مساعدة في قنوات الكالسيوم ذات البوابات الممتدة على الفولتاج في الخلية العصبية المركزية) مثبطاً لتحرير الناقل العصبي الاستثاري. إن الدور الدقيق الذي يلعبه ذلك في المعالجة غير معروف، ولكن للدواء تأثيرات مثبتة على النوب جزئية البدء وألم اعتلال الأعصاب السكري والألم العصبي بعد العنق وألم الليف العضلي. يطرح أكثر من 90% من البريغابالين عبر الكلية بدون استقلاب سايتوكرومسي. تم الإبلاغ عن حدوث نعاس وتقيم في الرؤية وزيادة وزن ووزمة محيطية كتأثيرات جانبية.

٢. برايميدون Primidone

له مستقبلان فعالان: فينوباربيتال وفينيل إيثيل مالوناميد، ولهما عمر نصفي أطول من الدواء الأصل. ونظراً لطبيعة التأثيرات الضائرة طويلة الأمد المرافقة للفينوباربيتال فإن هذا الدواء يجب أن يوصف فقط عند مرضى الصرع المعند.

٣. تياغابين Tiagabine

يحصر قبض GABA إلى العصونات قبل المشيكية مما يسمح بتوافر أكبر لـ GABA من أجل ربط المستقبل، فيسبب تعزيز الفعالية المثبطة. إن التياغابين فعال في تقليل عدد النوبات عند مرضى الصرع جزئي البدء. تبلغ نسبة ارتباطه بالألبومين والغلوكوبروتين الحمضي α_1 أكثر من 90%. ويتم الاستقلاب بشكل رئيسي من قبل عائلة الإنزيمات CYP3A. تتضمن التأثيرات الضائرة التعب والدوار والازعاج الهضمي. أشار ترصد ما بعد التسويق إلى أن نوباً قد حدثت عند مضي لم يكن لديهم صرع عند استعمال الدواء. إن التياغابين غير مرخص لأي استقلاب آخر.

٤. توبرامات Topiramate

لهذا الدواء أفعال عديدة يعتقد أنها تساهم في فعاليته واسعة الطيف ضد الاختلاج. يحصر التوبرامات قنوات الصوديوم الممتدة على الفولتاج. وقد تبين أنه يزيد من تواتر فتح قنوات الكلور بارتباطه بمستقبل GABA. يخفض الدواء تيارات الكالسيوم عالي الجهد (النمط L). كما أنه مثبط لإنزيم كاربونيك أنهيدراز وقد يعمل على مواضع الفلوتامات (NMDA). إن التوبرامات فعال ومرخص للاستعمال في الصرع الجزئي والصرع المعمم الأولي. كما أنه مرخص لمعالجة الشقيقة. يطرح عبر الكلية بشكل كبير ولكن له أيضاً مستقبلات عاملة. إنه يثبط CYP2C19 ويتم تحريضه من قبل الفينيتوين والكاربامازيبين. لوحظ أن اللاموتريجين يسبب زيادة في تركيز



الشكل 9.15

تنبيه العصب المبهم. A. موضع المولدة المنزوعة. B. حجم الجهاز.

التويرامات، يسبب التويرامات انخفاض فعالية الإيثينيل إستراديول إذا أعطى معه. تتضمن التأثيرات الضائرة النيمومة somnolence ونقص الوزن والتعب. كما لوحظ تشكل حصيات كلوية عند الجمهرة التي تتناول هذا الدواء أكثر من غيرها. كما لوحظ حدوث زرق وقلعة تعرق وترفع حروري وهذه التأثيرات الأخيرة تتعلق بفعالية الكاربونيك أنهيدراز.

P. زونيساميد Zonisamide

هو مشتق سلفاميدي ذو فعالية واسعة مضادة للصرع. له تأثيرات متعددة على العمل العصبي التي تتدخل في توليد النبوة، ويشمل ذلك حصر قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية وتيارات الكالسيوم ذات النمط T. له فعالية كاربونيك أنهيدراز محدودة. يجب مراجعة الارتكاس المتصلب مع السلفوناميدات الأخرى، ويجب مراقبة استعماله عند المرضى الذين لديهم تحسس. تمت المصادقة على استعماله عند مرضى الصرع الجزئي، يستقلب الدواء من قبل النظير الإنزيمي CYP3A4 وقد يتأثر بدرجة أقل بـ CYP2C19 و CYP3A5. بالإضافة إلى التأثيرات الضائرة النموذجية على الجملة العصبية المركزية فقد يسبب الدواء حصيات كلوية. كما لوحظ حدوث نقص تعرق، فيجب أن يراقب حدوث ارتفاع حرارة الجسم ونقص التعرق عند المرضى.

VI. تنبيه العصب المبهم

يتطلب تنبيه العصب المبهم إجراء زرع جراحي لمود نبضات صغير مع بطارية وسلك رصاص يلتف حول العصب المبهم (الشكل 9-15). تمت المصادقة على هذه الطريقة العلاجية في عام 1997، كما تم ترخيصها أيضاً لمعالجة الاكتئاب. آلية التأثير غير معروفة جيداً. ولكن باعتبار أنها تتدخل بشكل واسع في الدارات العصبونية فهناك العديد من التأثيرات التي يمكن أن تقوم بها في السيطرة على الاختلاج. إن هذه الطريقة فعالة في النبوة جزئية البدء، وقد مكنت من تقليل المعالجة الدوائية في بعض الحالات. إنها بديل عند المرضى المعدين على الأدوية المتعددة، وعند الذين يتحسسون من التأثيرات الضائرة الكثيرة لأدوية الصرع. عند أولئك الذين يصعب عليهم الالتزام بمواعيد الجرعات، إن تنبيه العصب المبهم إجراء غازٍ ومكلف.

VII. الصرع في الحمل

بالنسبة للمصابات بالصرع يبدن غالباً اهتماماً كبيراً بموضوع الحمل وتأثيرات الأدوية على الطفل. التخطيط هو أهم خطوة. جميع النساء يجب أن يوضعن على جرعات عالية من حمض الفوليك قبل الحمل. يجب تجنب Divalproex والباربيتورات. ويجب تحويل النساء إلى أدوية أخرى قبل حدوث الحمل إن أمكن. وعندما تتحقق السيطرة على الصرع فيجب تخفيض جرعات الصيانة إن أمكن إلى أخفض جرعة يمكن أن تحافظ على السيطرة. وإذا لم يسيطر على الصرع فيجب ضبط الأدوية وجرعاتها. قد يتبدل تواتر النبوات وسدتها خلال الحمل. يجب أن تراقب حالة المريضة الحامل من قبل طبيب التوليد وطبيب العصبية معاً. جميع النساء المصابات بالصرع يجب أن يسجلن أنفسهن في سجل (أدوية الصرع والحمل).

الشكل 10-15 يلخص أدوية الصرع.

التأثيرات الضائرة وتعليقات	آلية العمل	الدواء
نقص صوديوم الدم. نعاس. تعب. تقيم الرؤية. يترافق استعمال الدواء بتلازمة ستيفن جونسون. واعتلالات دموية: نقص العدلات. نقص الكريات البيض. نقص الصفائح. نقص الكريات الشامل. فاقات دم.	حصر قنوات الصوديوم	Carbamazepine
زيادة وزن. سهولة التكدم. غثيان. سقوط الشعر. انزعاج هضمي. آذنة كبدية. حاصة. تركين. لوحظ حدوث قصور كبدى والشهاب بنكرياس وتأثيرات ماسخة. فعالية واسعة ضد الاختلاج.	عدة آليات	Divalproex
نعاس. فرط نشاط. غثيان. تركين. انزعاج هضمي. زيادة وزن. نواوم. ذاب حماسي. طفح. قد حدث اعتلالات دموية: يجب قياس تعداد الدم الكامل بشكل دوري. الإيقاف المفاجئ للدواء قد يسبب حدوث نوبات.	حصر قنوات الكالسيوم	Ethosuximide
أرق. دوخة. صداع. هزع. زيادة وزن. هياج. فقر دم لا مصنع. قصور كبدى. فعالية واسعة ضد الاختلاج.	عدة آليات	Felbamate
نعاس خفيف. هزع. زيادة وزن. إسهال. تداخلات دوائية قليلة. إطرارح كلوي 100%.	غير معروفة	Gabapentin
غثيان. نعاس. دوخة. صداع. رؤية مضاعفة. طفح (متلازمة ستيفن-جونسون-مهدد للحياة جداً). فعالية واسعة ضد الاختلاج.	عدة آليات	Lamotrigine
تركين. دوخة. صداع. فقدان شهية. تعب. أحماح. أعراض نفسية. تداخلات دوائية قليلة. فعالية واسعة ضد الاختلاج.	عدة آليات	Levetiracetam
غثيان. طفح. نقص صوديوم الدم. صداع. تركين. دوخة. دوار. رؤية مضاعفة.	حصر قنوات الصوديوم	Oxcarbazepine
فرط تصنع اللثة. تخليط. كلام متداخل. رؤية مضاعفة. هزع. تركين. دوخة. شعراية. متلازمة ستيفن جونسون-مهددة للحياة بشدة. الاستعمال المزمع غير منصوح به. العلاج الأساسي للحالة الصرعية.	حصر قنوات الصوديوم	Fosphenytoin
زيادة وزن. نيمومة. دوخة. صداع. رؤية مضاعفة. هزع. إطرارح كلوي 100%.	عدة آليات	Pregabalin
تركين. نواوم. تغيرات سلوكية. هزع. فرط نشاط. غثيان. الاستعمال المزمع غير منصوح به.	مستقبل GABA	Primidone
تركين. زيادة وزن. تعب. صداع. رجفان. دوخة. فقدان شهية. تداخلات دوائية متعددة.	مستقبل GABA	Tiagabine
تمثيل. فقدان وزن. عصبية. اكتئاب. فقدان شهية. قلق. رجفان. شكاوى إدراكية. صداع. قلة تعرق. تداخلات دوائية قليلة. فعالية واسعة ضد الاختلاج.	عدة آليات	Topiramate
غثيان. فقدان شهية. هزع. تخليط. صعوبة التركيز. تركين. نمل. قلة تعرق. فعالية واسعة ضد الاختلاج.	عدة آليات	Zonisamide

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.15. صبي عمره تسع سنوات، أرسل إلى التقييم العصبي بسبب نوبات من التخليط، خلال السنة السابقة عانى الطفل من نوبات حدثت فيها نظرة فارغة في وجهه وهزل في الاستجابة على الأسئلة. يحتاج الصبي عدة دقائق ليصحو من النوبة. أي مما يلي أفضل وصف لنوب هذا المريض؟
- A. نوب جزئية بسيطة.
B. نوب جزئية مركبة.
C. نوب توتورية رعية.
D. نوب الغياب.
E. نوب رعية عضلية.

الجواب = B. يمدى المريض نوباً جزئية مركبة، يحدث فيها ضعف الوعي ويمكن أن يحدث في أي عمر بتشكيل نوبوح. تترافق الحملة مع ضعف الوعي والاستعدادكار قد يستجيب المريض للأستلفة بإجابة غير مألوفة أو يجرد ذكية. تترافق معظم النوب الجزئية المركبة مع حركات تلقائية تتضمن الغم والوجه (العق الشفاه، مضغ، علك، حركات نذوق وبلع) والأطراف العلوية (التنفس، التفاضل، نقر مصافحة) وجهاز التصويت التكرار كلمات أو عبارات) أو أفعالاً أكثر تعقيداً (مثل المشي ومرح الطعام في الوعاء) وحركات وحشية غير ملحوظة امتلاً (بمناسبة غير متناظرة)

- 2.15. أي من العلاجات التالية سيكون أكثر ملائمة عند المريض المذكور في السؤال السابق؟

الجواب = B لدى المريض الكثير من النوب، وإن خطورة عدم البدء بالعلاج العوائية ستكون أكبر من خطر معالجة النوب. ولأنه طفل لهبه ضعفاً في الوعي أثناء النوبة، فإنه يكون معرضاً لتأنيء أثناء النوبة نعد المعالجة بواحد من الأدوية الأولية هي المفصلة من أجل معظم المرضى ننضمون صبرات المعالجة بدون واحد فلة حموت التأثيرات الضائرة وغياب التداخلات بين الأدوية للضادة للصرع وانخفاض الكلفة ومطابوعة أفضل المهاريام والإيثوساكسيميد غير مستطيق في النوب الجزئية المركبة.

- A. Ethosuximide
B. Carbamazepine
C. Diazepam
D. Carbamazepine + Primidone
E. المراقبة اليقظة.

- 3.15. عولج المريض السابق لمدة ستة أشهر بالكاربامازيبين ولكنه بدأ يعاني حديثاً وبشكل مفاجئ من نوب ذات تواتر أكثر. تفكر بإضافة دواء ثان إلى المعالجة، أي من الأدوية التالية هو الأقل احتمالاً لأن يسبب تداخلات حرائكية مع الكاربامازيبين؟

الجواب = C. من بين كل الأدوية المعروفة المضاد عليها كعلاج إضافي مساعداً للنوب الجزئية المركبة المعنده فإن Leviticetam فقط لا يؤثر على الحرائك الدوائية لمضادات الصرع الأخرى. وكذلك فإن خصائصه الحرائكية لا تبدل على نحو هام بالأدوية الأخرى. وما أن المهم من مراجعة تداخلات الدواء فإن أباً من الأدوية المذكورة يمكن أن يضاف إلى المعالجة بناء على الحطة وعلى خصائص المرض. قد يكون من الأفضل التفكير بإيقاف الكاربامازيبين لصالح إضافة اللاموتريجين وذلك إذا كان هناك أي احتمال لأن يكون المريض مصاباً بصرع معمم أولي باعتبار أنه لا يوجد تقرير بتخليط الدماغ الكهربائي في نص السؤال. إن معالجة الصرع معقدة ويعتمد التشخيص على القصة المرضية وقد يتطلب إعادة التقييم عندما يفشل العلاج الدوائي أو عندما تزداد النوبات.

- A. Topiramate
B. Tiagabine
C. Leviticetam
D. Lamotrigine
E. Zonisamide

16

قصور القلب Heart Failure

أ. نظرة عامة

قصور القلب (HF) Heart Failure هو اضطراب معقد ومتروكي يكون القلب فيه غير قادر على ضخ ما يكفي من الدم لتلبية احتياجات الجسم. تتضمن الأعراض الرئيسية الزلة والتعب واحتباس السوائل. ينتج قصور القلب عن ضعف قدرة القلب على الامتلاء أو قذف الدم على نحو كافي. يترافق قصور القلب غالباً بازدياد شاذ في حجم الدم والسوائل الخلالية، ومنه المصطلح: قصور القلب الاحتقاني Congestive Heart Failure، لأن الأعراض تتضمن زلة ناتجة عن الاحتقان الرئوي في قصور القلب الأيسر، ووذمة محيطية في قصور القلب الأيمن. تشمل الأسباب المستبعدة لقصور القلب: الداء القلبي العضلي الشرياني، احتشاء عضلة القلب، الداء القلبي بفردل التوتر الشرياني، الداء القلبي الصمامي، اعتلال عضلة القلب التوسعي، والداء القلبي الاحتقاني. إن سوء الوظيفة الانقباضية اليسرى التالي لداء القلب التاجي هو نسبياً السبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب حيث يساهم في 70% من جميع الحالات تقريباً. إن عدد المرضى المشخصين حديثاً بقصور القلب في ازدياد نظراً لأن عدداً أكبر من المصابين باحتشاء العضلة القلبية يبقون أحياء في الوقت الحالي.

A. دور الآليات الفيزيولوجية المعاوضة في ترقي قصور القلب

إن التفعيل المزمن للجملة العصبية الودية ومحور الرينين-أنجيوتنسين-الدوستيرون يترافق مع تغيير في تركيب النسيج القلبي يتميز بفقدان الخلايا العضلية، وضخامة وتليف. يصبح الشكل الهندسي للقلب أقل إهليجية وأكثر كروية فيؤثر على قدرته على العمل كمضخة بكفاءة. يؤدي ذلك إلى تفعيل هرموني عصبي إضافي مشكلاً حلقة معيبة تؤدي إلى الموت إذا لم تعالج.

B. أهداف التداخلات الفارماكولوجي في قصور القلب

تهدف المعالجة إلى تخفيف الأعراض وإبطاء ترقي الداء وتحسين البقاء. ثمة ستة أصناف من الأدوية لها فعالية علاجية: (1) مثبطات جملة الرينين-أنجيوتنسين، (2) محضرات المستقبلات الأدرينية بيتا، (3) المدرات البولية، (4) العوامل المؤثرة في النقل القلبي، (5) موسعات الأوعية المباشرة، و (6) معاكسات الألدوستيرون (الشكل 1-16). واعتماداً على شدة قصور القلب والعوامل المتعلقة بالمرضى، فإنه يعطى واحداً أو أكثر من هذه الأصناف الدوائية. تتضمن التأثيرات النافعة للتداخل

الأدوية المستعملة في قصور القلب

محصرات جملة الرينين أنجيوتنسين

Captopril	مثبطات ACE
Enalapril	
Fosinopril	
Lisinopril	
Quinapril	
Ramipril	
Candesartan	محصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARBs)
Losartan	
Telmisartan	
Valsartan	
Valsartan	

محصرات بيتا

Atenolol
Carvedilol
Metoprolol

المدرات البولية

Bumetanide
Furosemide
Hydrochlorothiazide
Metolazone

الشكل 1.16

ملخص للأدوية المستعملة في قصور القلب.
(يتبع في الصفحة التالية)



الشكل 1.16

ملخص للأدوية المستعملة في قصور القلب.
(نتمة)

الفارماكولوجي إنقاص الحمل على عضلة القلب، وإنقاص حجم السائل خارج الخلوي، وتحسين القلوصية القلبية، وإبطاء سرعة التغيير الشكلي للقلب، إن معرفة فيزيولوجية العضلة القلبية أمر أساسي في فهم الاستجابات المعاوضة التي يحرزها القلب القاصر وفهم تأثيرات الأدوية التي تعالج قصور القلب.

II. فيزيولوجية التقلص العضلي

تستجيب العضلة القلبية على نحو شبيه بالعضلات الملساء والهيكلية للتنبية بزوال استقطاب الغشاء، الذي يتلوه تناصر البروتينات القلوصة وينتهي بالارتخاء والعودة إلى حالة الراحة. وخلافاً للعضلات الهيكلية التي تبدي تقلصات متدرجة اعتماداً على عدد الخلايا التي تنبه، فإن الخلايا العضلية القلبية تتصل فيما بينها على شكل مجموعات تستجيب على التنبية كوحدة، فتقلص كلها معاً عندما تنبه خلية واحدة منها.

A. كمون العمل القلبية

الخلايا العضلية القلبية قابلة للاستثارة كهربائياً. ولكن خلافاً لخلايا العضلات والأعصاب الأخرى، فإن الخلايا العضلية القلبية تبدي نظاماً عضوياً داخلي المنشأ تولده خلايا متخصصة ناطمة للخطى متوضعة في العقدتين الجيبية الأذينية والأذينية البطينية. تمتلك الخلايا القلبية أيضاً كمون عمل طويلاً على غير العادة، ويمكن أن يقسم إلى خمسة أطوار (0-4). يوضح الشكل 2-16 الشوارد الرئيسية المساهمة في استقطاب وزوال استقطاب الخلايا القلبية. تمر هذه الشوارد عبر قنوات في الغشاء الهوليبي العضلي وبالتالي تحدث تياراً. تفتح وتغلق هذه القنوات في أزمنة مختلفة خلال كمون العمل، ويستجيب بعضها بشكل أساسي لتبدلات التركيز الشاردي، بينما يكون بعضها الآخر حساساً للأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، أو للفولتاج.

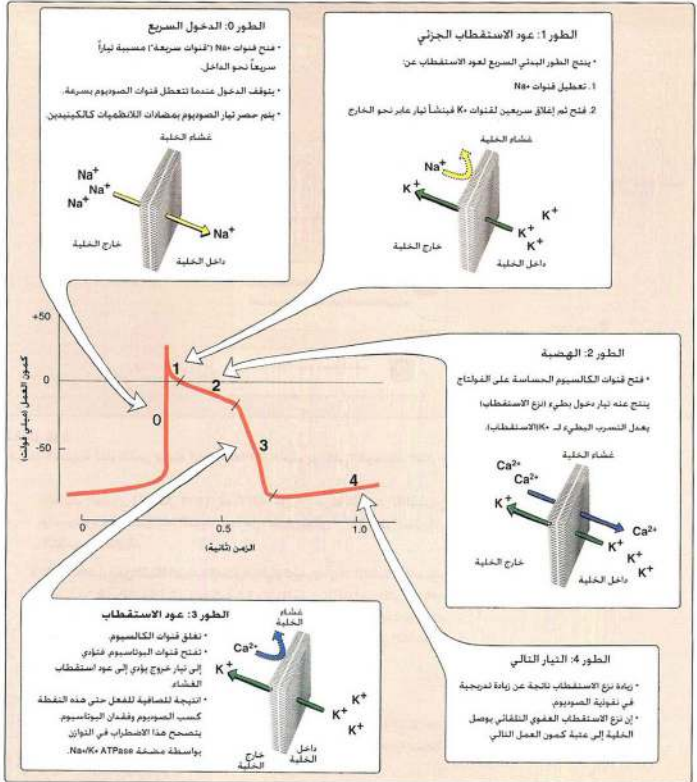
B. تقلص العضلة القلبية

الآليات التقلصية للخلية العضلية القلبية هي الأساس معاملة تلك التي في العضلات المخلطة. ترتبط قوة تقلص العضلة القلبية مباشرة بتركيز الكالسيوم الحر (غير المرتبط) في الهيولى، ولذلك فإن العوامل التي تزيد مستويات الكالسيوم (أو تزيد من حساسية الآليات التقلصية للكالسيوم) تؤدي إلى زيادة قوة التقلص (تأثير على التقلص العضلي inotropic effect). (لاحظ: العوامل المؤثرة في التقلص العضلي تزيد من قلوصية القلب بالتأثير المباشر أو غير المباشر على الآليات التي تضبط تركيز الكالسيوم داخل الخلية).

1. **مصادر الكالسيوم الحر داخل الخلية:** هما مصدران: الأول من خارج الخلية، حيث يسبب انفتاح قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاج ارتفاعاً فورياً في الكالسيوم الحر في الهيولى. الثاني: هو تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا، والذي يسبب زيادة إضافية لمستوى الكالسيوم في الهيولى (الشكل 3-16).

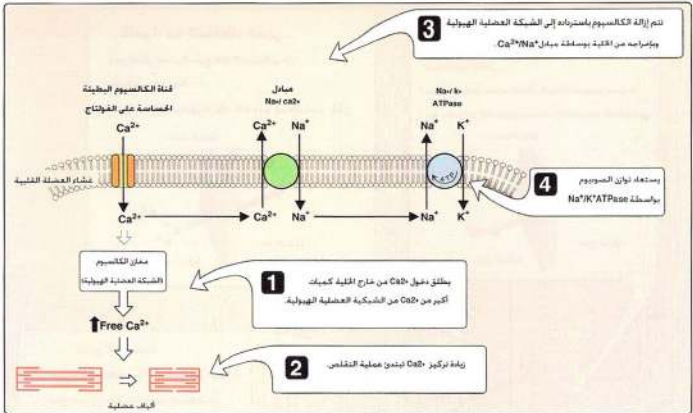
2. **نزع الكالسيوم الحر من العصارة الخلوية:** إذا بقيت مستويات الكالسيوم الحر في الهيولى عالية فإن العضلة القلبية ستكون بحالة تقلص مستمر ولن تبدي تقلصاً دورياً. هناك طريقتان لإزالة الكالسيوم:

a. **تبادل صوديوم كالسيوم:** تتم إزالة الكالسيوم بواسطة تفاعل تبادل صوديوم-كالسيوم الذي يبادل بشوارد الكالسيوم شوارد الصوديوم بشكل عكوس عبر



الشكل 2.16

كمن العمل في ليف بوركجي = ATPase = أدنينوزين ثلاثي الفوسفات آتبان.



الشكل 3.16

الحركات الشاردية أثناء تقلص عضلة القلب. $ATPase$ = أدينوزين ثلاثي الفوسفات آتهاز.

الغشاء الخلوي (الشكل 3-16). هذا التداخل بين حركة شوارد الكالسيوم والصوديوم هاماً، فتبدلات الصوديوم داخل الخلوي يمكن أن تؤثر على مستويات الكالسيوم الخلوية.

b. قبط الكالسيوم من الشبكة الهيولية العنصلية والميتوكوندريا، يعاد التقاط الكالسيوم أيضاً من قبل الشجكية الهيولية العنصلية والميتوكوندريا. يتواجد أكثر من 99% من الكالسيوم داخل الخلية في هذه العضيات، وإن تحركاً معتدلاً فيما بين هذه المخازن والكالسيوم الحر يمكن أن يؤدي إلى تبدلات كبيرة في تركيز الكالسيوم الحر في الهيولى.

C. الاستجابات الفيزيولوجية المعاوضة في قصور القلب

يحدث قصور القلب ثلاث آليات معاوضة رئيسية لتحسين نتاج القلب (الشكل 16-4). وبالرغم من الفائدة الأولية لهذه التبدلات فإنها بالمحصلة تسبب تدهوراً إضافياً في الوظيفة القلبية.

1. ازدياد الفعالية الودية: تتحسن مستقبلات الضغط انخفاض ضغط الدم فتقل الجملة العصبية الودية التي تنبه بدورها المستقبلات بينا الأدرينية في القلب، ينتج عن ذلك ازدياد سرعة القلب وتقلص أكبر في عضلة القلب (الشكل 16-4). إضافة لذلك، يعزز التقبض الوعائي (بتوسط أنفا 1) العود الوريدي ويزيد من الحمل القبلي للقلب. هذه الاستجابات المعاوضة تزيد من عمل القلب، ولذلك يمكن أن تؤدي إلى المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.



الشكل 4.16

العواقب القلبية الوعائية لفشل القلب.

2. **تفعيل جملة ريئين - أنجيوتنسين:** إن نقص إنتاج القلب ينقص من الجريان الدموي للكلى فيحرض إطلاق الريئين الذي ينتج عنه ازدياد تشكل الأنجيوتنسين II وإطلاق الألدوستيرون. يؤدي ذلك إلى ازدياد المقاومة الوعائية المحيطة واحتباس الصوديوم والماء، يزداد حجم الدم، ويزداد عود الدم إلى القلب. إذا لم يكن القلب قادراً على ضخ هذا الحجم الإضافي، فإن الضغط الوريدي يزداد وتحدث وذمة محيطية ورئوية (الشكل 4-16). تزيد هذه الاستجابات المعاوضة من عمل القلب ولذلك يمكنها أن تساهم في المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.

3. **ضخامة العضلة القلبية:** يزداد حجم القلب وتتوسع الحجرات وتصبح أكثر كروية، ويؤدي شد Stretching عضلة القلب إلى تقلص أقوى في القلب. إلا أن التطاول المفرط في الألياف يؤدي إلى تقلصات أضعف، حيث يؤدي هذا التشكيل الهندسي إلى تلاشي القدرة على ضخ الدم. يدعى هذا التمدد من الفشل بالشكل الانقباضي وهو نتيجة لعدم قدرة البطين على ضخ الدم بفعالية. وعلى نحو أقل شيوعاً قد يعاني مرضى القصور القلبي من خلل وظيفي انبساطي، ويعبر هذا المصطلح على نقص قدرة البطينين على الارتخاء واستيعاب الدم نتيجة تبدلات بنيوية، مثل الضخامة Hypertrophy. إن تسمك جدار البطين ومن ثم تناقص حجم البطين ينقص من قدرة العضلة القلبية على الارتخاء. وفي هذه الحالة لن يمتلئ البطين على نحو كاف، ويطلق على عدم كفاية إنتاج القلب قصور القلب الانبساطي - الذي يعد ملمحاً شائعاً لقصور القلب عند النساء المسنات، يتميز الخلل الوظيفي الانبساطي في شكله الصرف بعلامات وأعراض قصور القلب بوجود وظيفة طبيعية للبطين الأيسر، ولكن في قصور القلب عادة ما يحدث الاعتلالان الانقباضي والانبساطي معاً.

D. القصور القلبي اللامعاوض Decompensated HF

إذا أعادت الآليات المذكورة أعلاه إنتاج القلب بدرجة كافية، عندئذ يقال بأن القصور القلبي معاوض. ولكن هذه المعاوضات تزيد عمل القلب وتساهم في تدهور إضافي في أدائه. إذا فشلت الآليات التلاؤمية في المحافظة على الإنتاج القلبي فنحن عندئذ أمام قصور قلبي لامعاوض.

E. الاستراتيجيات العلاجية في قصور القلب

يتم تدبير قصور القلب نموذجياً بإتقان النشاط الفيزيائي، وإتقان الوارد التوتري من الصوديوم (إلى أقل من 1500 ملغ/يوم)، معالجة المشاكل المرضية المرافقة، والاستعمال الحكيم للمدرات البولية ومثبطات جملة ريئين-أنجيوتنسين والعوامل المؤثرة في النقل العضلي. وإن أمكن، يجب اجتناب الأدوية التي يمكن أن تساهم في القصور القلبي مثل مضادات التهاب غير الستيرويدية، الكحول، حاصرات قنوات الكالسيوم وبعض الأدوية المضادة للأنظمة. يشتكي مرضى قصور القلب من زلة تنفسية جديدة، وزلة تنفسية اضطجاجية، وزلة ليلية انتهابية، وتعب، وذمة معتمدة (مسايرة للجاذبية).

III. مثبتات جملة الريئين - أنجيوتنسين

يسبب قصور القلب تفعيل جملة ريئين-أنجيوتنسين من خلال الآليات التالية: 1) ازدياد تحور الريئين من الخلايا المجاورة الكبيرة في الشريينات الواردة الكلوية الذي يحدث كاستجابة لنقص ضغط الإرواء الكلوي التالي لفشل القلب، 2) يتعزز إطلاق الريئين

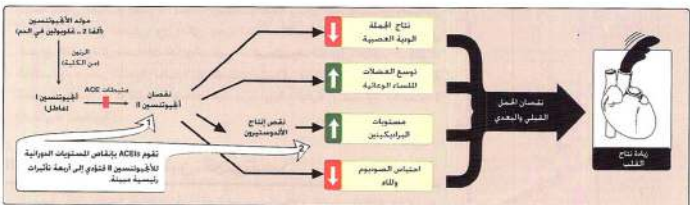
من الجهاز المجاور للقلب باتباعه الودي. إن إنتاج الأنجيوتنسين II -مقبض وعائي قوي- وما يتلوه من تضييق إطلاق الألدوستيرون الذي يعمل على احتباس الملح والماء يؤديان إلى زيادة في كل من الحمل القبلي والبعدي للقلب وهي مميزة لقصور القلب، إضافة لذلك، تمتلك المستويات العالية من الأنجيوتنسين II والألدوستيرون تأثيرات مباشرة حاسمة على عضلة القلب، تساعد على إعادة التشكيل الهندسي والتليف وحدوث تبدلات النهائية.

A. مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) هي العوامل المختارة في قصور القلب. تحصر هذه الأدوية الإنزيم الذي يشطر أنجيوتنسين I ليشكل المقبض الوعائي القوي أنجيوتنسين II (الشكل 5-16). تنقص هذه العوامل أيضاً من سرعة تعطيل البراديكينين. (لاحظ: يحدث التوسع الوعائي نتيجة للتأثيرات المشتركة لخفض التقبض الوعائي الناتج عن نقص مستويات الأنجيوتنسين II والتأثير الموسع الوعائي للبراديكينين المتزايد). وبإنقاص مستويات الأنجيوتنسين II الدورانية، فإن ACE تنقص أيضاً من إفراز الألدوستيرون فينتج عنه نقص احتباس الصوديوم والماء.

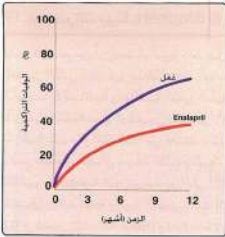
1. **أفعالها القلبية:** تنقص مثبطات ACE المقاومة الوعائية والتوتر الوريدي وضغط الدم، فتسبب ازدياداً في إنتاج القلب (الشكل 5-16). تنقص مثبطات ACE أيضاً من زيادة الإيبينيفرين والألدوستيرون التي يتواسطها الأنجيوتنسين II والمشاهدة في قصور القلب. تحسن مثبطات ACE العلامات والأعراض السريرية عند المصابين الذين يتناولون الثيازيدات أو مدرات العروة و/أو الديجوكسين. إن استعمال مثبطات ACE في معالجة قصور القلب ينقص على نحو هام من المراضة والوفيات. يبيد الشكل 6-16 مثلاً بأن Enalapril (مثبط ACE) ينقص الوفيات التراكمية عند المصابين بـ قصور القلب الاحتقاني. (لاحظ: ينتج نقص الوفيات بشكل رئيسي عن نقص الموت بـ قصور القلب المترقي). تنقص المعالجة بـ Enalapril أيضاً من الموت باضطراب النظم، واحتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية. تم الحصول على معطيات معادلة باستعمال مثبطات ACE أخرى.

2. **الاستطبات:** يمكن استعمال مثبطات ACE كعلاج مفرد عند المصابين بـ بزلّة جهدية خفيفة ولا يبدون أعراض وعلامات فرط الحمل الحجمي. تقيد مثبطات ACE في إنقاص قصور القلب عند المرضى اللاعرضيين الذين يكون كسر القذف Ejection Fraction لديهم أقل من 35% (خلل وظيفة البطين الأيسر). يستفيد المرضى حديثو



الشكل 5.16

تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEs).



الشكل 6.16

تأثيرات الإنالابريل على الوفيات عند المرضى المصابين بقصور القلب الاحتقاني.

الإصابة أيضاً من المعالجة طويلة الأمد بمثبط ACE. وتبدو المنفعة عظيمة عند المرضى ذوي كسر القذف المنخفض. تستعمل المعالجة المبكرة بمثبطات ACE عند مرضى قصور القلب بجميع مراحله، مع أو بدون أعراض، ويجب البدء بالمعالجة فوراً بعد احتشاء عضل القلب. (راجع ص 221 من أجل استعمال مثبطات ACE في معالجة ارتفاع الضغط).

3. **الحرائك الدوائية:** تمتص جميع مثبطات ACE بدرجة كافية ولكن على نحو غير تام بعد إعطائها فمويًا. قد ينقص وجود الطعام من امتصاصها. لذلك يجب أن تؤخذ على معدة فارغة. إن مثبطات ACE، ما عدا الكابتوبريل، هي ملاحق دوائية تتطلب التفعيل بالعلمة بواسطة إنزيمات كبدية. إن الإطراح الكلوي للجزء الفعال يعد هاماً لمعظم مثبطات ACE، ويستثنى من ذلك الفورنوبريل. الأعمار النصفية البلازمية للمركبات الفعالة تتراوح بين 2-12 ساعة. على الرغم من أن تثبيط ACE قد يكون أطول بكثير. المركبات الجديدة مثل Fosinopril و Ramipril تتطلب فقط جرعة وحيدة يوميًا.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن هبوط الضغط الانتصابي، قصور الكلية، فرط بوتاسيوم الدم، الوذمة الوعائية، وجفاف مستديم في الفم. إن احتمال حدوث انخفاض الضغط العرضي بفعل مثبط ACE يتطلب مراقبة دقيقة. يجب عدم استعمال مثبطات ACE عند النساء الحوامل لكونها سامة للجنين Fetotoxic.

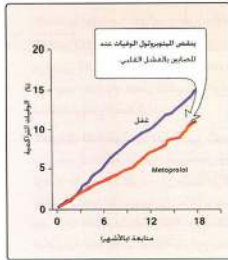
B. محصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARBs)

محصرات مستقبل الأنجيوتنسين هي مركبات غير بيتيدية، فعالة فمويًا، وهي معاكسات تنافسية قوية جداً لمستقبل الأنجيوتنسين I. إن اللوسارتان Losartan هو النموذج الدوائي الرئيسي لهذه المحصرات. تمتلك محصرات مستقبل الأنجيوتنسين ميزة كونها محصرة تامة لفعل الأنجيوتنسين. بينما مثبطات ACE تثبط فقط الأنزيم المسؤول عن إنتاج الأنجيوتنسين II، وكذلك فإن ARBs لا تؤثر على مستويات البراديكينين. وعلى الرغم من تشابه أفعال ARBs مع أفعال مثبطات ACE، فهما ليسا متماثلان علاجياً. مع ذلك تعتبر ARBs بديلة عن مثبطات ACE عند المرضى الذين لا يتحملونها.

1. **الأفعال القلبية الوعائية:** تم المصادفة على جميع محصرات مستقبل الأنجيوتنسين من أجل معالجة ارتفاع ضغط الدم اعتماداً على فعاليتها العلاجية في خفض ضغط الدم وإنقاص الوفيات والمراضة المرافقة لارتفاع ضغط الدم. وكما أشير أعلاه، تستعمل في قصور القلب كبديل عن مثبطات ACE عند المرضى المصابين بسعال شديد أو وذمة وعائية.

2. **الحرائك الدوائية:** جميع ARBs فعالة فمويًا وتتطلب فقط جرعة واحدة يوميًا. اللوسارتان هو الدواء الأول المستعمل في هذه المجموعة. ويختلف عن الأدوية الأخرى بأنه يخضع لاستقلاب كبدي بالمرور الأولي شديد. متضمناً تحويله إلى مستقلب فعال. للأدوية الأخرى مستقبلات عاطلة، وتطرح الأدوية ومستقلباتها في البول والبراز؛ وتختلف النسبة لكل دواء. وجميعها ذات ارتباط عالي بالبروتين البلازمي (أكثر من 90%)، باستثناء Candesartan الذي يمتلك حجم توزيع كبير.

3. **التأثيرات الضائرة:** تمتلك محصرات مستقبل الأنجيوتنسين تأثيرات ضائرة مشابهة لمثبطات ACE. ولكن ARBs لا تسبب السعال. يمنع استعمال ARBs عند العامل.



الشكل 7.16

الوفيات التراكمية عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني المعالجين بالفغل أو الميتوبرولول

IV. محصرات بيتا β -Blockers

على الرغم من أن إعطاء أدوية ذات فعل سلبي على التقلص العضلي عند مريض القصور القلبي يبدو غير منطقي، فقد أوضحت العديد من الدراسات السريرية تحسناً الوظيفية الانقباضية ومعاكسة التغير الهنوي عند المرضى المعالجين بمحصرات بيتا. تأتي هذه المنفعة على الرغم من النفاقم الأولي للأعراض أحياناً، وتعزى (جزئياً) إلى قدرتها على منع التبدلات التي تحدث بسبب التقلص المزمن للجذلة العصبية الودية، والذي يتضمن نقصان سرعة القلب وتثبط إطلاق الريتين. أيضاً، تمنع محصرات بيتا التأثيرات المؤذية للنورإبينيفرين على الألياف العضلية القلبية، فتمنع حدوث إعادة التشكيل والضخامة والموت الخلوي. تمت المصادفة على استعمال اثنين من محصرات بيتا في قصور القلب Metoprolol و Carvedilol مديد التأثير. الكارفيدولول هو معاكس غير انتقائي لمستقبلات بيتا ويحصر أيضاً مستقبلات ألفا، بينما الميتوبرولول هو معاكس انتقائي لبيتا 1. [شرح فارماكولوجية محصرات بيتا بالتفصيل في الفصل 7]. يوصى بمحصر بيتا لجميع المصابين بمرض قلبي ما عدا أولئك ذوي الاختلال العالي وليس لديهم أعراض أو أولئك المصابين بقصور قلبي حاد. Metoprolol و Carvedilol ينقصان من المرضة والوفيات المتعلقة بقصور القلب. يجب بدء المعالجة بجرعات منخفضة وتزداد تدريجياً إلى الجرعات الفعالة اعتماداً على تحمل المريض. إن المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم سيحصلون أيضاً وبشكل واضح على فوائد إضافية من محصر بيتا. يظهر الشكل 7-16 التأثير النافع للمعالجة بالميتوبرولول عند المصابين بقصور قلبي.

IV. المدرات البولية Diuretics

المدرات البولية تخفف الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية، وتفيد أيضاً في إنقاص أعراض فرط الحمل الحجمي بما فيها الزلة الانتصابية والزلة الليلية الانتنايبية. تنقص المدرات حجم البلازما وبالتالي تنقص العمود الوريدي للقلب (الحمل القلبي)، وهذا يقلل العمل المطلوب من القلب وحاجته من الأوكسيجين. قد تنقص المدرات أيضاً الحمل البعدي بإنقاصها لحجم البلازما. وبالتالي تنقص ضغط الدم. تعتبر المدرات الثيازيدية مدرات خفيفة وتنفذ نجاعتها إذا كانت تصفية الكرياتين أقل من 90 مل/د. تستعمل مدرات العرونة عند المرضى الذين يتخلطون إدراراً شديداً وعند المصابين بالقصور الكلوي. [لاحظ: الجرعة المفرطة من مدرات العرونة قد تؤدي إلى نقص شديد في حجم الدم].

V. موسعات الأوعية المباشرة Direct Vasodilations

يؤدي توسيع الأوعية الدموية الوريدية إلى تناقص الحمل القلبي للقلب من خلال زيادة الاستيعاب الوريدي، بينما تنقص الموسعات الشريانية من المقاومة الشريانية الجهازية فتتقلص الحمل البعدي. النترات Nitrate هي موسعات وريدية شائعة الاستخدام عند مرضى قصور القلب الاحتقاني. إذا لم يتحمل المريض مثبطات ACE أو محصرات بيتا، فتعالجها ما يعطى مشاركة للهيدراالازين مع الأيزوسوربايد ثنائي النترات. [لاحظ: يجب اجتناب استخدام محصرات الكالسسيوم عند المصابين بقصور القلب].

VII. الأدوية المؤثرة في التقلص العضلي Inotropic Drugs

العوامل الإيجابية المؤثرة في التقلص العضلي Positive Inotropic Agents تحسن من تقلص عضلة القلب فتزيد نتاجه. ومع أن آليات عملها مختلفة، فإن التأثير التقلصي في كل حالة يتجم من ازدياد تركيز الكالسسيوم في الهولي والذي يعزز قلووية عضلة القلب.

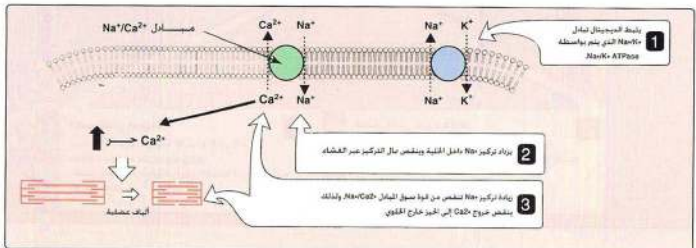
A الديجيتال Digitalis

غالباً ما تسمى الغليكوزيدات القلبية بالديجيتال *digitalis* أو الغليكوزيدات الديجيتالية، لأن معظمها يستخرج من نبات الديجيتال (*toxicglove*). إنها مجموعة مركبات متشابهة كيميائياً تزيد من قلووية عضلة القلب ولذلك تستعمل بشكل واسع في معالجة قصور القلب. وعلى نحو مشابه لمضادات النظم المذكورة في الفصل 17 فإن الغليكوزيدات القلبية تؤثر على جريان شوارد الصوديوم والكالسيوم في عضلة القلب، فتزيد تقلص عضلة الأذينة والبطين (فعل إيجابي في النقل العصبي). تبدي الغليكوزيدات القلبية اختلافاً قليلاً بين الجرعة الفعالة علاجياً والجرعات السمية أو حتى المميتة. ولذلك تمتلك هذه الأدوية منسباً علاجياً منخفضاً. الدواء الأكثر استعمالاً هو Digoxin

1. آلية الفعل:

a. تنظيم تركيز الكالسيوم في العصارة الخلوية، إن تراكيز الكالسيوم داخل العصارة الخلوية في نهاية النقل يجب أن تكون منخفضة حتى ترتخي عضلة القلب، لعب مبادل Na^+/Ca^{2+} دوراً هاماً في هذه العملية بإخراج Ca^{2+} من الخلية العضلية من خلال مبادلتها بـ Na^+ (الشكل 8-16). إن مدرج تركيز كل من هاتين الشاردين هو محدد رئيسي للحركة الصافية للشوارد. تتبطل الغليكوزيدات القلبية قدرة الخلية العضلية على ضخ شوارد الصوديوم Na^+ بشكل فعال إلى خارج الخلية فينقص مدرج تركيز Na^+ وتنقص بالتالي قدرة مبادل Na^+/Ca^{2+} على تحريك الكالسيوم إلى خارج الخلية. أيضاً، تتم مبادلة Na^+ العالي داخل الخلية بـ Ca^{2+} خارج الخلية بواسطة مبادل Na^+/Ca^{2+} فيزيد من Ca^{2+} داخل الخلية. ولأن المزيد من Ca^{2+} يحتبس داخل الخلية، تحدث زيادة صغيرة ولكن مهمة فيزيولوجياً في Ca^{2+} الحر الذي سيكون متاحاً في الدورة التقلصية التالية لعضلة القلب. وإذا تم تثبيط إنزيم Na^+/K^+ ATPase بشدة فإن المدرج الشاردي يضطرب كثيراً وقد يحدث اضطراب في نظم القلب.

b. ازدياد قلووية العضلة القلبية؛ إن إعطاء الغليكوزيدات القلبية يزيد من قوة النقل القلبي، مسبباً نتاجاً قليلاً مشابهاً للقلب الطبيعي (الشكل 9-16). تؤدي زيادة تقلص العضلة القلبية إلى تناقص في حجم نهاية الانبساط، فتزيد بذلك

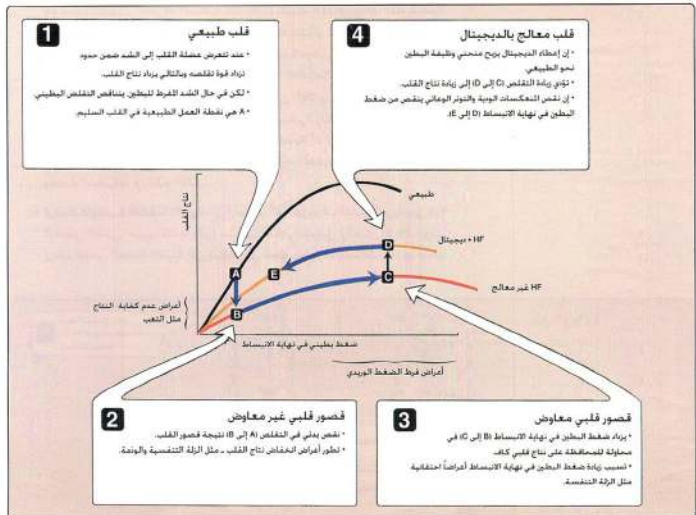


الشكل 8.16

آلية فعل الغليكوزيدات القلبية. أ الديجيتال. ATPase = أدينوزين ثلاثي الفوسفات أتيماز.

من كفاءة النقل (ازدياد كسر القذف). يؤدي تحسن الدوران إلى تناقص الفعالية الودية التي تنقص بدورها من المقاومة الحيطية. تسبب هذه التأثيرات معاً نقصاً في سرعة القلب. يتعزز أيضاً التوتر المبهمي فتتقص سرعة القلب وتقل متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين. [لاحظ: أن التأثير الإيجابي في النقل العضلي للديجيتال في القلب الطبيعي يتعاكس مع المنعكسات الذاتية المعاوضة].

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستطب المعالجة بالديجيتال عند المصابين بخلل وظيفي انقباضي شديد في البطين الأيسر بعد البدء بمثبط ACE والمدر البولوي. لا يستطب الديجوكسين عند المصابين بقصور قلبي انبساطي أو قصور قلبي أيمن، أما استطبها الرئيمية فهي قصور القلب والرجفان الأذيني. الدوبوتامين هو دواء آخر مؤثر في النقل العضلي، وقد يعطى وريدياً في المشفى، ولكن في الوقت الحاضر لا يوجد أدوية فعوية جيدة تؤثر في النقل العضلي سوى الديجوكسين. إن المصابين بقصور قلبي خفيف إلى معتدل يستجيبون غالباً على المعالجة بمثبطات ACE والمدرات ولا يحتاجون إلى الديجوكسين.



الشكل 9.16

منحنيات الوظيفة البطينية في القلب الطبيعي والفشل القلبي (HF) والفشل القلبي المعالج بالديجيتال



الشكل 10.16

مقارنة خصائص الديجوكسين والديجيتوكسين.



الشكل 11.16

الأوية المتداخلة مع الديجوكسين والجليكوزيدات الأخرى.

3. **الحرائك الدوائية:** تمتلك جميع الغليكوزيدات القلبية الأفعال الفارماكولوجية نفسها، ولكنها تختلف في الناعالية والحرائك الدوائية (الشكل 10-16). الديجوكسين هو الديجيتال الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة، ويتميز بقوة تأثيره وهامش الأمان الضيق وطول عمره النصفى (~ 36 ساعة). يطرح الديجوكسين بشكل رئيسي عبر الكلية وبدون تبدل، ويتطلب ضبط الجرعة اعتماداً على تصفية الكرياتينين. وللديجوكسين حجم توزع كبير بسبب تراكمه في العضلات. تطبق جرعة تحميل عندما يتطلب الأمر دجثة حادة. أما Digitoxin فله عمر نصف أطول بكثير ويستقلب بشكل كبير في الكبد قبل أن يطرح في البراز، ولذلك قد يتطلب وجود مرض كبدى إنقاص جرعته.

4. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر سمية مركبات الديجيتال إحدى أكثر الارتكاسات الدوائية الضائرة مشاهدة. غالباً ما يتم تدبير التأثيرات الجانبية بإيقاف المعالجة بالجليكوزيدات القلبية، وقياس مستويات بوتاسيوم المصل (نقصان البوتاسيوم يميز خطورة السمية القلبية)، وإعطاء البوتاسيوم إذا دعت الحاجة له. وعموماً، يذهب نقص البوتاسيوم المصلي للانسمام بالديجوكسين. يجب مراقبة مستويات الديجوكسين بدقة عند وجود قصور كلوي، وقد يكون ضبط الجرعة ضرورياً. قد تسبب السمية الشديدة تسرع قلب بطيئ والذي قد يتطلب إعطاء مضادات اللانظميات واستعمال أضداد الديجوكسين (Fab المناعي للديجوكسين) الذي يرتبط بالداء ويعطله. تشمل التأثيرات الضائرة ما يلي:

- تأثيرات قلبية: التأثير القلبي الشائع هو اضطراب النظم الذي يتميز ببطء التوصيل الأذيني البطيئ المترافق بلانظميات أذينية. إن انخفاض البوتاسيوم داخل الخلية هو العامل الرئيسي المؤهب لهذه التأثيرات.
- التأثيرات المعوية العوية: من التأثيرات الضائرة الشائعة: القيء الغثيان والإقياء.

5. **التأثيرات العصبية المركزية:** صداع، تعب، تخطيط، تقيم الرؤية، وتبدل إدراك الألوان، رؤية هالات وأجسام سوداء.

5. عوامل تؤهب للانسمام بالديجيتال

6. **اضطراب الكهليات:** قد يؤهب نقص بوتاسيوم الدم لاضطراب نظم شديد. يشاهد نقص بوتاسيوم المصل بشكل أكبر عند الذين يتناولون المدرات الثازيدية أو مدرات العروة. ويمكن الوقاية من ذلك عادة باستعمال المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو تناول المستحضرات الحاوية على كلوريد البوتاسيوم. إن كلاً من فرط كالسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم يؤهب للانسمام بالديجيتال.

7. **الأوية:** إن كلاً من Amiodarone, Quinidine, Verapamil يسبب انسماماً بالديجوكسين، بإزاحة الديجوكسين من مواضع الارتباط البروتينية التمهجية ومناهضة الديجوكسين على الإطراح الكلوي. وكنتيجة لذلك، قد تزداد مستويات الديجوكسين البلازمية من 70-100% مما يتطلب ذلك إنقاص الجرعة. تزداد سمية الديجوكسين باستعمال المدرات البولية الطارحة للبوتاسيوم، والستيرويدات القشرية، والعديد من الأوية الأخرى (الشكل 11-16). كما يعد كل من قصور الدرقية، ونقص الأكسجة، وقصور الكلية، والتهاب عضلة القلب، من العوامل المؤهبة للانسمام بالديجوكسين.

B. مقلدات بيتا الأدرينية β -Adrenergic agonists

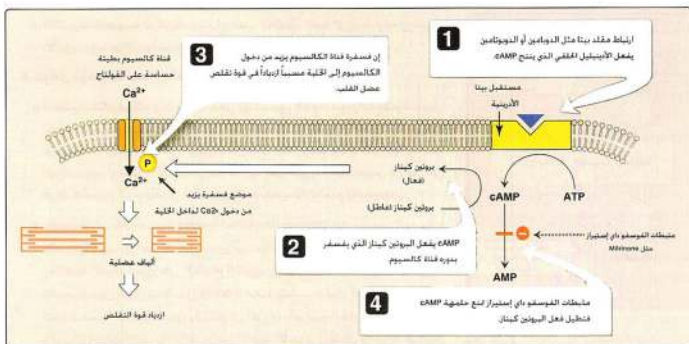
إن تشبيه بيتا الأدريني يحسن الأداء القلبي بتأثيراته الإيجابية على التقلص العضلي القلبي وإحداث التوسع الوعائي. الدوبوتامين Dobutamine هو الدواء الأكثر استعمالاً من العوامل الأخرى، ويسبب ازدياداً في الأدينوزين أحادي الفسفات الحلقي (cAMP) داخل الخلية والذي ينتج عنه تفعيل البروتين كيناز. تعتبر قنوات الكالسيوم البطيئة مقراً هاماً للفسفرة بالبروتين كيناز. عندما تتم الفسفرة يزداد دخول شاردة الكالسيوم إلى داخل الخلايا العضلية القلبية فيعزز التقلص (الشكل 12-16). يجب إعطاء الدوبوتامين بالتنسريد الوريدي ويستعمل على نحو رئيسي في قصور القلب الحاد في المشفى.

C. مثبطات فسفو داي إسترز Phosphodiesterase Inhibitors

Amrinone و Milrinone هما مثبطان للفسفو داي إسترز ويزيدان تركيز cAMP داخل الخلية (الشكل 12-16). ينتج عن ذلك ازدياد في الكالسيوم داخل الخلية وبالتالي تزداد القلوصية القلبية، كما سبق ذكره في مقلدات بيتا الأدرينية. قد تتوافق المعالجة المديدة بالأمريونين أو الملبيرتونين بازدياد كبير في اختطار الوفاة. إلا أن الاستعمال قصير الأمد لـ Milrinone الوريدي لا يترافق بازدياد الوفيات، وقد يتم الحصول على بعض الفائدة العرضية عندما يستعمل في قصور قلبي معقد.

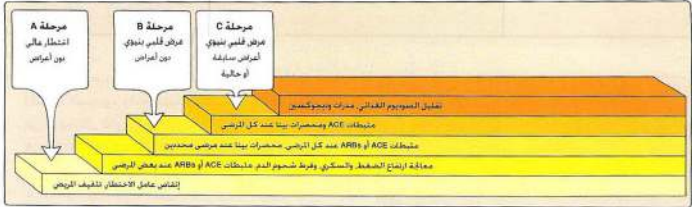
VIII. سيبرونولاكتون Spironolactone

إن المرضى المصابين بمرض قلبي متقدم لديهم مستويات عالية من الألدوستيرون نتيجة تشبيه الأنجيوتنسين II ونقص التصفية الكبدية لهذا الهرمون. سيبرونولاكتون



الشكل 12.16

مواقع تأثير مقلدات بيتا الأدرينية على عضل القلب.



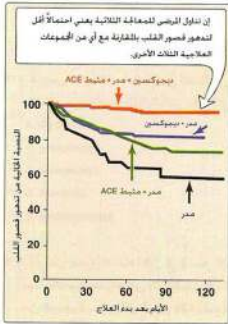
الشكل 13.16

الخيارات العلاجية تختلف مراحل قصور القلب. ACE: الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. ARB: مُحَصِّرات مستقبل الأنجيوتنسين المرحلة D (الأعراض المعتدلة التي تتطلب تدخلاً خاصاً) غير ظاهرة في هذا الشكل.

هو معاكس مباشر للألدوستيرون، فيمنع احتباس الملح، ويقي من تضخم عضلة القلب وتقص بوتاسيوم الدم، يجب الاحتفاظ بالمعالجة بالسبيرونولاكتون للحالات الأكثر تقدماً من قصور القلب، وبما أنه يعزز احتباس البوتاسيوم، فيجب على المرضى عدم تناول مستحضرات البوتاسيوم. تشمل تأثيراته الضائرة اضطرابات معدية كالتهاب المعدة والقرحة الهضمية، وتأثيرات عصبية مركزية كالتوأم والتخليط، وشذوذات صماوية كالتهدي، وتقص الرغبة الجنسية وعدم انتظام الحيض.

IX. وصف العلاج

صنف الخبراء قصور القلب إلى أربع مراحل من الأقل شدة إلى الأكثر شدة. يظهر الشكل 13-16 إستراتيجية المعالجة باستخدام هذا التصنيف والأدوية الموصوفة في هذا الفصل، لاحظ أنه عندما يترقى المرض يُبتدئ المعالجة المتعددة، بالنسبة للمرضى الذين لديهم قصور قلب سريع فإن مدرات العروة توصف أولاً لتخفيف علامات وأعراض فرط الحجم، كإزالة التنفسية والوذمة المحيطية. أما مثبطات ACE (أو إذا لم يتم تحملها، (ARBs) فتضاف بعد استنفاد الفائدة القصوى من المدرات. ارفع الجرعة بشكل تدريجي إلى المقدار الأكثر تحملاً و/أو الذي يُحدث النتائج القلبية الأمثل. تعطى حاصرات بيتا بعد أن يستقر المريض على مثبطات ACE وتبدأ بجرعات منخفضة تزداد تدريجياً إلى المقدار الأمثل، يعطى الديجوكسين عند المرضى الذين تستمر لديهم أعراض قصور القلب بالرغم من المعالجة الدوائية المتعددة. مثلاً، يبدي الشكل 14-16 أن المعالجة بالديجوكسين + مدر + مثبط ACE عند مرضى قصور القلب هي أفضل من المعالجة بالمدرات لوحدها. أو بمدر + ديغوكسين أو مثبط ACE.



الشكل 14.16

استعمال الأدوية المتعددة في معالجة فشل القلب. ACE = الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.16 يمتلك الديلجيتال تأثيراً عميقاً على التراكيز داخل الخلية لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم. هذه التأثيرات تنجم عن الديلجيتال الذي يثبط:
- A. Ca^{2+} -ATPase للشبكة الهيولية العضلية.
 B. Na^{+}/K^{+} ATPase لغشاء الخلية العضلية.
 C. فوسفو داي إستيراز القلبية.
 D. مستقبلات β_1 القلبية.
 E. تحرر الريتين من الجهاز المجاور للكبيء.

الجواب B ترتبط الغليكوزيدات الفلبيسة بـ Na^{+}/K^{+} -ATPase وتُحصر فعلها بما يؤدي إلى إزدياد الصوديوم داخل الخلية. ينتج عن نقص سائل تركيز الصوديوم نقص خروج الكالسسيوم خارج الخلية عبر مبادل Na^{+}/Ca^{2+} الغليكوزيدات الفلبيسة لا ترتبط بـ Ca^{2+} -ATPase. كما لا تمتلك تأثيراً مباشراً على الفسفو داي إستيراز أو على مستقبلات بيتا 1 أو على إطلاق الريتين.

الجواب E. الميتوبولول هو معاكس انتقالي لبيتا 1 ويمنع إزدياد سرعة القلب وإطلاق الريتين الذي ينجم عن تنبيه الودي الذي يحدث كمعاوضة لتقصين نتاج القلب الفعّال. إنبالاتريل هو مثبط ACE يزيد إطلاق الريتين يزيد الموتواسين الفلوسية الفلبيسة ولكنه لا يبطئ سرعة القلب ولا يتداخل بإطلاق الريتين. ينقص الديلجوكسين سرعة القلب بسبب تأثيراته المحاكية للمهمم ولكنه لا ينقص إطلاق الريتين.

الجواب C. يمتلك الفوروزيميد القدرة على توسيع الأوعية في سباق قصور القلب الحاد ويحرك أيضاً مسائل اليوزمة ويعزز إفراجها. يزيد الموتواسين من الفلوسية ولكنه لا يخفف وذمة الرئة. الديلجوكسين يؤثر ببطء شديد وليس له تأثير موسع للأوعية. مينوكتسيدول ينقص الضغط الشرياني ويسبب تسرع قلبي انعكاسياً. السبيرونولاكتون لا يخفف وذمة الرئة الحادة.

الجواب A. إن إفصان تركيز الديلجوكسين المزمنة عند مريض متوسم بشدة بعد أسبوعاً وبعدها يمكن أن يتم بإعطاء أضعاف الديلجوكسين يمكن أن زيادة تراكيز البوتاسيوم في حال انخفاضها ولكن ليس أكثر من 4 ممولي مول. نغمة الأوبة للضامة لاضطراب التنظيم القلبي عند الحاجة لها ولكن ليس في هذه الحالة. استخدام الضمة الكهربائية يفيد فقط إذا حدث رجفان بطيضي.

- 16.2 إن الزيادة المعاوضة التي تحدث في سرعة القلب وإطلاق الريتين في قصور القلب يمكن الأقلال منها بأي من الأدوية التالية:

- A. Milrinone
 B. Digoxin
 C. Dobutamine
 D. Enalapril
 E. Metoprolol

- 16.3 مريض عمره 58 عاماً قُبِلَ في المستشفى بقصور قلبي حاد وذمة رئة. أي من الأدوية التالية أكثر فائدة في معالجة وذمة الرئة؟

- A. Digoxin
 B. Dobutamine
 C. Furosemide
 D. Minoxiall
 E. Spironolactone

- 16.4 مريض عمره 46 عاماً قُبِلَ في قسم الإسعاف، وكان قبل ثلاث ساعات من وصوله إلى المستشفى قد تناول أكثر من 90 قرصاً من الديلجوكسين (كل قرص 0.25 ملغ). نبضه كان 60-50 ضربة بالدقيقة، وأظهر مخطط كهربية القلب حصاراً طليياً من الدرجة الثالثة. أي مما يلي يعتبر المعالجة الأكثر أهمية لتبدأ بها عند هذا المريض؟

- A. Digoxin Immune Fab
 B. أملاح البوتاسيوم
 C. Lidocaine
 D. Phenytoin

E. DC cardioversion

1. نظرة عامة

على عكس العضلات الهيكلية التي تتقلص فقط عندما تتلقى التنبيهات، فإن القلب يحتوي على خلايا متخصصة تصنف بالتلقائية Automaticity، حيث يستطيع القلب توليد كمونات عمل نظمية داخلية المنشأ في غياب المنبه الخارجي. تختلف هذه الخلايا الناعمة للخلي Pacemaker عن الخلايا العضلية القلبية الأخرى بحدوث زوال استقطاب بطيء وعفوي خلال الانبساط (الطور 4) ناجم عن دخول تيار إيجابي محمول مع تدفق شوارد الصوديوم والكالسيوم. إن زوال الاستقطاب هذا هو أسرع ما يكون في العقدة الجيبية الأذينية (SA) (التي تعد الموضع البدئي الطبيعي لكون العمل)، وينقص على طول سبيل التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية (AV) إلى حزمة هيس وجملة بوركنجي. إن الخلل الوظيفي في توليد الدفعات أو في التوصيل في أي موضع من القلب يمكن أن يسبب شذوذاً في التنظيم القلبي. يلخص الشكل 1-17 الأدوية المستعملة في معالجة اللانظميات القلبية.

II. مقدمة في اللانظميات القلبية

إن مفهوم اللانظميات القلبية بسيط - إنها اعتلالات وظيفية تحدث شذوذات في تشكل الدفعات Impulses وفي الناقلية داخل العضلة القلبية. إلا أنها تتظاهر سريريا كعائلة معقدة من الاضطرابات التي تبدي أعراضاً متنوعة. فمثلاً، قد تسبب اللانظميات بطناً أو تسرعاً قلبياً، وقد يكون النظم منتظماً (تسرع قلب جيبى أو بطء قلب جيبى) أو غير منتظم (رجفان أذيني). يأخذ اضطراب النظم اسمه من الجوف القلبي الذي نشأ منه - تسرع القلب الأذيني هو نظم سريع نشأ من الأذينة. كما يمكن للدفعات الناشئة من مواضع أخرى غير العقدة الجيبية الأذينية، أو التي تنقل عبر سبيل ملحقة (إضافية) وتسبب زوال استقطاب منحرف (عود دخول AV، متلازمة Wolf-Parkinson-White)، أن تجرّض حدوث اضطراب نظم. من المفيد تصنيف اللانظميات ضمن مجموعات وفقاً للمقر التشريحي للشذوذ - من الأذينة، أو العقدة الجيبية الأذينية، أو البطينات، يلخص الشكل 2-17 اللانظميات العديدة شائعة الحدوث في الأذينة، والوصل الأذيني البطيني، والبطينين. يمكن أن يتسم كل شذوذ منها إلى مجموعات فرعية (غير ظاهرة هنا) اعتماداً على موجودات مخطط كهربية القلب.

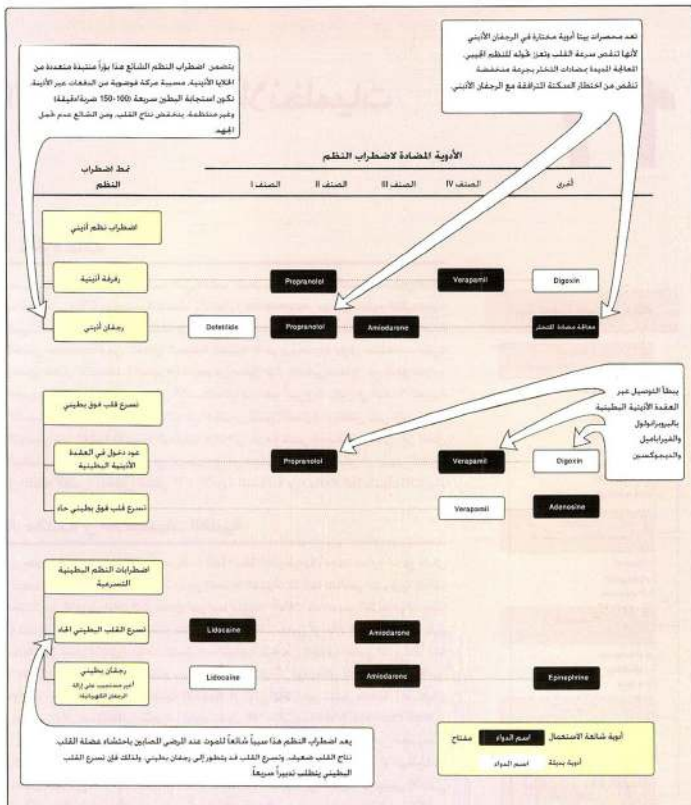
A. أسباب اللانظميات القلبية

تنشأ غالبية اللانظميات إما من انحراف في توليد الدفعة (شذوذ التلقائية) أو من عيب في توصيل الدفعة.



الشكل 1.17

ملخص للأدوية المضادة لاضطراب النظم.



الشكل 2.17

الاستطابات العلاجية لبعض اللانظميات القلبية الشائعة.

1. **شذوذ التلقائية Abnormal Automaticity:** تبدي العقدة الجيبية الأذينية المعدل الأسرع لزوال الاستقطاب الطور 4 ولذلك يكون هناك معدل من التفرغ أعلى من ذلك الحاصل في الخلايا الناعمة التلقائية الأخرى. ولذلك، تضبط العقدة الجيبية الأذينية نظم تقلص عضلة القلب، ويتم نزع استقطاب النواظم الكامنة بدفعات آتية من العقدة الجيبية الأذينية. ولكن إذا أبدت مناطق قلبية أخرى (غير العقدة الجيبية الأذينية) تلقائية أقوى فقد تودد تنبيهات مناضة وقد ينشأ اضطراب نظم. قد يحدث أيضاً شذوذ في التلقائية إذا تأذت الخلايا العضلية القلبية (كما في نقص الأكسجة أو اضطراب توازن البوتاسيوم)، فقد تبقى هذه الخلايا منزوعة الاستقطاب جزئياً خلال الانبساط، ولذلك قد تصل إلي عتبة الإطلاق أكثر تبيكراً مما هو في الخلايا الطبيعية، مما يحرض تفرغاً ذاتياً شاذاً.

2 تأثير الأدوية على التلقائية Effect Of Drugs On Automaticity

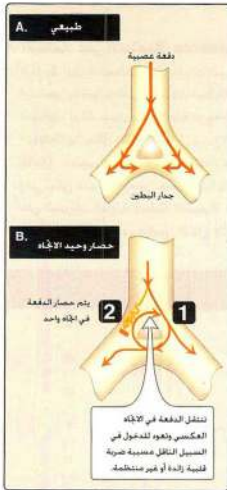
غالبية الأدوية المضادة للانظمية تثبط التلقائية القلبية بحصر قنوات الصوديوم أو الكالسيوم مما ينقص نسبة هذه الشوارد إلى شوارد البوتاسيوم، وهذا بدوره ينقص انحدار الطور 4 (الانبساطي) من زوال الاستقطاب و/أو يرفع عتبة التفرغ إلى فولتاغ أقل سلبية. تسبب مثل هذه الأدوية تناقص تواتر التفرغ - وهو تأثير يكون واضحاً في الخلايا ذات الفعالية الناعمة المنتبذة أكثر منه في الخلايا الطبيعية.

3. **شذوذ التوصيل:** تنتقل الدفعات من مراكز النظم العليا إلى السبيل السفلية حيث تنتشعب لتتكمّل كامل سطح البطين (الشكل 17-9). يمكن أن تحدث ظاهرة عود الدخول إذا حصل حصار وحيد الاتجاه ناتج عن أذية عضلة القلب أو تطاول فترة العصيان فينتج عنه سبيل نقل شاذة. تعتبر عود الدخول السبب الأكثر شيوعاً لاضطراب النظم القلبي، ويمكن أن تحدث في أي مستوى من الجملة الناقلة للقلب. فمثلاً، لدينا ليف بورتكجي مفرد مع سبيلين ناقلين في العضلة البطينية. تسير الدفعة الطبيعية في كلا الفرعين. إذا حدثت أذية العضلة القلبية وسببت حصاراً وحيد الاتجاه، فإن الدفعة قد تنقل فقط بالسبيل 1 (راجع الشكل 17-3). إذا كان الحصار في السبيل 2 في الاتجاه الأمامي فقط فإن الدفعة قد تنقل بشكل راجع عبر السبيل 2 وتعود للدخول إلى نقطة التشعب. ينتج عن هذا السبيل التصير عود استتارة عضلة البطين مسبباً تقلصاً مبهكراً أو اضطراب نظم بطيني مستمر.

4. **تأثير الأدوية على التوصيل الشاذة:** تقي الأدوية المضادة لاضطراب النظم من عود الدخول بإبطاء النقل و/أو زيادة فترة العصيان، لذلك يتحول الحصار وحيد الاتجاه إلى حصار ثنائي الاتجاه.

B. الأدوية المضادة لاضطراب النظم Antiarrhythmic Drugs

كما ذكر سابقاً، فإن الأدوية المضادة لاضطراب النظم يمكن أن تعدل توليد وتوصيل الدفعات. حالياً هناك العديد من الأدوية المتقدمة في معالجة اضطراب النظم. لكن عدداً محدوداً من هذه الأدوية نافع من الناحية السريرية في معالجة لانظميات محددة. فمثلاً، الإنهاء الحاد لتسرع القلب البطيني باستعمال الليدوكائين، أو لتسرع القلب فوق البطيني باستعمال الأدينوسين أو Verapamil، هي أمثلة للعلاجات المضادة لاضطراب النظم التي تنقص من المراضة. وبالمقابل، فهناك العديد من الأدوية المضادة للانظمية تعرف الآن بامتلاكها أفعالاً خطيرة مؤلمة للانظمية. إن



الشكل 17.3

مخطط تخيلي لعود الدخول.

نجاحة العديد من العوامل المضادة للانظميات ما زالت غير مثبتة بالتجارب المعشاة المضبوطة بالغفل (RCT).

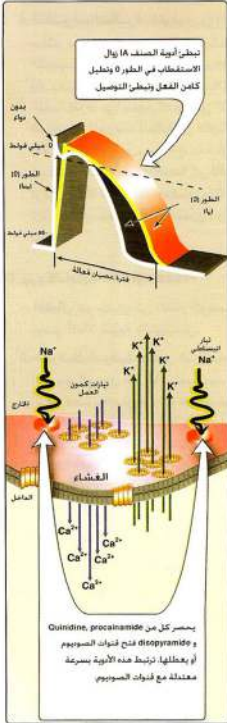
III. الصنف I من أدوية اضطراب النظم القلبي Class I

يمكن أن تصنف أدوية الانظميات القلبية وفقاً لتأثير المسيطر الذي تمتلكه على كيون العمل (الشكل 4-17). وعلى الرغم من أن هذا التصنيف ملائم ولكنه غير واضح الحدود بشكل كافٍ، إذ أن كثيراً من الأدوية تمتلك أفعالاً تتدرج تحت أكثر من صنف واحد، أو أن لها مستقبلات فعالة تتدرج تحت صنف مختلف. تعمل أدوية الصنف الأول على حصر قنوات الصوديوم الحساسة على الفولتاج بنفس الآلية التي تعمل بها أدوية التخدير الموسمية. إن إنقاص سرعة دخول الصوديوم يبطل سرعة ارتفاع الطور صفر من كيون العمل. (لاحظ أن الجرعات العلاجية من هذه الأدوية تمتلك تأثيراً قليلاً على الغشاء ذو الاستقطاب الكامل بحالة الراحة وذلك بسبب أفتها العالية نحو القنوات الفعالية والمعطلة أكثر من تلك التي أتء الراحة). لذلك، تسبب أدوية الصنف الأول عموماً تناقصاً في قابلية الاستئارة وسرعة التوصيل. لقد تراجع استعمال محصرات قنوات الصوديوم بشكل مستمر نتيجة تأثيراتها المحتملة المحرصة للانظميات، خصوصاً عند المسابين بتقص وظيفة البطين الأيسر والداء القلبي الإقفاري (IHD).

A. الاعتماد على الاستعمال Use-dependence

ترتبط أدوية الصنف الأول بقنوات الصوديوم المفتوحة أو المعطلة بسرعة أكبر من ارتباطها بالقنوات التي استعادت استقطابها بشكل كامل بعد دورة زوال الاستقطاب السابق. لذلك تبدي هذه الأدوية درجة أكبر من الحصار في الأنسجة التي يتم زوال استقطابها بشكل متكرر (كما في تسرع القلب، حيث تكون قنوات الصوديوم مفتوحة غالباً). تسمى هذه الخاصية الاعتماد على الاستعمال (أو الاعتماد على الحالة)، وهي تمكن هذه الأدوية من حصر الخلايا التي تفرغ كثيراً بشكل شاذ بدون التأثير على الضربات القلبية البطيئة الطبيعية. قسمت أدوية الصنف I إلى ثلاث مجموعات وفقاً لتأثيراتها على مدة كيون العمل. فأدوية الصنف IA تبطل سرعة ارتفاع كيون

التوصية	آلية الفعل	التصنيف الدولي
يبطء الطور 0 من زوال الاستقطاب في الألياف العصبية البطينية	حصار قناة Na ⁺	IA
يخسر الطور 3 من عهد الاستقطاب في الألياف العصبية البطينية	حصار قناة Na ⁺	IB
يبطء على نحو هام الطور 0 من زوال الاستقطاب في الألياف العصبية البطينية	حصار قناة Na ⁺	IC
يكبت الطور 4 من زوال الاستقطاب في العقدة الجنبية الأتنية والعقدة الأتنية البطينية	حصار مستقبل بينا الأرتري	II
يخبط الطور 3 من عهد الاستقطاب في الألياف العصبية البطينية	حصار قناة K ⁺	III
يقصر كامل الفعل في العقدة الجنبية الأتنية والعقدة الأتنية البطينية	حصار قناة Ca ²⁺	IV



الشكل 5.17

مخطط تمثيلي لتأثيرات عوامل IA،
I_B و I_C في تيارات عبر الغشاء ناجمة عن
حركة Na⁺ و K⁺ على التوالي.

العمل (تثبيط من التوصيل). وتطيل كمون العمل، وتزيد من طور العصبان البطيئي
الفصل. كما تمتلك سرعة ارتباط معتدلة مع قنوات الصوديوم الفعالة/العاطلة
وسرعة انفكك معتدلة عن قنوات الراحة. أما إطالة مدة كمون العمل وزيادة الفترة
البيطينية الفعالة فهما ناتجتان عن نشاط مصاحب من الصنف III. تمتلك أدوية
الصنف IB تأثيراً قليلاً على سرعة إزالة الاستقطاب؛ إلا أنها تنقص مدة كمون
العمل بتقصيرها لعود الاستقطاب، كما أنها تتداخل بسرعة مع قنوات الصوديوم.
أما أدوية الصنف IC فتثبط بشكل هام سرعة ارتفاع كمون العمل الغشائي، ولذلك
فهي تثبط التوصيل بشكل ملحوظ ولكن تأثيرها قليل على مدة كمون العمل الغشائي
أو فترة العصبان البيطينية الفعالة. كما ترتبط ببطء مع قنوات الصوديوم.

B. لانظميات

إن تثبيط قنوات البوتاسيوم (فعالية من الصنف III) يوسع كمون العمل مؤدياً إلى
تطاول فترة QT على مخطط كهربية القلب، يتوافق تأثير كهذا مع زيادة خطورة تطول
لانظميات تسرعية بيطينية (كالدوران حول نقطة). إن تطاول الأكثر شيوعاً لتطاول
QT هو التحريض بالأدوية، مع أنه قد يكون وراثياً أيضاً، إن تطاول QT لا يشاهد فقط
مع مضادات اللانظميات النمط III، فأدوية مثل grepafloxacin و cisapride و terfenadine
و astemizole قد سحبت من السوق نظراً لتسببها بالانظميات شديدة ومميتة. أما
الأدوية التالية: erythromycin و clarithromycin و pentamidine و moxifloxacin و
levofloxacin و mesoridazine و thioridazine و dexepin و amitriptyline و desipramine و
imipramine و haloperidol و risperidone و ziprasidone و quetiapine فهي بعض من الأدوية التي تسبب
تطاول QT. يجب توخي الحذر عند مشاركة عدة أدوية لها تأثيرات على QT (مثل
levofloxacin و quinidine) وعند إعطاء هذه الأدوية بالمشاركة مع مضادات الفطون
الأزولية (itraconazole و fluconazole) التي يعرف عنها تثبيط استقلاب عدة أدوية
فيزداد تركيزها البلازمي.

C. كوينيديين Quinidine

هو النموذج الرئيسي في أدوية الصنف IA. وبسبب فعاليته المصاحبة من الصنف III
فيماكانه أن يؤهب للانظميات كتسرع القلب البطيئي عديد الأشكال (الدوران حول
نقطة) الذي قد يتحول إلى رجفان بطيئي. وبسبب تأثيرات الكوينيديين السمية
المحتملة فهتم استبداله بشكل متزايد في الاستعمال السريري بمعاكسات الكالسيوم
مثل verapamil و amiodarone.

1. **الآلية الفعل:** يرتبط الكوينيديين بقنوات الصوديوم المفتوحة والعاطلة ويمنع دخول
الصوديوم، فيبطئ بذلك من سرعة الصعود في الطور 0 (الشكل 5-17). كما
ينقص أيضاً من انحدار الطور 4 من زوايا الاستقطاب العفوي ويثبط قنوات
البوتاسيوم.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل الكوينيديين في معالجة مجموعة واسعة من
اللانظميات متضمنة اللانظميات التسرعية الأذينية والتوصيلية والبطيئية. يستعمل
الكوينيديين أيضاً للمحافظة على النظم الجيبي بعد تقويم النظم القلبي بالثبات المستمر
في حالة الرفرفة الأذينية أو الرجفان الأذيني وللوقاية من تسرع البطين المتكرر.

3. **الحرائك الدوائية:** تمتص سلفات الكوينيديين على نحو سريع وكامل غالباً بعد
إعطائه فمواً. كما يخضع لاستقلاب شديد بإنزيمات السايستوكروم P450 الكبدية
مشكلاً مستقلبات فعالة.

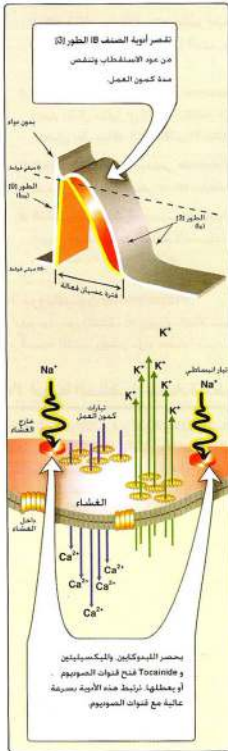
4. **التأثيرات الضائرة:** للكوينيدين (أو أي دواء مضاد لاضطراب النظم) تأثير ضائر مهم هو تطور اضطراب نظم قلبي (الديوران حول نقطة). قد يسبب الكوينيدين حصاراً جيبياً أذنيهاً وحصاراً أذنيهاً بطينياً أو توقف نبض القلب. وقد يحرص الدواء بمستوياته السمية تسرع قلبي بطيئاً. تتفاقم تأثيراته السمية القلبية بفرط بوتاسيوم الدم. ومن التأثيرات الشائعة الغثيان والإقياء والإسهال. قد تحرص الجرعات العالية من الكوينيدين أعراض التسمم بالكينا *Ginchonism* (تغيم الرؤية، طنين، صداع، عدم توجه، وذهان). يمتلك الدواء فعلاً محصراً لمستقبلات α الأدرينية إضافة إلى تأثير شبيه بالأترويين. يزيد الكوينيدين من تركيز الحالة الثابتة للديجوكسين وذلك من خلال إزاحة الديجوكسين من مواضع ارتباطه النسيجية (تأثير أصغري) وإنقاص تصفية الديجوكسين الكلوية (تأثير ديفسي).

D. بروكاناميد Procainamide

1. **الأفعال:** هو مشتق من المخدر الموضعي البروكاين Procaine، وهو من الصنف IA، ويؤدي أفعالاً شبيهة بالكوينيدين.
2. **الحرائك الدوائية:** يمتص البروكاناميد جيداً بعد الإعطاء الفموي. (لاحظ أن الطريق الوريدي نادر الاستعمال بسبب إحدائه لهبوط ضغط دموي إذا أعطي الدواء تسريباً سريعاً). له عمر نصفي قصير نسبياً، 2-3 ساعات. يؤتّل جزء من الدواء في الكبد بوساطة *(N- Acetylprocainamide (NAPA)*، الذي له تأثير صغير على الاستقطاب الأعظمي لألياف بونججي، ولكنه يطيل مدة كمن العمل. ولذلك تمتلك NAPA خصائص الصنف الثالث III. تُلحح NAPA عبر الكلية وقد تحتاج جرعة البروكاناميد إلى ضبط عند مرضى القصور الكلوي.
3. **التأثيرات الضائرة:** مع الاستعمال المزمن، يسبب البروكاناميد وقوعاً عالياً للتأثيرات الجانبية تتضمن المتلازمة الشبيهة بالذأب الحمامي العكوسة التي تحدث عند 20 إلى 30 بالمئة من المرضى. قد تسبب التراكم السمية من البروكاناميد توقف انقباض القلب أو تحريض لانظميات بطينية. تشمل تأثيراته العصبية المركزية الاكتئاب والإملاسات والذهان. إن عدم التحمل الهضمي لهذا الدواء أقل تواتر منه للكوينيدين.

E. دايسوبيراميد Disopyramide

1. **الأفعال:** هذا الدواء من الصنف IA ويؤدي أفعالاً شبيهة بالكوينيدين. يمتلك تأثيراً سلبياً على النقل القلبي أكبر من التأثير الضعيف المحدث بالكوينيدين والبروكاناميد، وخلافاً لهذين الدوائين، فإن الدايسوبيراميد يسبب تقبضاً وعائياً محلياً. قد يسبب هذا الدواء تباطؤاً سريعاً هاماً في قلووية العضلة القلبية عند المرضى المصابين مسبقاً بخلل وظيفة البطين الأيسر. يستعمل الدايسوبيراميد في معالجة اضطرابات النظم البطينية كبديل عن البروكاناميد أو الكوينيدين. وعلى نحو شبيه بهما، فهو يمتلك فعالية الصنف الثالث III.
2. **الحرائك الدوائية:** تُلحح نصف كمية الدواء المتأولة هموياً تقريباً بدون تبدل عبر الكليتين. ويتحول حوالي 90% من الدواء في الكبد إلى مستقلب *mono-N-dealkylated* أقل فعالية.



الشكل 6.17

مخطط تخليقي لتأثيرات عوامل الصنف IB. حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

3. **التأثيرات الضائرة:** يبدي الديسوبيراميد تأثيرات مضادة للكولين (مثل جفاف الفم، الاحتباس البولي، تقيم الرؤية، والإسماك).

F. لايدوكاين (لايدوكين) Lidocaine

ينتمي إلى المجموعة IB، إن أدوية الصنف IB ترتبط، وتفكك بسرعة من قنوات الصوديوم، لذلك تتجلى أفعال هذه الأدوية عندما تكون الخلية القلبية بحالة زوايا استقطاب أو بحالة إطلاق سريع. إن أدوية الصنف IB تفيد بشكل خاص في معالجة اللانظميات البطيئة، كان الليدوكاين يعتبر الدواء المختار في المعالجة الإسعافية للانظميات القلبية.

1. **الأفعال:** الليدوكاين مخدر موضعي، يتصرّ الطور الثالث من عهد الاستقطاب كما يقصر مدة كمون العمل (الشكل 6-17).

2. **الاستعمالات العلاجية،** يفيد الليدوكاين في معالجة اللانظميات البطيئة الناشئة خلال نقص التروية القلبية، كما في احتشاء العضلة القلبية، وهو لا يبطئ التوصيل القلبي بشكل ملحوظ، ولذلك فتأثيره صغير على اللانظميات الأذينية والوصلية.

3. **الحرائك الدوائية،** يعطى الليدوكاين وريدياً نظراً لتعرضه لتحول حيوي شديد بالمسور الأول في الكبد والذي يحول دون إعطائه الفموي، يتعرض الدواء لنزع الأكتيل وي طرح بشكل كامل تقريباً عن طريق الكبد، وعليه فقد يكون ضبط الجرعة ضرورياً عند المصابين بخلل في الوظيفة الكبدية، وعند الذين يتناولون أدوية تنقص الجريان الكبدى مثل Propranolol.

4. **التأثيرات الضائرة:** يتمتع الليدوكاين بنسبة سمية/علاجية واسعة إلى حد ما. كما يسبب خللاً صغيراً في وظيفة البطين الأيسر، وليس له تأثير سلبي على التقلص العضلي. تتضمن التأثيرات العصبية المركزية النوم، الكلام المتداخل، المذل Paresthesia، التخليط، والاختلاجات، وقد يسبب أيضاً اضطراباً نظمياً قلبياً.

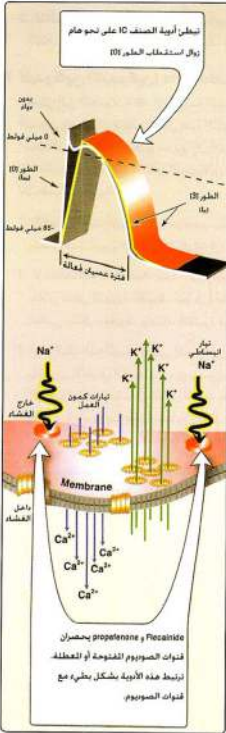
G. مكسيليتين وتوكينايد Mexletine and Tocainide

هما من المجموعة IB، ولهما أفعال شبيهة بالليدوكاين، ويمكن إعطاهما فمواً. يستعمل Mexletine في المعالجة المزمنة للانظميات البطيئة المترافقة مع احتشاء عضلة قلبية سابق. يستعمل Tocainide في معالجة اللانظميات التسرعية البطيئة، ولكن له سمية رتوية قد تؤدي إلى تليف رئوي.

H. فليكينايد Flecainide

هو دواء من الصنف IC، تفكك أدوية هذه المجموعة بشكل بطيء من قنوات الصوديوم التي في حالة الراحة، وتبدي تأثيرات بارزة حتى عند النظم الطبيعي. تمت الموافقة على استعمالها في اللانظميات البطيئة المعقدة، وفي الوقاية من الرجفة الأذينية الانتبايية والرجفان الأذيني الانتباي المتراقتان مع أعراض مضعفة، والوقاية من التسرع فوق البطيني الانتباي. إلا أن العمليات الحديثة أقتت شكوكاً خطيرة حول سلامة هذه الأدوية.

1. **الأفعال:** يبطئ Flecainide الارتفاع المفاجئ في الطور 0 في ألياف بوركجي والألياف العضلة القلبية (الشكل 6-17)، يسبب هذا بطئاً ملحوظاً في التوصيل



الشكل 7.17

مخطط تمثيلي لتأثيرات أدوية الصنف IC. I_{Na} و I_{Ca} هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

في كافة النسيج القلبي، مع تأثير أصغري على مدة كيون العمل وعلى العصيان. تنقص التلقائية بزيادة عتبة الجهد بدلاً من تناقص أُنحدار الطور الرابع لنزع الاستقطاب.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يفيد Flecainide في معالجة اللانظميات البطينية المعتدلة. ويفيد بشكل خاص في تثبيط التقلص البطيني الباكر. وله تأثير سلبي على التقلص العضلي وقد يفاقم فشل القلب الاحتقاني.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص Flecainide بعد إعطائه فموياً، ويخضع لتحول حيوي أصغري، وعمره النصفى 16-20 ساعة.

4. **التأثيرات الضائرة:** بسبب Flecainide دوخة، تغميم رؤية، صداع، غثيان، وكبتة أدوية الصنف IC فهو يفاقم لانظميات موجودة مسبقاً أو يحرض تسرعاً بطينياً مهدداً للحياة مقاوماً للعلاج.

II. بروپافينون Propafenone

هو دواء من الصنف IC، ويبدى أفعالاً شبيهة بـ Flecainide إذ يبطئ التوصيل في جميع أنسجة القلب، ويعتبر دواءً مضاداً لاضطراب النظم القلبي واسع الطيف.

IV. أدوية الصنف II المضادة لاضطراب النظم القلبي

أدوية الصنف الثاني هي أدوية معاكسة لمستقبلات β الأدرينية. تنقص هذه الأدوية من الطور الرابع لزوال الاستقطاب، فتثبط بذلك التلقائية وتطيل التوصيل الأذيني البطيني وتنقص كلا من سرعة القلب والقלוضية. تفيد أدوية الصنف II في معالجة اللانظميات التسرعية الناجمة عن ازدياد التفاعلية الودية. تفيد أيضاً في الرهفة والرجفان الأذينيين، وفي تسرع القلب يعود الدخول في العقدة الأذينية البطينية. (تستعمل حاصرات بيتا الأدرينية ومركبات الصنف III الثالث، مثل sotalol و amiodarone، على نحو متزايد، على عكس حاصرات قناة الصوديوم).

A. Propranolol

ينقص البروبرانولول وقوع الموت المفاجئ باضطراب النظم بعد احتشاء عضلة القلب (السبب الأكثر شيوعاً لوفاته عند هذه المجموعة من المرضى). إن نسبة الوفيات في السنة الأولى بعد النوبة القلبية تتناقص على نحو هام مع استعمال البروبرانولول، وينجم ذلك جزئياً من قدرته على منع حدوث اللانظميات البطينية.

B. Metoprolol

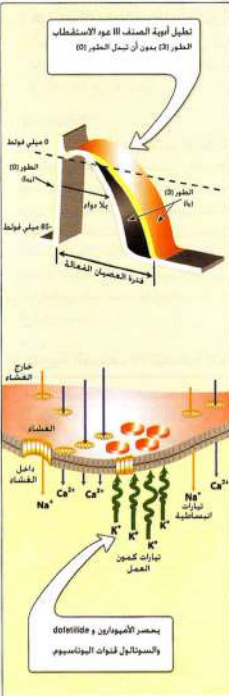
المتوبرولول هو معاكس مستقبلات β الأكثر استعمالاً في معالجة اللانظميات القلبية. وبالمقارنة مع البروبرانولول فهو ينقص من خطورة شتج القصبات.

C. Esmolol

إيسمولول هو حاصر β قصير الأمد جداً، ويعطى وريدياً في اضطرابات النظم الحادة التي تحدث أثناء الجراحة والأوضاع الإسعافية.

V. أدوية الصنف III المضادة لاضطراب النظم القلبي

تحصر هذه الأدوية قنوات البوتاسيوم فتضعف تيار خروج البوتاسيوم أثناء عود استقطاب الخلايا القلبية. تطيل هذه الأدوية من مدة كيون العمل دون أن تبدل الطور



الشكل 8.17

مخطط تخطيطي لتأثيرات أدوية الصنف III. I_{Na} و I_{Ca} هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

0 (زوال الاستقطاب) أو كمون العمل أثناء الراحة (الشكل 8-17). وبدلاً من ذلك فهي تطيل فترة العصبان الفعالة. تمتلك جميع أدوية الصنف III القدرة على تحريض اضطرابات نظم قلبية.

A. أميودارون Amiodarone

1. **الأفعال:** يحتوي الأميودارون على اليود، ويشبه الثيروكسين بنيوياً، وله تأثيرات معقدة؛ فهو يبدى أفعال الأصناف الأربعة I و II و III و IV. ويكون تأثيره السائد إطالة مدة كمون العمل وطور العصبان. يمتلك الأميودارون فعلاً مضاداً للخلق، بالإضافة لفعالية مضادة لاضطراب النظم.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يعد الأميودارون فعالاً في معالجة اللانظميات التسرعية فوق البطينية والبطينية الشديدة والمتعددة. وبالرغم من تأثيراته الجانبية فإنه الدواء المضاد للانظميات الأكثر استعمالاً.

3. **الجراسك الدوائية:** يمتص على نحو غير تام بعد إعطائه الفموي. وله عمر نصفي طويل (على غير المعتاد) يبلغ عدة أسابيع. ويتوزع في النسيج الشحمي بشكل كبير. إن التأثيرات السريرية الكاملة قد لا تتحقق قبل ستة أسابيع من بدء المعالجة.

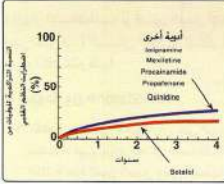
4. **التأثيرات الضائرة:** يبدى الأميودارون تأثيرات سمية متنوعة. يفعد الاستعمال طويل الأمد يبدى أكثر من نصف المرضى المعالجين به تأثيرات جانبية شديدة لدرجة تدفع إلى إيقافه. إلا أن استعمال جرعات صغيرة يقلل من السمية ويحافظ في الوقت نفسه على الفعالية. من التأثيرات الأكثر شيوعاً: تليف خلالي رئوي، عدم تحمل هضمي، رعاش، هزج، دوخة، قصور أو فرط نشاط الدرق، سمية كبدية، حساسية ضوئية، اعتلال كلوي، ضعف عضلي، ازرقاق الجلد بسبب تراكم اليود فيه. وكما أشير أعلاه ميكراً فإن التجارب السريرية الحديثة أظهرت أن جرعة الأميودارون لا تنقص من وقوع الموت المفاجئ ولا تطيل البقاء عند مرضى قصور القلب.

B. Sotalol

على الرغم من كونه من أدوية الصنف III إلا أنه يمتلك فعالية قوية حاصرة لبيتا. لقد تم إثبات حاصرات بيتا تنقص الوفيات المترافقة مع احتشاء العضلة القلبية العاد.

1. **الأفعال:** السوتالول يحصر تيار خروج البوتاسيوم السريع — التيار المعروف بالمقوم المتأخر Delayed Rectifier. هذا الحصار يطيل كلاً من عود الاستقطاب ومدة كمون العمل، مما يطيل فترة العصبان الفعالة.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستعمل حاصرات بيتا على المدى الطويل لإنقاذ معدل حدوث الموت المفاجئ بعد احتشاء العضل القلبية العاد. تمتلك حاصرات بيتا قدرة معتدلة على تثبيط الضربات المنتبذة وانقاص حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين. ولها تأثيرات قوية مضادة للرجفان، وخاصة في العضلة القلبية ناقصة التروية. لقد كان السوتالول أكثر فعالية في الوقاية من نكس اللانظميات وتقليل الوفيات، من Mexilitine و Imipramine و Propafenone و Procainamide والكوينيدين، عند الحصابين بتسرع القلب البطيني المستمر (الشكل 8-17).



الشكل 9.17

مقارنة السوتالول مع أدوية ست أخرى فيما يتعلق بالوفيات الناجمة عن اللانظميات القلبية

3. الاستعمالات العلاجية: للسوتالول أيضاً المعدل الأقل من التأثيرات الضائرة الحادة أو طويلة الأمد. وكما هي حال جميع الأدوية التي تسبب إبطاء QT فإن متلازمة الدوران حول نقطة هي تأثير ضائر جداً وخطير، ويشاهد بشكل نموذجي في 4-3 بالمئة من المرضى.

C. Dofetilide

يمكن استعمال الدوفيتيليد كخط علاجى أول مضاد لاضطراب النظم عند المصابين برجفان أذيني مستمر وفشل قلبي، أو عند المصابين بداء الشريان التاجي (CAD) مع ضعف وظيفة البطين الأيسر. وبسبب احتمال تحريضه لاضطراب النظم فإن اليدء به محصور في مرضى المشافي ويصفه فقط أولئك الذين تلقوا تدريباً نوعياً، إلى جانب الأميودارون ومحصرات بيتا، فإن Dofetilide هو الدواء الوحيد المضاد لاضطراب النظم الموصى به من قبل الخبراء لمعالجة الرجفان الأذيني عند طيف واسع من المرضى. عمره النصفى يبلغ عشر ساعات، يطرح في البول، ويبقى منه ثمانون بالمئة بدون تبدل وعشرون بالمئة تكون بشكل عاطل أو مستقبلات ذات فعالية أصغرية.

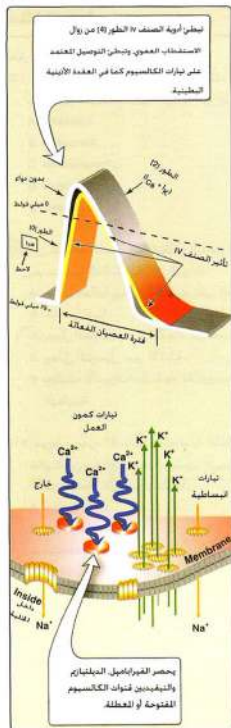
VI. أدوية الصنف IV المضادة لاضطراب النظم القلبي

هي أدوية حاصرة لقنوات الكالسيوم (ص 223). إنها تنقص التيار الداخلى المحمول مع الكالسيوم مما ينقص سرعة الطور الرابع لتزعم الاستقطاب العفوي. كما تبطئ أيضاً التوصيل في الأنسجة التي تعتمد على تيار الكالسيوم كالعقدة الأذينية البطينية (الشكل 10-17). على الرغم من وجود قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج في أنسجة مختلفة فإن التأثير الرئيسي لحاصرات قنوات الكالسيوم هو على العضلات المساء الوعائية والقلب.

A. Diltiazem and verapamil

ييدي الفيراباميل فعلاً على القلب أكبر من فعله على العضلات المساء الوعائية، أما nifedipine، وهو حاصر قنوات الكالسيوم ويستعمل في معالجة ارتفاع الضغط (ص 223)، فيبيدي تأثيراً أقوى على العضلات المساء الوعائية من تأثيره على القلب، وأما ديلتيازيم فله أفعال متوسطة بينهما.

1. الأفعال: يدخل الكالسيوم إلى الخلايا عن طريق قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاج وقنوات الكالسيوم المعتمدة على المستقبل التي يتم التحكم لها من خلال ارتباط المقلدات Agonists (مثل الكاتيكولامينات) بالمستقبلات الغشائية. إن حاصرات قنوات الكالسيوم مثل الفيراباميل والديلتيازيم هي أكثر فعالية ضد القنوات الحساسة على الفولتاج بسبب ذلك تناقص الدخول الطبيعي للكالسيوم الذي يحرض تقلص العضلة القلبية. يرتبط الفيراباميل والديلتيازيم فقط بقنوات الكالسيوم المفتوحة والمنزوعة الاستقطاب مما يمنع عود الاستقطاب حتى ينفك الدواء من القناة. ولذلك توصف هذه الأدوية بأنها معتمدة على الاستقطاب Use-dependent، أي أن فعلها الحاصر يكون أكثر فعالية عندما ينفض القلب بسرعة، لأنه في القلب ذي النبض الطبيعي تحتاج قنوات الكالسيوم إلى زمن لعود الاستقطاب بينما ينفك الدواء من القناة قبل النبض التوصيلي التالي. ويناقص تيار الكالسيوم الداخلى، يبطئ كل من الفيراباميل والديلتيازيم التوصيل ويطيلان مدة العصيان الفعالة في الأنسجة التي تعتمد على تيارات الكالسيوم. كالعقدة



الشكل 10.17

مخطط تمثيلي لتأثيرات عوامل التصفية IV. Na⁺ و K⁺ هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na⁺ و K⁺ على التوالي.

الأذينية البطينية. ولذلك فإن هذه الأدوية فعالة في معالجة اللانظميات التي يجب أن تجتاز الأنسجة القلبية معتمدة على الكالسيوم.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يعتبر الفيراباميل والديلتيازيم أكثر فعالية في معالجة اللانظميات الأذينية منها في البطينية. إنها تقيد أيضاً في معالجة تسرع القلب فوق البطيني وفي إنقاص سرعة البطين في الرجفان الأذيني. أيضاً، تستعمل هذه الأدوية في معالجة فرط ضغط الدم والخناق.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص الفيراباميل والديلتيازيم بعد إعطائهما الفموي. يستقلب الفيراباميل بشكل كبير في الكبد، لذلك يجب الانتباه عند إعطائه للمصابين بخلل في الوظيفة الكبدية.

4. **التأثيرات الضائرة:** لفيراباميل والديلتيازيم تأثيرات سلبية على انقباض العضلي ولذلك يمنع استعمالهما عند من لديهم وظيفة قلبية متدنية. يسبب كلا الدواءين أيضاً انخفاض ضغط الدم بسبب التوسع الوعائي المحيطي—وهو تأثير مفيد في معالجة ارتفاع الضغط.

VII. أدوية اللانظميات الأخرى

Digoxin A

الديجوكسين يقصر فترة العصيان في الخلايا العضلية القلبية الأذينية والبطينية، بينما يطيل فترة العصيان الفعالة وينقص سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية. يستعمل الديجوكسين لضبط سرعة الاستجابة البطينية في الرجفان الأذيني. يسبب الديجوكسين بتراكيزه السمية ضربات بطينية متباعدة قد تسبب تسرعاً قليلاً بطينياً ورجفاناً بطينياً. (تعالج هذه اللانظميات عادة باليدوكاين والفينيتوين.)

Adenosine B

الأدينوسين هو نيكليوزيد طبيعي، ولكنه جرعاته العالية تنقص سرعة التوصيل القلبي، فيحليل طور العصيان وينقص التقائبية في العقدة الأذينية البطينية. يعتبر الأدينوسين بالطريق الوريدي الدواء المختار للتخلص من تسرع القلب البطيني. يمتلك سمية منخفضة، ولكنه يسبب تقيحاً flushing، وألم صدرياً وهبوط ضغط الدم. ومدة فعله قصيرة جداً (تقريباً 15 ثانية).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.17. مريض عمره 68 عاماً أصيب باحتشاء في عضلة القلب. أي مما يلي يعتبر معالجة ملائمة للوقاية من اضطراب النظم؟

- .A. Lidocaine
- .B. Metoprolol
- .C. Procainamide
- .D. Quinidine
- .E. Verapamil

الجواب : B « تلي حاصرات بيتا مثل البيتوبولسول من اللانظميات القلبية التي تلي احتشاء عضل القلب. لا تمتلك أي من الأدوية الأخرى فعالية خاصة في الوقاية من اللانظميات بعد الاحتشاء

2.17. إن تثبيط اضطراب النظم الناجم عن عود الدخول reentry يحدث على الغالب إذا كان الدواء:

- A. يمتلك فعالية محاكية للمهيم على العقدة الأذينية البطينية.
- B. حاصراً لبيتا.
- C. يحوّل الحصار وحيد الاتجاه إلى حصار ثنائي الاتجاه.
- D. يبطئ التوصيل عبر الأذينة.
- E. يمتلك تأثيرات مشابهة للأتروبين على العقدة الأذينية البطينية.

الجواب : C « تفول النظرية الحالية أن اضطراب النظم يعود الدخول ينجم عن أتية في العضلة القلبية حيث يمتد التوصيل عبر المنطقة المنصرة في اتجاه واحد فقط. إلا أن الدواء الذي يمع التوصيل في كلا الاتجاهين عبر المنطقة المنصرة يعيق حدوث اضطراب النظم يعود الدخول. إن أدوية الصنف A من مضادات اللانظميات كالليدوكاين قادرة على إحداث حصار ثنائي الاتجاه أما الجيارات الأخرى فلا تمتلك أي تأثير مباشر على اتجاه حصار التوصيل عبر عضلة القلب المتأثرة

3.17. مريض عمره 57 عاماً. عولج لديه اضطراب نظم أذيني. يشتكي حالياً من صداع، ودوخة وطنين. أي من اللانظميات التالية هي الأكثر احتمالاً لأن تسبب ذلك؟

- .A. Amiodarone
- .B. Procainamide
- .C. Propranolol
- .D. Quinidine
- .E. Verapamil

الجواب : D « إن اجتماع أعراض الصداع والدوخة والطنين يميز الانسجام بالكينيس Cinchonism الناجم من الكينين. تمتلك الأدوية الأخرى لتأثيرات ضارة مميزة مختلفة عن هذه الأعراض

4.17. امرأة عمرها 58 عاماً عولجت بشكل مزمن لتثبيط اضطراب نظم بطيني. وبعد شهرين من المعالجة اشتكت من شعور بالتعب طوال الوقت. أظهر الفحص أن ضربات القلب على الراحة كانت أبطأ بعشر ضربات بالدقيقة بالمقارنة مع الفحص السابق. كان جلدها بارداً ورطباً. تشير الاختبارات المخبرية إلى انخفاض الثيروكسين وارتفاع TSH. أي من أدوية اضطراب النظم القلبي هي الأكثر احتمالاً لأن تسبب هذه العلامات والأعراض؟

- .A. Amiodarone
- .B. Procainamide
- .C. Propranolol
- .D. Quinidine
- .E. Verapamil

الجواب : A « المريضة مصابة بأعراض قصور دريقي والذي يتوافق غالباً مع المعالجة بالأميودارون. البروبرانولول قد يبطئ القلب ولكنه لا يتسبب تسدلات في وظيفة الدرق. أما أدوية اللانظميات الأخرى فليس من المحتمل أن تسبب قصوراً دريقياً

18

الأدوية المضادة للحناق Antianginal Drugs

ا. نظرة عامة

الحناق هو ألم صدري وصفي ضاغط، مفاجئ، ينتشر إلى العنق والذراعين والظهر والذراعين، وينتج عن عدم كفاية الجريان الدموي التاجي في تأمين حاجة العضلة القلبية من الأكسجين، مما يؤدي للإقفار (نقص التروية). إن عدم التوازن بين الأكسجين المتوفر واستخدامه قد ينتج خلال الجهد من تشنج العضلات للمساء الوعائية، أو من انسداد الأوعية الدموية الناجم عن التصلب العصيدي. إن نوب نقص تروية العضلة القلبية العابرة (15 ثانية إلى 15 دقيقة) لا تسبب تموتاً خلوياً كالذي يحدث في احتشاء العضلة القلبية. هناك ثلاثة أصناف من الأدوية الفعالة في معالجة المصابين بالحناق المستقر، وتستهمل إما لوحدها أو بالمشاركة: النترات العضوية، حاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم (الشكل 1-18). تقلل هذه الأدوية حاجة القلب من الأكسجين من خلال تأثيرها على ضغط الدم والعود الوريدي وسرعة القلب وقلوصيته. إن تعديل نمط الحياة وعوامل الاختطار، وخاصة إيقاف التدخين، يعد أيضاً هاماً في معالجة الحناق. (لاحظ أن الخيارات الأخرى لمعالجة الحناق تشمل التوسيع الوعائي Angioplasty ومجازة الشريان التاجي).

II. أنماط الحناق Types of Angina

لحناق الصدري ثلاثة نماذج متراكبة: (1) الحناق المستقر أو النموذجي، (2) الحناق غير المستقر، (3) الحناق المتغير أو حناق برينز ميتال Prinzmetal. وهي ناجمة عن مشاركة متغيرة بين ازدياد حاجة العضلة القلبية ونقص إروائها.

A. الحناق المستقر Stable angina

هي الشكل الأكثر شيوعاً للحناق، ولذلك يدعى الحناق الصدري النموذجي. تتميز بشعور حارق، ثقل، أو عاصر في الصدر. ويحدث نتيجة نقص الإرواء التاجي الناتج عن التصلب العصيدي التاجي. يصبح القلب عرضة لنقص التروية كلما زادت حاجته، كما هو الحال أثناء النشاط الفيزيائي، والاستثارة العاطفية، وأي سبب آخر يزيد من عمل القلب. يتحسن الحناق النموذجي بالراحة أو النيتروغليسرين (موسم وعائي).

B. الحناق غير المستقر Unstable angina

هو حالة تقع بين الحناق المستقر واحتشاء العضلة القلبية. في الحناق غير المستقر تحدث الآلام الصدرية بتواتر متزايد حيث تتعرض بجهد أقل في كل مرة. لا تتحسن

الأدوية المضادة للحناق

النترات العضوية

- Isosorbide dinitrate
- Isosorbide mononitrate
- Nitroglycerin

حاصرات بيتا

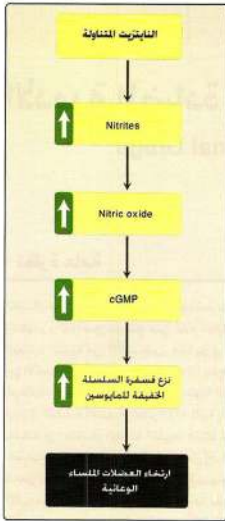
- Acebutolol
- Atenolol
- Metoprolol
- Propranolol

حاصرات قنوات الكالسيوم

- Amlodipine
- Diltiazem
- Felodipine
- Nicardipine
- Nifedipine
- Verapamil

الشكل 1.18

ملخص الأدوية المضادة للحناق.



الشكل 2.18

تأثيرات النابتريت والنيتريت على العضلات الممساء، cGMP = غوانوزين حلقي 3'-5' - أحادي الفوسفات.

الأعراض بالراحة أو النابتروغليسرين. يتطلب الخناق غير المستقر قبولاً في المستشفى ومعالجة هجومية للوقاية من الوفاة والتطور إلى احتشاء العضلة القلبية.

C. الخناق المتغاير أو برنزميتال أو برنزميتال Prinzmetal or variant angina

هو خناق نوبي غير شائع، يحدث على الراحة، وينجم عن تشنج الشريان التاجي. تحدث الأعراض نتيجة تناقص جريان الدم التاجي. وعلى الرغم من أن المصابين بهذا النوع من الخناق قد يكون لديهم تصلب عصيدي هام في الشرايين التاجية، إلا أن هذه التوب الخناقية لا تكون ذات علاقة مع النشاط الفيزيائي، أو سرعة القلب، أو ضغط الدم. عموماً، يستجيب خناق برنزميتال على موسعات الأوعية مثل النيتروغليسرين وحاسرات قنوات الكالسيوم.

D. أشكال مختلطة من الخناق

قد يتظاهر مرضى الداء الإكليلي المتقدم بنوب خناقية أثناء الجهد والراحة، مما يقترح وجود انسداد ثابت مترافق مع خلل وظيفة البطانة الوعائية.

III. النترات العضوية Organic Nitrates

إن النابتريت nitrates (والنابترايت nitrites) العضوية المستعملة في معالجة الخناق هي إستريرات الغليسرول لحمض النابتريك Nitric والنابتروس Nitrous. وهي تختلف في تطايرها Volatility. فمثلاً، آيسوسوربايد ثنائي النابتريت وآيسوسوربايد وحيد النابتريت مادتان صلبتان في حرارة الغرفة، ونابتروغليسرين ذو تطاير متوسط، وأميل نابترايت طيار بشدة. تسبب هذه الأدوية تناقصاً سريعاً في حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين، يتبع ذلك تخفيف سريع للأعراض. وهي فعالة في الخناق المستقر والنامستقر والمتغاير.

A. آلية الفعل

تتصم مركبات النابتريت من تقبض الأوعية التاجية أو التشنج وتزيد الإرواء العضلي القلبي من خلال إرخائها للشرايين التاجية. كما تسبب إرخاء الأوردة فتتقصر الحمل القلبي وحاجة العضلة القلبية من الأوكسجين من خلال إنقاصها للعود الوريدي إلى القلب، إن النابتريت العضوية مثل Nitroglycerin، الذي يعرف أيضاً بالفالغليسرين ثلاثي النابتريت، يعتقد بأنها ترخي العضلات الممساء الوعائية عبر تحويلها داخل الخلوي إلى شوارد نابترايت Nitrite ومن ثم إلى أكسيد النابتريك الذي بدوره يفعل إنزيم الفوانيسلات الحلقية ويزيد من cGMP. يؤدي ارتفاع cGMP إلى نزع فسفرة المايوسين myosin خفيف السلسلة يؤدي إلى ارتخاء العضلات الممساء الوعائية.

B. التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

جميع هذه الأدوية فعالة، ولكنها تختلف في بدء فعلها وسرعة التخلص منها. فمن أجل التخفيف السريع لأعراض النوبة الخناقية المحرصة بالجهد أو الكرب العاطفي فإن الدواء المختار هو النابتروغليسرين تحت اللسان (أو الشكل الإرداذي منه). للجبرعات العلاجية من النابتروغليسرين تأثيران رئيسيان: أولاً، توسيع الأوردة الكبيرة وينتج عنه تجمع الدم في الأوردة مما ينقص العمل القلبي (العود الوريدي للقلب) وينقص عمل القلب؛ ثانياً، توسيع الأوعية التاجية فيزيد إمداد العضلة القلبية بالدم. كما ينقص النابتروغليسرين استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين بسبب نقص عمل القلب.



الشكل 3.18

الوقت المطلوب لبدء ذروة التأثير ومدته الفعل لبعض مستحضرات النايتريت العضوية.

C. الحرائك الدوائية

يختلف زمن بدء الفعل من دقيقة واحدة للنايتروغليسرين إلى أكثر من ساعة للأيسوسوربايد وحيد النايتريت (الشكل 3-18). يحدث استقلاب كبدي هام بالمرور الأولي للنايتروغليسرين، ولذلك من الشائع تناول الدواء إما تحت اللسان أو بواسطة لصاقة عبر الجلد من أجل تجنب الإطراح عبر ذلك الطريق. إن التوافر الحيوي الجيد للأيسوسوربايد وحيد النايتريت وطول مدة فعله يعود إلى ثباته ضد التخريب الكبدي. أما الأيسوسوربايد ثنائي النايتريت الفموي فيخضع إلى نزع نايتريت متحولاً إلى اثنين من أحادي النايتريت يمتلك كلاهما فعالية ضد الخناق.

D. التأثيرات الضائرة

الصداع هو التأثير الضائر الأكثر شيوعاً للنايتروغليسرين ومركبات النايتريت الأخرى. يتطور الصداع عند 30-60% من المرضى الذين يتلقون معالجة متقطعة بالنايتريت ذي التأثير المديد. تتراوح هذه الفترة نموذجياً بين 10-12 ساعة، وتكون هبوط ضغط انتصابياً، وتبعياً في الوجه، وتسرع القلب. يقوي السيلدينافيل Sildenafil فعل النايتريت، ولتجنب حدوث هبوط الضغط الخطير فإنه يمنع إعطاء الدوائين معاً.

E. التحمل

يتطور التحمل لأفعال النايتريت بسرعة، فتصح الأوعية الدموية غير حساسة على توسع الأوعية. يمكن التغلب على التحمل بترك فترة يومية خالية من النايتريت بهدف استعادة الحساسية تجاه التنترات. تتراوح هذه الفترة نموذجياً بين 10-12 ساعة، وعادة في الليل لأن حاجة القلب تنقص فيه. توضع لصاقات النايتروغليسرين لمدة 12 ساعة ثم تنزع لمدة 12 ساعة أخرى. إلا أن الخناق المتغير يسوء في الصباح الباكر، ربما بسبب الزيادة اليومية المفاجئة في الكاتيكولامينات، ولذلك يجب أن تكون الفترة الخالية من النايتريت عند هؤلاء المرضى في آخر النهار. إذا استمر الخناق على الرغم من المعالجة بالنايتريت فقد يستفيد المريض من إضافة دواء من صنف آخر.

IV. حاصرات بيتا (β) الأدرينية β-Adrenergic Blockers

تنقص حاصرات بيتا الأدرينية حاجة العضلة القلبية من الأكسجين من خلال إنقاص سرعة القلب وقوة تقلصه (ص 86). كما تثبط تعجيل القلب بحصارها لمستقبلات β₁، وتنقص عمله من خلال إنقاص سرعته وتقلصته وتنتج وتخفيض ضغط الدم. باستعمال حاصرات بيتا تنقص حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين أثناء الجهد والراحة. يعتبر البروبرينولول النموذج الرئيسي لهذا الصنف من الأدوية، ولكنه ليس انتقائياً للقلب، ولذلك يفضل استعمال حاصرات بيتا الأخرى مثل Metoprolol أو Atenolol أو Acebutolol. (لاحظ أن جميع حاصرات بيتا هي غير انتقائية بجرعاتها العالية، وقد تثبط مستقبلات β₂، وهذا مهم بشكل خاص عند الربويين). إن الأدوية ذات الفعالية المحاكية لتدوي داخلية المنشأ (مثل Pindolol) هي ذات فعالية أقل ويجب تجنب استعمالها في الخناق. تنقص حاصرات بيتا تواتر وشدة الذوب الخناقية، وهي مفيدة بشكل خاص في معالجة المصابين باحتشاء العضلة القلبية، وتبين أنها تظليل البقيا. يمكن استعمال حاصرات بيتا مع النايتريت لزيادة مدة الجهد وزيادة التحمل ولكن يمنع استعمالها عند مرضى الربو والسكري وبطء القلب الشديد والأمراض الوعائية المحيطية والداء الرئوي المسد المزمن. (لاحظ أن من الأهمية عدم إيقاف المعالجة بحاصر بيتا على نحو مفاجئ، بل يجب أن تنقص الجرعة تدريجياً على مدى خمسة إلى عشرة أيام لتجنب حدوث الخناق الارتدادي أو ارتفاع الضغط الارتدادي.)

٧. حاصرات قنوات الكالسيوم

يعتبر الكالسيوم أساسياً في التقلص العضلي، يزداد دخول الكالسيوم في نقص التروية بسبب نزح الاستقطاب الغشائي الناتج عن نقص الأكسجة، وهذا بدوره يعزز فعالية العديد من الإنزيمات المستهلكة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP، وبالتالي تتفقد مخازن الطاقة وتسوء حالة نقص التروية. تحمي حاصرات قنوات الكالسيوم النسيج من خلال تثبيط دخول الكالسيوم إلى الخلايا القلبية والخلايا العضلية المساء للوسادة الشريانية التاجية والجهازية. ولذلك فإن جميع حاصرات الكالسيوم هي موسعات شريانية تنقص توتر العضلات المساء والمقاومة المحيطة (راجع صفحة 206 من أجل وصف آلية فعل هذه المجموعة من الأدوية). تؤثر هذه الأدوية بجرعاتها العلاجية السريرية بشكل رئيسي على مقاومة العضلات المساء الوعائية والعضلة القلبية. (لاحظ: يؤثر الفيراباميل بدرجة رئيسية على العضلة القلبية، بينما يؤثر النيفيديبين بدرجة أكبر على العضلات المساء في الأوعية المحيطة. ويعتبر الديلتيازيم وسطاً في تأثيره بينهما). تخفف جميع حاصرات الكالسيوم ضغط الدم، وقد تسمى لقصور القلب نتيجة تأثيرها السلبي في التقلص العضلي. (لاحظ: إن الخناق المتعابر الناتج عن التشنج القوي للأوعية التاجية (سواء بالجهود أو في الراحة: الشكل 4-18) وليس عن زيادة حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين يمكن السيطرة عليه بالنايتريت العضوية أو حاصرات قنوات الكالسيوم؛ بينما تعتبر حاصرات بيتا مضادة للاستطباب).

Nifedipine .A

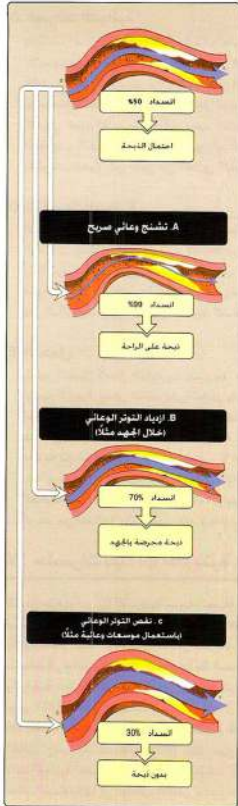
هو مركب مشتق من الدايبهيدروبيريدين يعمل بشكل رئيسي كموسع وعائي شرياني، بينما يمتلك تأثيراً أصغرياً على التوصيل القلبي وسرعة القلب. تمتلك الأدوية الأخرى من هذا الصنف، Felodipine و Amlodipine و Nicardipine، خصائص قلبية وعائية مشابهة ما عدا الأملوديبين الذي لا يؤثر على سرعة القلب ونتاجه. يعطى النيفيديبين فموياً على شكل أقراص مديدة التحرر، ويخضع لاستقلاب كبدي معطياً منتجاتاً تطرح في البول والبراز. تفيد تأثيرات النيفيديبين الموسعة للأوعية في معالجة الخناق المتعابر الناتج عن التشنج التاجي القوي. قد يسبب النيفيديبين تبيغاً، صداعاً، هبوط ضغط دموي، ووذمة محيطية، كتأثيرات جانبية لفعاليتها الموسعة للأوعية. يعتبر الإمساك مشكلةً بالنسبة لجميع حاصرات قناة الكالسيوم. وبما أن النيفيديبين لا يمتلك فعلاً معاكساً للودي (إلا القليل ربما) فقد يسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً إذا كان التوسع الوعائي المحيطي ملحوظاً. (لاحظ: تم الإجماع على أنه يجب اجتناب مركبات الدايبهيدروبيريدين قصيرة الأمد في داء الشريان التاجي.)

Verapamil .B

يبطئ الفيراباميل النقل من الأذينة إلى البطين مباشرة، وينقص سرعة القلب وقلوصيته وحاجته من الأوكسجين ويخفض ضغط الدم. يسبب الفيراباميل تأثيرات سلبية في التقلص العضلي أكبر من تأثيرات النيفيديبين، ولكنه أضعف منه في توسيع للأوعية. يستقلب الدواء بشكل كبير في الكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته بحذر عندما يعطى للمصابين بخلل في الوظيفة الكبدية. يمنع استعمال الفيراباميل عند وجود انخفاض وظيفة القلب أو شذوذات في التوصيل الأذيني البطيني. يسبب هذا الدواء أيضاً الإمساك. ويجب استعمله بحذر عند المرضى الذين يتناولون الديجوكسين لأن الفيراباميل يزيد مستويات الديجوكسين.

Diltiazem .C

يمتلك الديلتيازيم تأثيرات قلبية وعائية شبيهة بالفيراباميل. فكلتا الدوائين يبطئان



الشكل 4.18

يحصر جريان الدم في الشريان التاجي جزئياً بلوحات عصبية شريانية



الشكل 5.18

معالجة الخناق عند المصابين بأمراض مرافقة، COPD- الداء الرئوي المُسَد المزمن

التوصيل الأديني البطني وينقصان سرعة إطلاق العقدة الجيبية الناعمة، ينقص الديلتيازيم سرعة القلب، ولكن على نحو أقل من الفيراباميل، وينقص أيضاً ضغط الدم، ويمكنه أن يخفف تشنج الشريان التاجي ولذلك فهو يفيد خصوصاً عند المصابين بالخناق المتغير. يستقلب بشكل كبير في الكبد. تأثيراته الضائرة قليلة الحدوث (وهي نفس التأثيرات الضائرة لحاصرات الكالسيوم الأخرى). تداخلاته الدوائية مشابهة لتلك التي للفيراباميل.

يلخص الشكل 5-18 معالجة الخناق عند المرضى المصابين بأمراض مرافقة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب B - بسبب النايتروغليسرين صاعاً تليها عند 30-60% من المرضى المعالجين به الخيارات الأخرى غير صحيحة.

1.18. مريض عمره 66 عاماً يشتكي من ألم صدري بعد أي جهد مستمر. شخص له خناق عصيدي. ووصف له نايتروغليسرين تحت اللسان لمعالجة الألم الصدري الحاد. أي من التأثيرات الضائرة التالية من المحتمل أن يعاني منها هذا المريض؟

- A. فرط ضغط الدم.
- B. صداع نابض.
- C. يطاء قلبي.
- D. خلل وظيفي جنسي.
- E. فقر دم.

الجواب D - بسبب النايتروغليسرين تسرعاً قلبياً انعكاسياً بسبب خصائصه الموسعة للأوعية يتم حصر هذا المتعكس بالبروبرانولول التأثيرات الأخرى إما أنها لا يمكن الوقاية منها بالبروبرانولول أو أنها غير ناجمة عن النايتروغليسرين (الوذمة).

2.18. وصف للمريض السابق أيضاً بروبرانولول للوقاية من نوب الخناق. حاصرات بيتا لها فائدة إضافية في الوقاية من أي من التأثيرات الجانبية التالية للنايتروغليسرين؟

- A. الدوخة.
- B. ميتيهموغلوبينيميا.
- C. الصداع النابض.
- D. تسرع القلب الانعكاسي.
- E. الوذمة.

الجواب C - يمكن لصافه المنروغليسرين عبر الأدمة أن تعطي مستويات ثابتة نسبية نسوية نوم لأكثر من 24 ساعة. وبسبب احتمال حدوث التحميل فإنه يوصى بترغ الحاففة بعد 8-10 ساعات للسماح بشفاء التحمض الأميل تايتريت. نتروغليسرين تحت اللسان والأسمولول جميعها تمتلك تزارت تأثير قصيرة بؤرت والحفيفة الهيدرازين نوب الخناق

3.18. مريض عمره 68 عاماً عوذج بنجاح من الخناق المحرض بالجهد ولعدة سنوات. يشتكي حديثاً من صحو أثناء الليل مع ألم صدري. أي من الأدوية التالية تقي من الخناق الليلي عند هذا المريض؟

- A. Amyl Nitrite.
- B. نايتروغليسرين (تحت اللسان).
- C. نايتروغليسرين (لصافه عبر الأدمة).
- D. Esmolol.
- E. Hydralazine.

19

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط Antihypertensive Drugs

ا. نظرة عامة

يعرف ارتفاع الضغط إما بارتفاع مستمر في ضغط الدم الانقباضي (SBP) أكثر من 140 ملمز أو بارتفاع الضغط الانقباضي (DBP) أكثر من 90 ملمز. ينتج ارتفاع الضغط عن ازدياد توتر العضلات المساء الوعائية المحيطية الذي يؤدي إلى ازدياد المقاومة الشريانية وتناقص مواسعة Capacitance الجهاز الوريدي. ويكون سبب زياد المقاومة الوعائية غير معروف في معظم الحالات. إن ارتفاع الضغط اضطراب شائع جداً، ويصيب حوالي 15% من سكان أمريكا الشمالية (60 مليون شخص). وعلى الرغم أن العديد منهم يكونون بدون أعراض فإن ارتفاع الضغط المزمن — سواء الانقباضي أو الانقباضي — قد يؤدي إلى حوادث وعائية دماغية وفصور قلب احتقاني واحتشاء عضلة القلب وإصابة كلوية. ينقص وقوع الأمراض والوفيات عندما يشخص ارتفاع الضغط مبكراً ويعالج بشكل ملائم. ونظراً للطبيعة المترقبة لارتفاع الضغط، فإن التقرير التساعي للجنة الوطنية قد صنفت ارتفاع الضغط في أربعة مجموعات من حيث التدبير العلاجي، ويشمل التصنيف:

الطبيعي (SBP أقل من 120؛ DBP أقل من 80)

ما قبل ارتفاع الضغط (SBP بين 139-120؛ DBP بين 89-80)

ارتفاع الضغط مرحلة أولى (SBP بين 159-140؛ DBP بين 99-90)

ارتفاع الضغط مرحلة ثانية (SBP أعلى من 160؛ DBP أعلى من 100)

II. سببيات ارتفاع الضغط

على الرغم من أن ارتفاع الضغط قد يحدث ثانوياً لحدثيات مرضية أخرى، فإن أكثر من 90% من المرضى مصابون بارتفاع الضغط الأساسي Essential hypertension، وهو اضطراب غير معروف المنشأ يؤثر على الألية المنظمة لضغط الدم، القصة العائلية الإيجابية تزيد من احتمال إصابة الشخص بارتفاع الضغط. معدل وقوع ارتفاع الضغط الأساسي أعلى بأربعة أضعاف في السود منه في البيض، ويصيب الذكور في متوسط العمر أكثر من الإناث في متوسط العمر. تشمل العوامل البيئية المؤهبة: أسلوب الحياة المكرب (الإجهاد النفسي)، والمدخول العالي من الصوديوم مع الغذاء، والتدخين. يلخص الشكل 1-19 الأدوية المستخدمة في علاج ارتفاع الضغط.

الأدوية الخافضة لضغط الدم

المدرات البولية

- Bumetanide
- Eplerenone
- Furosemide
- Hydrochlorothiazide
- Spirolonactone
- Triamterene

محصرات بيتا

- Atenolol
- Carvedilol
- Labetalol
- Metoprolol
- Nadolol
- Propranolol
- Timolol

منشطات الإنزيم المحول للأحماض الأمينية

- Benzapril
- Captopril
- Enalapril
- Fosinopril
- Lisinopril
- Moexipril
- Quinapril
- Ramipril

الشكل 1.19

ملخص للأدوية الخافضة لضغط الدم.

III. آليات التحكم بضغط الدم

الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم (تتمتع)

معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين II

Candesartan
Eprosartan
Irbesartan
Losartan
Olmesartan
Telmisartan
Valsartan

منبسطات الرنين

Allskiren

مُحصرات قنوات الكالسيوم

Amlodipine
Diltiazem
Felodipine
Isradipine
Nicardipine
Nifedipine
Nisoldipine
Verapamil

مُحصرات ألفا الأدرينية

Doxazosin
Prazosin
Terazosin

أدوية أخرى

Clonidine
Diazoxide
Hydralazine
Labetalol
α-Methyldopa
Minoxidil
Sodium nitroprusside

الشكل 1.19 (تتمتع)

ملخص للأدوية الخافضة لضغط الدم.

يتم ضبط ضغط الدم الشرياني ضمن مجال ضيق لكي يزود الأنسجة بالآرواء الكافي وفي نفس الوقت دون أن يسبب ضرراً في الجمة الوعائية، خصوصاً الطبقة الشريانية الباطنة intima. يتناسب ضغط الدم الشرياني مباشرة مع ناتج ضرب ناتج القلب بالمقاومة الوعائية المحيطية (الشكل 2-19). يتم ضبط كل من ناتج القلب والمقاومة المحيطية بشكل رئيسي بواسطة آليتين متداخلتين: منعكسات مستقبلات الضغط التي يتوسطها الجهاز العصبي الودي، وجمة الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (الشكل 19-3). إن معظم الأدوية الخافضة للضغط تخفض ضغط الدم عبر إنقاص ناتج القلب و/أو بإنقاص المقاومة المحيطية.

A. مستقبلات الضغط والجهاز العصبي الودي

إن منعكسات مستقبلات الضغط التي يشارك فيها الجهاز العصبي الودي مسؤولة عن التنظيم السريع لضغط الدم، من لحظة إلى أخرى. ويؤدي هبوط ضغط الدم إلى قيام العصبونات الحساسة للضغط (مستقبلات الضغط في قوس الأهر والجيب السينائي) بإرسال دفقات أقل إلى المراكز القلبية الوعائية في الجبل الشوكي، ويميز ذلك استجابة انعكاسية تتجلى في ازدياد نتاج الودي وتناقص نتاج اللاودي إلى القلب والأوعية، مما ينتج عنه تقيض وعائي وازدياد نتاج القلب. ينتج عن هذه التغيرات ارتفاع معاوض في ضغط الدم (راجع الشكل 19-3).

B. جمة رنين- أنجيوتنسين-الدوستيرون

تعمل الكلية على الضبط طويل الأمد لضغط الدم من خلال تعديل حجم الدم، حيث تستجيب مستقبلات الضغط في الكلية لتناقص الضغط الشرياني (ولتنبيه الودي من مستقبلات بيتا) بإطلاق إنزيم الرنين (راجع الشكل 19-3). يؤدي المدخول المنخفض للصوديوم وزيادة فقدان الصوديوم إلى زيادة إطلاق الرنين، حيث يقوم هذا البيبتيداز بتحويل الأنجيوتنسينوجين إلى أنجيوتنسين I الذي يتحول إلى أنجيوتنسين II بتوسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. الأنجيوتنسين II هو أقوى مقبض وعائي دوراني في الجسم ويقبض الشريينات والأوردة مسبباً ارتفاع الضغط. ويملك الأنجيوتنسين II فعلاً مقبضاً وعائياً تفضيلاً على الشريينات الصادرة في الكية الكلوية الأمر الذي يزيد الرشح الكبي. وإضافة إلى ذلك، ينيه الأنجيوتنسين II إفراز الألدوستيرون مما يزيد من عود امتصاص الصوديوم ويزيد حجم الدم، فيزداد ارتفاع الضغط أكثر. إن تأثيرات الأنجيوتنسين II هذه يتواسطها تنبيه مستقبلات angiotensin II-AT1.

IV. الاستراتيجيات العلاجية لارتفاع الضغط

إن الغاية من المعالجة الخافضة للضغط هي إنقاص المراضة والوفيات القلبية الوعائية والكلوية. إن العلاقة بين ضغط الدم واختطار الحوادث القلبية الوعائية مستمرة، حتى أن معالجة ارتفاع الضغط المعتدل يقلص الأمراض القلبية الوعائية بشكل كبير. إن الصنف الجديد المسمى (ما قبل ارتفاع الضغط Prehypertension) يقر هذه العلاقة ويؤكد الحاجة إلى إنقاص ضغط الدم لدى عموم السكان من خلال التثقيف وممارسة سلوكيات خافضة لضغط الدم. يمكن السيطرة على ارتفاع الضغط الخفيف غالباً بدواء وحيد؛ ولكن معظم المرضى يحتاجون أكثر من دواء واحد لضبط ضغط الدم لديهم. تنص التوصيات العلاجية الحالية على بدء المعالجة بمدر ثيازيدي ما لم يكن



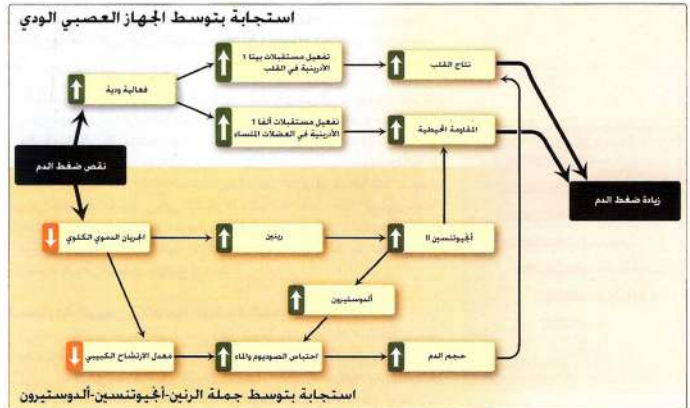
الشكل 2.19

العوامل الرئيسية المؤثرة في ضغط الدم.

هناك أسباب تدفع نحو استعمال أصناف دوائية أخرى (الشكل 19-4). إذا لم يتم ضبط ضغط الدم بشكل كافٍ عندئذٍ يضاف دواء ثانٍ يتم اختياره بحيث تكون تأثيراته الضائرة - مع الدواء الأول - أقل ما يمكن. يضاف عادة حاصر β إذا كان الدواء الأول مدرًا، أو يضاف دواء مدر إذا كان الدواء الأول من حاصرات بيتا. ويمكن إضافة موسع وعائي كخطوة ثالثة إذا فشلت الخطوتان السابقتان. كما يمكن بدء المعالجة بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين II أو حاصرات مستقبل $\text{angiotensin II-AT1}$ أو حاصرات قنوات الكالسيوم.

A. الرعاية الفردية المخصصة Individualized Care

تستجيب مجموعات محددة من مرضى ارتفاع الضغط على نحو أفضل لأحد



الشكل 3.19

استجابة الجهاز العصبي الودي وجملة الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون نحو نقص الضغط.



الشكل 4.19

معالجة ارتفاع الضغط بوجود أمراض مرافقة. إن الأصناف الدوائية الموجودة ضمن المستطيلات الغامقة تحسن النتيجة (مثلًا في السكري أو أمراض الكلية)، بغض النظر عن ضغط الدم. [ملاحظة: تعد ARBs بدائل عن ACEis]. ACEs = مثبطات الإنزيم المحول للأجيوتنسين. ARBs = حاصرات مستقبل الأجيوتنسين.

الأصناف الدوائية أكثر من غيره، فمثلًا يستجيب المرضى السود بشكل جيد على المدرات وحاصرات قنوات الكالسيوم، ولكن المعالجة بحاصرات بيتا أو مثبطات ACE غالبًا ما تكون أقل فاعلية. وعلى نحو مشابه، تفضل حاصرات قنوات الكالسيوم ومثبطات ACE والمدرات عند المسنين، بينما تكون حاصرات بيتا ومعاكسات ألفا أقل تحسلاً. قد يصاحب ارتفاع الضغط وجود أمراض أخرى قد تتفاقم عند استعمال بعض خافضات الضغط. ويظهر الشكل 4-19 المعالجة المفضلة عند المصابين بارتفاع الضغط مع أمراض أخرى. في مثل هذه الحالات من المهم أن تتلاءم خافضات الضغط مع حالة المريض الخاصة. يظهر الشكل 5-19 تواتر حدوث الأمراض المصاحبة عند جهمرة المرضى المصابين بارتفاع الضغط.

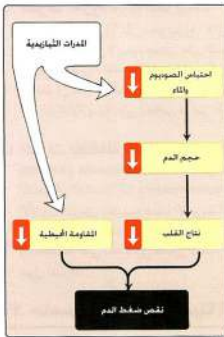
B. مطواعة المريض في المعالجة الخافضة للضغط

إن نقص مطواعة المريض هو السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة الخافضة للضغط. وعادة ما يكون المريض المصاب بارتفاع الضغط لا عرضياً، ويُشخص خلال مسح روتيني وذلك قبل حدوث أذية واضحة في الأعضاء الانتهائية انتهائية. ولذلك، وبشكل عام، يتم توجيه المعالجة نحو الوقاية من عواقب المستقبلية للمرض. وليس فقط تخفيف الانزعاج العالي للمريض. قد تتعلّب التأثيرات الضائرة للمعالجة الخافضة للضغط على المنافع المستقبلية لها، فمثلًا يمكن لحاصرات بيتا أن تنقص الرغبة



الشكل 5.19

تواتر حدوث الأمراض المرافقة بين مرضى ارتفاع الضغط.



الشكل 6.19
أفعال المدرات التيازيدية.

الجنسية وتحدث العانة عند الذكور، وخصوصاً في أوسط العمر وعند المسنين. إن الخلل في الوظيفة الجنسية المحرض دوائياً قد يدفع المريض لإيقاف المعالجة. وبذلك من المهم تعزيز مطاوعة المريض من خلال اختيار النظام العلاجي بعناية بحيث ينقص التأثيرات الضائرة ويقلل عدد الجرعات المطلوبة يومياً.

V. المدرات Diuretics

يمكن استعمال المدرات كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط ما لم تكن هناك أسباب تضطر الطبيب لاختيار دواء آخر. إن المعالجة بجرعة منخفضة من المدرات مأمونة وفعالة في الوقاية من السكتة واحتشاء عضلة القلب وقصور القلب الاحتقاني وجميعها أمراض يمكن أن تسبب الوفاة، تتسرح المعطيات الحديثة بأن المدرات تتفوق على حاصرات بيتا عند المسنين.

A. المدرات التيازيدية Thiazide Diuretics

إن جميع المدرات فعالة في معالجة ارتفاع الضغط ولكن التيازيدات هي الأكثر استعمالاً.

1. **الأفعال:** المدرات التيازيدية، مثل هيدروكلوروثيازيد Hydrochlorothiazide، تخفض ضغط الدم حيث تسبب زيادة إطراح الصوديوم والماء، ويسبب هذا تناقص الحجم خارج الخلوي مما يؤدي إلى نقص نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي (الشكل 6-19). ومع المعالجة المديدة يعود حجم البلازما إلى طبيعته، ولكن تنقص المقاومة المحيطية. تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم غالباً مع التيازيدات.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تنقص المدرات التيازيدية من ضغط الدم موضعيتي الوقوف والاستلقاء، وتادراً ما يحدث هبوط ضغط دم انتصابي إلا عند المسنين الذين يعانون من نفاذ الحجم. إن هذه الأدوية تعاكس احتباس الصوديوم والماء الذي يحدث في سياق المعالجة بالأدوية الأخرى الخافضة للضغط (كالهيدراالازين). وبذلك تعد التيازيدات مفيدة في المعالجة المشتركة مع مختلف خافضات الضغط الأخرى مثل حاصرات بيتا ومثبطات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين والمدرات الحافظة للبوتاسيوم. تفيد المدرات التيازيدية بشكل خاص في معالجة المرضى المسنين والسود، بينما تكون غير فعالة عند المصابين بقصور كلوي (عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 50 ل/د) حيث قد تكون مدرات العروة ضرورية عند هؤلاء المرضى.

3. **الحرائك الدوائية:** المدرات التيازيدية فعالة فمئياً، وتختلف سرعة امتصاصها وإطراحها بشكل كبير، ولكن لا يتفوق أحدها على الآخر بشكل واضح. إن جميع المدرات التيازيدية تعمل كـ Legands تعمل كـ Legands في جهاز إفراز الحمض العضوي النفرين، وبذلك يمكن أن تناقص حمض البول على الإطراح.

4. **التأثيرات الضائرة:** تـحـرض المدرات التيازيدية حدوث نقص بوتاسيوم الدم وفقر حمض البول في الدم عند سبعة بالمئة من المرضى، وفقر سكر الدم عند عشرة بالمئة. وقد يحدث أيضاً نقص مغنيزيوم الدم. وتجب مراقبة مستويات بوتاسيوم المحصل بشكل وثيق عند المرضى المؤهـمـين للإصابة باللانظميات (وخصوصاً المصابين بضخامة البطين الأيسر أو المرض القلبي الإقفاري أو القصور القلبي المزمن) وهؤلاء الذين يتناولون المدرات التيازيدية مع الديجوكسين في نفس الوقت.

B مدرات العروة Loop Diuretics

تعمل مدرات العروة على نحو سريع، حتى عند المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة الكلية أو الذين لا يستجيبون على المدرات الثيازيدية أو المدرات الأخرى. تسبب مدرات العروة نقص المقاومة الوعائية الكلية وازدياد الجريان الدموي الكلوي. [لاحظ أن مدرات العروة تزيد من محتوى البول من شوارد الكالسيوم، بينما تعمل المدرات الثيازيدية على إنقاص تركيز الكالسيوم في البول.]

C المدرات الحافظة للبوتاسيوم Potassium-sparing diuretics

Triamterene و Amiloride هما مثبطان للنقل البشري للصوديوم في آخر النبيبات القاصية والجامعة. أما Eplerenone و Spironolacotone فهما من معاكسات مستقبل الألدوستيرون. وجميع هذه الأدوية الأربعة تنقص فقدان البوتاسيوم في البول. Spironolacotone يمتلك فائدة أخرى هي إيقاف إعادة التشكيل القلبي cardiac remodeling التي تحدث في قصور القلب. (الفصل 22، ص 257 يتضمن مناقشة كاملة حول المدرات.)

VI. حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينية

يوصى حالياً باستعمال حاصرات بيتا كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط وذلك عند وجود مرض آخر مصاحب (الشكل 19-4) - مثلاً، قصور القلب. وتعتبر هذه الأدوية ناجعة ولكن هناك بعض الموانع لاستعمالها.

A الأفعال

تنقص حاصرات بيتا ضغط الدم بشكل رئيسي عبر إنقاص النتاج القلبي (الشكل 19-7). كما تنقص أيضاً النتاج الودي من الجهاز العصبي المركزي، وتثبط إطلاق الرينين من الكليتين، فتتفص تشكل الأنجيوتنسين II وإفراز الألدوستيرون. إن حاصر بيتا النموذجي هو Propranolol الذي يعمل على مستقبلات β_1 و β_2 . تعتبر حاصرات بيتا الانتقائية لـ β_1 مثل Atenolol و Metoprolol من بين حاصرات بيتا الأكثر استعمالاً؛ يمكن إعطاء حاصرات β_1 الانتقائية بحذر لمرضى ارتفاع الضغط المصابين أيضاً



الشكل 19.7

أفعال العوامل الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينية.



هبوط ضغط الدم

بالربو، حيث يعتبر يمنع استعمال البروبرانولول لديهم نتيجة حصاره لمستقبلات β_2 التي تتوسط توسع القصبات (راجع ص 220 لمناقشة حاصرات بيتا). يجب توخي الحذر عند استعمال حاصرات بيتا لدى المصابين بقصور قلب حاد أو داء وعائي محيطي.

B. الاستعمالات العلاجية

1. الفئات السكانية المصابة بارتفاع الضغط: حاصرات بيتا فعالة في معالجة ارتفاع الضغط عند البيض أكثر من السود، وعند الشباب أكثر من المسنين. [لاحظ أن الحالات التي لا يشجع فيها استعمال حاصرات بيتا (كالداء الرئوي المسد المزمن، وقصور القلب الإحتقاني المزمن، والداء الوعائي المحيطي الساد العرضي الشديد) هي أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري].

2. مرضى ارتفاع الضغط المصابين بأمراض مرافقة: تفيد حاصرات بيتا في معالجة الحالات التي قد تتراffic مع ارتفاع الضغط مثل تسرع القلب فوق البطيني، والاحتشاء السابق في عضلة القلب، والذخاق الصدري، وفشل القلب المزمن، وصداغ الشقيقة.



بطء قلسي



تعب

C. الحرائك الدوائية

حاصرات بيتا فعالة بالطريق الضموي. يخضع البروبرانولول لاستقلاب مرور أولي واسع وشديد التغير. قد تحتاج حاصرات بيتا عدة أسابيع لتظهر كامل تأثيراتها.



أرق

D. التأثيرات الضائرة

1. التأثيرات الضائرة: قد تسبب حاصرات بيتا بطء القلب وتأثيرات جانبية عصبية مركزية مثل التعب والنعاس والأرق والإملاسات، وقد تسبب هذه الأدوية هبوط ضغط الدم (الشكل 8-19). قد تنقص حاصرات بيتا الرغبة الجنسية وتسبب العنانة. [ملاحظة: خلال الوظيفة الجنسية الممرض دوائياً قد ينقص بشكل كبير من مطاوعة المريض].

2. تبدلات في شحوم الدم: قد تسبب حاصرات بيتا اضطراباً في استقلاب الشحوم، فتتفقد من كوليستيرول البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) وتزيد الشحوم الثلاثية في البلازما.

3. سحب الدواء: قد يسبب السحب المفاجئ حدوث ذخاق صدري، واحتشاء عضلة قلبية، وحتى الموت المفاجئ عند مرضى نقص التروية القلبية. ولذلك يجب أن تسحب المعالجة الحاصرة لبيتا تدريجياً (على مدى 2-3 أسابيع) عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط والداء القلبي الإقفاري.



خلل الوظيفة الجنسية

الشكل 8.19

بعض التأثيرات الضائرة لحاصرات بيتا.

VII. مثبطات ACE

يوصى باستعمال مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مثل Lisinopril و Enalapril، عندما يوجد ما يمنع من استعمال أدوية الخط العلاجي الأول المفضلة (المدرات أو حاصرات بيتا) أو عندما تكون غير فعالة. وبالرغم من الاستعمال الواسع لمثبطات ACE فإنه من غير الواضح ما إذا كان استعمالها يزيد من اختطار أمراض كبرى أخرى.

A. الأفعال

تعمل مثبطات ACE على إنقاص ضغط الدم من خلال إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية بدون أن تسبب زيادة انعكاسية في إنتاج القلب أو سرعته أو قلوبوسيته. تحصر هذه الأدوية إنزيم ACE الذي يشغل الأنجيوتنسين 1 ليشكل الأنجيوتنسين II



تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

(المقبض الوعائي الفعال؛ الشكل 9-10)، إن هذا الإنزيم المحول مسؤول أيضاً عن تحريك البراديكينين. أما مثبطات هذا الإنزيم فتتقص مستويات الأنجيوتنسين II وتزيد مستويات البراديكينين. ويحدث التوسع الوعائي نتيجة للتأثيرات المشتركة لنقص التقبض الوعائي الناتج عن تناقص مستويات الأنجيوتنسين II وللتأثير الموسع الوعائي القوي للبراديكينين المرتفع. تنقص مثبطات ACE مستويات الأنجيوتنسين II في الدوران مما يؤدي إلى نقص إفراز الألدوستيرون والذي بدوره يسبب تناقص احتباس الصوديوم والماء.

B. الاستعمالات العلاجية

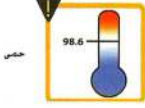
على نحو مشابه لحاصرات بيتا، تكون مثبطات ACE أكثر فعالية عند مرضى ارتفاع الضغط البيض والشباب. ولكن عندما تستعمل مثبطات ACE مع المدرات فإن فعاليتها تصبح مماثلة بين المرضى السود والبيض المصابين بارتفاع الضغط. وباستعمالها مع حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين فإن مثبطات ACE تبطل تطور اعتلال الكلية السكري وتنقص بيلة الألبومين. كما أن مثبطات ACE فعالة أيضاً في تدبير قصور القلب المزمن. وتعتبر مثبطات ACE علاجاً قياسياً في تدبير المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب، حيث يبدأ إعطاؤها بعد 24 ساعة من نهاية الاحتشاء.

C. التأثيرات الضائرة

تشمل: سعالًا جافًا، وطفحًا، وحُمى، وتبدلاً في الذوق، وهبوط ضغط الدم (في حالات نقص الحجم)، وفرط بوتاسيوم الدم (الشكل 10-19). يحدث السعال الجاف عند حوالي 10% من المرضى ويعتقد أنه ناجم عن ازدياد مستويات البراديكينين في الشجرة الرئوية. وتجب مراقبة مستويات البوتاسيوم، ويمنع إعطاء مستحضرات البوتاسيوم (أو أطعمة غنية به) أو المدرات الحافظة للبوتاسيوم. الوذمة الوعائية نادرة الحدوث ولكنها ارتكاس محتمل ومهدد للحياة وقد تكون ناتجة أيضاً عن ازدياد مستويات البراديكينين. ونظراً لخطر حدوث الوذمة الوعائية والغشي المتعلق بالجرعة الأولى فيمكن إعطاء الجرعة الأولى من مثبطات ACE في مكتب الطبيب مع المراقبة الوثيقة. قد يحدث قصور كلوي عكوس عند المرضى المصابين بتضيق شديد ثنائي الجانب في الشريان الكلوي. إن مثبطات ACE سامة للجنين ويجب عدم استعمالها عند النساء الحوامل.

VII. معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين II

تعتبر حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II (اختصاراً ARBs) أدوية بديلة عن مثبطات



الشكل 10.19

بعض التأثيرات الضائرة لمثبطات ACE

ACE، وهي تحصر مستقبلات AT1. الدواء النموذجي لها هو اللوسارتان Losartan؛ وفي الوقت الحالي توجد ستة أدوية من ARBs. أفعالها الفارماكولوجية شبيهة بمثبطات ACE حيث تحدث توسعاً شريانياً ووريدياً وتحصر إفراز الألدوسترون، وبالتالي تخفض ضغط الدم وتقلص احتباس الماء والصدويوم. وهذه الأدوية لا تزيد مستويات البراديكينين. ARBs تنقص السمية الكلوية عند السكريين، مما يجعلها أدوية مفضلة عند السكريين الحاصرين بارتفاع الضغط. تأثيراتها الضائرة شبيهة بتأثيرات مثبطات ACE، على الرغم من أن اختطار السعال والوذمة الوعائية أقل بكثير. وهي أدوية سامة للجنين. [تمت مناقشة معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين على نحو كامل الفصل 18.]

IX. مثبطات الرينين

تم طرح الأليسكيريبن *alisikiren*، المثبط الانتقائي للرينين، كدواء خافض للضغط. يثبط هذا الدواء الرينين بشكل مباشر وبذلك يؤثر بشكل باكر في جملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون بالمقارنة مع مثبطات ACE، أو ARBs. وهو يخفض ضغط الدم بنفس فعالية ARBs ومثبطات ACE والتيازيدات، كما يمكن مشاركته مع خافضات الضغط الأخرى كالمدرات ومثبطات ACE و ARBs وحاصرات قناة الكالسيوم. يمكن أن يسبب الدواء الإسهال وخاصة بالجرعات العالية، وقد يسبب السعال والوذمة الوعائية ولكن بدرجة أقل من مثبطات ACE. يمنع إعطاء الدواء خلال الحمل. إن مشاركة الجرعات الأعظمية من الأليسكيريبن مع الفالسارتان تنقص ضغط الدم أكثر مما قلعه الجرعة الأعظمية لكل دواء على حدة، ولكن ليس أكثر مما نتوقه من معالجة بدوائين من مجموعتين مختلفتين. يحدث فرط بوتاسيوم الدم بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يتناولون الأليسكيريبن مع الفالسارتان.

X. حاصرات قناة الكالسيوم

يوصى باستعمال حاصرات قناة الكالسيوم في الحالات التي يمنع فيها استعمال أدوية الخط الأول أو تكون غير فعالة. وهي أدوية فعالة في معالجة ارتفاع الضغط عند المرضى المصابين بالحناق والسكري. يجب اجتناب الجرعات العالية من حاصرات الكالسيوم قصيرة الأمد لأنها تزيد من اختطار احتشاء عضلة القلب بسبب التوسع الوعائي المفرط ومنعكس تيبه القلب الواضح.

A. أصناف حاصرات قناة الكالسيوم

تقسم حاصرات قناة الكالسيوم إلى ثلاثة أصناف كيميائية، ويمتلك كل منها خصائص حرانكية دوائية مختلفة واستطبابات سريرية مختلفة (الشكل 11-19).

1. مركبات الدايفينيل الكيلامين *Diphenylalkylamines*: الفيراباميل هو الدواء المستعمل الوحيد من هذه المجموعة في أمريكا الشمالية. وهو الأقل انتقائية من باقي حاصرات قناة الكالسيوم ويمتلك تأثيرات هامة على كل من القلب والخلايا العضلية الملساء الوعائية. ويستعمل في معالجة الحناق وتسرع القلب فوق البطني وصداع الشقيقة.

2. البنزوثيازيبينات *Benzothiazines*: الديلتيازيم هو الدواء الوحيد المستعمل من هذه المجموعة في أمريكا الشمالية، ويؤثر (على نحو مشابه للفيراباميل) على الخلايا القلبية والعضلية الملساء الوعائية، ولكن تأثيراته السلبية على التقلص العضلي القلبي أقل وضوحاً بالمقارنة مع الفيراباميل. يمتلك الديلتيازيم تأثيرات جانبية مقبولة.



الشكل 11.19

أفعال حاصرات قناة الكالسيوم.

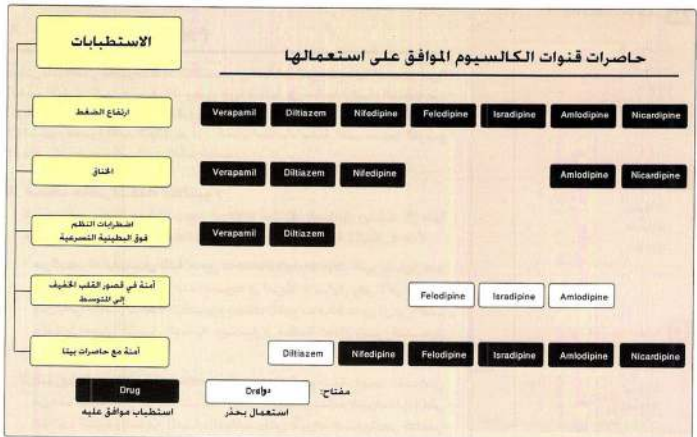
3. **الدايهيدروبيريدينات Dihydropyridine**: يشمل هذا الصنف من حاصرات قناة الكالسيوم النيفيديبين كجيل أول، وخمسة عوامل من الجيل الثاني لمعالجة الأمراض القلبية الوعائية وهي: Amlodipine و Felodipine و Isradipine و Nifedipine و Nisoldipine. وتختلف أدوية الجيل الثاني من حيث حرائكها الدوائية واستعمالاتها المعتمدة وتداخلاتها الدوائية. تمتلك جميع مركبات الدايهيدروبيريدين ألفة نحو قنوات الكالسيوم الوعائية أكبر من ألفتها نحو قنوات الكالسيوم القلبية، ولذلك فهي تفضل في معالجة ارتفاع الضغط، تتميز بعض الأدوية الأحدث مثل الأملوديبيين والنيكارديبين بقلّة تداخلها مع الأدوية القلبية الوعائية الأخرى كالديجوكسين والوارفارين التي غالباً ما تستعمل بالمشاركة مع حاصرات الكالسيوم.

B. الأفعال

يلعب تركيز الكالسيوم داخل الخلية دوراً هاماً في المحافظة على توتر العضلات الملساء وتقلص العضلة القلبية. يدخل الكالسيوم إلى الخلايا العضلية عبر قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولملاج، ويجرض ذلك إطلاق الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا مما يزيد أيضاً من مستويات الكالسيوم في الهيولى. إن معاكسات قناة الكالسيوم تحصر دخوله من خلال ارتباطها بقنوات الكالسيوم من النمط L في القلب والعضلات الملساء للأوعية المحيطية والناحية، ويسبب هذا ارتخاء في العضلات الملساء الوعائية فتتوسع الشريينات بشكل رئيسي.

C. الاستعمالات العلاجية

تمتلك حاصرات قناة الكالسيوم بشكل متواصل تأثيراً مدرراً للصوديوم، وبذلك فلا





إمساك

تحتاج عادة لإضافة مدر. تفيد هذه الأدوية في معالجة مرضى ارتفاع الضغط المصابين أيضاً بالخشاق، الربو، السكري و/أو أمراض وعائية محيطية (الشكل 19-12). يستجيب مرضى ارتفاع الضغط السود على نحو جيد على حاصرات قناة الكالسيوم.

D. الحرائك الدوائية

تمتلك غالبية هذه الأدوية أعماراً نصفية قصيرة (3-8 ساعات) بعد إعطاء الجرعة الفموية، ويجب إعطاء الدواء 3 مرات يومياً للمحافظة على ضبط جيد لارتفاع الضغط. المستحضرات ذات الإطلاق المبدئ متوفرة للاستعمال وتسمح بجرعات متباعدة. يملك الأملوديبين عمراً نصفياً طويلاً جداً ولا يحتاج لأن يعطى كمستحضر للإطلاق المديد.

E. التأثيرات الضائرة

يحدث الإمساك عند 10% من المرضى المعالجين بالفيراپاميل. أما الدوخة والصداع والشعور بالتعب وهي أعراض ناجمة عن نقص ضغط الدم فهي أكثر شيوعاً مع الدايبهيدروبيريدينات (الشكل 19-13). يجب تجنب الفيراپاميل عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني أو الحصار الأذيني البطيني وذلك نظراً لتأثيراته السلبية على التقصص العضلي القلبي وسرعة النقل داخل عضلة القلب.



دوار



صداع

XI. الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا (α) الأدرينية



تعب

البرازوسين والدوكسازوسين والنيرازوسين هي حاصرات تناقصية لمستقبلات α1 الأدرينية، وهي تنقص المقاومة الوعائية المحيطية وتخفف الضغط الدموي الشرياني بإرخائها للعضلات الملساء الشريانية والوريدية. تسبب هذه الأدوية تغيرات صفراء فقط في نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي والرشح الكبي، ولذلك لا يحدث تسرع قلب مديد، ولكن يحدث احتباس للماء والملح. وقد يحدث هبوط ضغط انتصابي عند بعض الأشخاص. يستعمل Prazosin في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف إلى المتوسط، ويعطى بالمشاركة مع البيروبرانولول أو مع مدر من أجل التأثير الإضافي. قد يكون إعطاء حاصر بيتا ضرورياً لإضعاف التأثير قصير الأمد لتسرع القلب الانعكاسي. إن تسرع القلب الانعكاسي والغشي المتعلق بالجرعة الأولى غالباً ما يكونان من التأثيرات الضائرة العامة (الضائفة) لهذه الأدوية. يزداد معدل حدوث قصور القلب الاحتقاني عند المرضى الذين يتناولون الدوكسازوسين لوحده بالمقارنة مع الذين يتناولون مدرأ شيازيديا لوحده، ويسبب التأثيرات الجانبية وحدوث التحمل وتوفر خافضات ضغط أكثر أماناً فمن النادر أن تستعمل حاصرات ألفا في معالجة ارتفاع الضغط. التامسولوزين هو حاصر α1 مع اصطفاية أكبر نحو العضلية البروستاتية ويستعمل في معالجة فرط تصنع البروستات.



هبوط الضغط

الشكل 19.13

بعض التأثيرات الضائرة لحاصرات قنوات الكالسيوم

XII. الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية

لايتولول وكارفيديلول هما دواءان يحصران كلاً من المستقبلات: α1 و β1 و β2. ومع أن الكارفيديلول خافض ضغط فعال فهو يستعمل بشكل رئيسي في علاج قصور القلب، وقد تبين أنه ينقص الوفيات المتعلقة بقصور القلب.

XIII. الأدوية الأدرينية ذات الفعل المركزي

A. Clonidine

الكلويندين هو مقلد α2 ينقص التدفق الأدريني المركزي. ويستعمل على نحو رئيسي

في معالجة ارتفاع الضغط الذي لا يستجيب على نحو كافٍ للمعالجة بدوائين أو أكثر. الكلونيدين لا ينقص جريان الدم الكلوي أو الرشح الكبيبي ولذلك فهو يفيد في معالجة ارتفاع الضغط المصحوب بمرض كلوي. يمتص الكلونيدين على نحو جيد بعد إعطائه عبر الفم ويطرَح عن طريق الكلية. ولكونه قد يسبب احتباس الماء والصدويوم فإنه يوصف عادةً بالمشاركة مع مدر. التأثيرات الضائرة خفيفة عموماً ولكن هذا الدواء قد يسبب تركباً وجفافاً في مخاطية الأنف. ويحدث ارتفاع الضغط الارتدادي بعد السحب المفاجئ للكلونيدين، ولذلك يجب سحبه تدريجياً إذا كان الطبيب يرغب بتبديله.

B. ألفا-ميثيل دوبا α -Methyldopa

ألفا ميثيل دوبا هو مقلد لـ 02 ويتحول مركزياً إلى ميثيل نورإيبتفرين لينقص من التدفق الأدريني من الجهاز العصبي المركزي. ويؤدي هذا إلى إنقاص المقاومة المحيطية الإجمالية وتناقص ضغط الدم. وهو لا ينقص نتاج القلب ولا ينقص جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية. ونظراً لأن جريان الدم الكلوي لا ينقص باستعمال ألفا ميثيل دوبا، فإنه يعد مفيداً بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط عند المسابرين بقصور كلوي. تشمل تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً الترنين والتعاس. كما تم استعمله عند الحوامل ذوات الضغط المرتفع.

XIV. الموسعات الوعائية Vasodilators

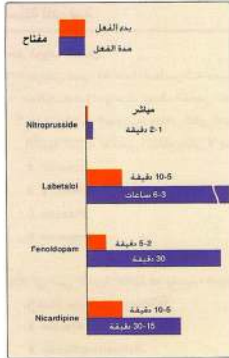
إن مرخيات العضلات الملساء ذات الفعل المباشر مثل Minoxidil و Hydralazine لم تكن تستعمل كأدوية رئيسية لمعالجة ارتفاع الضغط. تفعل موسعات الأوعية من خلال إرخائها للعضلات الملساء الوعائية حيث تنقص المقاومة وبالتالي ينقص ضغط الدم. تسبب هذه الأدوية تنبهاً انعكاسياً للقلب ينتج عنه منعكسات تنافسية من ازدياد قلووية القلب وسرعة القلب واستهلاك الأكسجين، وقد تعرض هذه الأفعال حدوث الخناق أو احتشاء عضلة القلب أو النقل القلبي عند الأشخاص المهيئين. تزيد موسعات الأوعية أيضاً تركيز رينين البلازما الأمر الذي يؤدي إلى احتباس الماء والصدويوم. يمكن منع هذه التأثيرات الجانبية غير المرغوبة من خلال إعطاء مدر أو حاصر بيتا مع الموسع الوعائي.

A. هيدرازين Hydralazine

يسبب هذا الدواء توسعاً وعائياً مباشراً، حيث يؤثر بشكل رئيسي على الشرايين والشريينات، وينتج عن ذلك تناقص المقاومة المحيطية الذي يؤدي بدوره إلى ازدياد متعكس سرعة القلب ونتاجه. ويستعمل الهيدرازين في معالجة ارتفاع الضغط معتدل الشدة. يوصف تقريباً في كل الأوقات مع حاصر بيتا مثل Propranolol (ليوازن تسرع القلب الإنكاسي) ومدر (لينقص من احتباس الصوديوم). تنقص هذه الأدوية الثلاثة معاً نتاج القلب وحجم البلازما والمقاومة الوعائية المحيطية. إن إعطاء الهيدرازين لوحده هو طريقة مقبولة لضبط ضغط الدم في حالات ارتفاع الضغط الصلبي. من التأثيرات الضائرة: صداع، تسرع قلب، غثيان، تعرق، اضطراب نظم، وتآهب للخناق. يمكن حدوث المتلازمة الشبيهة بالذئب الحمامي بالجرعة العالية، ولكنها قابلة للعكس بإيقاف الدواء.

B. مينوكسيديل Minoxidil

يوسع المينوكسيديل أوعية المقاومة (الشريينات) ولا يؤثر في أوعية الموسعة (الوريدات). ويعطى قموياً لمعالجة ارتفاع الضغط الشديد إلى الخبيث المعدن على الأدوية الأخرى. قد يكون تسرع القلب الانعكاسي واحتباس السوائل شديدين ويتطلبان مشاركة مدر



الشكل 14-19

زمن الوصول إلى ذروة التأثير ومدة التأثير لبعض الأدوية المستخدمة في ارتفاع الضغط الإسعافي.

أو حاصر بيتا، يسبب المينوكسيديل احتباساً خطيراً للماء والصوديوم مما يؤدي إلى حمل حجمي مفرط، ووذمة، وصور قلبي احتقاني. [لاحظ: تسبب المعالجة بالينوكسيديل أيضاً فرط الأشعاع Hypertrichosis (نمو شعر الجسم). يستعمل هذا الدواء الآن لمعالجة الصلع الذكري].

XV. ارتفاع الضغط الإسعافي Hypertensive Emergency

يعتبر ارتفاع الضغط الإسعافي أمراً نادراً ولكنه مهدد للحياة، حيث يكون ضغط الدم الانبساطي أكثر من 150 ملمز (مع ضغط دموي انقباضي أكثر من 210 ملمز) ما موجودات أخرى طبيعية، أو يكون الضغط الانبساطي 130 ملمز عند شخص لديه مضاعفات موجودة سابقاً مثل الاعتلال الدماغي أو النزف الدماغي أو فشل البطين الأيسر أو التضيق الأبهرى. وترعى المعالجة إلى إنقاص ضغط الدم بسرعة.

A. نيتروبروسايد الصوديوم Sodium Nitroprusside

يعطى النيتروبروسايد وريدياً ويسبب توسعاً وعائياً فوراً مع تسرع قلبي انعكاسي. وله القدرة على إنقاص ضغط الدم عند جميع المرضى بغض النظر عن سبب ارتفاع الضغط (الشكل 14-19). يمتلك هذا الدواء تأثيراً قليلاً خارج الجملة الوعائية، ويؤثر على العضلات اللمساء الشريانية والوريدية على نحو متعادل. [لاحظ: بسبب تأثيره على الأوردة أيضاً، فإنه يستطيع إنقاص الجمل القلبي]. يستقلب الدواء بسرعة (عمره النصفي دقائق) ويتطلب تسريباً مستمراً للمحافظة على فعله الضاغط للضغط. كما يمتلك قليلاً من التأثيرات الضائرة فيما عدا تلك الناجمة عن هبوط الضغط بالجرعة المفرطة. ينتج عن استقلاب النيتروبروسايد شوارد السيانيد، وقد يحدث التسمم بالسيانيد نادراً ويعالج بالتسريب الوريدي للثيوسلفات الصوديوم فيعطي ثيوسلفات الذي هو أقل سمية ويطرح من طريق الكلية. [لاحظ: النيتروبروسايد سام إذا أعطي فمويًا بسبب حلمته إلى سيانيد]. النيتروبروسايد حساس للضوء، ويجب حفظه بعيداً عن الضوء عندما يكون في محلول.

B. لابيتالول Labetalol

لابيتالول هو حاصر أدريتي ألفا وبيتا، يعطى على شكل بلعة وريدية أو تسريباً وريدياً في ارتفاع الضغط الإسعافي. لا يسبب اللابيتالول تسرعاً قلبياً انعكاسياً، وله نفس موانع استعمال حاصرات بيتا الثلاثائية، أما المحدد الرئيسي لاستعماله فهو عمره النصفي الطويل الذي يعمق معابرته السريعة (الشكل 14-19).

C. فينولدوبان Fenoldopam

هو مقلد لمستقبل D1 الدوباميني المحيطي، ويعطى تسريباً وريدياً. وخلافاً لخافضات الضغط الأخرى التي تعطى حقناً فهو يحافظ على الإرواء الكلوي أو يزيد في الوقت الذي يخفض فيه ضغط الدم. ويمكن استعماله بأمان في حالات ارتفاع الضغط الإسعافية وقد يكون مفيداً بشكل خاص عند مرضى القصور الكلوي. يمنع استعمال الدواء عند المصابين بالترق.

D. نيكارديبين Nicardipine

هو حاصر قناة الكالسيوم، يمكن إعطاؤه تسريباً وريدياً. الجرعة الأولى 5 ملغ/سا ويمكن زيادتها إلى 15 ملغ/سا كحد أقصى. السلبية الرئيسية له في معالجة ارتفاع الضغط الإسعافي هو عمره النصفي الطويل (حوالي 8 ساعات) مما يعيق معايرته السريعة.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

الجواب = A. السعال تأثير ضار لمنشط ACE. الـ losartan هو حاصر مستقبل الأينجوتنسين وله فائدة مشابهة لمنشط ACE ولكنه لا يسبب السعال. الأدوية الأخرى أيضاً لا تسبب هذا التأثير الجانبي.

1.19 مريض عمره 45 عاماً شُخص له حديثاً ارتفاع الضغط، وبدأت معالجته بدواء واحد بهدف إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية ومنع احتباس الصوديوم والماء، تطور لديه سعال مستمر. أي من الأدوية التالية له نفس المفاعع ولكن لا يسبب السعال؟

- .Losartan A
- .Nifedipine B
- .Prazosin C
- .Propranolol D

الجواب = D. يسبب البرازوسين هبوط ضغط الدم بالجرعة الأولى لأنه يحصر مستقبلات α_1 الأدرينية ويتم التقليل من هذا التأثير بالمدة بحداد ضئيل من الدواء وتقسيم الجرعة لا تملك الأدوية الأخرى هذا التأثير الضار.

1.19 أي من الأدوية التالية قد يسبب هبوطاً سريعاً في ضغط الدم وإغماءً عند البدء بإعطائه؟

- .Atenolol A
- .Hydrochlorothiazide B
- .Nifedipine C
- .Prazosin D
- .Verapamil E

الجواب = A. يحدث ازدياد في التفاعلية العصبية الودية بالإيقاف المفاجئ للكلونيدين بعد الإغماء الطول وقد يحدث ارتفاع ضغط غير مسيطر عليه يجب أن يفطم المرض ببطء عن الكلونيدين بينما يتم البدء بتخفيضات الضغط الأخرى. الأدوية الأخرى لا تسبب الميزة هذه الظاهرة.

3.19 أي من الأدوية الخافضة للضغط يؤهب لثوية ارتفاع الضغط نتيجة الإيقاف المفاجئ له؟

- .Clonidine A
- .Diltiazem B
- .Enalapril C
- .Losartan D
- .Hydrochlorothiazide E

الجواب = D. حاصرات بيتا كالملينورينول تؤثر على الأداء الجنسي وتغصص من قسطن التصرين لا تسبب الأدوية الأخرى هذه التأثيرات الجانبية.

4.19 مريض عمره 48 عاماً عولج بنجاح بمعدل ثيازيدي لمدة خمس سنوات. ازداد ضغط الدم لديه خلال الأشهر الثلاثة الماضية، فأعطي معالجة دوائية إضافية، اشتكى من عدة حالات من عدم القدرة على التنعوط، وكذلك لم يعد يستطيع إتمام ثلاث مباريات من التنس. ما هو خافض الضغط الثاني الذي تمت إضافته؟

- .Captopril A
- .Losartan B
- .Minoxidil C
- .Metoprolol D
- .Nifedipine E

20

الأدوية المؤثرة في الدم Drugs Affecting the Blood

1. نظرة عامة



يتناول هذا الفصل الأدوية المقيدة في معالجة ثلاثة من الاضطرابات الوظيفية الدموية الهامة: الخثار، والنزف، وفقر الدم. الخثار هو تشكل غير مرغوب للجلطة ضمن الوعاء الدموي، وهو شذوذ الإرقاء الأكثر شيوعاً. تتضمن الاضطرابات الخثرية احتشاء العضلة القلبية الحاد، الخثار الوريدي العميق، والصمة الرئوية، والسكتة الإقفارية الحادة. وتعالج هذه الاضطرابات بأدوية مثل مضادات التخثر وحالات الفايبرين. أما الاضطرابات النزفية التي يفشل فيها الإرقاء فهي أقل شيوعاً من الأدوية الخثرية الصمية. تشمل هذه الاضطرابات: الناعور الذي يعالج ينقل العامل الثامن المحضر بتقنية تأشب DNA، وعوز الفيتامين K الذي يعالج بمستحضرات غذائية منه. إن فاقات الدم الناتجة عن أعواز غذائية، مثل فقر الدم بعوز الحديد الشائع، يمكن أن تعالج إما بمستحضرات غذائية أو دوائية. أما الأشخاص المصابون بفقر الدم وراثي السبب، كالداء المنجلي، فيمكن أن يستفيدوا من علاجات إضافية. انظر الشكل 1-20 الذي يلخص الأدوية المؤثرة في الدم.

II. الخثار والصمة Thrombus Vs. Embolus

أولاً، ثمة بعض التعاريف لتوضيح المناقشة حول الجلطات الدموية غير المرغوبة: تسمى الجلطة التي تلتصق بجدار الوعاء الخثرة، أما الجلطة التي تطفو في الدم داخل الوعاء فتسمى الصمة. لذلك عندما تفصل الخثرة فإنها تصبح صمة، وكلاهما خطير لأنها قد يسببان انسداداً في الأوعية الدموية ويحرمان الأنسجة من الأوكسجين والعناصر الغذائية. يحدث الخثار الشرياني غالباً في الأوعية متوسطة الحجم التي تكون مؤهبة للخثار بسبب وجود آفات سطحية في الخلايا البطانية ناجمة عن التصلب العصيدي. يتكون الخثار الشرياني عادة من جلطة غنية بالصفائح، بينما يحدث الخثار الوريدي نتيجة الركود الوريدي الدموية أو التضييق غير الملائم لشلال التخثر. الناتج غالباً عن خلل آليات الإرقاء الدفاعية الطبيعية. في الخثار الوريدي النموذجي تتكون جلطة غنية بالفايبرين مع كمية من الصفائح أقل بالمقارنة مع الجلطات الشريانية.

III. الاستجابة الصفيفية للإصابة الوعائية

إن المرض الفيزيائي للجلطة الوعائية، كالوخز أو الجرح، يبدأ سلسلة معقدة من التفاعلات بين الصفائح والخلايا البطانية وشلال التخثر، ينتج عنها تشكل سدادة Plug (جلطة) صفيفية-فايبرينية في مكان الوخز. إن تشكل الخثرة غير المرغوب بها

الشكل 1.20

يلخص الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الدموية.

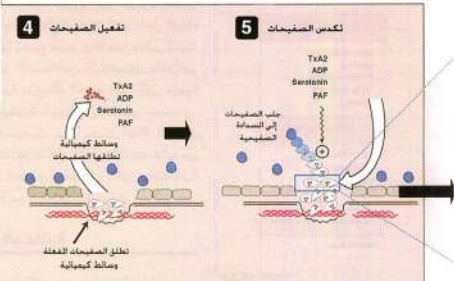
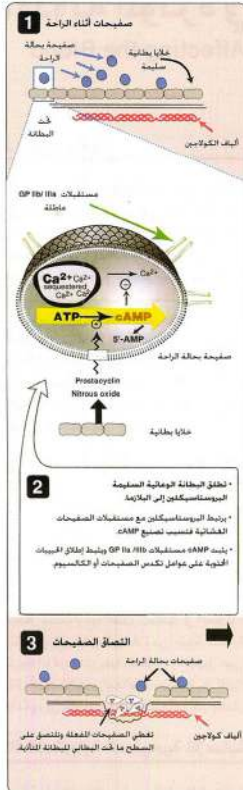
يمر بالعديد من الخطوات نفسها التي تتشكل بها الجلطة الطبيعية، ما عدا أن المنبسط هو حالة مرضية داخل الجملة الوعائية وليس رضاً فيزيائياً خارجياً.

A. الصفائح في حالة الراحة Resting Platelets

تعمل الصفائح كحرس ومراقب لسلامة البطانة الوعائية. في غياب الإصابة تدور الصفائح بحرية، لأن توازن الإشارات الكيميائية يشير إلى أن الجملة الوعائية غير متأذية (الشكل 20-2).

1. **الوسائط الكيميائية التي تتركب في الخلايا البطانية:** تقوم الخلايا البطانية السليمة بتركيب الوسائط الكيميائية مثل البروستاسايكلين وأكسيد النايثريك (NO) والتي تعمل هذه الوسائط كمثبطات لتكدس الصفائح. يعمل البروستاسايكلين (بروستاغلاندين 1) من خلال ارتباطه بمستقبلات على غشاء الصفائح ذات صلة بتركيب الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP: الشكل 20-2) وهو مرسل داخل خلوي. يتراق ارتفاع مستويات cAMP داخل الخلوي مع تناقص شوارد الكالسيوم داخل الخلوي، مما يؤدي إلى تثبيط تفعيل الصفائح وما يتلوه من تحرير للعوامل المكثسة للصفائح (لاحظ أن الـ dايبيريدامول يثبط إنزيم فوسفو داي إسترراز الذي يعطل cAMP فيطيل العمر الفعال لـ cAMP). إن الخلايا البطانية المتأذية تتركب كمية أقل من البروستاسايكلين فيحدث نقص مَوْضَع في مستويات البروستاسايكلين. كما ينقص ارتباط البروستاسايكلين بالمستقبلات الصفيفية، فتتدنى مستويات cAMP داخل الخلية مما يؤدي إلى تكدس الصفائح.

2. **أدوار الثرومبين، والثرومبوكتسان، والكولاجين:** يحتوي غشاء الصفيفة أيضاً على مستقبلات للارتباط مع الثرومبين والثرومبوكتسان والكولاجين المكشوف. يكون مستوى الثرومبين والثرومبوكتسان في الدوران داخل الأوعية الطبيعية السائلة منخفضاً، وتغطي البطانة السائلة الكولاجين فيبقى في الطبقات تحت البطانة. تبقى المستقبلات الصفيفية استجابة لذلك غير مشغولة وعاطلة، وبالتالي لا يبدأ التفعيل والتكدس الصفيفي. ولكن عندما تُشغَل المستقبلات فإن كلا من هذه الأنماط من المستقبلات يطلق سلسلة تفاعلات تؤدي إلى تحرير الصفائح



الشكل 20.20

تشكل السادة الإرقائية. PAF= العامل المفعّل للصفائح AA= حمض الأركيدونيك TXA2= ثرومبوكتسان

لحبيبات داخل خلوية إلى الدوران، وهذا بدوره ينبه تكديس الصفائح.

B. التصاق الصفائح Platelet Adhesion

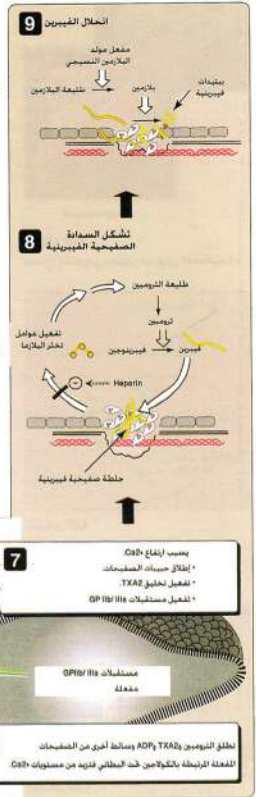
عندما تصاب البطانة تلتصق بها الصفائح وتغطي ظاهرياً الكولاجين تحت البطانة المكشوف (الشكل 2-20)، وهذا يطلق سلسلة معقدة من التفاعلات الكيميائية ينتج عنها تفعيل الصفائح.

C. تفعيل الصفائح

إن المستقبلات الموجودة على سطح الصفائح الآخذة بالالتصاق تتفعل بواسطة كولاجين النسيج الضام المستطين، وهذا يسبب تبدلات مورفولوجية في الصفائح (الشكل 3-20)، ويجعلها تحرر حبيبات تحتوي وسائط كيميائية مثل أدنوزين ثنائي الفوسفات (ADP)، ثروميوكسان A2، سيروتونين، العامل المُفعل للصفائح (PAF)، والثرومبين (الشكل 2-20). ترتبط هذه الجزيئات (المحملة بالإشارة) بمستقبلات في الغشاء الخارجي للصفائح غير المفعلة التي تمر بالقرب منها. تعمل هذه المستقبلات كحساسات Sensors تتفعل بإشارات مرسلة من الصفائح المتصلة. فتصبح الصفائح الهاجعة سابقاً مفعلة وتبدأ بالتكديس - وهذه أفعال يتوسطها عدد من أنظمة الرسائل التي ينتج عنها في النهاية ارتفاع مستويات الكالسيوم وتناقص تركيز cAMP ضمن الصفائح.

D. تكديس الصفائح Platelet Aggregation

تتجم زيادة شوارد الكالسيوم في الهيولى الخلوية المرافقة للتفعيل عن تحرير المخزون المحتجز ضمن الصفائح (الشكل 2-20). يؤدي هذا إلى 1) تحرير الحبيبات الصفحية الحاوية على وسائط مثل ADP والسيروتونين اللذين يفعلان الصفائح الأخرى؛ 2) تفعيل تصنيع الثروميوكسان A2؛ و 3) تفعيل مستقبلات (Gp IIb/IIIa) التي ترتبط مع الفايبرينوجين (مطلبة الفايبرين) وتنظم التداخل الصفحي-الصفحي وتشكيل الخثار (الشكل 2-20). الفايبرينوجين هو بروتين سكري ذواب بالبالزما،



الشكل 2.20 (بتتبع)
تشكل السداة الإرقائية (تابع الصفحة المقابلة)

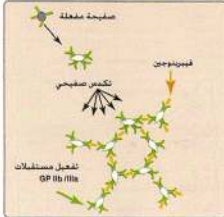
الصفائح أثناء الرعدة



الصفائح المفعلة

الشكل 3.20

مسح إلكتروني تصوير مجهري للصفائح



الشكل 4.20

تفعيل وتكدس الصفائح. GP، بروتين سكري



الشكل 5.20

ينشط الأسبرين سيكلوأوكسيجيناز (COX-1) الصفحي بشكل غير عكوس.

يرتبط بمستقبلات (Gp IIb/IIIa) موجودة على صفيحتين منفصلتين في آن معاً مؤدياً إلى ارتباط متصالب للصفائح وتكدسها ثم إلى تسارع تكدس الصفائح لأن كل صفيحة مفعلة تستطيع ضم صفيحات أخرى (الشكل 4-20).

E. تشكل جلطة (clot) Formation of a clot

يؤدي التنبه الموضعي لشلال التخثر، بالعوامل النسيجية المتحررة من التمسج المصاب وبالموانع التي على سطح الصفائح، إلى تشكل الثرومبين (العامل IIa). الثرومبين هو بروتياز السيرين (Serine-protease)، بدوره يحفز على حلمهة الفايبرينوجين إلى فايبرين الذي يدخل في تكون الجلطة. ويحدث ارتباط متصالب لخيوط الفايبرين في تثبيت الجلطة، ويشكل سداة فايبرينية-صفيحية إرفاقية (الشكل 2-20).

F. انحلال الفايبرين Fibrinolysis

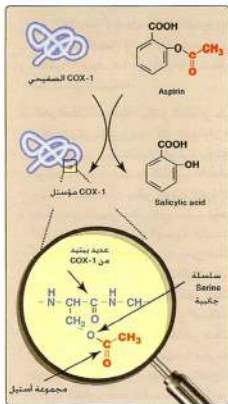
يتعمل مسهل حل الفايبرين موضعياً أثناء تشكل السداة. يتحول البلازمينوجين (ملمعة البلازمين) إلى بلازمين (فيبرينولازين) بوساطة مفعلات البلازمينوجين النسيجية (الشكل 2-20). البلازمين يحد من نمو الجلطة ويذيب شبكة الفايبرين عندما يشفى الجرح. يتوافر حالياً عدد من الإنزيمات الحالة للفايبرين لمعالجة احتشاءات العضلة القلبية والصمة الرئوية والسكتة الإقفارية.

IV. مثبطات تكدس الصفائح

إن مثبطات تكدس الصفائح تقلل تشكل الإشارات الكيميائية أو أفعالها التي تعزز تكدس الصفائح. إن الخطوة الأخيرة من هذه الاستجابة تجاه الرض الوعائي تعتمد على عائلة من مستقبلات البروتين السكري GP الغشائية التي-بعد تفعيلها-يمكنها الارتباط مع بروتينات الالتصاق مثل الفايبرينوجين، عامل فون فيلبراند، والفايبرونكتين. وإن الأكثر أهمية من بينها هو مستقبل GP IIb/IIIa الذي ينظم التفاعل بين الصفائح وتشكل الخثار. ولذلك فإن العوامل المفعلة للصفائح مثل الثرومبوكسان A2، ADP، والثرومبين، والسيروتونين والكولاجين جميعها تميز التبدل الشكلي الضروري من أجل ارتباط مستقبل بالجلتان، وخاصة الفايبرينوجين. في الوقت نفسه، يرتبط الفايبرينوجين بمستقبلات GP IIb/IIIa في صفيحتين مختلفتين مما يؤدي إلى ارتباط صفحي تصالبي وتكدس صفحي (الشكل 4-20). إن مثبطات تكدس الصفائح المذكورة لاحقاً تثبط إنزيم سايكلوأوكسيجيناز 1 (COX-1) أو تحصر مستقبلات GP IIb/IIIa وADP، ويؤثر على الإشارات التي تميز تكدس الصفائح. وبما أن هذه العوامل تمثلك آليات عمل مختلفة فقد تحدث تأثيرات متضافرة وإضافية عندما تتم مشاركة أدوية من عدة أصناف. وهذه العوامل تقيد في الوقاية والمعالجة للأمراض القلبية الوعائية السادة، وفي المحافظة على الطعوم الوعائية وبقاء الشريان مفتوحاً، وكعلاج مساعد مع مثبطات الثرومبين أو المعالجة الحالة للخثرة في احتشاء العضلة القلبية.

A. الأسبرين Aspirin

إن تنبيه الصفائح بالثرومبين والكولاجين وADP ينتج عنه تفعيل فسفوليپاز الغشاء الصفحي الذي يحرر حمض الأراكيدونيك من الغشاء الفسفوليبيدي. يتحول حمض الأراكيدونيك أولاً إلى بروستاغلاندين H2 بتوسط سايكلوأوكسيجيناز 1 (COX-1) (الشكل 5-20): ينتقل PGH2 لاحقاً إلى ثرومبوكسان A2 الذي يتحرر في البلازما.



الشكل 6.20

أسستلة COX-1 بالأسبرين
COX-1 سيكلوأكسجيناز

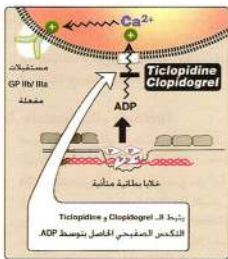
إن الثرومبوكسان A2 الذي يتم إنتاجه من قبل الصفائح المتكدسة يميز عملية التكتل الضرورية للتشكل السريع للسدادة الإرقائية. يثبط الأسبرين تركيب الثرومبوكسان A2 من حمض الأراكيدونيك من خلال أسستلة غير عكوسية للسبرين Serine ينتج عنها حصار وصول الأراكيدونات إلى الموقع الفعال وبالتالي تثبيط COX-1 (الشكل 6.20). وذلك بزيح توازن الوسائط الكيميائية لصالح تأثيرات البروستاساكيلين المضادة لتكدس الصفائح. يحدث هذا التأثير المثبط بسرعة في الدوران الباهي. إن تثبيط ثرومبوكسان-A2 سينتاز والمحرض بالأسبرين والتثبيط التالي لتكدس الصفائح يدوم طيلة حياة الصفيحة عديمة النواة - حوالي سبعة إلى عشرة أيام. يستخدم الأسبرين حالياً للوقاية من نقص التروية الدماغية العابر، ولإنقاص حدوث احتشاءات القلب المتكررة، وإنقاص الوفيات عند المرضى ما قبل وما بعد احتشاء العضلة القلبية. الجرعة الموصى بها من الأسبرين هي بين 81 إلى 325 ملغ، وتحدد الجرعة بناء على التأثيرات الجانبية. يتناول زمن النزف أثناء المعالجة بالأسبرين مسببا مضاعفات تشمل ازدياد وقوع المسكنة الدماغية النزفية إضافة إلى النزف الهضمي، وخاصة بالجرعات العالية. يستعمل الأسبرين غالباً بالمشاركة مع أدوية أخرى تمتلك خصائص مضادة لتجلط - مثل Heparin أو Clopidogrel. إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مثل ibuprofen تثبط COX-1 من خلال تنافسها العابر على الموقع التحفيزي. إذا أخذ الإيبوروفين بالتزامن مع الأسبرين، أو قبل ساعتين منه، فيمكنه أن يمنع الأسبرين من الوصول إلى ثمانية السبرين، وبذلك يعاكس فعل الأسبرين المثبط للصفائح. ولذلك يجب أن يؤخذ الأسبرين قبل الإيبوروفين 90 دقيقة أو على الأقل بعد 8 ساعات من تناوله. وعلى الرغم من أن celecoxib (وهو مثبط COX-2 انتقائي-راجع الفصل 39) لا يتداخل مع فعالية الأسبرين المضادة للتكدس الصفحي، إلا أن هناك بعض الدلائل على إمكانية مساهمة هذه الأدوية في الحوادث القلبية العوائية وذلك بإزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح الثرومبوكسان A2.

B تيكلويدين Ticlopidine وكلويدوغريل Clopidogrel

هما مركبان من Thienopyridines ومتشابهان جداً، ويحصران أيضاً تكديس الصفائح ولكن بألية مختلفة عن الأسبرين.

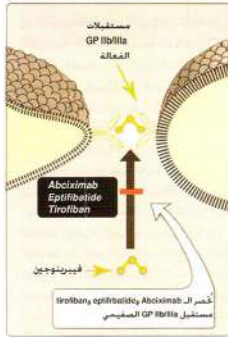
1. **آلية الفعل:** يثبط هذان الدواءان ارتباط ADP بمستقبلاتها على الصفائح وبالتالي يثبطان تفعيل مستقبلات GP IIb/ IIIa الضرورية لارتباط الصفائح بالفايبرينوجين وارتباطها فيما بينها (الشكل 7.20).

2. **الاستعمال العلاجي:** بالرغم من أن الدواءين متشابهان في البنية وآلية العمل إلا أنهما يختلفان في الاستعمالات العلاجية. لقد سمح باستخدام التيكلويدين في الوقاية من نوب نقص التروية العابرة والسكتات عند من لديهم سابق حوادث دماغية خثرية. ويستعمل أيضاً كعلاج مساعد مع الأسبرين بعد وضع زرع سنت إكليلي بهدف تقليل حدوث الخثار في السنت. ولكن بسبب الارتكاسات الدموية، بما فيها نقص العدلات وغياب المحييات وفرقرية نقص الصفائح الخثرية (TTP) وفقر الدم اللامنع، فإنه يحتفظ بها للمرضى الذين لا يتحملون العلاجات الأخرى. أما الكلويدوغريل فقد تمت الموافقة على استعماله في الوقاية من حوادث التصلب العصيدي التالية لاحتشاء قلب حديث، والسكتة، والداء الشرياني المحيطي، وكذلك للوقاية من الصووات الخثرية في المتلازمة الإكليلية الحادة (الخناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية بغياب موجة O). أيضاً، يستعمل الكلويدوغريل للوقاية من الحوادث الخثرية المرافقة للتدخلات الإكليلية



الشكل 7.20

آلية فعل Ticlopidine و Clopidogrel.
GP = بروتين سكري



الشكل 8.20

ألية فعل محصرات البروتين السكري GPIIb/IIIa

عبر الجلد مع أو بدون سمّات إكليلي، وبالمقارنة مع التيكلويدين فإن الكلويدوغريل هو الدواء المفضل في حوادث نقص التروية القلبية، لأن هناك معطيات أكثر تدعم استعماله فيها، كما أن تأثيراته الضائرة إجمالاً أفضل، على الرغم من أن TTP قد تحدث مع استعماله.

3. **الحراشك الدوائية:** يؤثّر الطعام على امتصاص التيكلويدين ولكنه لا يؤثر مع الكلويدوغريل، يرتبط كلا الدواءين بعد إعطائهما فورياً مع بروتينات البلازما بشكل كبير، ويستقلبان كبدياً بجملّة السايكروم P450 إلى مستقبلات فعالة ثم تحدد بعد. يحدث التأثير الأعظمي في 3-5 أيام؛ وبعد إيقاف المعالجة تحتاج جملّة الصفائح بعض الوقت لتعود إلى طبيعتها. يطرح الدواءان ومستقلباتهما بالطريقتين البولي والبرازي. يجب توخي الحذر عند استعمال التيكلويدين نظراً للارتكاسات الضائرة الدموية الشديدة المرافقة لاستعماله. يطيل كلا الدواءان النزف، ولا يوجد درياق لذلك، من التأثيرات الخطيرة للتيكلويدين نقص العدلات، فرقرية نقص الصفائح الخثرية، فقر الدم اللامضغ، ولذلك تجب مراقبة الدم بشكل متكرر وخاصة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من المعالجة. يسبب الكلويدوغريل تفاعلات ضائرة أقل، ونقص العدلات فيه أقل، لقد بينت التقارير حدوث فرقرية نقص الصفائح الخثرية كتأثير ضائر لكلا الدوائين. وبما أن بإمكان الدواءين تثبيط سايتوكروم P450 فهما قد يتداخلان مع استعمال أدوية مثل فينيوتين، تولوناميد، وارهارين، وطفوستاتين، وتاموكسيفين إذا أخذوا في نفس الوقت. وقد ذكرت التقارير حدوث انسمام بالفينيتوين عند أخذه مع التيكلويدين.

Abciximab. C

أدى إدراك الدور الرئيسي لمستقبل GPIIb/IIIa الصفحي في تقيبه تكسد الصفائح إلى توجيه المحاولات إلى حصار هذا المستقبل في الصفائح المغلقة. وأدى ذلك إلى تطوير ضد وحيد النسيلة خيمري Chimeric هو Abciximab الذي يتألف من المناطق الثابتة من الغلوبولين المناعي البشري متصلة بالشدفة (Fab) ضد وحيد النسيلة من القوارض موجبة ضد مركب GPIIb/IIIa، يارتباطه مع GPIIb/IIIa، يحصر ضد ارتباط الفايبرينوجين وعامل فون فيلبراند؛ وبالتالي لا يحدث تكسد صفحي (الشكل 8-20).

يعطى Abciximab وريدياً مع الهيبارين أو الأسبرين كمساعد أثناء التدخل الإكليلي عبر الجلد من أجل الوقاية من المضاعفات القلبية الإقفارية. بعد إيقاف التسريب يدوم التأثير المضاد للصفائح 24 إلى 48 ساعة بينما تعود الصفائح إلى وظيفتها الطبيعية تدريجياً. يتضمن التأثير الضائر الرئيسي Abciximab احتمال النزف وخاصة إذا استعمل الدواء مع الميعات أو كان لدى المريض حالة نزفية سريرية. باهظ الثمن الأمر الذي يحدد من استعماله في بعض الحالات.

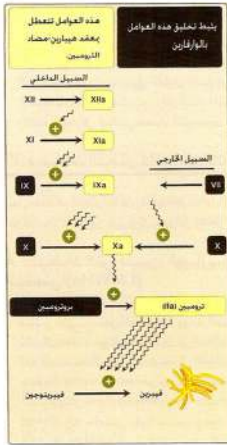
Tirofiban و Eptifibatid. D

هنا مضادان للصفائح يؤثران على نحو شبيه بـ Abciximab، أي، يحصران المستقبل GPIIb/IIIa (الشكل 8-20). Eptifibatid هو ببتيد حلقي يرتبط مع GPIIb/IIIa في الموقع الذي يتداخل مع متواليّة الأحماض أرجينين-غلايسين-أسبارتيك في الفايبرينوجين. أما Tirofiban فليس ببتيدياً، ولكنه يحصر نفس الموقع الذي يحصره Eptifibatid. وكما يفعل Abciximab فإن بإمكان هذين المركبين إقناع وقوع المضاعفات الخثرية المرفقة للمتلازمات الإكليلية الحادة. عند إيقاف التسريب الوريدي تتم تصفية هذين العاملين من البلازما بسرعة، ولكن التأثير قد يدوم حتى 4 ساعات. [توجد فقط مستحضرات للتسريب الوريدي، أما المستحضرات الفموية من محصرات GPIIb/IIIa فهي ذات سمية شديدة]. يطرح Eptifibatid ومستقلباته عبر الكلية، ويطرح Tirofiban دون تبدل عبر الكلية أيضاً. النزف هو التأثير الضائر



الشكل 9.20

تأثيرات معاكسات مستقبل GPIIb/IIIa على وقوع الموت أو احتشاء عضل القلب غير المميت التالي للتوسيع الناجي عبر الجلد. إن هذه للعطيات من عدة دراسات. لذلك فإن وقوع للمضاعفات معالجة معيارية كالهيبارين ليس نفسه لكل دواء.



الشكل 10.20

تشكل جلطة الفايبرين

الرئيسي لكلا الدوائين. يلخص الشكل 9-20 تأثيرات معاكسات مستقبل GP IIb/IIIa على الوضيات واحتشاء العضلة القلبية.

E. دايبيريدامول Dipyridamole

موسع وعائي ناجي يستخدم وقائياً لمعالجة الخناق. يعطى عادة بالمشاركة مع الأسبرين أو الوارفارين، وهو غير فعال عندما يعطى بمفرده. يزيد مستويات cAMP داخل الخلية من خلال تثبيط cyclic nucleotide phosphodiesterase مؤدياً إلى نقصان تركيب الثرومبوكسان A2. كما قد يقوي تأثير البروستاسايكلين في معاكسة التصاق الصفائح ولذلك ينقص التصاق الصفائح على السطوح المولدة للخثار (الشكل 20-2). تقترح المعطيات الضئيلة المتوافرة أن الدايبيريدامول يساهم فقط بشكل هامشي في العمل المضاد للخثار للأسبرين. ولكن إذا أعطي الدايبيريدامول بالمشاركة مع الوارفارين فإنه يبدي فعالية في تثبيط انطلاق الصمات من الصمامات القلبية البديلة.

V. تخثر الدم Blood Coagulation

إن عملية التخثر التي تولّد الثرومبين تتألف من سبيلين متداخلين -السيبل الداخلي والسيبل الخارجي. ربما يكون السيبل الخارجي أكثر أهمية في الجسم الحي، ويُبتدأ بتفعيل عامل التجلط السابع VII بواسطة العامل النسيجي: الثرومبوسلاستين (وهو بروتين شعبي تفرزه الخلايا البطانية المفعلة، والكريات البيضاء المفعلة، وطلائع الفايبرين تحت البطانية، والغلايا العظمية للمساء تحت البطانية في موضع الأذية الوعائية). يحرض إطلاق السيبل الداخلي من خلال تفعيل عامل التجلط الثاني عشر XII بعد تماسه في المختبر مع الزجاج أو السطوح المشحونة بشدة. أما في الجسم الحي فقد يبتدئ هذا السيبل بتماس العامل XII مع السطوح الخلية المشحونة الحاوية على الفوسفوليبيدات.

A. تشكل الفايبرين

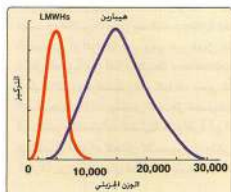
يتضمن كل من السبيلين شلالاً من التفاعلات الإنزيمية تحول مختلف العوامل البلازمية (طلائع إنزيمية) بشكل متتالي إلى أشكالها الفعالة (الإنزيمية). وفي النهاية يتشكل العامل العاشر الفعال (Xa) الذي يحول البروثرومبين (العامل II) إلى ثرومبين (العامل IIa، الشكل 10-20). يلعب الثرومبين دوراً رئيسياً في التخثر إذ أنه المسؤول عن توليد الفايبرين الذي هو بروتين سكري يشكل هيكلًا شبكيًا من الخثرة الدموية. إذا لم يتشكل الثرومبين، أو تمت إعاقة وظيفته (مثلاً، بواسطة مضاد الثرومبين III) فإن التخثر سوف يُثبط. إن كل خطوة في عملية التفعيل هي حازية؛ مثلاً، يمكن لوحد واحد من العامل العاشر المفعّل (Xa) أن تولد 40 وحدة من الثرومبين، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من الفايبرين في موضع الأذية.

B. دور السطوح الخلية

إن كل تفاعل في شلال التخثر يحدث عند سطح خلية مفعلة حيث يكون قد تم تشكيل معقد بروتين-بروتين ذي أساس فوسفوليبيدي. ويتألف هذا المعقد من السطوح الغشائية التي يقدمها: فوسفوليبيد (وبشكل أساسي فوسفاتيديل سيرين) لصفائح مفعلة أو خلايا بطانية مفعلة، وإنزيم (عامل تخثر مفعّل)، وركيزة (طليعة إنزيمية لعامل التخثر التالي)، بالإضافة إلى عامل مساعد. إن شوارد Ca^{2+} أساسية في هذه العملية، حيث تقوم بتشكيل جسور بين الفوسفوليبيدات الشاردية وتمالات حمض غاما-كاربوكسي غلوتاميك من عوامل التخثر. (لاحظ: تستعمل خالطات الكالسيوم، كحمض إيثيلين داي أميد رباعي الأستيك، أو السترات، لإزالة Ca^{2+} من أجل منع التخثر في الأنابيب المخبرية.)

C. مثبطات التخثر

من الضروري أن يتم حصر التخثر محلياً في موضع الأذية الوعائية. هناك العديد من المثبطات داخلية المنشأ لعمول التخثر، تتضمن البروتين C والبروتين S ومضاد الثرومبين III ومثبط سبيل العامل النسيجي. إن آلية عمل العديد من مضادات التخثر (المدمعات)، كالهيبارين والمركبات المتعلقة به، تتضمن تعجيلاً للمثبطات داخلية المنشأ (وبشكل أساسي مضاد الثرومبين III).



الشكل 11.20

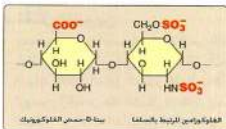
التوزع النمذجي للوزن الجزيئي للهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs).

VI. مضادات التخثر Anticoagulants

تعمل مضادات التخثر إما على تثبيط فعل عوامل التخثر (مثبطات الثرومبين، كالهيبارين والمركبات المتعلقة به) أو التأثير على تركيب عوامل التخثر (معاكسات الفيتامين K، مثل الوارفارين).

A. مثبطات الثرومبين: الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs)

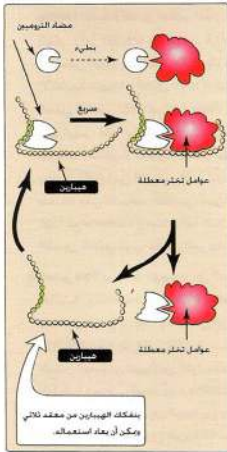
الهيبارين هو مضاد تخثر سريع الفعل، قابل للحقن، يستعمل غالباً على نحو حاد ليؤثر على تشكيل الخثرات. يوجد الهيبارين في الطبيعة على شكل جزيئة كبيرة تشكل معقداً مع الهستامين في الخلايا البدينة ويكون دوره الفيزيولوجي مجهولاً. لقد تم استخلاصها للاستعمال التجاري من أمعاء الخنزير. الهيبارين غير المجزأ Unfractionated Heparin هو مزيج من سلسلة مستقيمة وجزيئات شاردية من غليكوز أمينوغليكان Glycosaminogucans ذات أوزان جزيئية متفاوتة بشكل واسع (الشكل 11-20). إنه حامضي بقوة بسبب وجود السلفات ومجموعات حمض الكربوكسيليك (الشكل 12-20). [لاحظ أن مصطلح الهيبارين في هذه المناقشة يشير إلى الشكل غير المجزأ من الدواء]. إن إدراك أن بإمكان الهيبارين ذا الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs) يمكن أن يعمل أيضاً كمضاد للتخثر أدى إلى عزل إينوكسابارين Enoxaparin، وهو الهيبارين (6000 LMWH) الأول في الولايات المتحدة. إن الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض هي مركبات متفابرة (لها ثلث حجم الهيبارين غير المجزأ)، ويتم إنتاجها بإزالة لمرة Depolymerization الهيبارين غير المجزأ بشكل كيميائي أو إنزيمي. ولأن LMWHs خالية من بعض المسائئ المتعلقة بالبوليمير فقد حلت محل الهيبارين في الاستعمال السريري في العديد من الظروف. يستعمل الهيبارين في الوقاية من الخثار الوريدي ومعالجة مجموعة من الأمراض الخثارية كالصمة الرئوية واحتشاء العضلة القلبية الحاد.



الشكل 12.20

المكون ثنائي السكاريد من الهيبارين يبدى شحنات سلبية ناجمة عن مجموعات الكاربوكسيل والسلفات.

1. آلية الفعل: يعمل الهيبارين عند عدد من الأهداف الجزيئية، ولكن تأثيره المضاد للتخثر يكون غالباً لارتباطه مع مضاد الثرومبين III Antithrombin، الذي يسبب تعطيلاً سريعاً لعوامل التخثر (الشكل 13-20). مضاد الثرومبين III (هو ألفا غلوبولين) وهو يتحد إنزيمات بروتياز السيرين، بما فيها العديد من عوامل التخثر، وأهمها الثرومبين (العامل IIa) والعامل العاشر المفعّل (Xa) (الشكل 10-20). في غياب الهيبارين، يتداخل مضاد الثرومبين ببطء كبير مع الثرومبين والعامل العاشر المفعّل. ترتبط جزيئات الهيبارين بمضاد الثرومبين III مسبباً تغيراً شكلياً فيه يضاعف سرعة عملة ألفا مرة. يفيد الهيبارين أيضاً كضاد لحفازي من أجل التداخل مع مضاد الثرومبين III وعوامل التخثر المفعلة، كما يعمل كحفاز حقيقي يسمح لمضاد الثرومبين III بالارتباط بشكل سريع مع الثرومبين والعامل العاشر المفعّل الجائليين في الدوران وتثبيطهما (الشكل 14-20). وخلافاً لذلك، فإن LMWHs تشكل معقداً مع مضاد الثرومبين III وتعطل العامل العاشر المفعّل - بما فيه المتوضع على سطوح الصفيحات - ولكنها لا ترتبط بشدة مع الثرومبين (IIa). إن LMWHs أقل قدرة من الهيبارين على تفعيل الصفيحات الخاملة. [لاحظ: إن متواليحة فريدة خماسية السكاريد محتواة في الهيبارين و LMWHs هي التي تسمح بارتباطها بمضاد الثرومبين III (الشكل 14-20)].



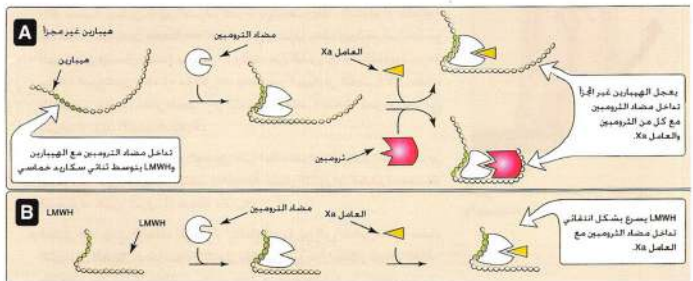
الشكل 13.20

يصدغ الهيبارين تعطيل عوامل التخثر بواسطة مضاد الترومبين.

2. الاستعمالات العلاجية، إن كلاً من الهيبارين و LMWHs يحدان من امتداد الخثرات وبذلك يمنع تشكل الفايبرين. كان الهيبارين الدواء الرئيسي المضاد للخثار المستعمل لمعالجة الخثار الوريدي العميق الحاد والانصمام الرئوي. كما ينقص أيضاً من وقوع التوب الخثارية السمية الناكسة. يستعمل الهيبارين سريرياً للوقاية من الخثار الوريدي بعد العمليات الجراحية عند المرضى الخاضعين للجراحة الانتقائية (كتبديل الورك) ، وفي التطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية، كما تنقص المعالجة الحادة للخثار بالهيبارين من عود تخثر الشريان التاجي. يستعمل هذا الدواء أيضاً في الأجهزة خارج الجسم (مثل آلات التحال) لمنع الخثار. يعتبر الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض من مضادات التخثر المختارة لمعالجة النساء الحوامل اللواتي لديهن بدائل صمامية صناعية قلبية أو المصابات بالخثار الصمي الوريدي. لأن هذه العوامل لا تعبر المشيمة (بسبب حجمها الكبير وشحنتها السلبية). من ميزات الهيبارين أنه ذو بدء فعل سريع وينتهي تأثيره بسرعة بمجرد إيقاف المعالجة، ولكن استيعيب عنه ب LMWHs (مثل إينوكسابارين Enoxaparin و Dalteparin) ونظراً لإمكانية حقنها بشكل ملائم تحت الجلد مع الضبط حسب وزن المريض، وامتلاكها تأثيرات علاجية متوقعة، كما أن خصائصها الحركية معروفة أكثر (الشكل 15.20). إن LMWHs بشكل خاص لا تتطلب نفس المراقبة الشديدة التي يتطلبها الهيبارين، مما يوفر التكلفة المخفيرة وتكلفة وقت المرضين. وذلك فإن هذه الميزات جعلت LMWHs مفيدة في معالجة المرضى المقيمين في المستشفى ومرضى العيادات الخارجية.

3. الحرائك الدوائية

• الامتصاص: يحدث التأثير المضاد للتخثر للهيبارين خلال دقائق من حقنه الوريدي (أو بعد 1-2 ساعة من حقنه تحت الجلد) ، بينما تحدث الفعالية الأعظمية لـ



الشكل 14.20

بتوسط الهيبارين والهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) تعطيل الترومبين أو العامل Xa.

LMWHs	هيبارين	خصائص الدواء
4 ساعات	ساعتان	العمر النسبي قوي
يترك التسليمها	مغلقة	الاستجابة للحمية للخثر
100	100	التوافر الجيني
نصف نقل نواتج	نصف منكمز	التأثير الطبيسي
للشعر أو عبادة خارجية	للشعر	مكان العلاج

الشكل 15.20

بعض خصائص الهيبارين و LMWHs

LMWHs المضادة للعامل العاشر المفعل Xa بعد حوالي أربع ساعات من حقنها تحت الجلد. (أما Warfarin وهو مضاد فيتامين K فتحتهج فعاليته 8-12 ساعة). يجب أن يعطى الهيبارين حقناً، إما عميقاً تحت الجلد أو وريدياً، لأنه لا يستطيع عبور الأغشية بسهولة (الشكل 20-10). تعطى مركبات LMWHs تحت الجلد. [لاحظ: الحقن العضلي لكلا الدواءين مضاد استقلاب بسبب تشكل ورم دموي]. يعطى الهيبارين غالباً بشكل دفعة وريديّة لإحداث تأثير فوري مضاد للتخثر، ويليهها جرعات أخفض أو تسريب مستمر للهيبارين لمدة 10-7 أيام، مع معايرة الجرعة بحيث يكون زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعل (aPTT) معادلاً 1.5 إلى 2.5 ضعف زمن الشاهد الطبيعي. من غير الضروري عادة الحصول على منسوب كهذا مع LMWHs لأن مستوياتها البلازمية وحرارتها الدوائية متوقعة، إلا أنه في القصور الكلوي يجب خفض الجرعة.

b. الصور Fate: يرتبط الهيبارين في الدم مع العديد من البروتينات التي تعدل من فعاليته، ولذلك تحدث المقاومة تجاهه. وعلى الرغم من أن الهيبارين محصور فقط في الدوران فإنه يلتقط من قبل جهاز وحيدات الخلية / البالعات، ويخضع لإزالة البلمرة ونزع السلفات فيتحول إلى منتجات عاطلة. [لأجل ذلك يكون العمر النصفي للهيبارين أطول عند مرضى تشمع الكبد]. تخرج مستقلاباته العاطلة وبعض الهيبارين و LMWHs في البول، ولذلك فإن القصور الكلوي أيضاً يطيل العمر النصفي. إن الهيبارين و LMWHs لا يعبران الحاجز المشيمي. يبلغ العمر النصفي للهيبارين تقريباً 1.5 ساعة، بينما يبلغ العمر النصفي لـ LMWHs حوالي 4-2 أضعاف العمر النصفي للهيبارين، أي حوالي 7-9 ساعات.

4. التأثيرات الضائرة، على الرغم من الآمال المبكرة في قلة التأثيرات الجانبية لـ LMWHs فقد تبين أنه يسبب مضاعفات مشابهة لتلك المشاهدة مع الهيبارين. ويستثنى من ذلك المشاكل الخثارية الضمية التي تعد أقل شيوعاً مع LMWHs.

a. المضاعفات النزفية، يعتبر النزف المضاعفة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين (الشكل 20-17)، وللإقلال من هذه المشكلة فمن الضروري مراقبة زمن النزف (BT) بعناية. يمكن تدبير النزف المفرط بإيقاف إعطاء الدواء أو بالمعالجة بسلفات البروتامين Protamine Sulfate الذي يسرب بيده ويرتبط شاربياً مع الهيبارين فيشكل معقداً عاطلاً 1:1 وثابتاً. من الضروري جداً معايرة جرعة سلفات البروتامين بدقة (1 مغ لكل 100 وحدة من الهيبارين المعطى) لأن سلفات الهيبارين مضاد تخثر ضعيف وإن الكميات الفائضة منه قد تحرض نوباً من النزف أو تزيد الاستعداد للنزف.

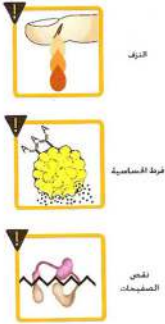
b. تفاعلات فرط حساسية، يتم الحصول على مستحضرات الهيبارين من الخنزير ولذلك فقد تكون مكونة لمستعد Antigenic، تشمل التأثيرات الضائرة المحتملة: قشعريرة، حمى، شرى، أو صدمة تأقانية.

c. الخسار، قد يؤدي الإغفاء المزمن أو المتقطع للهيبارين إلى إنقاص فعالية مضاد الثرومبين III فيقتل تعطيل عوامل التخثر وبالتالي يزيد من أخطار حدوث الخثار، وللإقلال من هذا الأخطار تستخدم عادة جرعة منخفضة من الهيبارين.



الشكل 16.20

طريق إعطاء ومصدر كل من الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض.



الشكل 17.20

التأثيرات الضارة للهيبارين

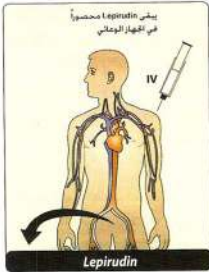
d قلة الصفائح، يعد ذلك مشكلة شائعة، وفيها ينقص عدد الصفائح في الدوران عند مرضى المشافي، وقد تنتج عن عوامل مختلفة، أحدها يترافق مع استعمال الهيبارين ويعدى نقص الصفائح المحرض بالهيبارين (HIT)، وقد تم تحديد نمطين من هذا الشذوذ، النمط الأول الشائع ويتضمن نقصاً خفيفاً في عدد الصفائح ناجماً عن آليات غير مناعية، ويحدث خلال الأيام الخمسة الأولى من المعالجة ولا يعد خطيراً. أما في النمط الثاني فتتعمل الصفائح خلال تفاعل مع المعقد هيبارين-صفائح-عامل رابع ويتوسطه الغلوبولين المناعي G، مسبباً بذلك تكس الصفائح وإطلاق محتوياتها. قد ينتج عن ذلك قلة الصفائح والخثار - وهاتان مضاعفتان خطيران للهيبارين تحدثان بين اليوم الخامس والرابع عشر من المعالجة - ويتراوحان درجتهما بين خفيفة ومهددة للحياة. قد ينقص تعداد الصفائح بنسبة خمسين بالمائة أو أكثر وقد تتطور مضاعفات خثارية صمبة. ومع أن النمط الثاني نادر نسبياً، فإن الاستعمال الواسع للهيبارين قد أدى إلى إبراز دوره في قلة الصفائح بشكل أكبر. من الاحتتم إيقاف المعالجة بالهيبارين عند هؤلاء المرضى. يمكن الاستعاضة عن المعالجة بالهيبارين بمضاد تخثر آخر مثل Lepirudin أو Argatroban (انظر أدناه).

e قد يسبب الهيبارين اضطراب وظائف الكبد، وقد لوحظ حدوث تخلخل عظام عند مرضى وضعوا على معالجة طويلة الأمد بالهيبارين.

f موانع الاستعمال، يمنع استعمال الهيبارين عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية تجاهه، وعند المسايين بأضطرابات نزفية، وعند الكحوليين، وعند من أجري لهم جراحة حديثة في الدماغ أو العين أو النخاع الشوكي.

B. مثبطات التخثر الخلائية الأخرى

1. لبيرودين Lepirudin: معاكس مباشر عالي النوعية للثرومبين، وهو عديد ببتيد له علاقة وثيقة بالهيبرودين Hirudin- الذي هو مثبط للثرومبين مشتق من لعاب العلق العلبي. يتم إنتاج Lepirudin في خلايا الخميرة بتقنية DNA المؤشب. ترتبط جزيئة واحدة منه مع جزيئة واحدة من الثرومبين فتمنع بذلك الفعالية المكونة للخثار للثرومبين. يمتلك Lepirudin تأثيراً ضئيلاً على تكس الصفائح. إن إعطائه الوريدي (الشكل 18-20) فعال في معالجة قلة الصفائح المحرصة بالهيبارين والاضطرابات الخثارية الصمبة الأخرى، ويمكنه أن يقي من المضاعفات الخثارية الصمبة الإضافية. عمره النصف حوالي الساعة، ويخضع للحلمة. يطرح الدواء وشدهاته في البول. النزف هو التأثير الضائر الرئيسي للمعالجة ب Lepirudin، وقد يتفاقم بمشاركة أدوية حالة الخثرة مثل سترتوكيناز أو آنتيبلاز. إن حوالي نصف المرضى المعالجين ب Lepirudin يطورون أضداداً له، إلا أن المقد دواء-ضد يحتفظ بالفعالية المضادة للخثار، وبما أن إطراحه البولي أبطأ من الدواء الحر ولذلك فقد يزداد التأثير المضاد للخثار. من الضروري مراقبة aPTT والوظيفة الكلوية عند المرضى المعالجين ب Lepirudin.



الشكل 18.20

إعطاء ال Lepirudin

2. Argatroban: هو مضاد تخثر ذو حجم جزيئي صغير، ويثبط الثرومبين بشكل

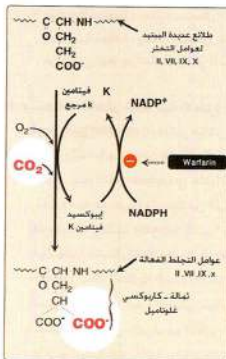
مباشرة. يستعمل بشكل وقائي لمعالجة الخثار عند المرضى المصابين بـ HIT، كما تمت الموافقة على استعماله خلال التداخلات الإكليلية عبر الجلد عند المرضى المعرضين لخطر حدوث HIT. يستقلب الدواء في الكبد ويمتلك عمراً نصفياً حوالي 50 دقيقة. تتم مراقبته بواسطة aPTT، كما يجب مراقبة الخضاب والهيماتوكريت. ولأن هذا الدواء يستقلب في الكبد فقد يستعمل عند مرضى القصور الكلوي، بينما يجب أن يستعمل بحذر عند مرضى القصور الكبدية. وكما بالنسبة للأدوية الأخرى في هذا الصنف، فإن التأثير الجانبى الرئيسى له هو النزف.

Fondaparinux: هو أول دواء صناعى صرف في مجموعة مضادات التخثر خماسية السكاريد، وهو مشتق بدون فعالية حيوية متغيرة، مؤخراً تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استعماله للوقاية من الخثار الوريدي العميق الذي قد يؤدي إلى الصمة الرئوية عند مرضى خضعوا لجراحة كسر الورك، أو جراحة تبديل الورك، أو جراحة تبديل الركبة. إن هذا الدواء يثبط فقط العامل العاشر المفعول بشكل انتقائي، وبارتباطه الانتقائي بمضاد الثرومبين III فإن هذا الدواء يسوي (300-1000 مرة) التعديل الفطري للعامل العاشر المفعول بواسطة مضاد الثرومبين III. إن امتصاصه جيد بالطريق تحت الجلد وحرارته الدوائية متوقعة. يتطلب هذا الدواء مراقبة أقل من الهيبارين. يطرح هذا الدواء عبر البول بشكل أساسى بدون تبدال، ويبلغ العمر النصفى للإطراح 17-21 ساعة. من مضادات الاستطباب القصور الكلوي الشديد (>30 مل/د). النوب النزفية هي التأثير الجانبى الرئيسى له. أما نقص الصفائح، وخاصة النمط II، فهو ليس مشكلة، كما قد يستخدم هذا الدواء عند وجود HIT.

C. معاكسات الفيتامين K

تعود فعالية مضادات التخثر الكومارينية، التي تتضمن الوارفارين و Warfarin و Dicumarol إلى قدرتها على معاكسة وظائف تميم الفيتامين K. إن مضاد التخثر الكومارينى المفيد علاجياً هو الوارفارين. في البدء استعمل الوارفارين كمبيد للقوارض، ويستعمل الآن سريرياً على نحو واسع كمضاد تخثر هومي. لقد تناقص استعمال معاكسات الفيتامين K مع توافر LMWHs ومثبطات التكدس الصفحي. إن المراضة المحتملة المرتبطة باستعمال هذه العوامل تجعل من الأهمية تحديد المرضى المعرضين لحدوث الخثار، وحتى المراقبة الدقيقة للمحافظة على زمن البروثرومبين أعلى من القيم الطبيعية بـ 1.5-2.5 ضعف لا يقي من مضاعفات عند حوالي 20% من المرضى.

1. آلية الفعل: تتطلب العديد من عوامل التخثر البروتينية (التي تشمل العوامل II، VII، IX، X (راجع الشكل 10-20) فيتامين K كتميم من أجل تركيبها في الكبد، تخضع تلك العوامل لتحويل بعد الترجمة معتمد على الفيتامين K حيث تتم كربوكسلة عدد من ثمالات حمض الغلوتاميك لتشكيل ثمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك (الشكل 19-20). ترتبط ثمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك بشوارد الكالسيوم التي تعد ضرورية للتداخل بين عوامل التخثر وأغشية الصفائح. في تفاعلات



الشكل 19.20

آلية فعل الوارفارين NADPH = الشكل المؤكسد من النيكوتيناميد - أدينين ثنائي النيكوتينويد فسفات NADPH = الشكل المرجع من النيكوتيناميد - أدينين ثنائي النيكوتينويد فسفات

الكربوكسيلة، يثبت الكربوكسيلاز المعتمد على الفيتامين K ثاني أكسيد الكربون (CO₂) ليشكل مجموعة COOH جديدة على حمض الفلوماميك. خلال هذا التفاعل يتحول التميم المرجع من الفيتامين K إلى فيتامين K إيبوكسايد. يعاد استحداث الفيتامين K من الإيبوكسايد بمتوسط إنزيم فيتامين K إيبوكسايد ريدكتاز-الإنزيم الذي يُثبَّت من قبل الوارفارين. يؤدي إعطاء الوارفارين إلى إنتاج عوامل تخثر ذات فعالية منخفضة (10-40% من الطبيعي) بسبب نقص سلاسل غاما كربوكسي غلوتاميل الجانبية. وخلافاً للهيبارين فإن تأثيرات الوارفارين المضادة للتخثر لا تلاحظ إلا بعد مضي 12-8 ساعة من إعطاء الدواء، ولكن ذروة التأثير قد تتأخر حتى 96-72 ساعة-الوقت المطلوب لاستنفاد عوامل التخثر التي في الدوران. يمكن التغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين بإعطاء الفيتامين K، ولكن ذلك قد يأخذ 24 ساعة (الوقت اللازم لتدرك عوامل التخثر الموجودة مسبقاً).

2. الاستعمالات العلاجية

يستعمل الوارفارين للوقاية من تطور أو نكس الخثار الوريدي العميق العاد أو الانصمام الرئوي بعد المعالجة الابتدائية بالهيبارين، كما يستعمل في الوقاية من الانصمام الخثري الوريدي خلال الجراحات العظمية أو النسائية، وعلى سبيل الوقاية يستعمل الوارفارين عند المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية العاد أو الرجفان الأذيني المزمن أو اللذين لديهم صمامات قلبية صناعية.

3. الحرائك الدوائية

a. الامتصاص، يمتص الوارفارين بسرعة بعد إعطائه فموياً (توافر حيوي 100% مع تنوع طفيف بين المرضى). قد يؤخر الطعام امتصاص الدواء ولكنه لا يؤثر على درجة امتصاصه. يرتبط 99% من الوارفارين بالبروتين البلازما، الأمر الذي يمنع انتشاره إلى السائل الدماغي الشوكي والبول وحبوب المرزوع. إن الأدوية ذات الألفة الأعلى للارتباط بالألبومين، مثل السلفاميدات، يمكنها أن تزيح مضاد التخثر وتؤدي إلى ازدياد عابر في فعاليته، يعبر الوارفارين الحاجز المشيمي بسهولة، إن وسطى العمر النصف للوارفارين هو 40 ساعة تقريباً، ولكن هذه المدة تتغير بشكل كبير بين الأشخاص. زمن البروثرومبين هو مقياس للسيل للخارجي، ويمكن الاستفادة منه في مراقبة المعالجة بالوارفارين. في التسعينيات، تم اعتماد النسبة المعيارية العالمية لمراقبة تركيز الوارفارين، وتقيد قيمتها في تصحيح التنوعات التي قد تحصل بين الكواشف، أو بين المستشفيات، أو عندما يحصل مستشفى واحد على الكثير من الكواشف الجديدة. إن الهدف في المعالجة بالوارفارين هو قيمة بين 2-3 من أجل معظم الاستطابات وبين 2.5-3.5 في المرضى الذين لديهم صمامات قلبية ميكانيكية.

b. مصير الوارفارين: يؤدي استقلاب الوارفارين بسيتوكروم P450 إلى تشكل منتجات عاطلة، يتم إفترانها بحمض الغلوكورونيك ثم تطرح في البول والبراز.

4. التأثيرات الضائرة

a. اضطرابات نزفية: يعتبر النزف الارتكاس الضائر الرئيسي الناجم عن استعمال الوارفارين، ولذلك من الضروري مراقبة التأثير المضاد للتخثر وضبطه بشكل متكرر. يمكن أن يعالج النزف القليل بسحب الدواء وإعطاء الفيتامين K فموياً، بينما يتطلب النزف الشديد إعطاء جرعات أكبر من الفيتامين K بالطريق الوريدي. وإيقاف النزف قد يستعمل أيضاً الدم الكامل أو البلازما المجمدة أو البلازما المركزة الحاوية على عوامل الدم، من المضاعفات النادرة للوارفارين آفات جلدية وتخثر، وتشاهد بشكل رئيسي عند النساء. كما قد تحدث متلازمة



الشكل 20.20

الأدوية المؤثرة على الفعل المضاد للتخثر للورفارين.

الإصبع البنفسجية وتتضمن أما وازرقاقاً في إصبع القدم نتيجة سمات ناتجة عن عصائد كوليستيرولية.

b. التداخلات الدوائية: يتداخل الوارفارين مع قائمة طويلة جداً من الأدوية التي تقوي أو تضعف تأثيره المضاد للتخثر. ويظهر الشكل 20-20 أهم هذه التداخلات.

c. الحالات المرضية: إن عوز الفيتامين K، والمرضى الكبدية الذي يضعف تركيب عوامل التجلط أو يؤثر على استقلاب الوارفارين، وحالات فرط الاستقلاب التي تزيد تقويض عوامل التجلط المعتمدة على الفيتامين K، تستطيع جميعها أن تؤثر على حالة نقص بروتومين الدم عند المريض وتقوي الاستجابة لمضادات التخثر الفموية.

d. مضادات الاستطباب: يجب عدم استعمال الوارفارين مطلقاً أثناء العمل لأنه مشوه للأجنة ويسبب الإجهاض وعبوياً ولادية.

VII. الأدوية الحالة للخرثرة Thrombolytic drugs

يمكن معالجة الأمراض الخثرية الصمية الحادة عند بعض المرضى بإعطاء عوامل تفكّل تحول مولد البلازمين إلى بلازمين—هو إنزيم سيرين بروتياز يحلّمه الفايبرين وبالثاني يذيب الجلطات (الشكل 21-20)، يعتبر Streptokinase أحد أول هذه العوامل المستعملة، وهو يسبب حالة حالة للخرثرة معمنة جهازية فيؤدي إلى مشاكل نزفية. يعمل Alteplase بشكل موضعي أكثر على الفايبرين الخثاري ليسبب انحلال الفايبرين. الشكل 22-20 يقارن هذه الأدوية الحالة للخرثرة وذات الاستعمال الواسع. لقد بينت الخبرة السريرية أن النجاعة تقريباً متماثلة بين سترتوكيناز وأنتيبلاز. ولأسف فإن المعالجة الحالة للخرثرة غير ناجحة عند حوالي عشرين بالمئة من الشرايين المحتشبة، وأن حوالي 15% من الشرايين المفتوحة سوف تغلق لاحقاً مرة ثانية. في حالة احتشاء العضلة القلبية الحاد، يحتفظ بالأدوية الحالة للخرثرة لهؤلاء الذين لا يكون التوسيع الوعائي Angioplasty ممكناً لديهم، أو حتى يؤخذ المريض إلى مركز يقوم بإجراء التداخلات الإكليلية عبر الجلد. يمكن للأدوية الحالة للفايبرين أن تحل كلاً من الخثرات الطبيعية والمرضية.

A. الخصائص المشتركة للعوامل الحالة للخرثرة

1. آلية الفعل، تشترك حالات الخثرة في بعض الملامح المشتركة. تعمل جميعها إما مباشرة أو غير مباشرة على تحويل مولد البلازمين إلى بلازمين الذي بدوره يشطر الفايبرين فيحل الخثرة (راجع الشكل 21-20). يحدث ذوبان الخثرة وعود الإرواء بشكل متكرر جداً عندما تبدأ المعالجة باكراً بعد تشكل الجلطة، وذلك لأن الجلطة تصبح أكثر مقاومة للانحلال مع مرور الوقت. إلا أنه قد تزداد الخثرات الموضعية عند انحلال البنية مما يؤدي إلى تمييز تكس الصفائح والخثار. تشمل استراتيجيات الوقاية من ذلك إعطاء أدوية مضادة للصفائح مثل الأسبرين أو مضادات التخثر مثل الهيبارين.

2. الاستعمالات العلاجية: لقد استعملت الأدوية الحالة للخرثرة أصلاً في معالجة الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي الخطير، ولكن هذه الاستعمالات



الشكل 21.20

تفعيل البلازمينوجين بالعوامل الحائلة للفايبرين.

أصبحت أقل تواتراً الآن. إن قدرتها على إحداث النزف قد قلت من استعمالها في معالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد والخثار الشرياني المحيطي. تساعد العوامل الحائلة للخلثرة على استعادة وظيفة القاطر والتحويلات، من خلال حل الجلطات التي تسبب الانسداد. تستعمل الأدوية الحائلة للخلثرة أيضاً لحل الخثرات التي تسبب السكتة.

3. **الحرائك الدوائية:** في احتشاء العضلة القلبية، يعتبر إعطاء الدواء في الأوعية التاجية هو السبيل الأكثر موثوقية لإعادة فتح الأوعية المسدودة (Recanalization)، ولكن الفئطرة القلبية قد لا تكون ممكنة في النافذة العلاجية من 2-6 ساعات، التي يقل بعدها احتمال إنقاذ العضلة القلبية. ولذلك تعطى عادة الأدوية الحائلة للخلثرة وريدياً لأنه طريق سريع وغير مكلف، وليس له مخاطر الفئطرة.

4. **التأثيرات الضائرة:** الأدوية الحائلة للخلثرة لا تميز بين الفايبرين الموجود في الخثرة غير المرغوبة والفايبرين في السداة الإرقائية المفيدة، ولذلك يعد النزف تأثيراً جانبياً رئيسياً. مثلاً، بعد حقن دواء حال للخلثرة، قد تنزف آفة سابقة غير متوقعة، مثل قرحة هضمية (الشكل 21.20). يمنع استعمال هذه الأدوية عند وجود جروح في طور الشفاء، وفي الحمل، وعند وجود قصة حادث وعائي دماغي، أو سرطان انتقالي. باستمرار وجود منبهات مكونة للخلثار قد يعود الخثار ليتشكل من جديد بعد حل الجلطة البدئي.

Alteplase B

عُرف سابقاً باسم (مفعّل مؤدّ البلازمين النسيجي أو IPA)، وهو بروتياز سيرين، مشتق أصلاً من خلايا الميلايوما البشرية، ويتم الحصول عليه الآن بتقنية DNA المؤشب.

1. **آلية الفعل:** يمتلك Alteplase آفة منخفضة نحو مولد البلازمين الحر الموجود في البلازما، ولكنه يفعل مولد البلازمين المرتبط مع الفايبرين في الخثرة أو في السداة الإرقائية بسرعة. لذلك يوصف Alteplase بأنه انتقائي للفايبرين، ويجرعاته المنخفضة يمتلك ميزة حل الفايبرين فقط، بدون تفويض غير مرغوب للبروتينات الأخرى—وخاصة الفايبرينوجين. إن ذلك يختلف مع الستريبتوكيناز الذي يؤثر على مولد البلازمين الحر ويحرض حالة عامة من انحلال الفايبرين. [في المستويات العلاجية للألتيبلاز المستعملة سريريًا في الوقت الحالي، قد يتفعل مولد البلازمين مؤدياً إلى النزف].

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل الألتيبلاز لمعالجة احتشاء العضلة القلبية، والانصام الرئوي الضخم، والسكتة الإقفارية الحادة. يبدو أن Alteplase يتفوق على الستريبتوكيناز في إذابته للجلطات القديمة، كما أنه قد يخصص لاستعمالات أخرى. يعطى الألتيبلاز خلال ثلاث ساعات من بدء السكتة الإقفارية فيحسّن النتيجة السريرية بشكل كبير—حيث يستطيع المريض القيام بنشاطات المعيشة اليومية (الشكل 21.20). Reteplase (Retavase)، هو مشابه للألتيبلاز ويمكن استعماله كبديل.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتلك الألتيبلاز عمراً نصفياً قصيراً جداً (حوالي خمسة دقائق) ولذلك يعطى بجرعة إجمالية 0.9 ملغ/كغ، يعطى منها 10% على شكل حقنة وريدي، ويسرب الباقي من الدواء خلال ستين دقيقة.

4. **التأثيرات الضائرة:** قد تحدث مضاعفات نزفية، تشمل نزوفاً هضمية ودماغي.



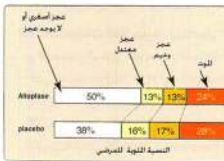
الشكل 22.20

مقارنة بين الستريبتوكيناز والألتيبلاز.



الشكل 23.20

تقويض خثار غير مرغوب به وسدادة إرثانية مفيدة بواسطة مفعلات البلازمينوجين.



الشكل 24.20

نتائج 12 شهر لمرضى سكتة دماغية عولجت بالـ Alteplase خلال ثلاث ساعات من بدء الأعراض مقارنة مع مرضى عولجوا بالغفل.

C. ستربتوكاينيز Streptokinase

هو بروتين خارج خلوي، منقى، مستخرج من مرق مزرعة المجموعة C من المكورات العقدية الحالة للدم بيتا.

1. آلية الفعل، ليس له فعالية إنزيمية، وإنما يشكل بدلاً من ذلك معقداً واحداً-إلى-واحد مع مولد البلازمين. إن هذا المعقد الفعال إنزيمياً يحول مولد البلازمين غير المعقد إلى إنزيم البلازمين الفعال (الشكل 20-25). وبالإضافة إلى حلمة سدادات الفايبرين، يحفز هذا المعقد أيضاً تقويض الفايبرينوجين وعوامل التجلط V و VII (الشكل 20-26).

2. الاستعمالات العلاجية، يستعمل هذا الدواء في الانصمام الرئوي الحاد، والخثار الوريدي العميق، واحتشاء العضلة القلبية الحاد، والخثار الشرياني، والتحويلات ذات المداخل المسدودة.

3. الحرائك الدوائية: تطبق المعالجة بالستربتوكاينيز خلال أربع ساعات من احتشاء العضلة القلبية ويسرب لمدة ساعة واحدة، عمره النصفى أقل من نصف ساعة. يراقب زمن الثرومبوبلاستين ويبسط على 2-5 أضعاف قيمة الشاهد. وعند إيقاف المعالجة قد يعطى الهيبارين أو مضادات التخثر الفموية.

4. التأثيرات الضائرة

a. الاضطرابات النزفية، يؤدي تفعيل مولد البلازمين الدوراني إلى ارتفاع مستويات البلازمين الذي قد يهبط لتتلف بإذابته للسدادات الإرثانية (راجع الشكل 20-23). في بعض الحالات النزفية النادرة المهددة للحياة قد يعطى حمض أمينوكابروييك Aminocaproic Acid.

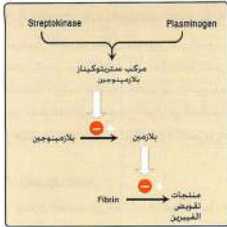
b. فرط الحساسية، إن ستربتوكاينيز هو بروتين غريب ومولد للضد. يحدث طفح وحمى ونادراً تاق. وحيث أن معظم الأشخاص لديهم إصابة سابقة بالمكورات العقدية خلال حياتهم، فمن المحتمل أن تتواجد أضداد دورانية ضد الستربتوكاينيز عند معظم المرضى. قد تتحد هذه الأضداد مع الستربتوكاينيز وتعطل من خصائصه العالية للتخثر، ولذلك يجب وصف كميات كافية من الستربتوكاينيز للتغلب على الأضداد وتقديم تركيز علاجي من البلازمين. إن الحمى، والتفاعلات الأرجية والفشل العلاجي قد يترافق مع وجود أضداد مضادة للمكورات العقدية عند المريض، يعادل وقوع التفاعلات التحسسية حوالي 3%.

D. أنيستريبلاز Anistreplase

(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex)

هو معقد من ستربتوكاينيز وبلازمينوجين، ويعتبر طليعة دوائية. ستربتوكاينيز يجب أن يحرر، ويتحول البلازمينوجين فقط إلى بلازمين.

VII. الأدوية المستعملة لمعالجة النزف



الشكل 25.20
آلية فعل الستربتوكيناز

قد تكون المشاكل النزفية ناجمة عن حالات مرضية طبيعية مثل الناعور، أو ناجمة عن حالات انحلال الفايبرين بعد الجراحة الوضعية أو استئصال البروستات. قد يحدث النزف بسبب استعمال مضادات التخثر. إن بعض البروتينات الطبيعية والفيتامين K والمعاكسات التركيبية فعالة في التحكم بهذا النزيف، فمثلاً ينتج الناعور عن عوز عوامل التخثر البلازمية غالباً العامل الثامن VIII والثاسع IX. تتوافر مستحضرات مركزة من هذه العوامل من متبرعين بشر. إلا أن هذه المستحضرات تحمل خطر نقل الأحماج الفيروسية. يعتبر نقل الدم خياراً أيضاً لمعالجة النزف الشديد.

A. Tranexamic acid و Aminocaproic acid

يمكن السيطرة على حالات انحلال الفايبرين بإعطاء حمض أمينوكابروييك أو حمض ترانكساميك، وهما دواءان تركيبيان، ويتبطان تفعيل مولد البلازمين، وهما فعالان ضمويًا، ويطرخان في البول. الخثار داخل الوعائي هو تأثير جانبي محتمل لهما.

B. Protamine sulfate

يعاكس البروتامين سلفات التأثيرات المضادة للتخثر للهيبارين. يشتق هذا البروتين من نطاف أو خصى الأسماك، وهو غني بالأرجينين الذي يقسر فلوئته. يتداخل البروتامين المشحون إيجابياً مع الهيبارين المشحون سلبياً مشكلاً معقداً ثابتاً بدون فعالية مضادة للتخثر. من التأثيرات الضائرة للدواء فرط الحساسية والزلّة والتبيغ ويطء القلب وهبوط ضغط الدم عند الحقن السريع.

C. الفيتامين K

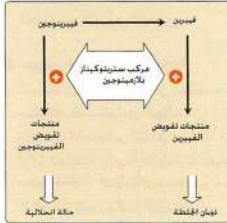
يمكن للفيتامين K1 (Phytonadione) أن يوقف النزف الناجم عن مضادات التخثر الفموية وذلك لأن هذه المواد تؤثر على فعل هذا الفيتامين (الشكل 20-19). إن الاستجابة للفيتامين K بطيئة وتحتاج 24 ساعة (الوقت اللازم لتركيب عوامل تخثر جديدة). ولكن عندما يكون الإرقاء الفوري مطلوباً فيجب تسريب البلازما الطازجة.

D. Aprotinin

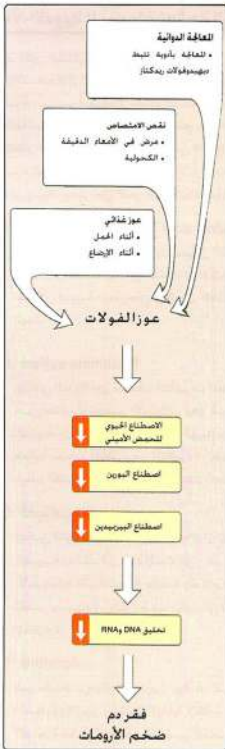
هو منسبط بروتيناز السيرين، يوقف النزف بحصاره للبلازمين. يمكنه أن يبطئ الستربتوكاينيز. يستعمل للوقاية لإنقاص فقد الدم حول العمل الجراحي، ولإنقاص الحاجة لنقل الدم عند المرضى الغاضعين لجراحة المجازة القلبية الرئوية. قد يضعف وظيفة الكلية وقد يسبب تفاعلات فرط تحسس (تأفاني)، ويجب أن لا يعطى للمرضى الذين تناولوه خلال السنة السابقة بسبب احتمال حدوث تفاعلات تأفانية.

IX. العوامل المستعملة في معالجة فقر الدم

يعرف فقر الدم على أنه انخفاض تركيز هيموغلوبين البلازما إلى ما دون الطبيعي إما بسبب نقص عدد الكريات الحمراء في الدوران أو نقصان الهيموغلوبين الإجمالي في وحدة حجمية من الدم. وقد ينتج فقر الدم عن فقد مزمن للدم، شذوذات نقي العظم،



الشكل 26.20
يقوض الستربتوكيناز كلاً من الفايبرين والفايبرينوجين



الشكل 27.20

أسباب وعواقب نفاذ حمض الفوليك.

ازدياد انحلال الدم، الخبثات، أعواز غذية صموية، قصور الكلية، وعدد من الحالات المرضية الأخرى. يمكن تصحيح فقر الدم، مؤقتاً على الأقل، بنقل الدم الكامل. يمتلك عدد كبير من الأدوية تأثيرات سمية على الدم، أو على إنتاج الهيموغلوبين، أو على الأعضاء المولدة للكريات الحمراء، والتي بدورها قد تسبب فقر الدم. إضافة لذلك فإن فقر الدم الغذائي ينتج عن أعواز في النظام الغذائي مثل الحديد أو حمض الفوليك أو فيتامين B12 (سيانوكوبالامين) الضرورية للتكوين الطبيعي للكريات الحمراء.

A. الحديد Iron

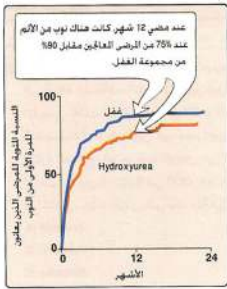
يخزن الحديد في خلايا مخاطية الأمعاء على شكل فيريتين (معقد بروتين-حديد) إلى أن يفتقر الجسم إليه. ينتج عوز الحديد من فقد الدم الحاد أو المزمن، أو نقص المدخول خلال فترات النمو المتسارع عند الأطفال، أو بسبب الحيض الغزير أو الحمل عند النساء. إذا، ينتج عوز الحديد من توازن سلبي للحديد ناجم عن نفاذ مخازن الحديد و/أو مدخول غير كاف، إلى أن يسبب فقر الدم صغير الكريات ناقص الصياغ، يتطلب الأمر إعطاء سلفات الحديد Ferrous sulfate لتصحيح العوز. أما التأثيرات الضارة الرئيسية لمستحضرات الحديد فهي الاضطرابات الهضمية الناتجة عن التحريش الموضعي.

B. حمض الفوليك Folic Acid

الاستعمال الرئيسي لحمض الفوليك هو معالجة حالات عوزها الفاجئة عن نقص مستوياته. قد يتجم عوز الفولات من 1) ازدياد الطلب (كما في الحمل والإرضاع)، أو 2) ضعف الامتصاص الناجم عن حالة مرضية في الأمعاء الدقيقة، أو 3) الكحولية، أو 4) المعالجة بأدوية مثبطة للداهيدروفولات ريدكتاز (مثل Methotrexate أو Trimethoprim). النتيجة الرئيسية لعوز حمض الفوليك هي فقر الدم ضخف الأرومات الناتج عن نقص تركيب اليورينات والبيرييميدين مما يؤدي إلى عدم قدرة النسيج المكون للدم على صنع DNA والتكاثر (الشكل 27-20). [لاحظ: من المهم تقييم سبب فقر الدم ضخف الأرومات قبل البدء بالعلاج، إذ أن عوز الفيتامين B12 وعوز الفولات يسببان أعراضاً متشابهة (انظر أدناه)]. يمتص حمض الفوليك جيداً من الصائم ما لم يكن هناك حالة مرضية. إذا تم تناول كميات مفرطة من الفيتامين فسسترطح في البول والبراز. يعطى حمض الفوليك فموي ولا يعرف له سمية.

C. سيانوكوبالامين Cyanocobalamin (فيتامين B₁₂)

يمكن أن يتجم عوز الفيتامين B12 عن انخفاض مستوياته القوتية، ولكن السبب الأكثر شيوعاً هو ضعف امتصاص الفيتامين نتيجة فشل الخلايا الجدارية المعدية في إنتاج العامل الداخلي المنشأ (كما في فقر الدم الخبيث) أو فقد فاعلية المستقبل الضروري لقيط الفيتامين في الأمعاء. العامل الداخلي هو بروتين سكري تنتجه الخلايا الجدارية في المعدة وهو ضروري من أجل امتصاص الفيتامين B12. إن المرضى الذين خضعوا لعمليات تخفيف الوزن (الهضمية) يجب أن يتناولوا جرعات كبيرة من الفيتامين B12، عبر الفم أو تحت اللسان أو جرعة واحدة شهرياً بالطريق الغلالي. يمكن أيضاً امتلازمات سوء الامتصاص غير النوعية أو استئصال (قطع



الشكل 28.20

تأثيرات العلاج بالـ Hydroxyurea على النسبة اللبوية للمصابين بفقر الدم المنجلي الذين يعانون للمرة الأولى من النوب.

المدة) أن تسبب عوز الفيتامين B₁₂. قد يعطى الفيتامين B₁₂ فموياً (عوزه الغذائي) أو حقناً عضلياً أو عميقاً تحت الجلد (في فقر الدم الضخيم). [لاحظ أن إعطاء حمض الفوليك لوحده يعاكس الغلظ الدموي وبالتالي يتفحّ عوز فيتامين B₁₂ مما يسبب أذية عصبية وطيفية شديدة في الأعصاب، لذلك يجب عدم معالجة فقر الدم ضخّم الأرومات بحمض الفوليك لوحده، وإنما يجب أن يعالج بمشاركة من حمض الفوليك وفيتامين B₁₂]. يجب أن تستمر المعالجة مدى الحياة عند المريض الذي يعاني من فقر الدم الضخيم. لم يعرف تأثيرات ضائرة لهذا الفيتامين.

D. إريثروبويتين Erythropoietin وداربيبويتين Darbepoietin

هو بروتين سكري، يصنع بشكل طبيعي في الكلية، وينظم تكاثر الكرية الحمراء وتمايزها في نقي العظام. يعتبر الإريثروبويتين البشري، المصنوع بتقنية DNA المؤشب، فعالاً في معالجة فقر الدم الناتج عن المرض الكلوي بمرحلته الأخيرة، وفقر الدم المرافق للحمج بفيروس نقص المناعة المكتسب، وفقر الدم عند بعض مرضى السرطان. داربيبويتين هو نسخة مديدة التأثير من الإريثروبويتين ويختلف عنه بإضافة سلسلتين من الكاربوهيدرات تحسنان فعالته الحيوية، ولذلك فإن تصفية الداربيبويتين أقل وعمره النصفي أطول بثلاث مرات عمر الإريثروبويتين. وبسبب بدء فعله المتأخر فليس للداربيبويتين قيمة في معالجة فقر الدم الحاد. إن إضافة الحديد إلى المعالجة قد يكون ضرورياً للتأكد من حدوث استجابة كافية. يعطى هذا البروتين عادة بالطريق الوريدي عند مرضى التحال الكلوي، إلا أن الطريق تحت الجلد هو المفضل. الآثار الجانبية عموماً جيدة التحمل ولكن قد تتضمن ارتفاعاً في ضغط الدم وألماً مفصلياً في بعض الحالات. [لاحظ قد ينتج فرط ضغط الدم عن ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية و/أو لزوجة الدم]. عندما يعطى الإريثروبويتين لتحقيق تركيز خضاب أعلى من 12 غ/دل فقد تحدث حوادث قلبية وعائية خطيرة ومهددة للحياة، كما قد يزداد احتمال الوفاة، وقد يقصر الزمن لتطور الورم، وقد تنقص البقيا. تتضمن التوصيات لجميع المرضى الذين يتناولون الإريثروبويتين تناول جرعة أصغر لا ترفع مستوى الخضاب أكثر من 12 غ/دل من ولا تزيد عن 1 غ/دل كل أسبوعين.

X. العوامل المستعملة في معالجة فقر الدم المنجلي

يبتدئ التجارب السريرية أن هيدروكسي يوريا Hydroxyurea يمكن أن يحسن المساق السريري لفقر الدم المنجلي (الشكل 28-20). يستعمل الهيدروكسي يوريا حالياً لمعالجة ابيضاض الدم تقوي المنشأ وفي معالجة كثرة الحمر الحقيقية، في فقر الدم المنجلي يزيد الدواء مستويات الهيموغلوبين الجنيني بشمل واضح مما يخفف (ويعدد) من الهيموغلوبين الشاذ (HbS). تأخذ هذه العملية عدة أشهر. إن بلمرة الهيموغلوبين الشاذ (HbS) تتأخر عند المرضى المعالجين، فلا تحدث النوب الألمية الناتجة عن سد الخلايا المنجلية للأوعية الشعرية وتنص أكسجين النسيجي. تتضمن التأثيرات الجانبية المهمة لهيدروكسي يوريا تثبيط نقي العظام والتهاب الأوعية الجلدية. من الضروري إعطاء الهيدروكسي يوريا تحت إشراف طبيب متمرس في علاج داء الخلايا المنجلية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

20. امرأة عمرها 22 عاماً تعاني من ألم وتورم في الساق اليمنى أتت إلى غرفة الإسعاف. أظهر التصوير فوق الصوتي خثاراً في الوريد المأبضي. كانت المرأة حاملاً في الثلث الثاني من الحمل، وعولجت لمدة سبعة أيام بهيبارين غير مجزأ وريدياً. تلاشى الألم خلال فترة العلاج، ثم خرجت المريضة من المستشفى في اليوم الثامن. أي من الأدوية التالية هي الأكثر ملاءمة لمتابعة المعالجة خارج المستشفى، حيث تعيش على بعد مئة ميل من أقرب مشفى؟

A. Warfarin

B. Aspirin

C. Alteplase

D. هيبارين غير مجزأ.

E. LMWH

الجواب: E. يمتلك LMWH استجابة للجرعة موقوفة، ويمكن أن تعطى حقناً تحت الجلد وفي المنزل عند بعض المرضى بعد أن يكونوا قد عُلِّموا على طريقة الحقن الوريدي لا تعبر LMWH المشيمة ولا تبدي تأثيرات مشوهة للجنين. أما الوارفارين فهو مشوه للجنين ومنع استعماله عند الحوامل الأسبوعين بسبب تكدرس المسببجات ويمكن تأثيراً ضئيلاً على الجنين الوريدي الذي يتألف من فبرين مع قليل من الصفائح الدموية غير مستطبت في الخثار الوريدي العميق.

22. مريض عمره 60 عاماً، شخص له خثار وريدي عميق، عولج المريض بيلةمة وريدية من الهيبارين ثم بدأ بهيبارين بالتقطير. وبعد ساعة نُزف على نحو غزير من موضع قعر الوريد. أوقف استعمال الهيبارين، ولكن النزف استمر. أعطى البروتامين وريدياً وتوقف النزف. ماذا فعل البروتامين؟

A. قُوض الهيبارين.

B. عطل مضاد الثرومبين.

C. فعل شلال التخثر.

D. فعل العامل المنفصل مولد للبلاتامين النسيجي.

E. ارتبط شاردياً مع الهيبارين.

الجواب: E. يتم تدمير النزف الشديده بإيقاف إعطاء الدواء أو بالمعالجة بسلفات البروتامين إن البروتامين المسرب ينطو برتبط شاردياً مع الهيبارين ويشكل معه معقداً عطلاً ومستقرًا.

320. مريض عمره 54 عاماً لديه صمام أبهري صناعي بديل، يشتكي لطبيب العائلة من براز أسود زهتي. كان فحصه الفيزيائي وعلاماته الحيوية ذات نتائج غير ملفتة للنظر، ما عدا وجود نزف تحت المتحمه وثثة نازفة. كان فحص البراز إيجابياً الهيم مع بيلة دموية. كان المريض يتناول الوارفارين فموياً منذ سنة حيث وضع له الصمام البديل. زمن البروثرومين كان متطاولاً بشكل كبير. أي من العلاجات التالية ستقدم الشفاء الأسرع من النزف التالي للمعالجة بالوارفارين؟

A. فيتامين K وريدياً.

B. نقل البلازما المجمدة الطازجة.

C. البروتامين وريدياً.

D. السحب المفاجئ للمعالجة بالوارفارين.

E. الإعطاء الوريدي للأضداد المضادة للوارفارين.

الجواب: B. قد يستعمل الدم الكامل أو البلازما المجمدة أو البلازما المركزة المجهزة على عوامل الدم لإيقاف النزف بسرعة. قد يعالج النزف الصغير بسحب الدواء وإعطاء الفيتامين K1 فموياً. أما النزف الشديده فينطلب جرعات أكبر من الفيتامين وريدياً ولكن المعاكسة بعد إعطاء الفيتامين K شتاج حوالي 24 ساعة يستعمل البروتامين لتعديل الجرعة المفرطة من الهيبارين وليس الوارفارين. إن السحب المفاجئ للوارفارين لن يكون له تأثير فوري لأن تأثيرات الوارفارين تضاداً المختار حدث بين خمسة وسبعة أيام.

I. نظرة عامة

يعتبر مرض القلب التاجي (CHD) سبباً لحوالي نصف الوفيات في أمريكا الشمالية. ويرتبط وقوع مرض القلب التاجي بارتفاع مستويات كل من كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) وثلاثي الغليسريد وانخفاض مستويات البروتين الشحمي المرتفع الكثافة (HDL) كوليسترول. تشمل عوامل الخطر الأخرى تدخين السجائر وفرط ضغط الدم والبدانة والسكري. قد ترتفع مستويات الكوليسترول نتيجة نمط الحياة (مثلاً، نقص التمرين واستهلاك الأغذية العاوية على نسبة كبيرة من الحموض الدهنية المشبعة). قد ينتج فرط شحومات الدم أيضاً عن عيب مورثي موروث مفرد في استقلاب البروتين الشحمي، ولكن الأكثر شيوعاً هو تراكب العوامل الوراثية مع عوامل نمط الحياة. إن التغيير الملائم في نمط الحياة مع إعطاء علاج دوائي بكميات ترقى للوهبة التاجية، وبسبب تراجع الأوقات الموجودة مسبقاً، وينقصان من الوفيات الناجمة عن مرض القلب التاجي بنسبة 30-40%. ويجب أخذ الأدوية الخافضة لشحوم الدم إلى أجل غير مسمى، لأنه عندما يتم إيقافها تعود مستويات الشحوم البلازمية إلى المستويات التي كانت عليها قبل المعالجة. يبين الشكل 21-1 الأدوية الخافضة للشحوم. أما الشكل 21-2 فيبين الاستقلاب الطبيعي للبروتينات الشحمية المصلية وخصائص الأضماط الرئيسية لفرط الشحومات الوراثي.

II. أهداف المعالجة

تتألف شحوم البلازما غالباً من بروتينات شحمية - وهي مركبات كبيرة من الشحومات والبروتينات النوعية (صميم البروتين الشحمي Apolipoproteins). إن البروتينات الشحمية ذات الأهمية السريرية هي مرتبة تنازلياً حسب قدرتها على إحداث العصيدة الشريانية): LDL، و VLDL والكرومولين، و HDL. يترافق حدوث مرض القلب التاجي CHD على نحو إيجابي مع الارتفاع الإجمالي للكوليسترول، وبدرجة أشد مع ارتفاع كوليسترول LDL في الدم، وخلافاً لكوليسترول ال LDL فإن المستويات العالية من HDL كوليسترول تترافق مع تناقص اختطار المرض القلبي (الشكل 21-3). إن الهدف الأساسي للمعالجة الخافضة للكوليسترول هو إنقاص مستوى LDL. يبدي الشكل 21-4 الأهداف العالية لمعالجة فرط شحوم الدم. تعتمد توصيات إنقاص ال LDL إلى مستويات معينة على وجود مرض قلبي تاجي مرافق وبعدهد عوامل الخطر القلبية. وكلما كان الاختطار الإجمالي القلبي الوعائي أكبر كانت المعالجة الخافضة لشحوم الدم الموصى بها أكثر هجومية.

A. الخيارات العلاجية لفرط كوليسترول الدم

عند المرضى المصابين بفرط شحومات الدم المعتدل، قد تؤدي تغييرات أسلوب الحياة مثل الحمية التمرين وإنقاص الوزن إلى تناقص معتدل في مستويات LDL وزيادة

الأدوية الخافضة لشحوم الدم

منبطات HMG-CoA ريدكتاز

Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Pravastatin
Rosuvastatin
Simvastatin

الفيبرات

Fenofibrate
Gemfibrozil

النياسين

محتجزات الحمض الصفراوي

Colesevelam
Colestipol
Cholestyramine

مبطات امتصاص الكوليسترول

الشكل 21.1

ملخص للأدوية الخافضة لشحوم الدم.

النمط الأول [فرط الكليو ميكرون العائلي]

● فرط كوليوميكرون الدم العائلي الصيامي الشديد حتى بتأنيق حمية طبيعية الدم، ينتج عنه ارتفاع كبير في مستويات ثلاثي الغليسريد.

● عوز الفيبوبروتين ليباز أو عوز صميم البروتين الشحمي CII (نادر)

● لا يترافق النمط الأول بآزهاذ حدوث مرض القلب التاجي.

● المعالجة: حمية منخفضة الدهون، لا يوجد معالجة دوائية فعالة للنمط الأول من فرط شحميات الدم

Chylomicron

النمط AII [فرط كوليستيرول الدم العائلي]

● ارتفاع LDL مع مستويات VLDL طبيعية نتيجة حصار تقويض LDL، فيؤدي إلى ارتفاع كوليستيرول المصل مع TG طبيعي.

● ينجم عن عيوب في تركيب أو معالجة مستقبلات LDL.

● تنسرح أمراض القلب الإلغارية على نحو كبير.

● المعالجة: الحمية، مختلف اللقاحات: كوليستيرامين ونياسين أو ستاتين.

LDL

النمط IIB [فرط شحميات الدم العائلي المشترك] (المختلط)

● مشابه للنمط IIA عما أنه يترافق بوجود ارتفاع VLDL، فيسبب ارتفاع TG المصل

● إضافة لارتفاع كوليستيرول المصل.

● ينتج عن فرط إنتاج LDL من الكبد

● نسبياً غير شائع.

● المعالجة: الحمية، المعالجة الدوائية مشابهة للنمط IIA.

VLDL **LDL**

النمط III [شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي]

● بزداد مستوى IDL (المتوسط)، فينتج عنه ازدياد TG والكوليستيرول.

● ينجم عن فرط إنتاج أو نقص استعمال IDL نتيجة طفرة في صميم البروتين E

● تطور الأورام الصفراء والأمراض الوعائية المتسارعة في منتصف العمر

● المعالجة: الحمية، تتضمن المعالجة الدوائية النياسين والفينوفبريرات أو الستاتين.

IDL

النمط IV [فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي]

● بزداد فيه مستوى VLDL، بينما يكون LDL طبيعياً أو ناقصاً، فينتج عنه كوليستيرول طبيعي أو مرتفع وارتفاع شديد في TG الدموي.

● ينتج عن فرط إنتاج أو نقص إزالة TG (من VLDL) من المصل.

● هو مرض شائع نسبياً، له مظاهر سريرية قليلة إلى جانب المرض القلبي الاقفاري للتسارع، وكثيراً ما يكون مرضى هذا الاضطراب بدنيين ومنتكبين ومصابين بفرط حمض البقول في الدم

● المعالجة: الحمية، وعند الضرورة: معالجة دوائية تشمل النياسين وأو الفينوفبريرات.

VLDL

النمط V [فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي المختلط]

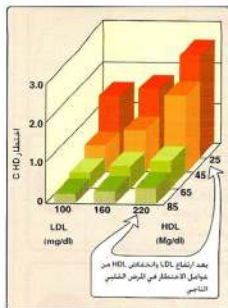
● ارتفاع VLDL وكوليوميكرون المصل، ويكون LDL طبيعياً أو ناقصاً، وينتج عنه ارتفاع الكوليستيرول وانخفاض كبير في مستويات TG.

● ينتج إما عن ازدياد إنتاج أو نقص تصفية VLDL والكوليوميكرون عادة بسبب عيب مورثي.

● المعالجة: الحمية، عند الضرورة: معالجة دوائية تشمل النياسين، وأو الفينوفبريرات، أو ستاتين.

Chylomicron **VLDL**

الشكل 2.21 (تتمة)



الشكل 3.21

تأثير LDL و HDL على اختطار مرض القلب التاجي (CHD).

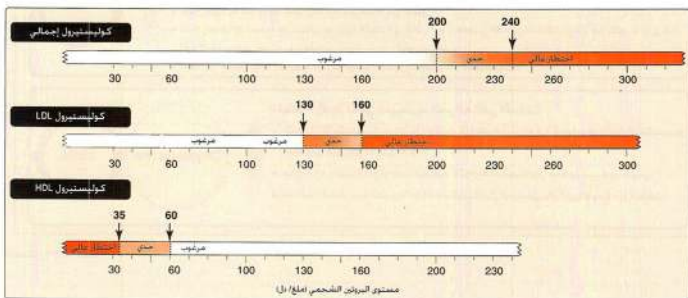
HDL. ولكن معظم المرضى لا يرغبون بتعديل أسلوب حياتهم على نحو كافٍ لتحقيق المستويات المهمة علاجياً لـ LDL، مما يتطلب معالجة دوائية. فعند المرضى الذين تتجاوز مستويات LDL لديهم 160 ملغ/دل مع أحد عوامل الاختطار الرئيسية، كضغط دم مرتفع أو السكري أو التدخين أو قصة عائلية لمرض قلبي تاجي مبكر، هم مرشحون للمعالجة الدوائية. أما المرضى الذين لديهم عاملاً اختطاراً إضافياً أو أكثر فيجب معالجتهم على نحو هجومي، وتكون الغاية إنقاص مستوى LDL لديهم إلى أقل من 100 ملغ/دل، وعند بعض المرضى، إلى أقل من 70 ملغ/دل.

B. الخيارات العلاجية لفرط ثلاثي غليسريد الدم

يرتفع ارتفاع مستويات ثلاثي الغليسريد (الشحوم الثلاثية) بشكل مستقل مع ازدياد اختطار مرض القلب التاجي. الحماية والتعريف هما الطريقتان الرئيسيتان لمعالجة فرط ثلاثي الغليسريد في الدم. كما أن النياسين ومشتقات حمض الفايبريك، عندما يستطب إعطائهما، هما من الأدوية الأكثر نجاعة في خفض مستويات ثلاثي الغليسريد. كما إن إنقاص ثلاثي أسيل غليسروول هو تأثير ثانوي مفيد لأدوية الستاتينات (التأثير الرئيسي هو تخفيض كوليستيرول LDL). [لاحظ أن المركب الشحمي الرئيسي في VLDL هو Triacylglycerol].

III. الأدوية الخافضة لتركيز البروتين الشحمي في المصل

تستهدف الأدوية الخافضة لشحوم الدم مشكلة ارتفاع الشحوم المصلية مع إستراتيجيات معاوضة، وبعض هذه الأدوية ينقص إنتاج الحوامل البروتينة الشحمية للكوليستيرول وثلاثي الغليسريد، والبعض الآخر يزيد تقييض البروتين الشحمي، كما أن هناك أدوية أخرى تنقص امتصاص الكوليستيرول وتزيد التخلص من الكوليستيرول من الجسم بشكل مباشر. قد تستعمل هذه الأدوية مفردة أو مشتركة، وغالباً ما تصاحب مع نظام غذائي يحتوي على كمية قليلة من الشحوم المشبعة والدهون العابرة Transats، مع وجوب المراقبة الوثيقة للمحتويات الحرارية للنظام الغذائي.



الشكل 4.21

مستويات البروتين الشحمي الخففة بالنظام الغذائي أو المعالجة الدوائية للوقاية من مرض القلب التاجي CHD. [لاحظ: يوصى بتخفيض المستويات الهدفية للكوليستيرول الإجمالي وكوليستيرول LDL عند المرضى ذوي السوابق المرضية القلبية].

A. مثبطات HMG-CoA ريديكتاز

إن مثبطات الإنزيم المرجح لـ 3-هيدروكسي-3-ميثيل غلوتاريل (HMG) تميم الإنزيم A تنقص كوليسترول LDL المرتفع فتؤدي إلى إنقاص كبير في الحوادث الناجية ووفيات المرض القلبي التاجي. إن هذه المجموعة من الأدوية الخافضة لشحوم الدم تليط الخطوة الإنزيمية الأولى لتركيب الكوليستيرول، وتعد أدوية الخط الأول، وهي العلاج الأكثر الفعالية عند ارتفاع كوليستيرول LDL. تتضمن المنافع العلاجية: تثبيت اللوحة العصيدية، وتحسين الوظيفة البطانية الناجية، وتثبيط تشكل الخثرة الصفيفية، إضافة إلى فعالية مضادة للالتهاب. إن خفض مستوى كوليسترول الدم بأدوية الستاتينات له قيمة عند: (1) المصابين بمرض قلبي تاجي مع أو بدون فرط شحيمات الدم، (2) الرجال المصابون بفرط شحوم الدم دون مرض قلبي تاجي، و (3) الرجال والنساء الذين لديهم كوليستيرول إجمالي وكوليستيرول LDL معتدل بدون مرض قلبي تاجي.

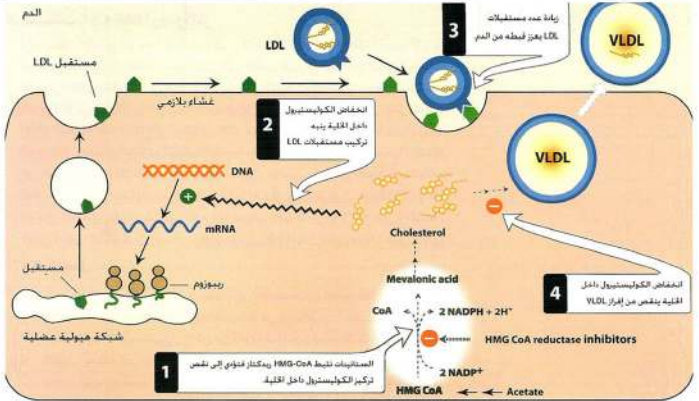
1. آلية الفعل

a. تثبيط إنزيم HMG-CoA ريديكتاز، إن Pravastatin و Simvastatin و Lovastatin و Rosuvastatin و Fluvastatin و Atorvastatin هي مضاهات (مشابهات) لـ HMG (وهو طليعة الكوليستيرول). كل من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين هو مركب لاكتوني يُلحَم إلى دواء فعال. أما البرافاستاتين والفلوفاستاتين فهما فعّالان بحد ذاتهما. ويسبب الألفة القوية لهذه الأدوية تجاه إنزيم HMG-CoA ريديكتاز (وهو الخطوة المحددة لسرعة تركيب الكوليستيرول) فإنها جميعاً تثبطه تنافسياً. ويتثبط التركيب الأولي (de novo) للكوليستيرول فإن هذه الأدوية تسبب نضوب مصدر الكوليستيرول داخل الخلية (الشكل 5-21). إن Atorvastatin و Rosuvastatin هما أقوى أدوية الستاتينات في خفض كوليستيرول LDL، يليهما السيمفاستاتين والبرافاستاتين ثم اللوفاستاتين والفلوفاستاتين.

b. ازدياد مستقبلات LDL: يؤدي نضوب الكوليستيرول داخل الخلايا إلى ازدياد عدد مستقبلات LDL النوعية على سطح الخلية التي تستطيع أن تربط بـ LDL الدوراني وتدخله إلى داخل الخلية. ينتج عن ذلك إنقاص مستوى كوليستيرول البلازما من خلال إنقاص تركيب الكوليستيرول وازدياد تقويض LDL. [لاحظ أن هذه العوامل تخضع لاستخلاص واضح بالمرور الأولي في الكبد وبالتالي فإن تأثيرها المسيطر يكون على ذلك العضو.] وبشكل مشابه للكوليستيرامين الذي يحتجز الحمض الصفراوي، فإن بإمكان مثبطات HMG CoA ريديكتاز أن تزيد مستويات HDL عند بعض المرضى مما يؤدي إلى تخفيض إضافي في خطر حدوث مرض القلب التاجي، كما يحدث أيضاً تناقص في الشحوم الثلاثية.

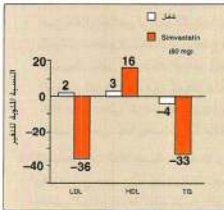
2. الاستعمالات العلاجية: هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات كوليستيرول البلازما في جميع أنماط فرط شحيمات الدم (الشكل 6-21). إلا أن المصابين متمائلين للواقع بفرط كوليستيرول الدم العائلي ليس لديهم نقص مستقبلات LDL وبالتالي يستفيدون بشكل أقل بكثير من المعالجة بمثل هذه الأدوية. [لاحظ: تعطى هذه الأدوية غالباً بالاشتراك مع الأدوية الأخرى الخافضة لشحيمات الدم، راجع أدناه.] من الجدير بالملاحظة أنه على الرغم من الحماية التي تقدمها خافضات الكوليستيرول فإن ربع المرضى الذين يتناولونها تقريباً لا يزالون يصابون بحوادث تاجية، وذلك يبرر اللجوء إلى إستراتيجيات إضافية كالحمية والتمرين وإضافة أدوية أخرى.

3. الحرثك الدوائية: يمتص البرافاستاتين والفلوفاستاتين بشكل كامل تقريباً بعد



الشكل 5.21

لتثبيط HMG-CoA ريمكثاز ببعض أدوية الستاتينات Statin



الشكل 6.12

تأثير simvastatin على الشحومات المصلية عند 130 مريضاً مصاباً بالتمط الثاني من

السكري ومعالج لستة أسابيع.
 HDL = بروتين شحمي مرتفع الكثافة
 LDL = بروتين شحمي منخفض الكثافة
 TG = ثلاثي غليسيريد

إبعائه الفموي، بينما تمتص الجرعات الفموية من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين بنسبة 30 إلى 50%. البرافاستاتين والفلوفاستاتين مركبان فعالان بينما يجب أن يحلّمه كل من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين إلى شكله الفعال. ونتيجة الاستخلاص بالمرور الأولي فإن الفعل الرئيسي لهذه الأدوية يكون على الكبد، وتتحول جميعها حيويًا وبعض النواتج تحتفظ بفعاليتها. يتم الإطراح على نحو رئيسي عبر الصفراء والبراز، ولكن بعض النواتج يطرأ عليها إطرارح بولي. يتراوح مجال أعمارها النصفية من 1.5 إلى 2 ساعة. ويأخذ الشكل 7-21 بعض خصائص الستاتينات.

4. التأثيرات الضائرة: الجدير بالملاحظة أنه خلال السنوات الخمسة من التجارب على السيمفاستاتين واللوفاستاتين، لم يظهر سوى بضع تأثيرات ضائرة فقط لها علاقة بالكبد ووظيفة العضلات (الشكل 8-21).

a. الكبد: لقد حدثت شذوذات في الوظيفة الكبدية الكيميائية الحيوية باستعمال مثبطات HMG-CoA ريدكتاز. ولذلك من الحكمة تقييم وظيفة الكبد وقياس مستويات ناقصات الأمين دوريًا. تعود هذه الوظائف إلى طبيعتها عند إيقاف استعمال الدواء. [لاحظ أن التصوير الكبدية قد يسبب تراكم الدواء.]

b. العضلات: بينت التقارير حدوثاً نادراً لاعتلال العضلات والانحلال العضلي (تفرق أو ذوبان العضلات). يعاني عادة غالبية المرضى في معظم هذه الحالات من قصور كلوي أو أنهم كانوا يتناولون أدوية مثل Itraconazole و Cyclosporin و Erythromycin و Gemfibrozil أو النياسين. يجب قياس مستويات كرياتين كيناز البلازما على نحو منتظم.

الآثار	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
إنخفاض إنتاج LDL كوليستيرول المصل (%)	50	24	34	34	50	41
إنخفاض إنتاج لاثي غليسيرول المصل (%)	29	10	16	24	18	18
إزدياد إنتاج HDL كوليستيرول	6	8	9	12	8	12
العمر التصفي البلازمي (ساعات)	14	1-2	2	1-2	19	1-2
نقدوبة للحممة العصبية المركزية	No	No	Yes	No	No	Yes
الإطراح الكلوي للجرعة الممنصة (%)	2	<6	10	20	10	13

الشكل 7.21

ملخص لمثبطات HMG-CoA ريدكتاز.

c. التداخلات الدوائية: قد تزيد مثبطات HMG-CoA ريدكتاز أيضاً مستويات الوارفارين. لذلك من الأهمية تقييم أزمنة البروثرومبين على نحو متواتر.

d. موانع الاستعمال: يمنع استعمال هذه الأدوية عند الحوامل والمرضعات. يجب عدم استعمالها عند الأطفال والمراهقين.

B. النياسين (حمض النيكوتينيك) Niacin (Nicotinic acid)

النياسين يمكن أن ينقص مستويات LDL (الحامل السين للكوليستيرول) مستويات الكوليستيرول من 10 إلى 20 بالمئة. كما يعد العامل الأكثر فعالية في زيادة HDL (حامل الكوليستيرول الجيد). يمكن أن يستعمل النياسين مشتركاً مع الستاتينات، كما تتوافر مستحضرات ذات جرعة ثابتة من اللوفاستاتين مع النياسين مديد المفعول.

1. آلية الفعل: يثبط النياسين بجرعاته بالفيرام (Gram Does) حل الشحوم في

النسيج الدهني - المنتج الرئيسي للحموض الدسمة الجائلة في الدوران. يستخدم الكبد على نحو طبيعي هذه الحموض الدسمة الجائلة في الدوران كطليعة رئيسية لتركيب ثلاثي غليسيرول. ولذلك يسبب النياسين نقصاً في تركيب ثلاثي الغليسيرول الضروري لإنتاج VLDL (الشكل 8-21). يشتق LDL (البروتين الشحمي انغسي) بالكوليستيرول) من VLDL الموجود في البلازما، ولذلك يؤدي نقص تركيز VLDL نقص في تركيز LDL أيضاً. وهكذا ينخفض كل من ثلاثي الغليسيرول (في VLDL) والكوليستيرول (في VLDL و LDL) (الشكل 10-21). كما تزيد المعالجة بالنياسين مستويات كوليستيرول HDL. وأيضاً، ويدعم إفراز مفعول البلازما من النسيج ويخفض مستوى الفيبريوتينوجين البلازمي يمكن للنياسين معاكسة بعض الخلل الوظيفي في الخلية البطانية الذي يساهم في الخثار المرافق لقرط كوليستيرول الدم والتصلب العصيدي.

فشل كبدي



اعتلال عضلي

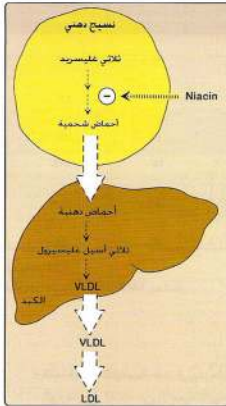


يمنع استعماله في الحمل



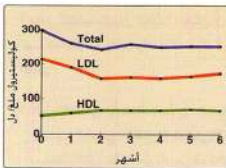
الشكل 8.21

بعض التأثيرات الضارة والمخاطر المتعلقة بمثبطات HMG-CoA ريدكتاز.



الشكل 9.21

يبتط Niacin انحلال الشحم في النسيج الدهني فينقص من تركيب VLDL الكبدى ومن إنتاج LDL في البلازما.



الشكل 10.21

المستويات البلازمية للكلولسترول عند مرضى فرط شحومات الدم خلال المعالجة بالنياسين.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يخفض النياسين المستويات البلازمية لكل من الكولسترول والفيبريدات الثلاثية، ولذلك فهو يفيد خصوصاً في معالجة فرط شحوم الدم العائلي. يستعمل النياسين أيضاً لمعالجة أنواع أخرى لفرط كوليستيرول الدم الشديد وغالباً بالمشاركة مع خافضة شحوم أخرى. كما يعد النياسين أقوى خافض شحوم يرفع مستويات HDL البلازمية، وهذا هو الاستطباب الأكثر استعمالاً له.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى النياسين فموياً، ويتحول في الجسم إلى Nicotinamide الذي يتحد مع ثنائي نيكوتينيد نيكوتيناميد-أدينين (NAD⁺)، يطرَح النياسين ومشتقه النيكوتيناميدي والمستقلات الأخرى في البول. [لاحظ أن النيكوتيناميد لوحده لا ينقص مستويات شحوم البلازما].

4. **التأثيرات الضائرة:** تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للمعالجة بالنياسين تبيغاً جدياً (مع شعور غير مريح بالدهش) والحكة، إلا أن إعطاء الأسبرين قبل تناول النياسين ينقص من التبيغ الذي يتوسطه الهيروستاغلاندين. إن النياسين ذا الإطلاق المديد، والذي يؤخذ مرة واحدة يومياً قبل النوم، ينقص التأثيرات الضائرة المزجة الأولية. يعاني بعض المرضى أيضاً من الغثان والألم البطني. يثبط النياسين الإفراز الأنثوي لحمض البول، ويؤهب ذلك لفرط حمض البول بالدم وحدوث النقرس، كما تبين أنه يحدث خلال في حمل الغلوكون وسمية كبدية.

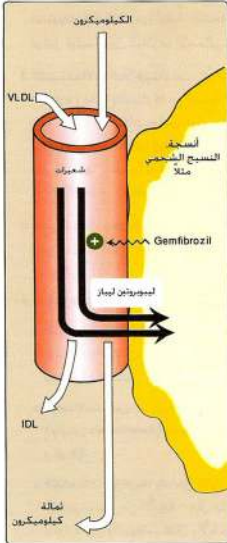
C. الفيبريات

Gemfibrozil و Fenofibrate

الفيبريات (الفيئوفيبيرات والجيئمفيبروزيل) هي مشتقات حمض الفيبريك الذي يخفض الشحوم الثلاثية ويزيد مستويات HDL. يمتلك كلا الدواءين آلية الفعل نفسها، ولكن الفيئوفيبيرات أكثر فعالية من Gemfibrozil في خفض مستويات LDL والشحوم الثلاثية في البلازما.

1. **آلية الفعل:** المستقلات الفعلة النكاثرية البيروكسومية - Peroxisome Proliferator- Activated Receptors (PPARs) هي أعضاء في عائلة المورثة الفاتحة للمستقبل النووي الذي ينظم استقلاب الشحوم. تعمل PPARs كامل انتساح لجيني التفعيل، حيث تتفعل PPARs عندما ترتبط مع اللجان الطبيعية (حموض دسمة أو Eicosanoids) أو مع الأدوية الخافضة لشحوم الدم فإنها تتفعل وترتبط PPARs فيما بعد مع عناصر الاستجابة النكاثرية البيروكسومية المتوضعة في العديد من المنحزرات المورثية. وبشكل خاص، ينظم PPARs التعبير المورثي المرمز للبروتينات التي تدخل في بنية ووظيفة البروتين الشحمي. وهذا التعبير المورثي الذي تتوسطه الفيبريات يؤدي في النهاية إلى نقص تراكيز ثلاثي أسيل الفليسرول مع ازدياد تعبير إنزيم ليبوبروتين ليباز (LPL) (الشكل 11-22) ونقص تركيز الصميم (Apo-CII) CII. كما تزيد الفيبريات مستوى كوليستيرول HDL بإزدياد تعبير apo AII و apo A1 الفئوفيبيرات هو مطلعة دوائية تتحول إلى مستقلب فعال هو حمض الفيئوفيبريك Fenofibric Acid المسؤول عن التأثيرات الرئيسية للدواء.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستعمل الفيبريات في معالجة فرط ثلاثي أسيل فليسرول الدم حيث تنقص مستوياته البلازمية بشكل هام. يفيد كل من Fenofibrate و



الشكل 11.21

تفعيل لبيوبروتين ليباز بـ Gemfibrozil.

Gemfibrozil على نحو خاص في معالجة النمط III من فرط شحومات الدم (شدوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم) الذي تتراكم فيه الجزيئات البروتينية الشحمية متوسطة الكثافة. كما تقيد هذه الأدوية عند المرضى المصابين بفرط ثلاثي أسيل غليسروال الدم (النمط IV: ارتفاع VLDL، أو النمط V: فرط VLDL والدقائق الكيلوسية) الذين لا يستجيبون على الحمية أو الأدوية الأخرى.

3. الحرائك الدوائية: يمتص كلا الدواءين على نحو تام بعد الجرعة الفموية. يتوزع الجيمفيبروزيل والفينوفيرات على نحو واسع مرتبطين بالألبومين. يخضعان لتحول حويي شامل ويطرحان في البول مقترنين بالفلوكورونيد.

4. التأثيرات الضائرة

a. التأثيرات الهضمية: معظم التأثيرات الضائرة الهضمية خفيفة، وتخف بترقي المعالجة.

b. التحصي الصفراوي: تهب هذه الأدوية لتشكـل الحصيات الصفراوية لأنها تزيد من إطرار الكوليستيرول الصفراوي.

c. العضلات: يمكن أن يحدث التهاب عضلات (التهاب العضلات الإرادية) مع كلا الدواءين، لذلك يجب تقييم الضعف العضلي والمضض (الإيلام). وقد يكون مرضى القصور الكلوي معرضين للخطر. وقد ذكر حدوث اعتلال عضلي وانحلال العضلات المخلطة عند بعض المرضى الذين يتناولون Gemfibrozil مع Lovastatin.

d. التداخلات الدوائية: كلا الدواءين يناهضان مضادات التخثر الكومارينية على مواضع الارتباط بـ بروتينات البلازما مما يزيد النشاط المضاد للتخثر على نحو عابر. لذلك يجب مراقبة مستويات INR عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية. كما ترفع هذه الأدوية مستويات السلفونيل يورياز بشكل مشابه.

e. موانع الاستعمال: لم يتم تأكيد سلامة هذه الأدوية عند الحوامل والمرضعات. يجب عدم استعمال هذه الأدوية عند المصابين بخلل وظيفي شديد في الكبد أو الكلية أو المرضى الذين لديهم إصابات مسبقة في المرارة.

D. الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي

تمتلك الأدوية المحتجزة للحمض الصفراوي (الراتينات Resins) تأثيراً خافضاً هاماً لكوليستيرول LDL، إلا أنها فوائدها أقل من فوائد الستاتينات.

1. آلية الفعل: إن كلاً من الكوليستيرامين والكوليستيرول والكوليسيفيلام هي راتينات مبدلة للصواعد، وترتبط بالحموض الصفراوية والأملاح الصفراوية ذوات الشحنة السلبية في الأمعاء الدقيقة (الشكل 21-12). يطرح مركب راتين/حمض صفراوي resin/bile acid complex في السباز مانعاً عودة الحموض الصفراوية إلى الكبد بالدوران المعوي الكبدي. إن إنقاص تركيز الحمض الصفراوي تدفع الخلية الكبدية إلى زيادة تحويل الكوليستيرول إلى حمض صفراوي من أجل تعويضها إذ تعتبر مكونات أساسية في الصفراء. ويؤدي ما سبق إلى نقص تركيز الكوليستيرول داخل الخلايا الأمر الذي يزيد القبط الكبدية لجزيئات LDL الحاوية على الكوليستيرول ويؤدي إلى هبوط LDL البلازما. [لاحظ أن القبط المتزايد يحدث بالتنظيم الأعلى Upregulation لمستقبلات LDL على سطح الخلية.] لوحظ عند بعض المرضى ارتفاع



الشكل 21.21

آلية الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي.

مستويات HDL البلازمية أيضاً. النتيجة النهائية لهذه الحوادث المتتالية هي تناقص تركيز كوليستيرول البلازما الإجمالي.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تعد الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي الأدوية المختارة (غالباً بالمشاركة مع الحمية أو النياسين) في معالجة فرط شحوم الدم IIa و IIb. [لاحظ: الأشخاص النادرون ممتالو اللوائح للتمط IIa تكون مستقبيلات LDL لديهم مفقودة كلياً وبالتالي تكون هذه الأدوية ذات تأثير قليل على مستويات LDL البلازما لديهم.] يمكن لـ Cholesteramine أيضاً أن يخفف الحكة الناتجة عن تراكم الحموض الصفراوية عند المصابين بانسداد صفراوي.

3. **الحرثك الدوائية:** تؤخذ الأدوية *Cholestyramine* و *Colestipol* و *Colesteviam* ضوياً، كما أنها لا تمتص ولا تستقلب في الأمعاء لأنها غير ذوابة في الماء وذات حجم كبير (الأوزان الجزيئية أكبر من 10^6)، وإنما تطرح كلياً في البراز.

4. التأثيرات الضائرة

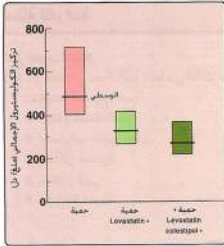
a. **تأثيرات هضمية:** تعد الاضطرابات الهضمية من التأثيرات الأكثر شيوعاً وتتضمن الإمساك والغثيان والتطيل البطني، يمتلك *Colesteviam* تأثيرات هضمية أقل من محتجزات الحمض الصفراوي الأخرى.

b. **ضعف الامتصاص:** تسبب الجرعات العالية من الكوليستيرامين والكوليستيول (وليس *Colesteviam*) ضعفاً في امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن (A و D و E و K).

c. **التداخلات الدوائية:** يتداخل الكوليستيرامين والكوليستيول مع الامتصاص المعوي للعديد من الأدوية - مثل التتراسايكلين والفينوباربيتال والديجوكسين والوارفارين والفلوفاستاتين والأسبرين والمدرات الثيازيدية. لذلك يجب أخذ هذه الأدوية قبل ساعة أو ساعتين، أو بعد أربع إلى ست ساعات، من تناول الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي.

E. مثبطات امتصاص الكوليستيرول

يُثبِط *Ezetimibe* الامتصاص المعوي للكوليستيرول الغذائي والصفراوي بشكل انتقائي في الأمعاء الدقيقة، مؤدياً إلى إنقاص انتقال الكوليستيرول من الأمعاء إلى الكبد. يسبب هذا إنقاص مخازن الكوليستيرول الكبدية وازدياد تصفية الكوليستيرول من الدم. ينقص هذا الدواء كوليستيرول LDL بنسبة 17% والشحوم الثلاثية بنسبة 6% وكوليستيرول HDL بنسبة 13%. يستقلب الدواء بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة والكبد حيث يقترن مع الغلوكورونيد (الطور II من التفاعلات الاستقلابية)، ثم يطرح عن طريق الصفراء والبول، ويتم إزالة كل من الدواء ومستقلبه الغلوكورونيدي عن البلازما ببطء. وعمره النصف حوالى 22 ساعة. ليس لـ *Ezetimibe* تأثير سريري هام على تراكيز الفيتامينات الذوابة بالدهن A و D و E. يجب عدم معالجة المرضى المصابين بقصور كبدى معتدل أو شديد بـ *Ezetimibe*. [لاحظ أن *Ezetimibe* والنيميفاستاتين (معاً في مستحضر واحد) يخفضان مستويات LDL على نحو أكثر فعالية من الستاتين لوحدهم.]



الشكل 13.21

استجابة كوليستيرول البلازما الإجمالي عند المرضى المصابين بفرط كوليستيرول الدم العائلي متغاير اللواقح نحو الحمية (منخفضة الكوليستيرول ومنخفض الشحوم المشبعة) والأدوية المضادة لفرط شحومات الدم

F. المعالجة الدوائية المشتركة Combination Drug Therapy

من الضروري في بعض الحالات استخدام دواءين خافضين لشحوم الدم لتحقيق المرهبي العلاجية في مستويات شحوم البلازما. فمثلاً في النمط الأول من فرط شحومات الدم يعالج المرضى عموماً بمشاركة النياسين مع دواء رابط للحمض الصفراوي، مثل Cholestyramine. [تذكر أن الكوليستيرامين يسبب زيادة في مستقبقات LDL التي تصفي البلازما من LDL الجائل في الدم، بينما ينقص النياسين تركيب VLDL فينقص بالتالي من تركيب LDL]. كما تبين أيضاً أن مشاركة مثبطات HMG-CoA ريدكتاز مع دواء رابط للحمض الصفراوي تقيد كثيراً في خفض مستويات كوليستيرول LDL (الشكل 31-21). وإن جرعة منخفضة من الستاتين بالمشاركة مع Ezetimibe تحقق خفضاً لكوليستيرول LDL يعادل أو حتى يفوق ما تحدته جرعة عالية جداً من الستاتين. السيمفاساتين و Ezetimibe متوفران حالياً بشكل مشترك في حبة واحدة لمعالجة ارتفاع كوليستيرول LDL.

إلا أن القيمة السريرية لـ Ezetimibe، لوحده أو بالمشاركة مع الستاتينات، ليست مثبتة. مثلاً، في دراسة ENHANCE، تم توزيع المرضى الذين لديهم فرط كوليستيرول الدم العائلي بشكل عشوائي على مجموعتين: (سيمفاساتين + Ezetimibe) و (سيمفاساتين + دواء غشلي). وعند مضي سنتين، كان لدى مرضى المجموعة الأولى إنقاص أكبر بكثير في كوليستيرول LDL والغليسيريديت الثلاثية والبروتين الارتكاسي C مما وجد لدى أفراد المجموعة الثانية. إلا أنه لم يكن هناك فرق بين المجموعتين فيما يتعلق بكوليستيرول HDL والحوادث الوعائية القلبية والتأثيرات الضائرة أو في النهاية الرئيسية للدراسة (تغير سماكة الطبقة البطانة والمتوسطة للشريان السباتي). إن هذه الدراسة تعارض نتائج سابقة كانت قد أظهرت فائدة سريرية مرتبطة بانخفاض كوليستيرول LDL، وإلى أن يتم توضيح هذا التناقض يوصي الكثير من الخبراء الأطباء السريريين بإعطاء الجرعات الأعظمية من الستاتينات واستخدام النياسين والفيبرات والرائينات قبل التفكير باستعمال Ezetimibe. يلخص الشكل 14-21 بعض أفعال الأدوية الخافضة لشحوم الدم.

نوع الدواء	تأثير على LDL	تأثير على HDL	تأثير على ثلاثي أسيل غليسيرول
مثبطات CoA-HMG ريدكتاز (Statins)	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
fibrates	↓	↑↑↑	↓↓↓↓
Niacin	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
محتجزات الحمض الصفراوي	↓↓↓	↑	أسفري
مثبطات امتصاص الكوليستيرول	↓	↑	↓

الشكل 14.21

خصائص مجموعات أدوية فرط شحوم الدم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.21 أي مما يلي هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لمعالجة الدوائية الخافضة لشحوم الدم:
- ارتفاع ضغط الدم.
 - اضطراب معدي معوي.
 - مشاكل عصبية.
 - خفقان قلبي.
 - صداع الشقيقة.

الجواب - B كثيراً ما تحدث الاضطرابات المعوية للمعوية كآثار جانبية للمعالجة الدوائية الخافضة لشحوم الدم.

- 2.21 أي من أنماط فرط الشحوم التالية يتميز بارتفاع المستويات البلازمية للكليوميكرون وليس له معالجة دوائية تخفض المستويات البلازمية للبروتين الشحمي؟

- النمط I.
- النمط II.
- النمط III.
- النمط IV.
- النمط V.

الجواب - A يعالج النمط الأول من فرط شحوم الدم فرط الكليوميكرون بالدم) بالحمية منخفضة الدهون، ولا توجد معالجة دوائية فعالة لهذه الاضطراب.

- 3.21 أي من الأدوية التالية تنقص تركيب الكوليستيرول بتثبيطها لإنزيم HMG-CoA ريدكتاز؟

- Fenofibrate .
- Niacin .
- Cholesterolamine .
- Lovastatin .
- Gemfibrozil .

الجواب - D إن الفينوفبرات والجيمفبوزيل يزيدان فعالية إنزيم ليبوبروتين ليباز فترية نضفية VLDL من البلازما النيامسين يثبط خثل الدهم في النسيج الدهني فينخلص من الوحدات النيامنية التي يحتاجها الكبد لإنتاج ثلاثي أسيل غليسروول ثم VLDL بخفض الكوليستيرامين كمية المحوض الصفراوية العائدة إلى الكبد عبر الدوران الكبدي المعوي.

- 4.21 أي من الأدوية التالية تنقص تركيب ثلاثي أسيل غليسروول في الكبد من خلال تقليل المحوض الدسمة الحرة التي تعد وحدات البناء في هذا السبيل؟

- Niacin .
- Fenofibrate .
- Cholesterolamine .
- Gemfibrozil .
- Lovastatin .

الجواب - A يستطوع النيامسين بجرعات العرام أن يثبط بقوة التحليل الشحمي في النسيج الشحمي المصدر الرئيسي للمحوض الدسمة الحرة. يستفيد الكبد بشكل طبيعي من هذه المحوض الدسمة كطليعة رئيسية لتكوين الغليسريدات الثلاثية. وبالتالي يسبب النيامسين تناقص تركيب ثلاثي أسيل الغليسروول الضروري لإنتاج VLDL.

- 5.21 أي من الأدوية التالية ترتبط بالمحوض الصفراوية في الأمعاء فتضع عودتها إلى الكبد عن طريق الدوران الكبدي المعوي؟

- Niacin .
- Fenofibrate .
- Cholestyramine .
- Fluvastatin .
- Lovastatin .

الجواب - C الكوليستيرامين هو راتينات متبادلة للصواعد. يرتبط بالمحوض والأملاح الصفراوية المشحونة سلباً في الأمعاء الدقيقة. يطرخ معقد الراتين المحوض الصفراوي في البراز فيمنع عودة المحوض الصفراوية إلى الكبد عبر الدوران المعدي الكبدي.

١. نظرة عامة

تدعى الأدوية التي تحرض حالة من ازدياد جريان البول بالمدرات، وهي تنبسط التوافق الشاردية الكلوية حيث تنقص من عود امتصاص الصوديوم في مواضع مختلفة من النفرين. وكتيجة لذلك تدخل شوارد الصوديوم والشوارد الأخرى مثل الكلور إلى البول بشكل أكبر من الطبيعي، ويتم نقل الماء معها بشكل منفعل للمحافظة على التوازن التضائحي. ولذلك، تزيد المدرات من حجم البول، وغالباً تبدل باهاء البول والتركييب الشاردي لكل من البول والدم. نجاعة المدرات مختلفة بشكل واضح، حيث يتراوح إفراز شوارد الصوديوم من 2% للمدرات الضعيفة الحافظة لليوتاسيوم إلى أكثر من 20% لمدرات العروة القوية، وبالإضافة إلى مثبطات ناقلات الشوارد هذه، هناك المدرات التضائية التي تمنع عود امتصاص الماء، ومعاكسات الألدوستيرون، ومثبط إنزيم كربونيك أنهيدراز. تشتمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للمدرات: التدبير العلاجي للاضطرابات التي يحدث فيها احتباس السوائل بشكل غير طبيعي (الوذمة) أو معالجة ارتفاع الضغط حيث تسبب المدرات نقص حجم الدم، مما يؤدي لإنقاص ضغط الدم. سيناقش هذا الفصل الأدوية المدرّة للبول (الشكل 1-22) وفقاً لتواتر استعمالها.

٢. التنظيم الطبيعي للسوائل والكهارل من قبل الكلية

يرشح حوالي 16-20% من البلازما الدموية الداخلة للكليتين من الشعريات الكلبيية من محفظة بومان. تكون الرشاحة خالية في الحالة الطبيعية من البروتينات والغلايا الدموية ولكنها تحتوي معظم مكونات البلازما ذات الوزن الجزيئي المنخفض وينفس تراكيزها البلازمية. وتشمل هذه المكونات على الغلوكوز وكربونات الصوديوم وحموض أمينية وذوائب عضوية أخرى إضافة للكهارل مثل Na^+ و Cl^- . تنظم الكلية التركيب الشاردي للبول وحجمه من خلال عود الامتصاص الفعال للشوارد و/أو عود الامتصاص المنفعل للماء في خمس مناطق فعالة وظيفياً على طول النفرين هي العروة الصاعدة، العروة الهابطة، الأنبوب المعوي البعيد، والقناة الجامعة (الشكل 2-22).

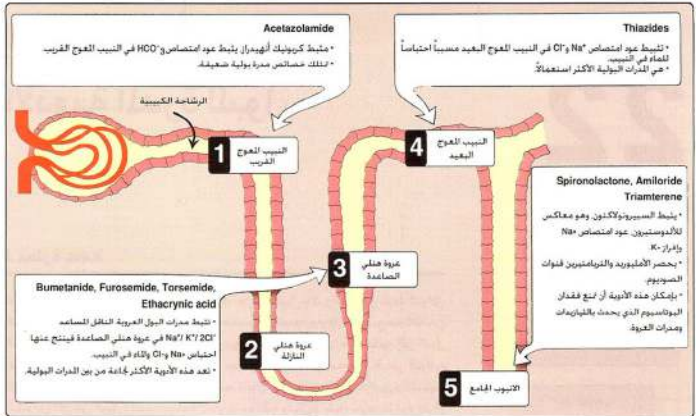
٣. الأنبوب المعوي القريب Proximal Convolved Tubule

غالباً ما يعاد امتصاص الغلوكوز كله والبيكربونات والحموض الأمينية ومستقلبات أخرى في الأنبوب القريب المعوي بشدة والمتوسط في القشر الكلوي. يعاد امتصاص حوالي ثلثي شوارد الصوديوم أيضاً. يدخل الكلور لمة الأنبوب بتبادل مع شاردة أساسية مثل الفورمات Formate والأوكزالات Oxalate بالإضافة لدخوله بجوار الخلايا



الشكل 1.22

ملخص للأدوية المدرّة للبول.



الشكل 2.22

المواقع الرئيسية لتبادل الشوارد والماء في النفرين. وأماكن تأثير المدرات.

عبر اللعنة، يجري الماء على نحو منفعل من اللعنة إلى الدم ليحافظ على التوازن الأوسمولي، إذا لم يحدث عود الامتصاص الكبير للذوائب والماء في الأنبوب القريب فإن الجسم سيتعرض للجفاف بسرعة ويفقد الأسمولية الطبيعية. الصوديوم الذي يعاد امتصاصه يتم ضخه إلى الخلال بواسطة Na^+/K^+ ATPase فيحافظ بذلك على المستويات الطبيعية من Na^+ و K^+ في الخلية. إن إنزيم كربونيك أنهيدراز في الغشاء اللعني وخلية الأنبوب القريب يعدّل عود امتصاص البيكربونات (راجع الأستيازولاميد أدناه). يتبع الماء عود امتصاص الملح، وبذلك فإن مواد مثل المانيتول والغلوكوز ستصبح مركزة، وينتج عن هذه الحالة أسمولية عالية في السائل الأنبوبي وتتمتع عود امتصاص آخر للماء مما ينتج عنه إدرار أوسمولي.

1. جهاز الإفراز الحمضي والأساسي: الأنبوب القريب هو مقر أجهزة الإفراز الحمضي العضوي والأساسي العضوي (الشكل 3-22). يتوضع جهاز الإفراز الحمضي العضوي في شذفة الثلث المتوسط، ويفرز العديد من الحموض العضوية مثل حمض البول وبعض المضادات الحيوية والمدرات، من مجرى الدم إلى لعة الأنبوب القريب. يتم نقل معظم الأدوية المدرّة للبول إلى السائل الأنبوبي عبر هذا الجهاز. إن الجهاز المُفرّز للحمض العضوي قابل للإشباع، وتتناقص المدرات في الدم مع نقل الحموض العضوية داخلية المنشأ مثل حمض البول. وهذا يشرح حدوث فرط حمض البول في الدم عند إعطاء المدرات مثل الفينوبوسميد وهيدروكلورثيازيد. يمكن أن تحدث عدد من التداخلات أيضاً؛ مثلاً يتداخل البروبنيسيد Probenecid مع إفراز البنسلين. إن جهاز الإفراز الأساسي العضوي مسؤول عن إفراز الكرياتينين والكلولين وغيرها ويتواجد في الشذفات العلوية

والمتوسطة من الأنابيب المعوج.

B. عرى هنلة النازلة Loop Of Henle Descending

الرشاحة المتبقية التي تكون معادلة التوتر Isotonic تدخل لاحقاً العروة النازلة لهنلة وتعتبر إلى الب الكلوي. تزداد الأسمولية على طول الجزء النازل من عروة هنلة بسبب آلية التناثر العاكس المسؤولة عن عود امتصاص الماء. ينتج عن ذلك ازدياد الملح إلى ثلاثة أضعاف في السائل الأنوبي، المدرات التناضحية (الأسمولية) تقوم بجزء من عملها في هذه الناحية (الشكل 2-22).

C. عرى هنلة الصاعدة Ascending Loop of Henle

تتفرد الظهارة الخلية للأنبوب الصاعد بكونها غير نفوذة للماء. يحدث عود الامتصاص الفاعل لـ Na^+ و K^+ و Cl^- بتوسط الناقل المساعد لـ $Na^+K^+Cl^-$. يدخل كل من Mg^{2+} و Ca^{2+} إلى السائل الخلالي عبر السبيل المجاور للخلية. لذلك تعد العروة الصاعدة لهنلة منطقة تمديد داخل النفرون. يعود حوالي 25-30% من كلوريد الصوديوم إلى السائل الخلالي، مما يساعد في المحافظة على أسمولية عالية للسائل. ولأن القسم الصاعد من عروة هنلة هو المقر الرئيسي لعود امتصاص الملح لذلك فإن الأدوية المؤثرة في هذا المقر مثل مدرات العروة (الشكل 2-22) هي الأكثر نجاعة من بين جميع أصناف المدرات.

D. الأنبوب المعوج البعيد Distal Convoluted Tubule

إن خلايا الأنبوب المعوج البعيد أيضاً غير نفوذة للماء. إن حوالي 10% من كلوريد الصوديوم الراشح يعاد امتصاصه عبر ناقل Na^+Cl^- الذي يكون حساساً على المدرات الثيازيدية. يتوسط عود امتصاص الكالسيوم عبوره عبر قناة ومن ثم ينقل عبر مبادل Na^+Ca^{2+} Exchanger إلى داخل السائل الخلالي. تختلف بذلك الآلية عما هو في عرى هنلة. أضف إلى ذلك أن إطار Ca^{2+} يُنظم من قبل الهرمون الدرقي PTH في هذا الجزء من النفرون.

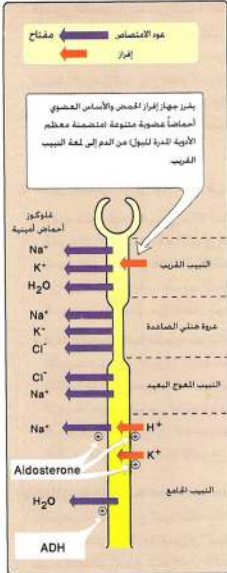
E. الأنبوب والقناة الجامعة Collecting Tubule And Duct

الخلايا الرئيسية في الأنبوب والقناة الجامعة مسؤولة عن نقل الصوديوم والبوتاسيوم والماء، بينما تؤثر الخلايا المُسَمَّة Intercalated على إفراز شوارد الهيدروجين H^+ يدخل الصوديوم إلى الخلايا الرئيسية عبر القنوات ولكنه يعتمد على Na^+K^+ ATPase في نقله إلى الدم. تؤثر مستقبلات الأندوستيرون في الخلايا الرئيسية على عود امتصاص Na^+ وإفراز K^+ . تُعزِّز مستقبلات الهرمون المضاد للإدرار (ADH = الفازوبريسين) من عود امتصاص الماء من الأنابيب الجامعة (الشكل 3-22). يتوسط هذا الفعل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP).

III. وظيفة الكلية في الحالات المرضية

A. الحالات الوذمية Edematous States

في العديد من الأمراض يزداد عود امتصاص كلور الصوديوم من الأنابيب الكلوية، ويؤدي ذلك إلى احتباس الماء وازدياد حجم الدم، وتمدد السائل في القطاع خارج الخلوي، فتنتج عنه وذمة في الأنسجة. تتضمن الأسباب الشائعة للوذمة ما يلي:



الشكل 3.22

مواقع نقل الذائب والماء على طول النفرون.

1. **قصور القلب:** إن نقص قدرة القلب القاصر على المحافظة على نتاج القلب كاف يؤدي إلى استجابة كلوية كما لو كان هناك نقص في حجم الدم (نقص الحجم الدموي). إن الكلية، كجزء من آلية المعاوضة الطبيعية، تحبس الملح والماء بدرجة أكبر من أجل رفع حجم الدم وزيادة كمية الدم العائدة للقلب. ولكن القلب المريض لا يستطيع أن يزيد نتاجه، وتنتج عن ازدياد الحجم الوعائي وذمة edema (راجع الصفحة 183 - أسباب القصور القلبي وعلاجه). تستعمل مدرات العروة على نحو شائع.

2. **الحين الكبدى:** هو تراكم السائل في جوف البطن، وهو مضاعفة شائعة للشمع.

a. **ازدياد ضغط الدم البابى:** في حالة الشمع يتعرض جريان الدم في الجهاز البابى غالباً إلى الانسداد، مما يؤدي إلى ازدياد ضغط الدم البابى. كذلك ينقص ضغط الدم الغرواني Colloid الأسمولي نتيجة نقص تصنيع بروتينات البلازما من قبل الكبد المريض. يسبب ازدياد ضغط الدم البابى وانخفاض أوسمولالية الدم هروب السوائل من الجهاز الوعائى البابى وتجمعه في البطن.

b. **فرط الألدوستيرونية الثانوي:** يتم تعزيز احتباس السوائل أيضاً بارتفاع مستويات الألدوستيرون في الدوران نتيجة نقص حجم الدم. ينتج فرط الألدوستيرونية الثانوي هذا من نقص قدرة الكبد على تعطيل الهرمون الستيرويدي مما يؤدي لازدياد عود امتصاص الصوديوم والماء وازدياد الحجم الوعائى وتفاقم تراكم السوائل (الشكل 3-22). السببيرونولاكتون، وهو المدر البولي الموفر للبوتماسيوم، فعال في هذه الحالة، بينما تكون مدرات العروة غير مفيدة عادة.

3. **المتلازمة الكلائية Nephrotic Syndrome:** عندما تتأذى الأغشية الكبيبية بالمرض فإنها تسمح للبروتينات بالدخول إلى الرشحاحة الكبيبية. ينتج عن فقد البروتين من البلازما نقص في الضغط الأسمولي الغرواني وينتج عنه وذمة. ينه انخفاض حجم الدم إفراز الألدوستيرون عبر جهاز رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون. يؤدي هذا لاحتباس الصوديوم والسوائل وتفاقم إضافي للوذمة.

4. **الوذمة قبل الحيضية Premenstrual Edema:** الوذمة المرفقة للحيض هي نتيجة لعدم التوازن الهرموني، مثل فرط الإستروجين، الذي يسهل فقد السوائل في الحيز خارج الخلوي. يمكن للمدرات البولية أن تقلص من هذه الوذمة.

B الحالات غير الوذمية Non Edematous States

للمدرات استعمال واسع في الأمراض غير الوذمية.

1. **ارتفاع الضغط:** تستعمل المدرات الثيازيدية بشكل واسع في معالجة ارتفاع الضغط، ليس فقط بسبب قدرتها على إتقاص حجم الدم وإنما أيضاً لأنها توسع الشريينات (راجع ص 219).

2. **فرط الكالسيوم الدم:** تتطلب خطورة هذه الحالة استجابة سريعة. تستعمل عادة مدرات العروة لأنها تعزز إخراج الكالسيوم. ولكن من الأهمية أن نفهم أن نقص حجم الدم قد يتعاكس مع التأثير المرغوب؛ لذلك يجب تسريب محلول ملحي للمحافظة على حجم الدم.

3. **البيلة التنفّية**، عندما يعاني المرضى من تعدد البيلات وعطاش في مرض البيلة التنفّية، فإنهم يستجيبون عادة على المدرات الثيازيدية. يبدو ذلك علاجاً تناقضياً يعتمد على قدرة الثيازيدات على إنقاص حجم البلازما فتسبب هبوطاً في معدل الارتشاح الكبيبي وتعزيراً في عود امتصاص الصوديوم والماء. الحصيلة هي نقصان حجم البول الداخلى إلى شدقة التمديد diluting segment وبالتالي نقصان جريان البول.

IV. الثيازيدات والأدوية المتعلقة بها

الثيازيدات هي المدرات الأكثر استعمالاً. وهي مشتقة من السلفوناميدات ولذلك فلها علاقة بنيوية مع مخبطات كربونيك أنهيدراز. ولكنها تمتلك فعالية مدرة للبول أكبر كثيراً من الأستيتوزولاميد (Acetazolamide) (المذكور لاحقاً)، وتؤثر في الكلية بأليات مختلفة. جميع الثيازيدات تؤثر في الأنبوب البعيد، وجميعها تمتلك تأثيرات إدراية عظيمة متساوية، وتختلف فقط في الفاعلية Potency (يعبر عنها على أساس الميلمغرام). (لاحظ: تدعى أحياناً المدرات البولية السقفية (Ceiling Diuretics) لأن أزيد جرعها أكثر من الجرعة الطبيعية لا يزيد الاستجابة المدرة للبول). وكما هي مدرات العمرة، تعتمد الثيازيدات جزئياً على تصنيع البروستاغلاندينات الكلوية بآلية غير مفهومة بعد.

A. الثيازيدات

كلوروثيازيد كان أول مدر بولي حديث، فعال فمويًا، وقادراً على التأثير على الوذمة الشديدة في تشمع الكبد وقصور القلب وتأثيرات جانبية أصغر. خصائصه مشتركة مع مجموعة الثيازيد. المشتقات الأحدث مثل هيدروكلوروثيازيد وكلورثاليدون تستعمل على نحو أكثر شيوعاً. يمتلك هيدروكلوروثيازيد قدرة أقل بكثير على تثبيط إنزيم كربونيك أنهيدراز مقارنة مع كلوروثيازيد، وهو أيضاً أكثر فاعلية حيث أن الجرعة المطلوبة أقل من تلك المطلوبة من الكلوروثيازيد. ولكن نجاعته Efficacy معادلة تماماً لنجاعة الدواء الأصلي، كما يتشابه مع الكلوروثيازيد في جميع المظاهر الأخرى. (لاحظ: لورثاليدون وإنداباميد وميتولازون يشار تدعى مدرات بولية شديهة بالثيازيدات لأنها تحتوي على ثمالة سلفاميدية في بنيتها الكيميائية، كما أن آلية عملها مشابهة أيضاً، ولكنها ليست ثيازيدات حقيقية.)

1. **آلية الفعل**: تؤثر المشتقات الثيازيدية بشكل رئيسي على الأنبوب المعوج البعيد فتتقص من عود امتصاص Na^+ بتثبيط الناقل المساعد لـ Na^+Cl^- في الغشاء الممعي للأنبوب المعوج البعيد (الشكل 2-22). تمتلك تأثيراً أقل في الأنبوب القريب، نتيجة لهذا تزيد هذه الأدوية تركيز Na^+ و Cl^- في السائل الأنبوبي، لا يتأثر عادة توازن حمض-أساس. (لاحظ: نتيجة لكون موضع فعل مشتقات الثيازيد في الغشاء الممعي فإنها يجب أن تطرح في اللمعة الأنبوبية حتى تكون فعالة. لذلك تفقد الثيازيدات المدرة للبول كفاءتها عند نقص وظيفة الكلية.)

2. الأفعال Actions

a. **زيادة إطرار Na^+ و Cl^-** : يسبب الكلوروثيازيد إدراياً بولياً مع أزيد إطرار Na^+ و Cl^- الذي ينتج عنه إطرار بول مفرط الأوسمولية. بعد هذا التأثير الأخير فريداً، حيث من غير المحتمل أن تسبب الأصناف المدرة الأخرى زيادة أوسمولية البول. لا يتأثر الفعل المدر للبول بالتوازن الحامضي-الأساسي في الجسم، كما لا يغير الكلوروثيازيد حالة الحمض-الأساس في الدموية. يظهر الشكل 4-22 التبدلات



الشكل 4.22

التغيرات النسبية في تركيب البول المحرزة بالمدرات الثيازيدية.

النسبية في التركيب الشاردي ionic للبول أثناء المعالجة بالمدرات الثيازيدية.

b فقد شاردة البوتاسيوم K^+ ؛ تزيد الثيازيدات Na^+ في الرشاحة الواصلة إلى الأنبوب البعيد، ولذلك فإن الكثير من K^+ أيضاً يبادل مع الصوديوم فينتج عنه فقدان مستمر للبوتاسيوم من الجسم مع الاستعمال المطول للدواء. لذلك يعد من الضروري قياس K^+ المصل بشكل متكرر (وخاصة في بداية العلاج) للتأكد من عدم حدوث نقص بوتاسيوم الدم.

c فقد شاردة المغنيزيوم Mg^{2+} ؛ إن عوز المغنيزيوم الذي يحتاج إلى التعويض بالمستحضرات يمكن أن يحدث مع الاستعمال المزمّن للثيازيدات وبخاصة عند المسنين، إن آلية بيعة المغنيزيوم غير مفهومة.

d تنقص الثيازيدات من محتوى البول من Ca^{2+} بتعزيز عود امتصاصه، وذلك بخلاف مدرات العروة التي تزيد تركيز Ca^{2+} في البول. (لاحظ: هناك بيعة من الدراسات الويائية تقول بأن استعمال الثيازيدات يحافظ على كثافة العظم المعدنية في العروق والفقرات وينقص خطر حدوث كسر العروق بمقدار الثلث).

e ينتج نقص ضغط الدم البدئي من نقص حجم الدم وبالتالي نقص إنتاج القلب. ولكن مع استمرار المعالجة يستعاد حجم الدم، ويستمر التأثير الخافض للضغط والذي يكون ناتجاً عن نقص المقاومة الوعائية المحيطية الناتجة عن ارتخاء العضلات المساء الشريانية.

3. الاستعمالات العلاجية

a ارتفاع الضغط؛ استعملت الثيازيدات سريرياً منذ فترة طويلة كعلاج مضاد لارتفاع الضغط لكونها منخفضة الكلفة وسهلة التساؤل وجيدة التحمل. الثيازيدات فعالة في إنقاص ضغط الدم الانقباضي والانساضي لفترات مديدة عند غالبية المرضى المصابين بارتفاع الضغط الأساسي الخفيف إلى المتوسط (ص 215). يستقر ضغط الدم بمستواه الأدنى بعد 3-7 أيام من المعالجة. ويمكن الحفاظ عليه بجرعة يومية من الدواء، التي تسبب انخفاض المقاومة المحيطية دون أن تمتلك تأثيراً مدرراً للبول. يمكن أن يستمر العديد من المرضى لسنوات بالمعالجة بالثيازيدات لوحدها فقط، على الرغم من أن نسبة مئوية صغيرة من المرضى تتطلب أدوية إضافية مثل محضرات بيتا الأدرينية. (لاحظ: أن الأعمال الخافضة لضغط الدم لمثبطات الإنزيم المحلول للأنجيوتنسين تنعزز عندما تعطى بالاشتراك مع الثيازيدات).

b القصور القلبي؛ يمكن أن تعد الثيازيدات المدرات المختارة لإنقاص العجم خارج الخلوي في القصور القلبي الخفيف إلى المعتدل. إذا فشلت الثيازيدات فيمكن استعمال مدرات العروة.

c فرط كالسيوم البول؛ يمكن أن تقيد الثيازيدات في معالجة فرط كالسيوم البول مجهول السبب، لأنها تثبط الإفراج البولي للكالسيوم. يُعد ذلك مقيداً بشكل خاص عند المرضى المصابين بحصيات أو كرات الكالسيوم في السبيل البولي.



نقص بوتاسيوم الدم

د البول التفه، تمتلك التiazيدات قدرة فريدة على إنتاج بول مفرط الأوسموية. يمكن للتiazيدات أن تحل محل الهرمون المضاد للإدرار في معالجة البول المتفهم كلوي المتشأ. يمكن لحجم البول أن يهبط عند هؤلاء الأشخاص من 11 لتر/يوم إلى 3 لتر/يوم إذا عولجوا بهذا الدواء.



فرط حمض البول بالدم

Uric Acid

4. **الحرائك الدوائية:** هذه الأدوية فعالة فمويأً. تأخذ غالبية التiazيدات من 3-1 أسابيع حتى ينتج عنها نقص مستقر في ضغط الدم، وهي تمتلك عمراً نصفياً بيولوجياً مديداً (أربعين ساعة). تفرز جميع التiazيدات من جهاز إفراز الحمضي العضوي من الكلية (راجع الشكل 3-22).



هبوط ضغط الدم

BP

5. معظم التأثيرات الضائرة تنطوي علة مشاكل في توازن السوائل والكهارل.



نقص صوديوم الدم

Na+

a. نفاذ البوتاسيوم: يعتبر نقص بوتاسيوم الدم المشكلة الأكثر تواتراً التي تواجه استعمال المدرات التiazيدية. وقد يهذب المرضي الذين يتناولون الديجيتال للإصابة بأضطرابات نظم بطيئتي (الشكل 3-22). غالباً يمكن أن يعطى البوتاسيوم مع الطعام فقط مثلاً بزيادة مدخول الفواكه الحامضية، الموز، والخوخ. في بعض الحالات قد تكون مستحضرات أملاح البوتاسيوم ضرورية. إن تعميل الجهاز رينين-أنجيوتنسين-الدوستيرون الناتج عن نقص الحجم داخل الخلوي يساهم على نحو هام في فقدان البوتاسيوم في البول. في هذه الظروف، يمكن التغلب على عوز البوتاسيوم بالسبيرونولاكتون الذي يؤثر على عمل الألدوستيرون، أو بإعطاء تريامترين الذي يحبس البوتاسيوم. إن النظام الغذائي منخفض الصوديوم يقلل من مشكلة نفاذ البوتاسيوم الناتج عن استعمال المدرات التiazيدية.



فرط كالسيوم الدم

Ca²⁺

b. نقص صوديوم الدم قد يتطور هذا التأثير الخطير نتيجة ارتفاع الهرمون المضاد للإدرار التالي لنقص حجم الدم إضافة لنقص قدرة الكلية على التمديد وازدياد العطش. إن تحديد مدخول الماء وخفض الجرعة المدرية يمكن أن تقى من هذه الحالة.

الشكل 5.22

ملخص لبعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة بالمدرات التiazيدية.

c. فرط حمض البول بالدم، تزيد التiazيدات حمض البول في المصل بإنقاص كمية الحمض المطروحة من قبل جهاز إفراز الحمض العضوي. وبما أن حمض البول غير ذواب فإنه يترسب في المفاصل وقد تثار نوبة نقرس عند الأشخاص المؤهبين للنوب النقرسية. لذلك يعد من المهم إجراء اختبارات دموية دورية لمستويات حمض البول. (لاحظ أن Probenecid المستعمل أحياناً لمعالجة النقرس، قد يتداخل مع إطراح التiazيدات ويزيد من مستويات حمض البول المصلية.)

d. نفاذ الحجم، قد يسبب هذا هبوط ضغط انتصابي أو خفة رأس.

e. فرط كالسيوم الدم، تثبط التiazيدات إفراز الكالسيوم، مما يؤدي أحياناً إلى ارتفاع مستويات كالسيوم الدم.

f. فرط سكر الدم إن مرضي السكري الذين يتناولون التiazيدات من أجل ارتفاع الضغط، قد يرتفع لديهم سكر الدم، وقد يصعب ضبط سكر الدم لديهم، والسبب هو خلل في تحرير الأنسولين وقيمت الفلوكوز من قبل الأنسجة.

- g. فرط شحميات الدم تسبب الثيازيدات ارتفاعاً في كولسترول المصل بنسبة 5 إلى 15% بالإضافة إلى ارتفاع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة المصلية، قد تعود المستويات الشحمية إلى مستواها الطبيعي بالمعالجة المديدة.
- h. فرط الحساسية؛ من الشادر جداً حدوث تشبیط نقي العظام أو التهاب جلدي أو التهاب أوعية نخري أو التهاب نفرون خلالي، إن الأشخاص الذين لديهم حساسية لسلفاً قد يكون لديهم حساسية أيضاً للمدرات الثيازيدية.

B. الأدوية المشابهة للثيازيد Thiazide-like analogs

- هذه المركبات ليس لديها البنية الثيازيدية ولكنها تشبه الثيازيدات بامتلاكها مجموعة سلفوناميد وبآلية التأثير.
1. **كلورثاليدون Chlorthalidone**: هو مشتق غير ثيازيدي يشبه هيدروكلورثيازيد فارماكولوجياً، فترة تأثيره طويلة جداً ولذلك غالباً ما يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط، ويعطى مرة واحدة لهذا الاستطباب.
 2. **ميتولازون Metolazone**: أكثر فاعلية من الثيازيدات، ويختلف عنها بأنه يسبب إطراح Na^+ في التصور الكلوي المتقدم.
 3. **إنداباميد Indapamide**: هو مدر بولي غير ثيازيدي، ذواب بالدم، وفترة تأثيره طويلة، الجرعات المنخفضة تخفض بشكل واضح الضغط المرتفع مع تأثيرات مدرة أصفورية، يستقلب ويطرح في السبيل الهضمي والكلّي، لذلك من المحتمل أن يكون أقل تراكماً عند مرضى الفشل الكلوي وقد يفيد في معالجتهم.

V. مدرات العروة، أو المدرات عالية السقف

بوميثانيد، فيوروزيميد، تورزيميد، وحمض الإيثاكرنيك هي مدرات أربعة مكان تأثيرها الرئيسي هو الطرف الصاعد لعروة هنله (الشكل 2-22). بالمقارنة مع المدرات الأخرى، تمتلك هذه الأدوية الكفاءة الأعلى في تحريك Na^+ و Cl^- من الجسم، تنتج هذه الأدوية كميات غزيرة من البول، يُعد **Furosemide** أكثرها استعمالاً، يمتلك حمض الإيثاكرنيك منحنى استجابة-جرعة أكثر صعوداً من فيوروزيميد، ولكنه يبدي تأثيرات جانبية أكبر من تلك المشاهدة مع باقي مدرات العروة ولذلك فاستعماله محدود. إن البوميثانيد أكثر فاعلية من فيوروزيميد واستعماله في ازدياد. البوميثانيد وفيوروزيميد هما مشتقات سلفاميدية.

A. Bumetanide, Furosemide, Torsemide, و Ethacrynic Acid

1. **آلية الفعل**: تثبیط مدرات العروة النقل المُساعد لـ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ في الغشاء اللمعي للطرف الصاعد من عرى هنله، لذلك ينقص عود امتصاص هذه الشوارد (الشكل 6-22). مدرات العروة هي الأكثر نجاعة من بين المدرات لأن الطرف الصاعد مسؤول عن ارتشاح 25 إلى 30% من كلوريد الصوديوم NaCl بينما لا تستطيع المواضع التي بعده تويض هذا الحمل الزائد من Na^+ .

2. **الأفعال**: تعمل مدرات العروة بسرعة حتى المرضي ذوي الوظيفة الكلوية السيئة أو الذين لا يستجيبون على الثيازيدات أو غيرها من المدرات، يبدي الشكل 6-22 التغييرات في تركيب البول المحرّضة بمدرات العروة. (لاحظ: أن مدرات العروة تزيد محتوى البول من الكالسيوم Ca^{2+} ، بينما تنقص الثيازيدات من تركيز Ca^{2+} في



الشكل 6.22

التغييرات النسبية في تركيب البول المحرّضة بمدرات العروة.

البول. إذا كان كالسيوم المصل طبيعياً فلا يحدث نقص كالسيوم الدم وذلك بسبب عود امتصاص Ca^{2+} في الأنبوب المعوج البعيد، ولكن قد يحدث نقص مغنيزيوم الدم نتيجة فقدان المغنيزيوم. تسبب مدرات العروة نقص المقاومة الوعائية الكلوية وازدياد جريان الدموي الكلوي. كما تزيد مدرات العروة تصنيع البروستاغلاندين. تمتلك البروستاغلاندينات دوراً في فعلها المدر للبول، حيث يمكن للمواد التي تؤثر على تصنيع البروستاغلاندين مثل Indomethacin أن تنقص من الفعل المدر لهذه الأدوية.

3. **الاستعمالات العلاجية:** مدرات العروة هي الأدوية المختارة لإنقاص الوذمة الرئوية الحادة عند مرضى القصور القلبي. ويسبب بدء فعلها السريع، وخاصة عند إعطائها وريدياً، تقيد هذه الأدوية في الأوضاع الإسعافية كما في الوذمة الرئوية الحادة التي تستدعي إداراً بولياً سريعاً وشديداً. تقيد مدرات العروة (مع الإمامة) في معالجة فرط كالسيوم الدم أيضاً، لأنها تنبه الإفراز الأنبوبي للكالسيوم، كما تقيد أيضاً في معالجة فرط بوتاسيوم الدم.

4. **الحرثاك الدوائية** تعطي مدرات العروة قموياً أو حقناً. تكون مدة فعلها قصيرة نسبياً - من ساعة إلى ساعتين، وتفرز في البول.

5. **التأثيرات الضائرة:** (ملخصة في الشكل 7-22)

- سمية اذنية: قد يتأثر السمع على نحو ضائر بهدرات العروة، وخصوصاً عند استعمالها مع الصادات الأمينوغليكوزيدية. وقد يحدث ضرر دائم باستمرار العلاج. يسبب حمض الإيثاكرينيك غالباً الصمم. إن الوظيفة الدهليزية أقل تأثراً ولكنها قد تتأثر إذا أشرك العلاج مع المضاد الحيوي.
- فرط حمض البول في الدم: يتنافس الفلوروزيميد وحمض الإيثاكرينيك مع حمض البول على أجهزة الإفراز الكلوي والصفراوي، فتتحصر إفرازه وتسبب نوباً تفرسية أو تقاوم النوب التفرسية.
- نقص حجم الدم الحاد: يمكن أن تسبب مدرات العروة نقصاً حاداً وشديداً في حجم الدم. مع احتمال هبوط ضغط الدم وحدث الصدمة واضطرابات النظم القلبية، وقد يحدث فرط كالسيوم الدم في هذه الحالات.
- نفاذ البوتاسيوم: يتجم عن التحميل المفرط للصوديوم الواصل إلى الأنبوب الجامع زيادة في تبادل الصوديوم مع البوتاسيوم، مع احتمال تحريض نقص بوتاسيوم الدم. إن فقدان البوتاسيوم من الخلايا من خلال تبادلته مع شاردة الهيدروجين يؤدي إلى قلاء ناقص الحجم. يمكن معالجة نفاذ البوتاسيوم باستعمال المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو بتعويضه غذائياً.
- نقص مغنيزيوم الدم: إن الاستعمال المزمّن لمدرات العروة مع نقص الوارد الغذائي Mg^{2+} يمكن أن يؤدي إلى نقص مغنيزيوم الدم وخاصة عند المسنين. ويمكن أن يصحح هذا بالمستحضرات القموية.



سمية اذنية



فرط حمض البول بالدم



هبوط ضغط الدم



نقص بوتاسيوم الدم



نقص مغنيزيوم الدم

الشكل 7.22

ملخص للتأثيرات الضائرة الملحوظة بمدرات العروة.



الشكل 8.22

التغيرات النسبية في تركيب البول المحرصة بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

٧.١. المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم

تعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم على الأنيوب الجامع فتثبط عود امتصاص الصوديوم Na^+ وإفراز K^+ (الشكل 8-22). تستعمل هذه المدرات لوحدها بشكل رئيسي في فرط الألدوستيرون. تستعمل على نحو رئيسي في معالجة ارتفاع الضغط، غالباً بالتشارك مع الثيازيدات. عند المرضى الذين يعانون بمدرات حافظة للبوتاسيوم من المهم جداً إجراء مراقبة وثيقة لمستويات البوتاسيوم. عندما تبدأ المعالجة بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم عادة ما يتم إيقاف مستحضرات البوتاسيوم الخارجية.

A. معاكسات الألدوستيرون: Spironolactone و Eplerenone

1. **الآلية الفعل:** سبيرونولاكتون هو ستيرويد صناعي يعاكس الألدوستيرون عند مستقبلاته البولية داخل الخلية. إن معقد سبيرونولاكتون-مستقبل هو معقد عاقل، يمنع نقل موقعه إلى نواة في الخلية المستهدفة فلا يستطيع بذلك الارتباط مع DNA. ينتج عن هذا فشل في إنتاج البروتينات التي يتم اصطناعها على نحو طبيعي كاستجابة للألدوستيرون. تثبه هذه البروتينات الوسيطة على نحو طبيعي مواضع تبادل Na^+/K^+ في الأنبوب الجامع. لذلك فإن نقص البروتينات الوسيطة هذه يمنع عود امتصاص الصوديوم وبالتالي يمنع إفراز البوتاسيوم والهيدروجين.

2. **الأفعال:** في معظم الحالات اليومية تكون مستويات الألدوستيرون عالية ويكون لذلك دور مساعد في احتباس الصوديوم. عندما يعطي السبيرونولاكتون لمرضى لديه مستويات مرتفعة من الألدوستيرون، فإن الدواء يعاكس نشاط هذا الهرمون، مما يؤدي إلى احتباس K^+ وإطراح Na^+ (الشكل 8-22). أما عند المرضى الذين ليس لديهم مستويات دورانية مهمة من الألدوستيرون، كما هو الحال في داء أديسون (القصور الكظري الأولي)، فليس للدواء تأثير مدر. وكما هي الحال بالنسبة لمدرات العروة والمدرات الثيازيدية فإن تأثير السبيرونولاكتون يعتمد على الاصطناع الكلوي للبروستاغلاندين. إلبيريثون هو معاكس جديد لمستقبل الألدوستيرون، وله أفعال مشابهة للسبيرونولاكتون ولكن قد تكون أفعاله الغدية الصماوية أقل.

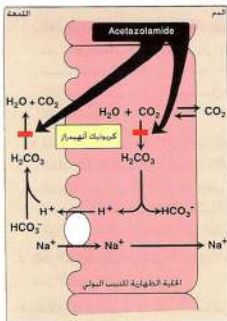
3. الاستعمالات العلاجية

a. **تأثير مدر للبول:** على الرغم من أن السبيرونولاكتون يمتلك نجاعة منخفضة في إطراح Na^+ من الجسم مقارنة مع الأدوية الأخرى، فإنه يمتلك خاصية مفيدة في احتباس البوتاسيوم. وبسبب هذه الخاصية فإن السبيرونولاكتون غالباً ما يعطى مع المدرات الثيازيدية أو العروية لمنع الإفراط بالبوتاسيوم الذي تسببه هذه الأدوية. يعد السبيرونولاكتون المدر البولي المختار عند مرضى التشمع الكبدية.

b. **فرط الألدوستيرونية الثانوي:** السبيرونولاكتون هو المدر الحافظ للبوتاسيوم الوحيد المستعمل روتينياً لوحده لتحريض توازن ملحي سلبتي صاف، وهو ذو فعالية خاصة في الأوضاع السريرية المرافقة لفرط الألدوستيرونية الثانوي.

c. **القصور القلبي:** يمنع السبيرونولاكتون حدوث عود التشكل Remodeling الذي يحدث كعلاوة في القصور القلبي المترقي.

4. **الحرائك الدوائية:** يمتص السبيرونولاكتون على نحو تام فموياً ويرتبط بدرجة قوية مع البروتينات. يتحول بسرعة إلى مستقلب فعال هو Canrenone. ينجم الجزء الأعظم من فعل الألدوستيرون من تأثير الكانرينون الذي يمتلك فعالية محضرة



الشكل 9.22

دور كربونيك أنهيدراز واحتباس الصوديوم في الخلايا الظهارية للتبسط الكلوي.

للمستريويات المعدنية. يحرض السبيرونولاكوتون السيتوكروم P450.

5. التأثيرات الضائرة، يسبب السبيرونولاكوتون غالباً إزعاجاً معدياً وقد يسبب قرحات هضمية. وبسبب تشابهه الكيمائي مع بعض المستريويات الجنسية فإنه يؤثر على مستقبلات أخرى فيعرض على التثدي عند الذكور وعدم انتظام حيضي عند الإناث. لذلك يجب أن لا يعطى بجرعات عالية في الاستعمال المزمن. يستعمل السبيرونولاكوتون بشكل أكثر فعالية في الحالات الوديمية الخفيفة حيث يعطى لبضعة أيام في كل مرة. يمكن أن يستعمل السبيرونولاكوتون بشكل مزمن بجرعات منخفضة وتأثيرات جانبية أقل. قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم، غثيان، نوما، وتخليط عقلي.

B. تريامتيرين وأميلورايد

يُحصر Acetazolamide و Triamterene و Amiloride النواتج النافذة لـ Na^+ مما يسبب نقص تبادل Na^+/K^+ . وبالرغم من امتلاكهما فعلاً مدراً حافظاً للبوتاسيوم مثل السبيرونولاكوتون، فإن قدرتهما على حصر موضع تبادل Na^+/K^+ في الأنابيب الجامع لا تعتمد على وجود الأندوستيروين. لذلك فهما يمتلكان فعالية مدرة للبول حتى عند المصابين بداء أديسون. وعلى نحو شبيه بالسبيرونولاكوتون فإنهما ليسا من المدرات الناجعة جداً. كثيراً ما يستعمل كل من التريامتيرين والأميلورايد بالمشاركة مع مدرات أخرى، عادة من أجل خصائصهما الحافظة للبوتاسيوم. فعلى سبيل المثال، وعلى نحو شبيه بالأندوستيروين، يمنع هذان المدران فقدان البوتاسيوم، الذي يحدث بالثيازيدات والفوروزيميد. من التأثيرات الجانبية للتريامتيرين معض عضلي في الساق، واحتمال ازدياد نتروجين البولة الدموية بالإضافة إلى احتباس حمض البول و K^+ .

VII. مثبطات كربونيك أنهيدراز

يثبط الأستيازولاميد إنزيم كربونيك أنهيدراز في خلايا الظهارة الأنبوبية القريبة. تستعمل مثبطات الانهيدراز كربونيك غالباً من أجل أفعالها الفارماكولوجية الأخرى وليس من أجل تأثيرها المدر للبول لأنها أقل نجاعة من المدرات الثيازيدية والعروية.

A. أستيتازولاميد Acetazolamide

1. آلية الفعل، يثبط الأستيازولاميد إنزيم كربونيك أنهيدراز المتوضع داخل الخلية (في الهيولى) وفي النشاء القمي لظهارة الأنبوب القريب (الشكل 9-22). لاحظ: يحفز الكربونيك أنهيدراز تفاعل CO_2 و H_2O فيشكل H_2CO_3 الذي ينتشر تلقائياً إلى H^+ و HCO_3^- (بيكربونات). تؤدي نقص القدرة على تبادل Na^+ مع H^+ بوجود أستيتازولاميد إلى إدرار بولي خفيف. بالإضافة لذلك يحتبس HCO_3^- في اللعنة مع ارتفاع هام في pH البول. تسبب خسارة HCO_3^- حماضاً استقلابياً زائد الكلور وتقص الفعالية المدرّة بعد عدة أيام من المعالجة. يلخص الشكل 10-22 التغيرات في تركيب هائل البول المحرّضة بالأستيازولاميد. يزداد إطرار الفوسفات بأية غير معروفة.

2. الاستعمالات العلاجية

• استعمال الأستيازولاميد لمعالجة الزرق هو الاستطباب الأكثر شيوعاً، حيث يعمل على إتناص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية، كما ينقص إنتاج



الشكل 10.22

التغيرات النسبية في تركيب البول المحرّض بالأستيازولاميد



الشكل 11.22

ملخص للتغيرات النسبية في تركيب البول المحرّضة بالأدوية المُدرّة للبول

الخلط المائي ربما يحصر الكربونيك أنهيدراز في الجسم الهدي للعين. إنه مقيد في المعالجة الزمنية للزرق، ولكن يجب عدم استعماله في النوب الحادة؛ حيث يفضل البيلوكاربين في النوب الحادة بسبب فعله الفوري. تمتاز مثبطات الكربونيك أنهيدراز الموضعية مثل Dorzolamide و Brinzolamide بكونها لا تسبب تأثيرات جهازية.

5. داء الجبال يستعمل الأسيتازولاميد نحو درجة أقل شيوعاً للوقاية من داء الجبال الحاد عند الأشخاص الأصحاء والنشيطين فيزيائياً عندما يصعدون بسرعة لارتفاع أعلى من 10,000 قدم. يعطى الأسيتازولاميد ليلاً لمدة خمسة أيام قبل الصعود للوقاية من الضعف والزلّة التنفسية والدوخة والغثان بالإضافة إلى الوذمة الدماغية والرئوية التي تميز هذه المتلازمة.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى الأسيتازولاميد مرة واحدة إلى أربع مرات يومياً، ويفرز عبر الأنبوب القريب.

4. **التأثيرات الضائرة:** قد يحدث حمض استقلابي (خفيف)، ونفاد البوتاسيوم، ونعاس، ومذل، وقد تتشكل حصاة كلوية. يجب اجتناب هذا الدواء عند المصابين بتشمع الكبد لأنه قد يؤدي إلى نقص إطراح الأمونيا: NH_3 .

VIII. المدرات التناضحية (الحلولية) Osmotic Diuretics

ترشّح عدد من المواد الكيميائية البسيطة المحبة للماء عبر الكبيبة الكلوية، مثل المانيتول Mannitol واليوريا Urea، مما ينتج عنه درجة من الإدرار البولي. يحدث ذلك بسبب قدرة هذه المواد على حمل الماء معها إلى السائل الأنويبي. إذا كان عود امتصاص هذه المادة التي رشححت كيباً ضئيلاً أو معدوماً، عندها تسبب هذه المادة المرشحة زيادة في نتاج البول. وقد تطرح كمية قليلة من الملح فقط. وبما أن المدرات التناضحية تستعمل لتزيد إطراح الماء دون الصوديوم لذلك فهي غير مفيدة في معالجة الحالات التي يحدث فيها احتباس للصوديوم. تستعمل هذه المواد للمحافظة على جريان البول بعد تناول حاد لمادة سمية قادرة على إحداث قصور كلوي حاد. المدرات التناضحية هي علاج رئيسي عند المرضى المصابين بزيادة الضغط داخل القحف أو القصور الكلوي الحاد الناجم عن الصدمة، أو الانسمام الدوائي، أو الرضح (الرض). إن المحافظة على جريان البول تحفظ وظيفة الكلية على المدى البعيد وقد تنقذ المريض من التحال. (لاحظ: المانيتول لا يمتص عند إعطائه فمويًا، ويجب إعطاؤه وريديًا.) تتضمن التأثيرات الضائرة زيادة في السائل خارج الخلوي، والتجفاف، بالإضافة إلى فرط أو نقص صوديوم الدم. تحدث زيادة الماء في السائل خارج الخلوي بسبب أن وجود المانيتول في السائل خارج الخلوي يستخلص الماء من الخلايا ويسبب نقص صوديوم الدم إلى أن يحدث الإدرار، ومن جهة أخرى يحدث التجفاف إذا لم يعوض الماء بدرجة كافية.

يلخص الشكل 11-22 التغيرات النسبية في تركيب البول المحرّضة بالأدوية المُدرّة للبول.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.22. مريضة مسنة لديها قصة مرض القلب، وتعاني من صعوبة في التنفس، أضرحت إلى غرفة الإسعاف، وأظهر الفحص المبريري أن لديها وذمة رئوية. أي من العلاجات التالية يعد مستطباً لديها؟

- A. Spironolactone
- B. Furosemide
- C. Acetazolamide
- D. Chlorothalidone
- E. Hydrochlorothiazide

2.22. يخطط مجموعة من طلاب الكلية للقيام برحلة لتسلك الجبال في الأنديز. أي من الأدوية التالية ملائم لوقاية هؤلاء الطلاب من داء الجبال؟

- A. مدر بولي ثيازيدي.
- B. مضاد كولين.
- C. مثبط كربونيك أنهيدراز.
- D. مدر بولي عروبي.
- E. حاصر بيتا.

3.22. مريض كحولي تطور لديه تشمع كبدي. أي من الأدوية التالية يمكن وصفها له من أجل السيطرة على الحين والوذمة؟

- A. Hydrochlorothiazide
- B. Acetazolamide
- C. Spironolactone
- D. Furosemide
- E. Chlorothalidone

4.22. مريض عمره 55 عاماً، لديه حصيات في الكلية، وقد وضع على مدر بولي لإتفاص إطراح الكالسسيوم. ولكن بعد بضعة أسابيع تطورت لديه نوبة تفرس، أي من المدرات التالية قد تناول؟

- A. Furosemide
- B. Hydrochlorothiazide
- C. Spironolactone
- D. Triamterene

الجواب « B » هذه حالة مهددة للحياة، من المهم إعطاء مدر بولي لإتفاص تراكم السائل في الرئتين وبالتالي تحسين الأكسجة والوظيفة القلبية. مدرات العروة هي الأكثر فعالية في نزح الأحجام الكبيرة للسوائل من الجسم وهي المعالجة المختارة في هذه الحالة. يعطى الفيوروزيميد وبعدها عادة الخيارات الأخرى غير ملائمة.

الجواب « C » يستعمل الأسيتازولاميد وفناًياً لعدة أيام قبل صعود جبل يفوق ارتفاعه 10.000 قدم نفي هذه المعالجة من المشاكل المعاقبة والرئوية المرافقة لهذه التلادمة بالإضافة للصعوبات الأخرى مثل الغثيان.

الجواب « C » السبيرونولاكتون فعال جداً في معالجة الوذمة الكبدية. هؤلاء المرضى كثيراً ما يعانون من المعمل المدرات العروية على الرغم من أن مشاركة المدر العروبي مع السبيرونولاكتون قد تكون مفيدة. الأدوية الأخرى لا تستطب في هذه الحالة.

الجواب « B » الهيدروكلوروثيازيد فعال في زيادة عود امتصاص الكالسسيوم فينقص من كميته الطرحة وينقص تشكيل الحصيات الكلوية الحماوية على فوسفات الكالسسيوم أو أوكترات الكالسسيوم ولكن الهيدروكلوروثيازيد يمكنه أن ينشط أيضاً إطران حمض البول مسبباً تراكمه وحدوث نوبة تفرس عند بعض الأشخاص. الفيوروزيميد يزيد إطران الكالسسيوم بينما لا تمتلك المدرات المحافظة ليوناسيوم والسبيرونولاكتون والتريامترين هذا التأثير.

الجواب - C. نقص بوتاسيوم الدم هو تأثير ضار شائع للليازيدات، ويسبب التعب والتعاس، يتم تصحيح هذه المشكلة بإعطاء كلوريد البوتاسيوم أو تناول الأطعمة غنية على نسبة عالية من البوتاسيوم بدلاً من ذلك يمكن إضافة مدر حافظ للبوتاسيوم مثل السبيرونولاكتون باستخدام المدرات التوازمية ليرفع الكالسيوم وحض البول والغلوكون فقدان الصوديوم لا يسبب الضعف لدى المريض

5.22 امرأة عمرها 75 عاماً مصابة بارتفاع الضغط، عولجت بنيازيد. استجاب ضغط الدم لديها وأصبح 78/120 ملم زئبقي. بعد عدة أشهر من المعالجة اشتكت من تعب وضعف. يشير تحليل الدم إلى انخفاض أي من القيم التالية؟

- .Calcium A
- .Uric acid B
- .Potassium C
- .Sodium D
- .Glucose E

الجواب - E. يعمل السبيرونولاكتون على الأيونات الجامع فينبط إعادة امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسيوم. من الأهمية العائقة أن يراقب مستوى البوتاسيوم عند المريض الذي يتناول أيًا من المدرات الحافظة للبوتاسيوم. يتم إيقاف مستحضرات البوتاسيوم الخارجية عادة عند بدء المعالجة بالدر الحافظ للبوتاسيوم إن السبيرونولاكتون هو مضاد استطباب عند وجود فرط بوتاسيوم الدم. الأدوية الأخرى تعزز إطراح البوتاسيوم.

6.22 أي من الأدوية التالية هو مضاد استطباب عند مريض مصاب بقرط بوتاسيوم الدم؟

- .Acetazolamide A
- .Chlorothiazide B
- .Ethacrynic acid C
- .Chlorthalidone D
- .Spironolactone E

الجواب - B. مرضى ارتفاع الضغط الأفرافة الأمريكيون يستجيبون بشكل سيئ على valsartan و atenolol و enalapril. يعتبر هيدروكلوروثيازيد الخط الأول عموماً ولكن بسبب وجود قصة نقص بوتاسيوم الدم وتقرس فإن السبيرونولاكتون هو الدواء المختار. كما أن التأثيرات الهرمونية المؤتة للسبيرونولاكتون قد تكون مزعجة عند الرجال ولكن ليس عند النساء.

7.22 أي معاً يلي يجب أن يكون الخيار العلاجي الأولي لتدبير ارتفاع الضغط عند امرأة إفريقية-أمريكية لديها قصة تقرس ونقص بوتاسيوم شديد؟

- .Hydrochlorothiazide A
- .Spironolactone B
- .Valsartan C
- .Atenolol D
- .Enalapril E

النخامي والدرق
Pituitary and Thyroid

1. نظرة عامة

الجهاز الصماوي العصبي يخضع للضبط من قبل النخامي والوطاء، وهو ينسق وظائف الجسم من خلال نقل الرسائل بين الخلايا والأنسجة، ويختلف عن الجهاز العصبي الذي يتواصل موضعياً عبر دفعات كهربية وتواصل عصبية موجهة من عصبونات إلى عصبونات أخرى وأعضاء مستهدفة محددة كالعضلات والغدد. تحدث الدفعات العصبية عموماً خلال أمثال المثلي ثانية. أما الجهاز الصماوي فيحرر الهرمونات إلى الدم الذي يحمل هذه المراسيل الكيميائية إلى الخلايا المستهدفة في أنحاء الجسم. تمتلك الهرمونات مجال استجابة أوسع بكثير مما تملكه الدفعات العصبية، حيث تتطلب الاستجابة وقتاً من ثوانٍ إلى أيام، أو أطول، وقد تدوم الاستجابة أسابيع إلى أشهر. إن بين الجهازين المنظمين علاقة متبادلة وثيقة. فعلى سبيل المثال ينتبه إطلاق الهرمونات في العديد من الحالات أو يتثبط من قبل الجهاز العصبي، كما يمكن لبعض الهرمونات أن تنبه أو تثبط الدفعات العصبية. تلقي الفصول 24 إلى 26 الضوء على الأدوية المؤثرة في اصطناع أو إفراز هرمونات محددة وأفعالها. أما هذا الفصل فيعرض الدور المركزي للوطاء والنخامي في تنظيم وظائف الجسم (الشكل 23-1)، ويناقش الأدوية المؤثرة في اصطناع أو إفراز الهرمون الدرقي.

1.1 هرمونات الوطاء والنخامي الأمامية

إن جميع الهرمونات المفرزة من قبل الوطاء والنخامي هي هرمونات ببتيدية أو بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض تعمل من خلال ارتباطها بمستقبلات نوعية على الأنسجة المستهدفة. يتم تنظيم هرمونات النخامي الأمامية بوساطة ببتيدات عصبية تدعى العوامل أو الهرمونات المحررة (المطلقة) أو Releasing أو المثبطة Inhibiting. يتم إنتاج هذه المواد في أجسام الخلايا الوطائية، وتصل إلى الخلايا النخامية عبر الجملة البابية النخامية (الشكل 23-2). ينتج عن تداخل الهرمونات المطلقة مع مستقبلاتها تفعيل المؤثرات التي تعزز تصنيع الملائح البروتينية التي تتحول بعد الترجمة إلى الهرمونات التي تفرز إلى الدوران. [خلافًا للنخماوي الخلفية، فإن هرمونات النخامي الأمامية لا تخزن في حبيبات قبل إطلاقها.] يقوم كل هرمون وطلائي بالتحكم بإطلاق هرمون

هرمونات الوطاء والنخاسي الأمامية

- Chorionic gonadotropin
- Corticotropin
- Oxytropin
- Prolactin beta
- Gonadotropin
- Growth hormone
- Human chorionic gonadotropin
- Human growth hormone
- Luteinizing hormone
- Menotropin
- Placental growth hormone
- Prolactin
- Somatotropin
- Thyrotropin
- Urinary gonadotropin

هرمونات النخاسي الخلفية

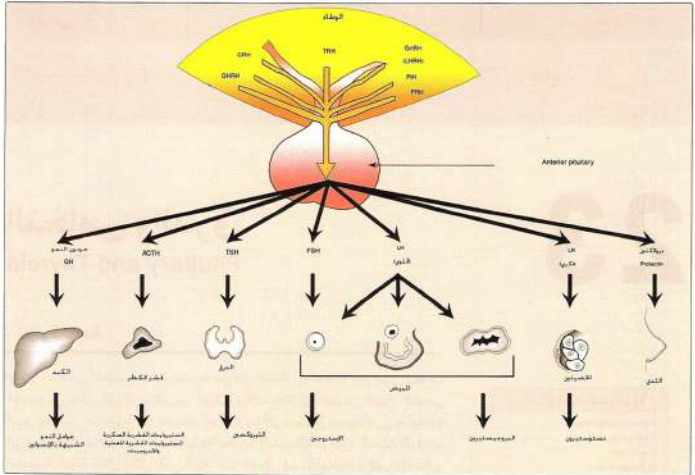
- Desmopressin
- Oxytocin
- Vasopressin (ADH)

الأدوية المؤثرة في الدرق

- Iodide
- Levothyronine
- Methimazole
- Propylthiouracil
- Thyroxine
- Triiodothyronine

الشكل 123

بعض الهرمونات والأدوية المؤثرة في الوطاء والنخامي والدرق



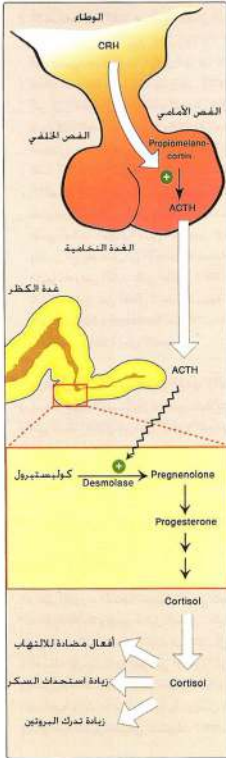
الشكل 2.23

الهرمونات الوطائية المطلقة وأفعال هرمونات النخامى الأمامية. GHRH: الهرمون لطلق لهرمون النمو. TRH: الهرمون لطلق للموجهة الدرقية. CRH: الهرمون لطلق للموجهة القشرية. GnRH: الهرمون لطلق لموجهة الغدة التناسلية (الهرمون لطلق للهرمون للوتن). PIH: الهرمون المثبط للبرولاكتين (دوبامين). PRH: الهرمون لطلق للبرولاكتين. ACTH: الهرمون للموجه لقشر الكظر. TSH: الهرمون للنمى للدرق. FSH: الهرمون للنمى للجرىب. LH: الهرمون للوتن.

محدد من النخامى الأمامية. تستعمل الهرمونات الوطائية المحرّرة بشكل رئيسي لغايات تشخيصية (لتشخيص قصور النخامى). [لاحظ أن الوطاء يصنّع ثلاثين بروتينية لهرموني الفازوبرسين والأسيبتوسين اللذين يُنقلان إلى النخامى الخلفية حيث يخزانان إلى أن يتم تحريرهما]. على الرغم من أن عدداً من المستحضرات الهرمونية النخامية تستعمل حالياً لمعالجة أعوار هرمونية محددة (كما في الأمثلة القادمة) فإن غالبية هذه الأدوية ذات تطبيقات علاجية محدودة. تعطى هرمونات النخامى الأمامية أو الخلفية إما حقناً عضلياً (IM) أو تحت الجلد (SC) أو داخل الأنف (إرذاذاً)، ولكنها لا تعطى فمواً لأنها ذات طبيعة ببتيدية تجعلها تتخرب بالإنزيمات الحالة للبروتين الموجودة في السبيل الهضمي.

A. الهرمون الموجه لقشر الكظر (Corticotropin)

الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر CRH مسؤول عن تصنيع وإطلاق الببتيد Proopiomelanocortin من الوطاء (الشكل 2-23)، وإن الهرمون الموجه لقشر الكظر



الشكل 3.23

إفراز وأفعال الموجهة الفشرية ACTH.
 CRH = الهرمون المطلق للموجهة الفشرية.

ACTH) هو نواتج للمعالجة ما بعد الترجمة لطليعة عديد الببتيد هذا. [لاحظ أن CRH يستعمل تشخيصياً للتمييز بين متلازمة كوشينغ وبين الخلايا المنتجة لـ ACTH]. تشمل النواتج الأخرى لـ Proopiomelanocortin كلاً من الهرمون المنبه للخلية الميلانينية غاما، والبروتين الشحمي بيتا الذي هو طليعة الإندورفينات. في الحالة الطبيعية يتحرر ACTH من النخامية على دفعات وينظم يومي، حيث يكون بأعلى تركيز له حوالي السادسة صباحاً، ويأدنى تركيز في المساء. يتنبه الكرب stress إفرازه، بينما يثبط الكورتيزول إطلاقه بالتغذية الراجعة السلبية.

1. **آلية الفعل:** إن العضو المستهدف لـ ACTH هو قشر الكظر حيث يرتبط هناك بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا. المستقبلات المشغولة تنفَع عمليات مقترنة بالبروتين G فتزيد من الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) الذي ينبه بدوره الخطوة المحددة للسرعة rate-limiting step في سبيل تصنيع الستيروئيد الفشري الكظري (من الكوليستيرول إلى Pregnenolone). ينتهي هذا السبيل بتصنيع وتحرير الستيرويدات القشرية الأندروجينات الكظرية (الشكل 3-23).

2. **الاستعمالات العلاجية:** إن توافر الستيرويدات القشرية الكظرية الصناعية ذات الخصائص النوعية قد حدد من استعمال موجهة قشر الكظر كأداة تشخيصية للتمييز بين قصور الكظر اليديسي (داء أديسون، المترافق بضمور الكظر) والقصور الكظري الثانوي (الناجم عن قصور إفراز ACTH من النخامي). إن المستحضرات العلاجية من موجهة قشر الكظر Corticotropin هي إما خلاصات من النخامات الأمامية للحيوانات الأهلية أو تكون على شكل ACTH بشري صناعي يدعى Cosyntropin الذي يتألف من الـ 24 حمضاً أمينياً ذات النهايات الأمينية، وهو مفضل في تشخيص قصور الكظر. يستعمل ACTH في معالجة التنشج العظفي (متلازمة Weast).

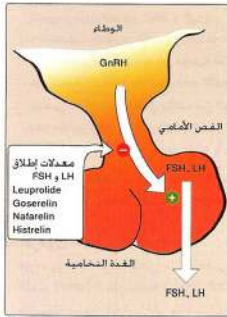
3. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسمامات مشابهة للانسمامات بالستيرويدات القشرية السكرية. قد تشكل أضراراً ضد ACTH المشتق من مصادر حيوانية.

B هرمون النمو Somatotropin

هو عديد ببتيد ضخيم يتحرر من النخامية الأمامية استجابة للهرمون المطلق لهرمون النمو (GRH) الذي ينتجه الوطاء (الشكل 2-23). يتم تثبيط إفراز هرمون النمو بواسطة هرمون نخامي آخر هو سوماتوستاتين Somatostatin (انظر أدناه). يطلق هرمون النمو على شكل دفعات، ويبلغ أعلى مستوياته خلال النوم. مع تقدم السن ينقص إفراز هرمون النمو الذي يصاحبه نقص في كتلة العضلات النحيلة. يتم اصطناع هرمون النمو البشري بتقنية DNA المؤسب. أما هرمون النمو من المصادر الحيوانية فهو غير فعال عند الإنسان. يؤثر السوماتوتروبين في العديد من العمليات الكيميائية الحيوية: مثلاً، يعزز تهيئة عمليات تصنيع البروتين، وتكاثر الخلايا، والنمو العظمي. إن زيادة تشكيل هيدروكسي بروتين من البرولين الذي يعزز تصنيع الغضروف.

1. **آلية الفعل:** العديد من التأثيرات الفيزيولوجية لهرمون النمو تحدث مباشرة على أهدافه، ولكن بعض تأثيراته تحدث بتوسط سوماتوميديينات Somatomedins وهي عوامل نمو II وشبيهة بالأنسولين (IGF-1 و IGF-II). [لاحظ أنه في ضخامة النهايات تكون مستويات IGF-1 عالية تعكس ارتفاع مستوى هرمون النمو].

2 الاستعمالات العلاجية: يستعمل السوماتوتروبين في معالجة عوز هرمون النمو عند الأطفال. من المهم تحديد ما إذا كان عوز هرمون النمو ناتجاً فعلاً عن قصور النخامى، حيث تمتد عوامل أخرى، كالحالة الدرقية الطبيعية، أساسية من أجل نجاح المعالجة بالسوماتوتروبين. لاحظ: بعد دراسة نشرت عام 1990 وأشارت إلى أن إعطاء هرمون النمو للرجال فوق عمر الستين ولدة ستة أشهر قد زادت من كتلة الجسم النحيلة والكتافة العظمية وسماكة الجلد وأنقصت كتلة النسيج الدهني، حينها بدأ الكثيرون بتسمية هرمون النمو بالهرمون المضاد للشيوخ. لقد أدى ذلك لإنساء استعماله عند بعض الرياضيين الذين يتطلعون لتعزيز أدائهم. ولكن هرمون النمو لا يوصف لهذه الغاية، وبعض الذين تناولوه أصيبوا بمرض السكري. إن دواء مكافئاً من الناحية العلاجية هو Somatrem يحتوي على ثمانية انتائية من الميثيونيل Methionyl غير موجودة في السوماتوتروبين. وعلى الرغم من أن الأعمار النصفية لهذه الأدوية قصيرة (حوالي 25 دقيقة) فإنها تحرض الكبد على إطلاق IGF-1 (الذي سُمي سابقاً بالسوماتوميدين C) المسؤول عن أفعال لاحقة شبيهة بأفعال هرمون النمو. يجب عدم استعمال Somatropin و Somatrem عند الأشخاص ذوي الماشاش العظمي المغلق أو المصابين بضخامة الكتلة داخل القحف.



الشكل 4.23

إفراز الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون

المولوت LH.

GnRH • الهرمون المطلق لموجهة الغدد

التناسلية.

C. الهرمون المثبط لهرمون النمو (السوماتوستاتين Somatostatin)

يرتبط السوماتوستاتين مع مستقبلات متميزة في النخامى وهي SSTR2 و SSTR5 والتي تثبط إطلاق هرمون النمو والهرمون المنبه للدرق، وقد تم عزله في الأصل من الوطاء. وهو عديد ببتيد صغير. يوجد أيضاً في العصبونات عبر الجسم بالإضافة إلى الأمعاء والبنكرياس. له إذا العديد من الأفعال. فمثلاً، هو ليس فقط مثبطاً لإطلاق هرمون النمو، بل يثبط أيضاً إطلاق الإنسولين والغلوكاغون والفاستاترين. Octreotide هو مشابه تصنيعي ثنائي الببتيد للسوماتوستاتين، وعمره النصف أطول منه، ويتوافر أيضاً منه مركب مدخري Depot. كلا الشكلان يثبطان هرمون النمو و IGF-1 لمدة 12 ساعة وستة أسابيع على التوالي. وقد استعمل في معالجة ضخامة النهايات Acromegaly الناتجة عن الأورام المفرزة للهرمون وفي الإسهال الإفرازي المرافق للأورام المنتجة للبيبتيد المعوي الفعال على الأوعية (VIPomas). من التأثيرات الضائرة للأوكتروتويد تطيل البطن، غثيان، وإسهال دهني، إنه يسبب تأخر إفراز المرارة، وبالإستعمال المديد قد تتشكل حصيات مرارية كولستيرولية لا عرضية. لاحظ: إن مشابهاً لهرمون النمو ذا بوليميرات ملتصقة من بولي إيثيلين غليكول، ويدعى Pegvisomant، يستعمل في معالجة ضخامة النهايات الغددة على التدخلات الجراحية والشعاعية والدوائية. ويعمل كعكاس على أحد مستقبلات هرمون النمو وينتج عنه تعديل طبيعي لمستويات IGF-1.]

D. الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) / الهرمون المطلق للهرمون المولوت (LHRH)

يدعى الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية أيضاً بالفونادوريلين Gonadorelin، وهو مؤلف من عشرة ببتيدات وينتجه الوطاء. إن الإفراز التنبضي Pulsatile GnRH يعد ضرورياً لإطلاق الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون المولوت (LH) من النخامى، بينما يثبط إعطاؤه المستحجر إطلاق موجهة الغدد التناسلية. يستعمل GnRH لتنبية الإنتاج الهرموني من الغدد التناسلية في قصور الغدد التناسلية. تعمل العديد من المشابهات الصناعية مثل Leuprolide و Goserelin و Nafarelin و Histrelin

كمشابهات عند مستقبلات GnRH (الشكل 4-23)، وهي فعالة في تثبيط إنتاج هرمون الغدة التناسلية وبالتالي فهي فعالة في معالجة سرطان البروستات. وانتباه بطانة الرحم، والبُلوغ المبكر، تتضمن التأثيرات الضائرة للفونادوريلين فرط الحساسية، التهاب الجلد، والصداع. ربما تسبب المشابهات عند النساء تبيناً حاداً وتعرقاً ونقص الشبق واكتئاباً وكيسات مبيضية. يمنع استعمال هذه الأدوية عند الحامل والمرضع. أما عند الرجال فتسبب ارتفاعاً في التستوستيرون والذي يؤدي إلى ألم عظمي؛ كما قد يحدث هبات ساخنة، وذمة، تئدي، ونقص الشبق.

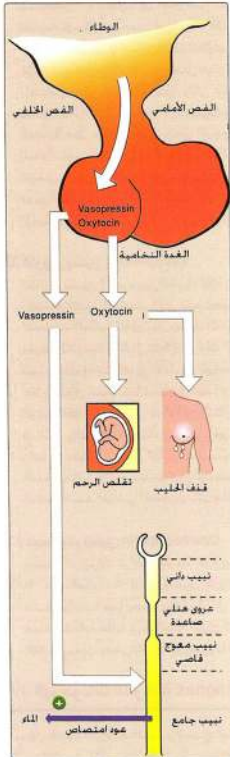
E. موجعات الغدة التناسلية Gonadotropins: الموجعة التناسلية الإيائية البشرية (hMG)، الهرمون المنبه للجريب (FSH)، الموجعة المشيمائية البشرية (hCG) موجعات الغدة التناسلية (الفونادوتروبينات) هي بروتينات سكرية تتجهج التنخامي الأمامية، وتتوم بتنظيم الهرمونات الستيرويدية التناسلية. لها استعمال في معالجة المقم عند الرجال والنساء. تستحصل المينوتروبينات Menotropins (موجعة الغدة التناسلية الإيائية البشرية hMG) من بول النساء في سن الإياس ويحتوي على FSH و LH. أما hCG (الهرمون المشيمائي البشري) فهو مقلد ل LH ويشبهه بنويياً، وي طرح أيضاً في البول، يوروفوليتروپين Urofollitropin هو FSH يستحصل عليه من النساء في سن الإياس وهو خال من LH. فوليتروپين بيتا Folletropin beta هو FSH بشري تم تصنيحه بتقنية DNA المؤشب، تعطى جميع هذه الهرمونات حقناً عضلياً، إن حقن hMG و FSH على مدى 5 إلى 12 يوماً يسبب نمو الجراب المبيضي ونضجه، ويحقن تال ل hCG تحدد الإباضة. أما عند الرجال الذين يعوزون موجعات الغدة التناسلية، فإن المعالجة ب hCG تسبب نضجاً جنسياً خارجياً، وبالحقن اللاحق ل hMG تكون النطاط. تتضمن التأثيرات الضائرة ضخامة المبيض وربما نقص حجم الدم، أما تعدد الولادات فليست نادرة، وقد يحدث التئدي عند الرجال.

F. البرولاكتين Prolactin

هو هرمون بيتيدي يشبه في بنيته هرمون النمو، ويفرز أيضاً من النخامي الأمامية، ويثبط إفرازه بالدوبامين الذي يعمل على مستقبل D₂، وظيفته الرئيسية هي تثبيته إفراز الحليب، كما ينقص الرغبة الجنسية والوظيفة الإنجابية. يدخل الهرمون الخلية فيفعل التيروزين كيناز الذي يعزز فسفرة التيروزين والتفعيل المورثي. لا يوجد مستحضر متوافر لعلاج حالات نقص برولاكتين الدم. أما فرط برولاكتين الدم الذي يترافق مع ثر الحليب وقصور الغدة التناسلية فيعالج عادة بمقلدات مستقبل D₂ مثل البروموكريبتين Bromocriptine و Cabergoline. كما يستعمل كلا الدواءين في معالجة الأورام الغدية الصغيرة والكبيرة الخلايا. وهما لا يؤثران فقط على مستقبل D₂ لتثبيط إفراز البرولاكتين ولكنهما أيضاً يسببان ازدياداً في دوبامين الوطاء، وذلك بإنقاص تقويضه. تتضمن تأثيراتهما الضائرة: الغثيان، الصداع، وأحياناً مشاكل نفسانية.

III. هرمونات النخامي الخلفية

خلافاً لهرمونات القص الأمامي للنخامي، فإن هرمونات القص الخلفي، الفازوبرسين والأوكسيتوسين، لا تخضع لتنظيم من قبل هرمونات مطلقة، وإنما يتم تصنيعها في الوطاء وتنقل إلى النخامي الخلفية ثم تطلق استجابة لإشارات فيزيولوجية محددة مثل ارتفاع أوسمولية البلازما أو الولادة. إنها هرمونات غير بيتيدية، ذات بنية حلقة



الشكل 5.23

أفعال الأوكسيتوسين والفازوبرسين.

بسبب جسر ثنائي الكبريت، إن إرجاع ثنائي الكبريت يعطل هذه الهرمونات. كما أن الإنزيمات الحالة للبروتين يمكن أن تتهطرها، ولذلك فإنها تعطى حقناً خلائياً. يمتلك كل من الهرمونات عمراً نصفياً قصيراً جداً. الشكل 23-5 يلخص أفعالها.

A. أوكسيتوسين Oxytocin

يستخلص الأوكسيتوسين أصلاً من النخامات الخلفية للحيوانات، ولكنه الآن يتم تصنيعه كيميائياً. يُحصر استعماله فقط في التوليد لتنبه تقلص الرحم لتحريض أو تقوية المخاض أو لتعزيز قذف الحليب من الثدي. [لاحظ: تزداد حساسية الرحم للأوكسيتوسين مع تقدم عمر الحمل حيث يكون تحت سيطرة الإستروجين.] لتحريض المخاض يعطى الدواء وريدياً، ولكن عندما يستعمل لتحريض إفراز الحليب فإنه يعطى ارذاذاً أنفياً. يسبب الأوكسيتوسين قذف الحليب بتقليصه للخلايا الظهارية العضلية حول غنبات الثدي. وعلى الرغم من أن السمية غير شائعة عندما يعطى الدواء على نحو ملائم، فقد ذكرت التقارير حدوث نوب ارتفاع الضغط، وتمزق الرحم، واحتباس الماء، وموت الجنين. أما فعاليته المضادة للإدرار والرافعة للضغط، فهي أقل بكثير من الفازوبرسين. [لاحظ: يعنى استعمال الأوكسيتوسين في حال المجنّات المعيبة، والكرب الجنيني، والولادات الباكرة.]

B. فازوبريسين Vasopressin

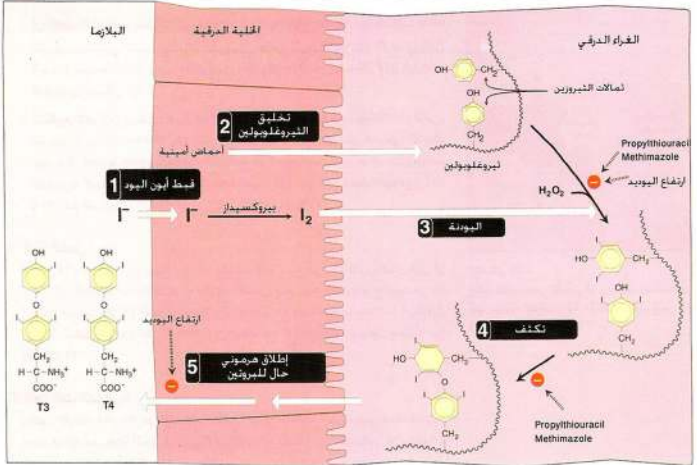
الفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار) يشبه الأوكسيتوسين بنيوياً. لقد حل الهرمون غير الببتيدي الذي يتم تصنيعه كيميائياً محل الهرمون المستخلص من النخامات الخلفية الحيوانية. يمتلك الفازوبريسين تأثيرات مضادة للإدرار وأخرى مقبضة للأوعية (الشكل 23-5). يرتبط الفازوبريسين في الكلية بمستقبلات V_1 فيزيد نفوذية الماء وارتشافه في الأنابيب الجامعة. ولذلك فهو يستعمل على نحو رئيسي في علاج البوال التثف. كما تستعمل أيضاً في السيطرة على النزف من دوالي المري أو النزوح الكولونية. التأثيرات الأخرى للفازوبريسين تتواسطها مستقبلات V_2 المتواجدة في الكبد والعضلات الملساء الوعائية (حيث تسبب التقيض الوعائي) وأنسجة أخرى. وكما هو متوقع، تتضمن التأثيرات السمية الرئيسية الانسمام المائي ونقص صوديوم الدم. يمكن أن يحدث صداع، وتقيض قسبي، وجففة. يجب توخي الحذر عند استعماله عند المرضى المصابين بالداء الكلبي والصرع والربو.

C. ديسموبريسين Desmopressin

بسبب التأثيرات الرافعة للضغط للفازوبريسين فقد تم تعديله إلى ديسموبريسين (1-ديسمينو - 8-d - أرجينين فازوبريسين) الذي يمتلك فعالية صفرى على مستقبلات V_1 مما يجعله خالياً بشكل كبير من التأثيرات الرافعة للضغط. بفضل هذا المشابه حالياً في معالجة البوال التثف والتبول الليلي، وهو ذو فعلى أطول من الفازوبريسين. يعطى الديسموبريسين داخل الأنف، ولكنه قد يسبب تخريشاً موضعياً.

IV. الهرمونات الدرقيه Thyroid Hormones

تسهل الغدة الدرقيه النمو والتنضج الطبيعي وذلك بمحافظتها على مستوى من الاستقلاب في الأنسجة بحيث يكون مثالياً من أجل وظيفتها الطبيعية. الهرمونات الدرقيتان الرئيسيتان هما ثلاثي يودوثيرونين (T_3)؛ الشكل الأكثر فعالية) والثيروكسين (T_4). على الرغم من أن الغدة الدرقيه ليست أساسية للحياة، فإن عدم كفاية إفراز



الشكل 6.23

التصنيع الجبوي للهرمونات الدرقية.

الهرمون الدرقي (قصور الدرق) يسبب ببطء القاب وتقص المقاومة للبرد ويطء الفعالية العقلية والفيزيائية (قد يسبب هذا عند الأطفال تأخرًا عقلياً وقزامة). وفي حال فرط الهرمونات الدرقية (فرط الدرقية) فقد يحدث تسرع قلبي، واضطراب النظم القلبي، وتقص وزن، وعصبية، ورجفان، وازدياد نتاج القلب. تتركز الغدة الدرقية أيضاً هرمون الكالسيتونين - هرمون خافض لكالسيوم الدم.]

A. تصنيع وإفراز الهرمون الدرقي

تتألف الغدة الدرقية من جريبات متعددة، ويتكون كل جريب من طبقة مفردة من الخلايا الظهارية التي تحيط بلمعة ممتلئة بالفراء (ثيروغلوبولين TG) الذي يعد الشكل المخزن من الهرمون الدرقي. يظهر الشكل 6-23 ملخصاً عن خطوات تصنيع وإفراز الهرمون الدرقي.

1. **تنظيم التصنيع:** يتم ضبط وظيفة الدرق بواسطة هرمون موجبه: الهرمون المنبه للدرق (Thyrotropin, TSH). الثيروتروبين بروتين سكري ذو علاقة بنوية مع LH وFSH ويتم تركيبه في النخامى الأمامية (الشكل 2-23). إن استحداث TSH يخضع للهرمون الوطائسي المطلق للثيروتروبين (TRH). إن فعل TSH يتم بتوسط cAMP فيؤدى إلى تنبيه ضبط اليوديد (I⁻). يتأكسد اليود إلى اليود I₂ بتوسط البيروكسيداز ويتبع ذلك يودنة التيروزين على الثيروغلوبولين Thyroglobulin. [لاحظ أن وجود أزداد للبيروكسيداز الدرقي تعتبر مشخصة لالتهاب الدرق لهاشموتو.]



الشكل 7.23

يمكن للتخبرض الإنزيمي أن يزيد من استقلاب الهرمونات الدرقيّة. T3 = ثلاثي يودوثيرونين. T4 = ثيروكسين.

إن تكثف اثنين من ثعالات الثيروزين ثنائي اليود ينتج عنه T4، بينما تكثف ثعالة الثيروزين ثنائي اليود مع ثعالة الثيروزين أحادي اليود فينتج عنه T3 الذي يكون لا يزال مرتبطاً بالبروتين. تطلق الهرمونات الدرقيّة بعد إنشطار حالّ للبروتين للغلوبولين الدرقي (TBG).

2. **تنظيم الإفراز:** يتم تثبيته إفراز TSH من النخاس الأمامية بواسطة TRH الوطائي. يحدث تثبيط راجع لـ TRH بمستويات الدوائية العالية للهرمون الدرقي. لاحظ أيضاً أن الجرعات الدوائية من الدويامين أو السوماتوستاتين أو الستروئيدات القشرية السكرية يمكنها أيضاً أن تثبط إفراز TSH. يرتبط معظم الهرمون T3 و T4 مع الغلوبولين الرابط للثيروكسين (TBG) في البلازما.

B. آلية الفعل

كل من T3 و T4 يجب أن ينفك من البروتينات البلازمية الرابطة للثيروكسين قبل أن يدخل إلى الخلايا إما بالانتشار أو بالنقل الفعال. يتم داخل الخلية نزع اليود من T4 إنزيمياً فيتحول إلى T3 الذي يدخل النواة ويلتصق مع مستقبلات محددة. إن تفعيل هذه المستقبلات يعزز تشكل RNA ومن ثم تصنيع البروتين، الذي يكون مسؤولاً عن تأثيرات T4.

C. الجرثك الدوائية

يمتص كل من T3 و T4 بعد الإعطاء الفموي. يمكن للعظام ومستحضرات الكالسيوم ومضادات الحموضة الحاوية على الألومنيوم أن تقص من امتصاص T4 ولكنها لا تؤثر على T3. يتحول T4 إلى T3 بواسطة أحد إنزيمين نازعين لليود Deiodinases وذلك اعتماداً على النسيج. تستقلب هذه الهرمونات بواسطة جملة P450 الميكروزمي. إن الأدوية المحرصة لإنزيمات P450 مثل Phenytoin, Rifampin و Phenobarbital تسرع استقلاب الهرمونات الدرقيّة (الشكل 7-23).

D. معالجة قصور الدرقيّة

ينتج قصور الدرقي عادة من تخريب مناعي ذاتي للغدة الدرقيّة أو لليبروكسيداز، ويشخص بارتفاع TSH، ويعالج بـ Levthyroxin (T4) الذي يعطى مرة واحدة يومياً بسبب عمره النصفي الطويل. يمكن تحقيق الحالة الثابتة في 6-8 أسابيع. ترتبط السمية مباشرة بمستويات T4 وتظاهر بالعصبية والخفقان القلبي وتسرع القلب وعدم تحمل الحرارة وفقدان وزن غير معمل.

E. معالجة فرط الدرقيّة (الأنسام الدرقي)

تتوافق الكميات المفرطة من الهرمونات الدرقيّة في الدوران مع عدد من الحالات المرضية، تشمل داء غريفز، الورم الغدي السمي، والجدرة. تكون مستويات TSH الدوائية ناقصة في هذه الحالات. وترمي المعالجة هنا إلى إنقاص تصنيع و/أو إنقاص إطلاق المزيد من الهرمون، ويمكن أن يتم ذلك بإزالة الغدة الدرقيّة بشكل جزئي أو كلي، أو بتثبيط تصنيع الهرمونات، أو بحصار تحرير الهرمونات من الجريبات.

1. **إزالة الدرقي الكلية أو الجزئية:** يمكن لهذا أن ينجح إما جراحياً أو بالتخريب بواسطة الجزيئات بيتا التي يسعها اليود الفعال شعاعياً (¹³¹I) الذي يتم قبضه انتقائياً من قبل الخلايا الجريبية. يعالج المرضى صغار السن بالنظير (isotope)

بدون معالجة مسبقة بالميثيمازول Methimazole (انظر ما سيأتي) ، خلافاً للمستين، معظم المرضى يصبحون مصابين بتصور درقي Hypothyroid نتيجة هذه الدواء ويتطلبون معالجة بالليفوثيروكسين.

2. **تشبيط تصنيع الهرمون الدرقي:** تتركز الثيوأميدات والبروبييل ثيوراسيل (PTU) والميثيمازول في الدرق، حيث تشبط هذه الأدوية عمليات الأكسدة المطلوبة من أجل يودنة مجموعات الثيروزيل كما تشبط اقتران الثيروزيئات اليودية لتشكّل T4 و T3 (الشكل 2-23). يقوم البروبييل ثيوراسيل PTU أيضاً بحصر تحول T4 إلى T3. [الاحسب: لا تمتلك هذه الأدوية تأثيراً على الغلوبولين الدرقي المخزن مسبقاً في الدرق، لذلك تتأخر التأثيرات السريرية الملحوظة لهذه الأدوية حتى تنفذ مخازن الغلوبولين الدرقي TG]. تمتص الثيوأميدات جيداً من السبيل الهضمي، ولكن أعمارها النصفية قصيرة. يتطلب العلاج عدة جرعات من PTU يوميا، أما الميثيمازول فيعطى بجرعة وحيدة يوميا نتيجة مدة تأثيره المضاد للدرق. هذه الأدوية بطيئة التأثير، ولذلك فهي غير فعالة في العاصفة الدرقية (انظر أدناه). قد يحدث النكس، أما التأثيرات الضائرة النسبية فتشمل نقص المحببات والطفح والوذمة.

3. **العاصفة الدرقية:** إن محصرات بيتا التي لا تملك فعالية محاكية للودي، مثل البروبرانولول، هي فعالة في إنقاص التنبيه الودي الواسع الذي يحدث في فرط الدرقية. إن الإعتناء الوريدي علاج فعال في العاصفة الدرقية. العلاج البديل عند المرضى الذين يعانون من قصور قلبي شديد أو ربو قصبي هو إعطاء حاصر قناة الكالسيوم Diltiazem. تتضمن الأدوية الأخرى المستعملة في معالجة العاصفة الدرقية PTU (لأنه يشبط التحول المحيطي لـ T4 إلى T3، خلافاً للميثيمازول)، اليويد، والستيروئيدات السكرية (للقاية من حدوث الصدمة).

4. **حصار إطلاق الهرمون:** يقوم اليويد بجرعته الدوائية بتشبيط يودنة الثيروزين (ويُدعى ذلك بتأثير Wolff-Chaikoff) ولكن هذا يدوم أياماً قليلة فقط. الأهم من ذلك هو أن اليويد يشبط تحرير الهرمونات الدرقية من الثيروغلوبولين عبر آلية غير مفهومة بعد. نادراً ما يستعمل اليويد هذه الأيام كعلاج وحيد، ولكنه يستعمل لمعالجة نوب السمية الدرقية المميتة (العاصفة الدرقية) أو يعطى قبل الجراحة لأنه ينقص من نوعية الغدة الدرقية. لا يفيد اليويد في المعالجة طويلة الأمد لأن الدرق تتوقف عن استجابتها له بعد بضعة أسابيع. يعطى اليويد فموياً، وتأثيراته الضائرة قليلة وتتضمن فرحات في الفم والحنجرة وطفحاً وتقرحات في الأغشية المخاطية وطمعاً معدنياً في الفم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.23. تتضمن أعراض فرط الدرقيّة كلاً مما يلي ما عدا:
- تسرع القلب.
 - نرفزة وعصبية.
 - ضعف المقاومة للبرد.
 - ضيق الوزن.
 - رجفان.

الجواب = C. يعاني المصاب بفرط الدرقيّة غالباً في إنتاج حراري مفرط.

- 2.23. أي مما يلي هو الوصف الأفضل لتأثير البروبيل ثيورايسيل على إنتاج الهرمون الدرقي؟
- يحصّر إطلاق الهرمون المطلق للموجهة الدرقيّة.
 - يثبط ضبط اليود من الخلايا الدرقيّة.
 - يمنع إطلاق الهرمون الدرقي من الغلوبيولين الدرقي.
 - يحصّر بوندنة واقتزان الثيروزين في الغلوبيولين الدرقي بشكل الهرمون الدرقي.
 - يحصّر إطلاق الهرمونات من الغدة الدرقيّة.

الجواب = D. يحصّر البروبيل ثيورايسيل تصنيع الهرمونات الدرقيّة ولكنه لا يؤثر على قبضة البروبيد. أو على انشطار الغلوبيولين الدرقي الحال للمونين أو على إطلاق الهرمونات من الغدة الدرقيّة. تبط الهرمونات الدرقيّة إفراز TSH من النخاسي الأمامية.

- 3.23. يمكن معالجة فرط الدرقيّة بكل من الأدوية التالية عدا:
- ثلاثي يودوثيرونين.
 - الاستئصال الجراحي للغدة الدرقيّة.
 - اليوديد.
 - بروبيل ثيورايسيل.
 - ميثيمازول.

الجواب = A. ثلاثي يودوثيرونين هو هرمون درقي يتم إنتاجه بشكل مفرط في فرط الدرقيّة.

- 4.23. أي من الهرمونات التالية هو غير بيتيدية مما يسمح بإعطائه فموياً؟
- ACTH
 - هرمون النمو.
 - GnRH
 - ثيروكسين.
 - CRH

الجواب = D. على الرغم من أن الثيروكسين مشتق من الحمض الأميني الثيروين فهو ليس بيتيداً ولا يتأثر بالحمض المعدني.

- 5.23. أي من الاستعمالات الدوائية التالية خاطئ؟

- ديسموبريسين: معالجة البيلة التقهية.
- أوكثريوتيد: معالجة الإسهال المرافق لأورام الببتيد المعوي الفعال على الأوعية.
- أوكسيتوسين: تحريض المخاض.
- hCG: عالجة العقم عند الرجال والنساء.
- بيغفيزومانت: معالجة قصر القامة عند الرجال والنساء.

الجواب = E. بيغفيزومانت هو معاكس لمستقبلات هرمون النمو ويستعمل لعلاج ضخامة النهايات.

1. نظرة عامة

البنكرياس هو غدة صماء تنتج الهرمونات البيبتيدية: الإنسولين والغلوكاغون والسوماتوستاتين، وفي نفس الوقت هو غدة خارجية الإفراز تنتج إنزيمات هاضمة. يتم إفراز الهرمونات البيبتيدية من الخلايا المتوضعة في جزر لانغرهانس (خلايا β المنتجة للإنسولين، خلايا α المنتجة للغلوكاغون، وخلايا δ المنتجة للسوماتوستاتين). تلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في تنظيم التفاعلات الاستقلابية في الجسم، وخاصة استتباب جلوكوز الدم. قد يسبب فرط إنسولين الدم (النتائج مثلاً عن ورم إنسولين (insulinoma) نقصاً شديداً في سكر الدم، والأكثر شيوعاً أن يسبب العوز النسبي أو المطلق في الإنسولين (كما في السكري) فرطاً خطيراً في سكر الدم، والذي إذا ترك بدون معالجة فقد يؤدي إلى اعتلال شبكية العين واعتلال كلويًا وعصبياً ومضاعفات قلبية وعائية. إن المعالجة بالإنسولين أو خافضات سكر الدم الفموية (الشكل 1-24) يمكن أن تقي من المضاعفات وتقلص الوفيات المتعلقة بالسكري.

II. السكري Diabetes Mellitus

يزداد وقوع السكري على نحو متسارع في الولايات المتحدة والعالم، فمثلاً يقدر بأن أكثر من 180 مليون شخص حول العالم مصابون من السكري، ويتوقع أن يتضاعف انتشاره في عام 2030. يعاني واحد وعشرين مليون شخص في الولايات المتحدة من السكري، ويعد هذا المرض السبب الرئيسي للمراضة والوفيات. لا يعتبر السكري مرضاً وحيداً، بل هو مجموعة متلازمات مختلفة تتميز بارتفاع في جلوكوز الدم ناجم عن عوز نسبي أو مطلق للإنسولين. (ملاحظة: في كثير من الأحيان يتفاقم الإطلاق غير الكافي للإنسولين في فرط الغلوكاغون.) قامت الرابطة الأمريكية للسكري (ADA) بتمييز أربعة أصناف للسكري: النمط 1 (سابقاً: السكري المعتمد على الإنسولين)، النمط 2 (سابقاً: السكري غير المعتمد على الإنسولين)، السكري الحملي، والسكري الناجم عن أسباب أخرى (مثلاً: عيوب وراثية أو أدوية). يلخص الشكل 2-24 ميزات النمط الأول والثاني للسكري. يعرف السكري الحملي بأنه عدم تحمل الكاربوهيدرات يحدث أو يتم كشفه خلال الحمل، من الضروري أن تتم السيطرة بشكل كاف على السكر خلال الحمل لأن السكري الحملي غير المسيطر عليه قد يؤدي إلى جنين عرطل وعسر ولادة الكتف (ولادة

أدوية الداء السكري

INSULIN

- Insulin aspart
- Insulin detemir
- Insulin glargine
- Insulin glulisine
- Insulin lispro
- معلق إنسولين NPH
- Regular insulin

مضاهي الأميلين

- Pramlintide

الأدوية الفموية

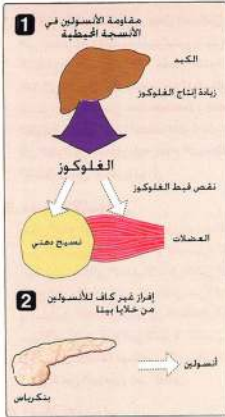
- Acarbose
- Glipizide
- Glimepiride
- Glyburide
- Metformin
- Migliitol
- Nateglinide
- Pioglitazone
- Repaglinide
- Rosiglitazone
- Sitagliptin
- Tolbutamide

مفقد الإبيكرتين

- Exenatide

الشكل 1.24

ملخص للأدوية الخافضة لسكر الدم.



الشكل 4.24

التأثيرات الرئيسية المساهمة في فرط سكر الدم المشاهد في النمط الثاني للسكري.

الجلد والطريق الشدي والطريق عبر الأنف. ولكنها تخضع حالياً للدراسة. أميلين هو هرمون يفرز مع الإنسولين من الخلايا بيتا بعد تناول الطعام، وقد يستعمل البراميلتايد (وهو مشابه تركيبياً للأميلين) كعلاج إضافي مع الإنسولين.

B. النمط الثاني للسكري

إن غالبية السكريين هم من النمط الثاني. يتأثر المرض بالوراثة والشيخوخة والبدانة والمقاومة المحيطة للإنسولين. وليس بالآليات المناعية والفيروسية. وتكون التبدلات الاستقلابية الملحوظة هنا أقل شدة من النمط الأول (مثلاً، مريض النمط الثاني لا يطور حماضاً كيتونياً). ولكن العواقب السريرية بعيدة المدى قد تكون شديدة (المضاعفات الوعائية وما قد يتلوها من مضاعفات خمجية يمكن أن يؤدي إلى بتر الأطراف السفلية).

1. الأسباب: يحتفظ البنكرياس في النمط الثاني من السكري ببعض وظيفة خلايا بيتا، ولكن إفراز الإنسولين المتبدل غير كاف للمحافظة على استتباب الجلوكوز في الدم (الشكل 3-24). قد تنقص كتلة خلايا بيتا بشكل تدريجي في النمط الثاني للسكري. وخلافاً للنمط الأول، فإن النمط الثاني للسكري غالباً من النمط البدينين. [لاحظ أنه ليس جميع البدينين من الأشخاص يصبحون سكريين]. يترافق النمط الثاني للسكري على نحو متواتر بنقص حساسية الأعضاء المستهدفة نحو الإنسولين الداخلي أو خارجي المنشأ (الشكل 4-24)، وتعتبر هذه المقاومة للإنسولين سبباً رئيسياً لهذا النمط من السكري.

2. المعالجة: ترمي معالجة النمط الثاني للسكري للمحافظة على تراكيز جلوكوز الدم ضمن الحدود الطبيعية والوقاية من تطور المضاعفات بعيدة المدى للمرض. يؤدي كل من إنقاص الوزن والتمرين وتعديل الحمية إلى إنقاص مقاومة للإنسولين وتصبح فرط سكر الدم في النمط الثاني للسكري عند بعض المرضى. ولكن معظم المرضى يعتمدون على التداخلات الفارماكولوجية لخافضات سكر الدم الفموية. تتراجع وظيفة خلايا بيتا مع ترقى المرض حيث غالباً ما تصبح المعالجة بالإنسولين ضرورية للحصول على مستويات جلوكوزية مصلية مقبولة (الشكل 5-24).

III. الإنسولين ومضاهياته Insulin And Its Analogs

الإنسولين هو هرمون عديد الببتيد من سلسلتين ببتيديتين متصلتين بجسور ثنائية السلفيد، ويتم تركيبه من طليعة الإنسولين التي تخضع لانحطاط حال للبروتين فينتج الإنسولين والببتيد C ويفرز كلاهما من قبل الخلية بيتا البنكرياسية. [يفرز مرضى النمط الثاني من السكري مستويات عالية من طليعة الإنسولين. ونظراً لأن المقايسة المناعية الشعاعية لا تميز بين الإنسولين وطليعته وذلك فإن مرضى النمط الثاني لديهم مستويات من الهرمون الفعال أقل مما تنبئه المقايسة. ولذلك، فإن قياس الببتيد C الدوراني يعد مؤشراً أفضل لمستويات الإنسولين].

A. إفراز الإنسولين Insulin Secretion

يتم تنظيم إفراز الإنسولين بواسطة المستويات الدموية لغلوكوز الدم وبعض الحموض الأمينية وبعض الهرمونات (انظر الهرمونات المعدية المعوية لاحقاً) والوسائط الذاتية. يتم تحريض الإفراز غالباً من قبل المستويات العالية لغلوكوز الدم الذي يتم إدخاله إلى خلايا بيتا البنكرياسية بواسطة ناقل الجلوكوز. حيث تتم هناك سفرته



الشكل 5.24

شدة الإصابة بالسكري من النمط الثاني وكفاية الإفراز داخلي المنشأ من الإنسولين. وتتسلسل العلاج الموصى به.

من قبل غلوكوكورتيزون الذي يعمل كحساس للجلوكوز. تدخل منتجات استقلاب الجلوكوز إلى السلسلة التنفسية الميتوكوندرية وتولد أدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP). بسبب الارتفاع في مستويات ATP حصاراً لقنوات البوتاسيوم مما يؤدي لنزع الاستقطاب العائلي ودخول Ca^{2+} فيجذب عنه لفظ خلوي Exocytosis. يعود التأثير العائض لسكر الدم لكل من Meglitinides و Sulfonyleureas إلى تثبيط قنوات البوتاسيوم. [إن الجلوكوز المعطى حقناً أضعف تأثيراً على إفراز الأنسولين من الجلوكوز المعطى فمويًا، لأن الجلوكوز الفموي ينبه إنتاج الهرمونات الهاضمة المعوية التي تنبه بدورها إفراز الأنسولين من البنكرياس].

B. مصادر الأنسولين

يمكن إنتاج الأنسولين البشري بواسطة تقنية DNA المؤشب باستعمال ذرار خاصة من الإشريكية القولونية أو الخميرة المعدلة وراثياً بحيث تحتوي مورثة الأنسولين البشري. تؤدي التعديلات في تنالي الحموض الأمينية في الأنسولين البشري إلى إنتاج إنسولينات ذات خصائص حرارية مختلفة، مثل إنسولينات ليسبرو Lispro وأسبارت Aspart وغلوليزين Glutisine التي تمتلك بدء تأثير أسرع ومدة تأثير أقصر من الأنسولين النظامي لأنها لا تتكسد ولا تشكل معقدات. أما إنسولين Glargine وإنسولين Detimir فهما من الأنسولينات مديدة المفعول وتعطي مستويات مسطحة ومطلولة من الهرمون بعد الحقن.

C. إعطاء الأنسولين

يتم تقويض الأنسولين في السبيل الهضمي لأن بنيتها عديدة الببتيد، ولذلك يعطى عموماً حقناً تحت الجلد. [ملاحظة: في حالات فرط سكر الدم الإسعافي يعطى الأنسولين النظامي حقناً وريدياً]. لقد أصبح التسريب المستمر للأنسولين تحت الجلد شائعاً لأنه لا يحتاج حقناً متعددة في اليوم. تختلف مستحضرات الأنسولين بشكل رئيسي في أزمنة بدء تأثيرها ومدة تأثيرها، وتنتج ذلك عن اختلافات في تسلسل الحموض الأمينية في عديدات الببتيد. يمكن لكل من الجرعة ومكان الحقن والتروية الدموية والحرارة والنشاط الفيزيائي أن يؤثر في مدة الفعل لمختلف المستحضرات. يتعمل الأنسولين بإنزيم إنسولين بروتياز الذي يوجد بدرجة رئيسية في الكبد والكلى.

D. التفاعلات الضائرة للأنسولين

أعراض هبوط سكر الدم هي التفاعلات الضائرة الأكثر خطورة وشيوعاً للجرعة المفرطة من الأنسولين (الشكل 6-24). إن مرضى السكري المزمنين لا ينتجون غالباً كميات كافية من الهرمونات التنظيم العاكس (غلوكاغون، إيبينفرين، كورتيزول، وهرمون النمو) والتي تتقدم في الحالة الطبيعية مقاومة فعالة ضد هبوط سكر الدم. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى الحثل الشمعي (أقل شيوعاً بالأنسولين البشري) وتفاعلات أرجية وارتكاسات في مكان الحقن. قد تحتاج جرعات الأنسولين إلى ضبط عند المرضى السكريين الحاصبين بقصور كلوي.

IV. مستحضرات الأنسولين والمعالجة بالأنسولين

من الأهمية أن يجري أي تغيير في المعالجة بالأنسولين بحذر من قبل الطبيب، مع الانتباه الشديد إلى الجرعة. يلخص الشكل 7-24 أنماط الأنسولين المختلفة المستعملة حالياً، ويبدء تأثير كل منها ومدة تأثيرها وتوقيتها بلوغها المستويات الذروية.



الشكل 6.24

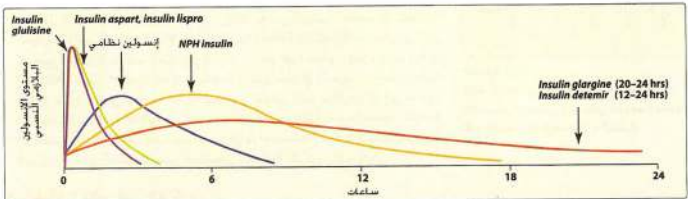
التأثيرات الضائرة للأنسولين. لاحظ أن الحثل الشمعي يكون إما على شكل ضهور موضعي أو ضخامة تحت جلدية في النسيج الدهني في موضع الحقن.

A. مستحضرات الإنسولين ذات البدء السريع والقصيرة الفعل

يشمل هذا التصنيف على أربع مستحضرات من الإنسولين: النظامي و Lispro و Aspart و Glulisine. الإنسولين النظامي هو إنسولين بلوري مع الزنك، قصير الفعل وذواب، ويعطى عادة تحت الجلد (أو وريدياً في الإسعافات)، وهو يخفض غلوكوز الدم بسرعة (الشكل 8-24). ويعد الإنسولين النظامي وإنسولين ليسبرو وإنسولين أسبارت من المجموعة B في الحمل. أما إنسولين Glulisine فلم يدرس بعد أثناء الحمل. ونظراً لبدء الفعل السريع وقصر مدة التأثير فإن مستحضرات Lispro و Aspart و Glulisine فهي تصنف كإنسولينات سريعة التأثير. هذه الأدوية تجعل المعالجة ذات مرونة، وقد تتلص اختطار هبوط سكر الدم. يختلف إنسولين Lispro عن الإنسولين النظامي بأن الليزيين Lysine والبرولين Proline في الموضع 28 و 29 للسلسلة بيتا يكونان على نحو معكوس، وينتج عن ذلك امتصاص سريع بعد الحقن تحت الجلد—أسرع من ذلك المشاهد بالإنسولين النظامي، وبالتالي فإن إنسولين Lispro يؤثر على نحو أسرع. يصل الإنسولين Lispro إلى ذروة مستوياته البلازمية خلال 30-90 دقيقة بعد التأثير، متارنة مع 50-120 دقيقة للإنسولين النظامي. يمتلك إنسولين Lispro أيضاً مدة تأثير أقصر. يمتلك كل من إنسولين Aspart و Glulisine حرائك دوائية وهارماكوديناميكية شبيهة ب Lispro، ويعطى ليقلد تحرر الإنسولين خلال الوجبة الطعمية، ولا يستعمل هذان الدواءان بشكل مفرد عادة وإنما بوصفان مع إنسولين مديد التأثير لضمان ضبط ملائم للغلوكوز. وعلى نحو شبيه بالإنسولين النظامي يعطى كل منهما حقناً تحت الجلد. يعطى إنسولين Lispro عادة قبل الوجبة ب 15 دقيقة أو مباشرة بعدها، بينما يؤخذ إنسولين Glulisine إما قبل الوجبة ب 15 دقيقة أو خلال عشرين دقيقة بعد بدء الوجبة. أما إنسولين Aspart فيجب أن يعطى مباشرة قبل الوجبة. إن جميع المستحضرات سريعة التأثير مناسبة للإعطاء الوريدي بالرغم من أن الإنسولين النظامي هو الأكثر استعمالاً عندما يكون الطريق الوريدي ضرورياً. يمكن أن تستعمل الأشكال Lispro و Aspart و Glulisine في مضخة إنسولين خارجية أيضاً.

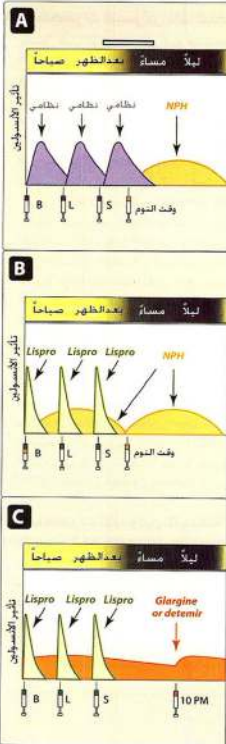
B. مستحضرات الإنسولين المتوسطة الفعل
Intermediate-acting Insulin Preparations

Neutral Protamine Hagedron هو معلق بلوري من إنسولين الزنك مع عديد بيثيد موجب الشحنة هو البروتامين وذلك في وسط معتدل. [لته اسم آخر هو Insulophan]. مدة فعله متوسطة، وذلك نتيجة لتأخر امتصاص الإنسولين لأنه يكون مقترنا مع البروتامين، فيشكل بذلك معقداً قليل الذوبان. يجب أن يعطى NPH حقناً تحت الجلد فقط (لا يعطى أبداً وريدياً) ويقتدى في معالجة جميع أشكال السكري ما عدا الحمض الكيتوني السكري وفرط سكر الدم الإسعافي، ويستعمل من أجل



الشكل 7.24

بدء فعل ومدة فعل الإنسولين البشري ومضامنه. NPH = Neutral Protamine Hagedron.



الشكل 8.24

ثلاثة أمثلة عن أنظمة علاجية لإعطاء الأنسولين القاعدي وإنسولين ما بعد الوجبة. B = الإفطار، L = الغداء، S = العشاء.

السيطرة القاعدية ويعطى عادة مع الأنسولين سريع التأثير أو قصير التأثير من أجل ضبط السكر خلال الوجبة. [ملاحظة: تم تحضير مركب مشابه يدعى إنسولين ليسبرو متعاقد البروتامين Lispro - Neutral Protamine Lispro ويستعمل فقط بالمشاركة مع إنسولين Lispro (انظر أدناه)]. يبين الشكل 8-24 ثلاثة من الأنظمة العلاجية الكثيرة التي تتضمن مشاركة بين أنواع الأنسولين.

C مستحضرات الأنسولين ذات الفعل المطول Prolonged-acting Insulin Preparations

1. إنسولين غلارغين Insulin Glargine: إن النقطمة متساوية التكهرب isoelectric Point في إنسولين غلارغين أكثر انخفاضاً من تلك التي للإنسولين البشري، مما يؤدي إلى الترسيب في مقر الحقن، ولذلك يكون ذا فعل مديد، وهو أبطأ في بدء فعله من إنسولين NPH، ويمتلك تأثيراً خافضاً لسكر الدم مسطحاً ومطولاً— بدون ذروة (الشكل 7-24). وعلى نحو مشابه لباقي الأنسولينات، فيجب أن يعطى تحت الجلد.

2. إنسولين ديتيمير Insuline detemir: يمتلك سلسلة جانبية إضافية من الحموض الدسمة من شأنها أن تحسن الارتباط بالألبومين. يؤدي الانفكاك عن الألبومين إلى خصائص طويلة التأثير مشابهة لتلك التي لإنسولين غلارغين.

D مشاركات الأنسولين

تتوافر العديد من مشاركات الأنسولينات البشرية الممزوجة مسبقاً، مثل 70% من إنسولين NPH مع 30% من الأنسولين النظامي، أو 50% من كل منهما، أو 75% من إنسولين NPL مع 25% من إنسولين Lispro.

E المعالجة المعيارية في مقابل المعالجة المركزة Standard Treatment versus Intensive Treatment

تتضمن المعالجة المعيارية عند مرضى السكري حقن الأنسولين مرتين يومياً. أما المعالجة المركزة فترمي لجعل غلوكوز الدم طبيعياً من خلال حقن الأنسولين بتكرار أكبر (ثلاثة مرات أو أكثر يومياً اعتماداً على مراقبة مستويات غلوكوز الدم)، ويمكن من خلال المعالجة المركزة تحقيق مستويات من غلوكوز الدم بمتوسط 170 ملغ/دل أو أقل، مع مستوى خضاب HbA_{1c} يعادل 7% أو أقل من إجمالي الهيموغلوبين تقريباً. [ملاحظة: إن متوسط غلوكوز الدم الطبيعي تقريباً 105 ملغ/دل أو أقل، مع هيموغلوبين غلوكوزي 6% أو أقل.] ولذلك فإن تواتر نوبات هبوط سكر الدم والسيات والاختلاجات الناتجة عن فرط الأنسولين تكون عالية بشكل خاص في المعالجة المركزة (الشكل 9-24 A)، ومع ذلك فإن المرضى الذين يخضعون للمعالجة المركزة يحدون لديهم تناقص كبير في المضاعفات بعيدة المدى للسكري - اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، والاعتلال العصبي - بالمقارنة مع المرضى الخاضعين للمعالجة المعيارية (الشكل 9-24 B). إلا أن خوارزمية المعالجة شائعة الاستعمال من أجل تصحيح غلوكوز الدم عند السكريين قد أعيد النظر فيها مؤخراً. وقد وجدت دراسة ACCORD أنه عند البالغين المصابين بالنمط الثاني للسكري والمعرضين لخطورة قلبية وعائية عالية ستؤدي المعالجة الطبية لتخفيض غلوكوز الدم بشكل مركز إلى ما دون الخطوط الإرشادية العالية إلى زيادة اختطار الموت بالمقارنة مع المعالجة المعيارية الخافضة للغلوكوز الدم، وقد توقف العمل في ذراع المعالجة المركزة في تلك الدراسة السريرية والذي تضمن المرضى الخاضعين للمعالجة المركزة بالإنسولين.

V مضاهي الأميلين التركيبي

البراملينتايد Pramlintide هو مضاهي تركيبى للأميلين يستطب إضافي كعلاج يعطى



الشكل 9.24

A. تأثيرات الضغط المحكم للغلوكوز على حدوث نوب هبوط سكر الدم عند جمهرة مرضى النمط الأول من السكري المعالجين بمعالجة معيارية أو مشددة.

B. تأثير المعالجة المعيارية والمشددة على الخاضعات بعيدة المدى للسكري.

الشكل 10.24

أثناء الوجبة عند مرضى النمط الأول والثاني للسكري. ويعمل كمتمد للأمين حيث يؤخر إفراغ المعدة وينقص إفراز الفلوكاغون بعد الوجبة ويعزز الشعور بالثخمة. يعطى الدواء تحت الجلد ويجب أن يعطى مباشرة قبل الوجبة. عندما يبدأ إعطاء هذا الدواء يجب إنقاص جرعة الإنسولين سريع أو قصير التأثير بمقدار 50% قبل الوجبات وذلك لتجنب حدوث قعر الدم الشديد. يجب عدم مزج البراملينتايد مع أي من مستحضرات الإنسولين في نفس المحقن. التأثيرات الضائرة هضمية بشكل رئيسي: غثيان، قهء، وإقياء. يجب أن لا يعطى الدواء لمرضى الغزل المعدي السكري (تأخر الإفراغ المعدي) أو عند وجود سوابق فقدان الوعي بسبب نقص السكر.

VI. خفضات سكر الدم القموية

تفيد هذه الأدوية في معالجة مرضى النمط الثاني للسكري والذين لا يمكن تديبرهم بالحمية لوحدها. إن المريض الذي يستجيب جيدا للخفضات القموية هو من يصاب بالسكري بعد سن الأربعين ومضى على إصابته به أقل من خمس سنوات. إن المرضى المصابين بالسكري منذ فترة طويلة قد يحتاجون إلى مشاركة دوائية لخفض سكر الدم مع أو بدون الإنسولين لضبط فرط سكر الدم لديهم. يضاف الإنسولين نظراً للتراجع التروفي في خلايا بيتا نتيجة المرض أو التقدم بالسن. يجب عدم إعطاء خفضات سكر الدم القموية لمرضى السكري النمط الأول. يلخص الشكل 10-24 مدة فعل بعض خفضات سكر الدم القموية. ويوضح الشكل 11-24 بعض تأثيراتها الضائرة.

A. مركبات السلفونيل يوريا Sulfonyleureas

صنفت هذه الأدوية كموامل معززة لإفراز الإنسولين، لأنها تعزز تحريره من خلايا بيتا البنكرياسية. الأدوية الرئيسية المستخدمة اليوم هي التوليتاميد ومشتقات الجيل الثاني: غلايبوريد، غليبزايد، وغلايمبيزرايد.

1. آليات فعل مركبات السلفونيل يوريا: تتضمن (1) تثبيته إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية وذلك بحصار قنوات البوتاسيوم الحساسة على ATP مما يؤدي إلى ذلك زوال الاستقطاب ودخول الكالسيوم؛ (2) تناقص إنتاج الجلوكوز في الكبد؛ و (3) ازدياد الحساسية المحيطية للإنسولين.

2. الحركات الدوائية والمصير: ترتبط هذه الأدوية المعطاة فورياً مع بروتينات المصل، وتستقلب في الكبد. وتطرح من الكبد والكلية. يمتلك التوليتاميد مدة الفعل الأقصر (6-12 ساعات) بينما يدوم فعل أدوية الجيل الثاني حوالي 24 ساعة.

3. التأثيرات الضائرة: إن من عيوب مركبات السلفونيل يوريا نزعها إلى إحداثها زيادة وزن وفرط إنسولين الدم وهبوط سكر الدم. يجب توخي الحذر عند استعمال هذه الأدوية عند المرضى المصابين بقصور كبدي أو كلوي لأن الإطراح المتأخر لهذه الأدوية - والذي يسبب تراكمها - قد يسبب هبوط سكر الدم. إن خلل الوظيفة الكلوية يعد مشكلة خاصة بتلك الأدوية (مثل Glyburide) التي تستقلب إلى مركبات فعالة. يعبر Glyburide بشكل ضئيل إلى المشيمة، وقد يكون بديلاً آمناً ومناسباً للمعالجة بالإنسولين في السكري أثناء الحمل. تعبر السلفونيل يورياز المشيمة وتستطيع أن تسبب نفاذ Deplet الإنسولين من بنكرياس الجنين. لذلك يجب معالجة المرأة الحامل المصابة بالنمط الثاني للسكري بالإنسولين. يلخص الشكل 10-24 بعض التداخلات الدوائية لمركبات السلفونيل يوريا مع أدوية أخرى.

E. مضاهات الميغليتينيد Meglitinide Analogs

تتضمن هذه المجموعة Repaglinide و Nateglinide. تمتلك هذه العوامل أفعالاً مشتركة مع مركبات السلفونيل يوريا على الرغم من أنها ليست منها.

Tolbutamide	8 ساعات
Glybunide	18 ساعة
Glipizide	20 ساعة
Glimepiride	24 ساعة
Nateglinide	2 ساعة
Repaglinide	2 ساعة
Metformin	6 ساعات
Pioglitazone	24 ساعة
Rosiglitazone	24 ساعة
Acarbose	6 ساعات
Miglitol	6 ساعات

مدة فعل بعض الأدوية الخافضة لسكر الدم

1. آلية الفعل: تعتمد آلية فعل هذه المجموعة، على نحو مشابه لمركبات السلفونيل يوريا، على سلامة وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية، وترتبط بموقع مهميز على مستقبل السلفونيل يوريا في قنوات البوتاسيوم الحساسة على ATP، فتتبدئ سلسلة تفاعلات تتوج بإطلاق الإنسولين. ولكن خلافاً لمركبات السلفونيل يوريا، فإن مركبات الـ Meglitinide تتمتع ببدء فعل سريع ومدّة فعل قصيرة، وهي فعالة بشكل خاص في الإطلاق المبكر للإنسولين الذي يحدث بعد الوجبة، وتصف بذلك كمنظمات لغلوكوز الدم بعد الأكل. تبين أن المشاركة الدوائية لهذه الأدوية مع الميتفورمين أو مركبات الثليتازون أفضل من المعالجة بأي من تلك الأدوية لوحده في تحسين ضبط السكر. يجب عدم مشاركة Meglitinide مع مركبات السلفونيل يوريا نظراً لتداخل آليتي الفعل.

2. الحرائك الدوائية والمصرف: يمتص كلا الدواءين على نحو جيد فموياً بعد تناوله بديقة إلى ثلاثين دقيقة قبل الوجبات، ويستقلبان إلى منتجات عاملة بواسطة السايبتوكروم CYP3A4 (ص 14) في الكبد وتطرح في الصفراء.

3. التأثيرات الضائرة: على الرغم من أن هذه الأدوية قد تسبب هبوط سكر الدم إلا أن حدوث هذا التأثير الضائر أقل من حدوثه مع مركبات السلفونيل يوريا. [ملاحظة: إن الأدوية التي تثبط السيتوكروم CYP3A4، كالكيتوكونازول والإيتراكونازول والفلوكونازول والإريثرومايسين والكلاريثرومايسين قد تعزز من تأثير الريبياغلينيد الخافض للغلوكوز، أما الأدوية التي تزيد مستويات هذا الأثر، كالكابريبيوتور والكاربامازين والريفامبين، فقد تمتلك التأثير المعاكس.] ذكر حدوث هبوط شديد في سكر الدم لدى إعطاء Repaglinide عند المرضى الذين يتناولون خافض الشحوم Gemfibrozil. إن كسب الوزن مشكلة أقل شيوعاً باستعمال مركبات Meglitinide بالمقارنة مع مركبات السلفونيل يوريا. يجب استعمال مركبات Meglitinide بحذر في القصور الكبدية.

VII. محسسات الإنسولين Insulin Sensitizers

ثمة صنفين من خافضات سكر الدم الفموية - البيغوانيد، والثيازوليدين ديونات - يحسنان فعل الإنسولين. تخفض هذه الأدوية سكر الدم بتحسينها استجابة الخلية المستهدفة للإنسولين دون أن تزيد إفراز الإنسولين من البنكرياس.





الشكل 12.24

التداخل الدوائي مع مركبات السلفونيل يوريا.

A. البيغوانيدات Biguanides

الميتفورمين Metformin هو البيغوانيد الوحيد المتوافر، ويصنف كمحسِّن للإنسولين، حيث يزيد قبط الغلوكوز واستخدامه من قبل الأنسجة المستهدفة، وبذلك ينقص المقاومة نحو الإنسولين. وكمت هي حال مركبات السلفونيل يوريا، يتطلب الميتفورمين وجود الإنسولين من أجل إنجاز فعله، ولكنه يختلف عن مركبات السلفونيل يوريا في أنه لا يعزز إفراز الإنسولين، ولذلك فلا يحدث فرط إنسولين في الدم، إن اختلار هبوط سكر الدم أقل بكثير مما هو بمركبات السلفونيل يوريا، ولكنه قد يحدث فقط إذا لم يكن المدخول الحروري كافياً أو إذا لم يعوض فقدان الحروري الناتج عن الجهد.

1. **آلية الفعل:** آلية التأثير الرئيسية للميتفورمين هي إنقاص إنتاج الغلوكوز الكبدي، وذلك بتثبيته لاستحداث الغلوكوز بشكل أساسي، [لاحظ أن الإنتاج المفرط للغلوكوز الكبدي هو المصدر الرئيسي لسكر الدم المرتفع في النمط الثاني للسكري، وهو المسؤول عن سكر الدم المرتفع عند الاستيقاظ صباحاً]. الميتفورمين يبطئ أيضاً امتصاص المعوي للسكّر ويحسن القبط المحيطي للغلوكوز والاستفادة منه. إن الخاصّة الهامة جداً لهذا الدواء هي قدرته على إنقاص فرط شحوم الدم بشكل معتدل (تخفيض كوليستيرول LDL و VLDL ورفع كوليستيرول HDL). قد لا تظهر هذه التأثيرات قبل 4-6 أسابيع من الاستعمال. يحدث غالباً نقص وزن بسبب فقدان الشهية. توصي الرابطة الأمريكية للسكّري بإعطاء الميتفورمين كدواء مختار للسكّري من النمط الثاني المشخص حديثاً. قد يستعمل الميتفورمين لوحده أو بالمشاركة مع أحد الأدوية الأخرى أو الإنسولين (قد يحدث هبوط سكر الدم في حال المشاركة). [إذا استعمل الميتفورمين مع الإنسولين فقد يتطلب ذلك ضبط جرعة الإنسولين لأن الميتفورمين ينقص إنتاج الغلوكوز من الكبدي].

2. **الحرائك الدوائية والمصير:** يمتص الميتفورمين على نحو جيد فموياً، ولا يرتبط ببروتينات المصل، ولا يستقلب، ويخرج مع البول.

3. **التأثيرات الضائرة:** معظمها هضمية. يمنع استعمال الميتفورمين عند السكّريين المصابين بأمراض كلوية و/أو كبدية أو احتشاء قلب حاد أو خمج شديد أو حماض كيتوني سكري. ويجب استعماله بحذر عند المرضى الأكبر من 80 سنة أو عند وجود قصة قصور قلب احتقاني أو معاقرة الكحول. [ملاحظة: إن مرضى السكّري المعالجين من أجل قصور القلب يجب أن لا يتناولوا الميتفورمين بسبب ازدياد خطر حدوث الحمض اللبني]. [يجب إيقاف الدواء مؤقتاً عند إعطاء أدوية التباين الشعاعية وريدياً. قد يحدث نادراً حمض لبني مهميت. وقد يؤثر الاستعمال المديد للدواء على امتصاص الفيتامين B₁₂.

4. **استعمالات أخرى:** إضافة لاستعماله في النمط الثاني من السكّري، فإن الميتفورمين فعال في معالجة داء البيض عديد الكيسات، وإن قدرته على خفض المقاومة تجاه الإنسولين عند أولئك النساء قد يؤدي إلى حدوث الإباضة وربما حدوث الحمل.

B. مركبات الثيازوليدينيون، أو الغليتازون Thiazolidinediones or glitazones - TZDs

هي مجموعة أخرى من محسِّنات الإنسولين، أو ما يعرف بالغليتازون. الإنسولين ضروري من أجل فعلها ولكنها لا تميز إطلاقاً من خلايا بيتا البنكرياسية، وبذلك لا يحدث فرط إنسولين الدم. كان الثيروغليتازون Troglitazone الدواء الأول الذي تمت المصادقة على استعماله في معالجة النمط الثاني للسكّري، ولكنه سحب لاحقاً بعد

عدد من الوفيات التاجمة عن السمية الكبدية. يتوافر حالياً دواءً من هذا الصنف: Rosiglitazone و Pioglitazone.

1. **آلية الفعل،** إن آلية الفعل الدقيقة لمركبات الثيازوليدين ديون في خفض المقاومة للإنسولين لم تتضح بعد، ولكنه من المعروف أنها تستهدف Peroxisome Proliferator-Activator Receptor- γ (PPAR γ) — وهي مستقبلية هرمونية نووية. تقوم لجائن المستقبلية PPAR γ بتنظيم إنتاج وإفراز الحموض الدهنية من قبل الخلية الشحمية إضافة إلى استقلاب الجلوكوز، مما يؤدي إلى ازدياد الحساسية للإنسولين في النسيج الشحمي، والكبد والمضلات الهيكلية، ويرتجع كل من فرط سكر الدم وفرط إنسولين الدم وفرط ثلاثي أسيل الجليسيرول وارتفاع الهيموغلوبين الغلوكوزيدي. وعلى نحو مثير للاهتمام فإن مستويات LDL لا تتأثر بالمعالجة بالبيوغليتازون لوحده أو بمشاركة أدوية أخرى، بينما ازدادت مستويات LDL بالبروزيغليتازون. أما مستويات HDL فتزداد بكلا الدوائين. تؤدي مركبات TZDs إلى إعادة توزع الدهون في الجسم بشكل مرغوب من النسيج الحشوية إلى النسيج تحت الجلد. [لاحظ أن فضل التأثيرات المولدة للشحوم Adipogenic عن التأثيرات المحسنة للإنسولين هو موضوع الكثير من الأبحاث، وخاصة حول دور البدانة في هذا المرض]. يمكن أن يستعمل البيوغليتازون والبروزيغليتازون كل لوحده أو بمشاركة خافضات أخرى لسكر الدم أو مع الإنسولين. إن جرعة الإنسولين المطلوبة لضبط غلوكوز الدم في مثل هذه الظروف يجب أن تخفص. يوصى باستعمال البروزيغليكازون كبديل ثان لدى المرضى الذين يفشل لديهم الميقتورمين أو لديهم موانع لاستعماله.

2. **الجرانك الدوائية؛** يمتص كل من Rosiglitazone و Pioglitazone على نحو جيد جداً بعد الإعطاء الفموي، ويرتبطان بدرجة كبيرة مع ألبومين المصل، ويخضع كلاهما للاستقلاب الشامل بنظائر إنزيمية مختلفة للسايتوكروم P450 (س 14). بعض مستقبلات البيوغليتازون لها فعالية. الإطراح الكلوي لـ Pioglitazone مهم، بينما يطرح معظم الدواء الفعال ومستقبلاته عبر الصفراء ثم إلى البراز. أما مستقبلات Rosiglitazone فتطرح بشكل رئيسي في البول. لا يتطلب الأمر ضبط الجرعة في الخلل الوظيفي الكلوي. ووصى بعدم استعمال هذه الأدوية عند المرضعات.

3. **التأثيرات الضائرة؛** نظراً لحدوث وفيات بسبب السمية الكبدية عند المرضى الذين تناولوا الثيروغليتازون، فإنه يوصى بشدة بمعايرة إنزيمات الكبد عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية. عند بدء العلاج، ثم بشكل دوري، أما حالات السمية الكبدية بتناول Pioglitazone أو Rosiglitazone التي تم الإبلاغ عنها فهي قليلة جداً. قد تحدث زيادة في الوزن، ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب قدرة TZDs على زيادة الدهون تحت الجلد أو نتيجة لاحتباس السوائل. [ملاحظة: احتباس السوائل قد يفاقم قصور القلب]. لقد ترافق استعمال الغليتازونات مع قلة العظم وزيادة خطر الكسور. لقد توصل تحليل تلوي (تجميعي) meta-analysis أجري مؤخراً إلى أن Rosiglitazone قد ترافق مع زيادة خطر حدوث احتشاء القلب والوفاة بأسباب قلبية وعائية؛ ولكننا نحتاج إلى دراسات مستقبلية استباقي للتأكد من ترافق الخطورة القلبية الوعائية مع Rosiglitazone. من التأثيرات الضائرة الأخرى الصداع، وقطر الدم. إن النساء اللواتي يتناولن جيوب منع الحمل الفموية مع TZDs قد يصبحن حوامل، إذ تبين أن TZDs ينقص التراكميز البلازمية لموانع الحمل المحتوية على الإستروجين.

4. استعمالات أخرى: كما هو الحال في الميتفورمين، فإن تخفيف المقاومة للإنسولين بواسطة TZDs قد يسبب الإيضاة عند النساء قبل الإياس المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات.

VIII. أدوية فموية: مثبطات α -غلوكوزيداز

الأكاربوز acarbose والميغلitol miglitol هما أدوية فعالة فموية تستعمل في معالجة المرضى المصابين بالتمتع الثاني من السكري.

A. آلية الفعل

تؤخذ هذه الأدوية في بدء الوجبة الطعامية، وهي تؤخر هضم الكاربوهيدرات فتخفض مستويات الغلوكويز بعد الوجبات، يؤثر كلا الدوائين من خلال التثبيط العكوس لإنزيم ألفا غليكوزيداز المرتبط بالغشاء في الحافة الفرشائية Brush Border للأمعاء، وهذا الإنزيم مسؤول عن حلقة قليلات السكاريد إلى غلوكويز وسكريات أخرى. [ملاحظة: الأكاربوز يثبط أيضاً إنزيم ألفا-أميلاز البنكرياسي فيؤثر على على تحلل النشاء إلى قليلات السكاريد.] وبالتالي يخفض ارتفاع غلوكويز الدم بعد الأكل. وخلافاً لخفضات سكر الدم الفموية الأخرى، فهذه الأدوية لا تنبه إطلاق الإنسولين ولا تزيد فعله في الأنسجة المستهدفة، ولذلك فلا تسبب المعالجة المقردة بها هبوطاً في سكر الدم، ولكن استعمالها بالمشاركة مع مركبات السلفونيل يوريا أو مع الإنسولين فقد يحدث هبوط في سكر الدم. [ملاحظة: من المهم معالجة مريض هبوط سكر الدم بالغلوكويز بدلاً من السكراروز، لأن السكراراز *Sucrase* يثبط هذه الأدوية أيضاً.]

B. الحرائك الدوائية

يمتص الأكاربوز بشكل سيئ، ويستقلب بشكل رئيسي بواسطة الجراثيم المعوية، وتمتص بعض مستقيباته ثم تطرح في البول، أما Miglitol فهو جيد الامتصاص جداً، ولكنه لا يمتلك تأثيرات جهازية، وي طرح بدون تغير من الكلية.

C. التأثيرات الضائرة

من التأثيرات الجانبية الرئيسية: تطيل البطن، إسهال، ومغص بطني. يجب عدم استعمال هذه الأدوية عند المرضى المصابين بالداء المعوي الانتهابي أو قرح القولون أو انسداد الأمعاء.

IX. أدوية فموية: مثبطات داي بيتيديل ببتيداز-IV

Staglipitin هو مثبط داي بيتيديل ببتيداز-IV (DPP-IV)، فعال فموية، ويستعمل لمعالجة مرضى النمط الثاني من السكري. الأدوية الأخرى في هذه المجموعة لا تزال قيد التجربة والتطوير.

A. آلية الفعل

يعمل Staglipitin على تثبيط إنزيم DPP-IV المسؤول عن تعطيل هرمونات الـ incretin كالببتيد-1 الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1). تؤدي إطالة مدة فعالية هذه الهرمونات إلى زيادة تحرر الإنسولين كاستجابة للوجبات وانقاص الإفراز غير الملائم للغلوكاغون. يمكن استعمال Staglipitin كمعلاج وحيد أو بالمشاركة مع سلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو أحد

الغلبيتازونلات.

B. الحرائك الدوائية والمصير

إن امتصاص الـ sitagliptin جيد بعد الامتصاص الدوائي، ولا تتأثر درجة الامتصاص بالطعام، ويطرح معظم الدواء في البول، ويُصح بتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

C. التأثيرات الضائرة

Sitagliptin جيد التحمل بشكل عام، أما التأثيرات الأكثر شيوعاً له فهي التهاب البلعوم الأنسي والصداع. إن إعطاء Sitagliptin لوحده، أو مع الميتفورمين أو البايوغليتازون، يسبب هبوطاً في سكر الدم بنفس معدل حدوثه مع الدواء الغفل.

X. مقلدات الإنكريتين Incretin Mimetics

يؤدي الغلوكوز الفموي إلى إفراز الإنسولين بشكل أعلى مما يحدث عندما تعطى نفس الكمية وريدياً، ويعود السبب إلى تأثير الإنكريتين incretin effect والذي يكون ضعيفاً غالباً في النمط الثاني من السكري. إن ذلك يوضح الدور الهام للهرمونات المعوية المعوية-ويشكل خاص GLP-1 وعديد الببتيد المثبط المعدي-في هضم وامتصاص المغذيات بما فيها الغلوكوز. Exenatide هو مقلد للإنكريتين ويشبهه GLP-1 في 50% من تسلسل عديد الببتيد فيه، كما أنه لا يحسن فقط إفراز الإنسولين المعتمد على الغلوكوز وإنما يبطئ أيضاً الإفراغ المعدي وينقص المدخول الطعامي وإفراز الغلوكاغون بعد الوجبة ويعزز تكاثر الخلايا بيتا. وبالتالي ينقص كل من كسب الوزن وفرط السكر بعد الوجبة و HbA_{1c}. ونظراً لكونه عديد ببتيد فيجب إعطاؤه تحت الجلد. من مساوئ الدواء تأثيره قصير الأمد الذي يتطلب حقنه على نحو متكرر. هناك مستحضر يعطى مرة أسبوعياً ولكنه قيد الدراسة. يمكن إعطاء Exenatide كعلاج مساعد عند مرضى النمط الثاني من السكري الذين فشلت محاولات ضبط سكر الدم لديهم بالسلفونيل يوريا والميتفورمين والغلبيتازون أو بمزيج منها. وكما هو البراميليتايد، فإن التأثيرات الضائرة الرئيسية هي الغثيان والإقياء والإسهال.

يلخص الشكل 19-24 مضادات السكري الفموية.

التوصيات	التأثير على اختطار هبوط أنسولين البلازما سكر الدم	آلية الفعل	المجموعة الدوائية
ذو فعالية مثبتة تاريخياً قد يسبب كسب وزن.	نعم		الجيل الأول للسلفونيل يوريا Tolbutamide
ذو فعالية مثبتة تاريخياً قد يسبب كسب وزن.	نعم		الجيل الثاني للسلفونيل يوريا Glipizide Glyburide Glimepiride
تأثير قصير الأمد. أقل إحداثاً لهبوط سكر الدم إما في الليل أو بسبب وجبة منسية. لها تأثير ما بعد الأكل.	نعم (نادرة)		مركبات الـ Meglitinide Nateglinide Repaglinide
هو الدواء المفضل لمعالجة السكري من النمط الثاني له تاريخ جيد من الفعالية. قد يسبب نقص وزن. يمكن إعطاؤه بجرعات يومية. العديد من موانع الاستعمال. راقب وظيفة الكلية.	لا		البيغواتيدات Metformin
فقالة عند المرضى ذو المقاومة العالية للأنسولين. جرعة واحدة يومياً للبيوغليتازون. راقب وظيفة الكبد.	لا		مركبات الثيازوليدين ديون Pioglitazone Rosiglitazone
تؤخذ مع الوجبات. تأثيرات ضائرة هضمية.	لا		مثبطات ألفا-غلوكوزيداز Acarbose Miglitor
جرعة واحدة يومياً يمكن أخذه بدون طعام. جيد التحمل.	لا		مثبط DPP-IV Sitagliptin

الشكل 13.24

ملخص لخافضات سكر الدم الفموية المستخدمة في معالجة السكري. (السهم الألفي يعني تبدلات ضللية أو معدومة.)

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.24. شُخص امرأة عمرها خمسون عاماً إصابها بالتمتع الثاني من السكري وأعطيت وصفة الميتفورمين. أي من العبارات التالية هي

من ميزات هذا الدواء؟

- هبوط سكر الدم هو تأثير ضائر شائع.
- يخضع الميتفورمين للاستقلاب إلى مركب فعال.
- يسبب العديد من التداخلات الدوائية-الدوائية.
- ينقص الإنتاج الكبدي للغلوكوز.
- المرضى يكسبون الوزن غالباً.

الجواب = D يصنف الميتفورمين من محسسات الإنسولين. لا يعد هبوط سكر الدم مشكلة شائعة بالميتفورمين لأنه لا يطلق الإنسولين من البنكرياس إن B و C غير صحيحين لأن الميتفورمين لا يستقلب ولا يسبب تداخلات دوائية-دوائية مهمة. وخلافاً لمركبات السلفونيل يوريا و TZDs فإن للميتفورمين يسبب فقدان الشهية وبالتالي فقدان الوزن.

2.24. أي من العبارات التالية صحيحة حول المعالجة بإنسولين Glargine ؟

- يستعمل بشكل رئيسي لمعالجة فرط سكر الدم بعد الوجبة.
- يجب أن لا يُشارك مع أي نوع آخر من الإنسولين.
- يستعمل الآن بأفضلية في النمط السكري الأول عند العامل.
- ليس هناك فعالية ذروية من الناحية الحرائكية، وتدمم فعاليته حوالي 24 ساعة.
- يكون فعالاً بالإشفاق.

الجواب = D يعد إنسولين glargine إنسوليناً ممتداً، ويتم حريره ببطء من مونتس الحفن تحت الجلد. ولا يمتلك لثوة تأثير ويسبب مستوياته المنخفضة وفعله المطول فإنه يقلل الإفراز البقاعي للإنسولين. ويستعمل مشتركاً مع الإنسولينات الأخرى--مثلاً إنسولين Lispro. لا يستعمل عند الحمل السكرية لأن عامل النمو الشبيه بالإنسولين-1 (IGF-1) يزداد. يحدث هذا التغيير في بعض الأورام.

3.24. أي من خافضات السكر التالية يملك القدرة على إنقاص المقاومة للإنسولين؟

- Meglitinides
- Sulfonylureas
- α -Glucosidase Inhibitors
- Thiazolidinediones
- Gastrointestinal Hormones

الجواب = D تنخفض المقاومة للإنسولين بواسطة محسسات الإنسولين TZDs والميتفورمين. لا تمتلك الأدوية الأخرى هذا التأثير.

4.24. امرأة عمرها 64 عاماً لديها قصة إصابة بالسكري من النمط الثاني وقد شُخص لها قصور قلب. أي من الأدوية التالية يعد خياراً سيئاً لضبط السكري لديها؟

- Sitagliptin
- Exenatide
- Glyburide
- Glipizide
- Pioglitazone

الجواب = E الوذمة هي تأثير ضائر لمبيوغليتازون وكذلك فليس يكون خياراً جيداً يمكن استعمال الميتاغليبتين أو glyburide أو glipizide. exenatide هو دواء جديد يعمل كمضام لـ GLIP-1 وله القدرة على تحسين إفراز الإنسولين وخفض سكر الدم التراكم وإنقاص وزن الجسم وهو جيد التحمل.

1. نظرة عامة

يتم إنتاج الهرمونات الجنسية من الغدد التناسلية وهي ضرورية من أجل الحمل ونضج الجنين وتطور الصفات الجنسية الأولية والثانوية عند البلوغ. يتعدّل نشاطها في الخلايا المستهدفة بواسطة المستقبلات. تستعمل الهرمونات الغذائية التناسلية في المعالجة المعیضة، ومن أجل العمل، والتدبير العلاجي لأعراض سن الضهي. هناك العديد من المعاكسات الفعالة في المعالجة الكيميائية للسرطان. يتم تركيب جميع الهرمونات الغذائية التناسلية من الكوليستيرول كطليعة، بسلسلة خطوات تتضمن تقصير السلسلة الجانبية الهيدروكربونية وإضافة هيدروكسيل إلى النوى الستيرويدية. الأرمطة Aromatization هي الخطوة الأخيرة في تركيب الإستروجين. يبين الشكل 1-25 الهرمونات الستيرويدية التي المذكورة في هذا الفصل.

II. الإستروجينات Estrogens

الإستراديول، المعروف بـ 17-إيتا إستراديول، هو أقوى إستروجين في الجسم ويفرزهُ المبيض، وهو الإستروجين الرئيسي عند المرأة في سن النشاط التناسلي. الإسترون هو مستقلب للإستراديول وله تقريباً ثلث فعاليته الإستروجين، وهو الإستروجين الدوراني الرئيسي بعد سن الضهي، ويتم توليده بشكل رئيسي من خلال تحول الأندروسينديون في النسج المحيطية. الإسترايول هو مستقلب آخر للإسترايول وأقل فعالية منه بكثير، ويوجد بكميات كبيرة خلال الحمل نظراً لأنه الإستروجين الرئيسي الذي تنتجه المشيمة. يوجد مستحضر يتألف من عدة إستروجينات يحتوي على إسترات السلفات لكل من الإسترون و Equilin - المستحصل من بول الفرس العامل - ويستعمل على نحو واسع كمستحضر هورموني للمعالجة المعیضة للهرمونات. توجد أيضاً مركبات إستروجين مشتقة من النباتات، وتخضع الإستروجينات التركيبية، كالإيثيل إسترايول، لاستقلاب بالمرور الأولي أقل مما تخضع له الستيرويدات الطبيعية، وبذلك تكون فعالة عندما تغطى عبر الفم بجرعات أخفض. تدعى المركبات غير الستيرويدية التي ترتبط مع مستقبلات الإستروجين فتسبب تأثيرات إستروجينية أو مضادة للإستروجين في الأنسجة المستهدفة بمعدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية، وتتضمن Tamoxifen و Raloxifene وغيرها.

الهرمونات الجنسية

الإستروجينات

- Diethylstilbestrol
- Estradiol
- Estril
- Estrone
- Ethinyl estradiol
- Mestranol

معدلات الإستروجين الانتقائية

- Clomiphene
- Raloxifene
- Tamoxifen
- Toremifene

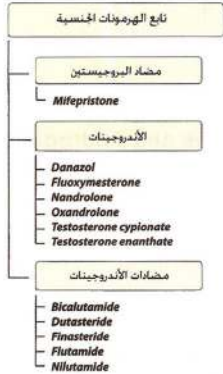
البروجيستينات

- Desogestrel
- Drospirenone
- Levonorgestrel
- Medroxyprogesterone
- Norethindrone
- Norethindrone acetate
- Norgestrel

الشكل 1.25

يخلص الهرمونات الجنسية إثنين الصفحة التالية)

A. آلية الفعل



الشكل 2.25

ملخص للهرمونات الجنسية (تتمة)

بعد انفكاكها من مقرات الارتباط على الغلوبولين أو الألبومين الرابط للهرمون الجنسي في البلازما، تنتشر الهرمونات الستيرويدية عبر غشاء الخلية وترتبط بألفة عالية مع بروتينات المستقبل النووي النوعية. [ملاحظة: تنتمي هذه المستقبلات إلى عائلة كبيرة من المستقبلات النووية للهرمونات التي تشمل الهرمونات الدرقية والفيتامين D، وثمة نعتان من مستقبل الإستروجين: ألفا وبيتا، بتوسطان تأثيرات الهرمون. مستقبل α هو مستقبل الإستروجين الكلاسيكي، بينما المستقبل β مشابه جداً للمستقبل α . ولكن جزء النهاية N من مستقبل α يحتوي على منطقة تعزز فعالية الانتساخ، بينما يحتوي مستقبل بيتا على منطقة كابتة. وكنيجة لذلك تختلف الخصائص الانتساخية بين المستقبلين ألفا وبيتا، كما تختلف ألفة كل من الإستروجينات نحو المستقبلين. وتختلف أشكال المستقبلات في بنيتها وتوضعها الكروموزومي والتوزيع النسيجي. يتفاعل مركب سترويد-مستقبل المُفعَّل مع الكروماتين النووي ليبتدئ بتركيب RNA نوعي للهرمون. إن التصاق مستقبلين اثنين مرتبطين بالإستروجين مع الجينوم بعد ضرورياً لحدوث الاستجابة، ويؤدي ذلك إلى تركيب بروتينات نوعية تتواسط عدداً من الوظائف الفيزيولوجية. [ملاحظة: الهرمونات الستيرويدية قد تحرض تركيب أنواع مختلفة من RNA في أنسجة هدفية متنوعة، ولذلك فهي نوعية للمستقبل والنسيج.] لقد تم التعرف على سبل أخرى تتطلب هذه الهرمونات وتؤدي إلى نتائج سريعة. مثلاً إن تفعيل مستقبل الإستروجين في أغشية الخلايا الوطائية يقترن مع البروتين G متبديلاً بذلك شلالاً لمرسال ثانوي. كما أن توسع الشرايين التاجية يتوسط الإستروجين يحدث بازدياد تشكل أكسيد النيتريك Nitric Oxide والبروستاسيكلين في الخلايا البطانية.

B. الاستعمالات العلاجية للإستروجينات

تستعمل الإستروجينات على نحو شائع من أجل منع الحمل والمعالجة الهرمونية في سن الضهي (وتدعى أيضاً المعالجة بالإستروجين والبروجسترون EPT). ونظراً للجهد الحديث حول خطورة EPT فقد أوصت الجمعية الأمريكية لضهي بإعطاء EPT بأقل جرعة فعالة وأقصر زمن ممكن من أجل تخفيف الأعراض الوعائية وضور المهبل، وقد سبق أن استعملت الإستروجينات سابقاً بشكل واسع للوقاية من تخلخل العظم ومعالجته، ولكن الإرشادات الحالية تقضل استعمال علاجات أخرى على الإستروجين. كما تستعمل الإستروجينات كمعالجة معيضة عند المرضيات بعد سن الضهي اللواتي لديهن عوز في هذا الهرمون إما بسبب نقص تطور المبيضين أو بسبب ضهي باكر أو ضهي جراحي.

1. المعالجة الهرمونية بعد سن الضهي: الاستطباب الرئيسي للمعالجة بالإستروجين هو أعراض سن الضهي كالاضطرابات الوعائية الحركية (كالثبات الساخنة) والضمور المهبلية (الشكل 2-25). وعند النساء اللواتي لم يخضعن لاستئصال الرحم، فإن البروجستين يضاف دائماً إلى المعالجة بالإستروجين، وذلك لأن هذه المشاركة تقصد اختطار كارسيئوما بطانة الرحم المرافقة للإستروجين غير المعاكس. أما عند النساء اللواتي استئصلت أرحامهم، فإن استعمال الإستروجين لوحده (دون معاكسة) مفضل، لأن البروجيستينات قد تؤثر بشكل غير مرغوب به على التأثيرات السريرية للإستروجين على الشحوم. [لاحظ أن كمية الإستروجين المستعملة في المعالجة المعيضة أقل بكثير من الجرعات المستعملة في موانع الحمل

تخلخل العظام

- * ينقص الإستروجين من الإنشاش العظمي ولكنه لا يؤثر على تشكيل العظم.
- * ينقص الإستروجين من تواتر كسر العرق (التظلم الغدائي المفتوح على الكالسيوم 1200 ملغ/يومياً) وتأمين عمل الورك نقطة إحصياً من القمم العظمي.
- * يجب البدء بالمعالجة بالإستروجينات خلال 2-3 سنوات من الصغي والكبر من ذلك إن أمكن

**فعل محرك وعائي**

- تعيد الإستروجينات التغيبة
- الراجعة على السيطرة الوطانية
- على إفراز النورأينفرين بما يؤدي
- لتناقص تواتر لهبات الصاخنة.

السيبل البولي التناسلي

- تعاكس المعالجة بالإستروجين ضمور الأشجار
- والهبل والإجامل والثلاث التناسلي

الشكل 2.25

قوائد الإعاضة الأستروجينية بعد الصغي.

الصغوية، ولذلك تميل التأثيرات الضائرة في المعالجة المعوضة بالإستروجين لأن تكون أقل شدة من التأثيرات الجانبية عند النساء اللواتي يتناولن الإستروجين من أجل منع الحمل. إن إعطاء الإستروجين باللصاقات عبر الجلد فعال أيضاً في معالجة الأعراض التالية للصغي. يعالج تخلخل العظم بشكل فعال بالإستروجين، ولكن أدوية أخرى مثل Alendronate يجب أن تعطى كخط أول قبل الإستروجين. (في الصفحة 337 ملخص لبعض الأدوية المفيدة في معالجة تخلخل العظم.)

2 قصور الغدد التناسلية الأولي: تحاكي المعالجة بالإستروجين نمط الإفراز الدوري الطبيعي، وتُشرك عادة مع البروجيستينات لتستعمل كبديل لتبنيه تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الفتيات (11-13 سنة) المصابات بقصور غدد تناسلية. إن استمرار المعالجة مطلوب بعد إتمام النمو.

C. الحرائك الدوائية

1. الإستروجينات الطبيعية: تمتص هذه المواد ومشتقاتها المسترة أو المقتربة بسهولة من السبيل الهضمي والجلد والأغشية المخاطية. يستقلب الإسترايول بسرعة عند إعطائه فموياً بالإنزيمات الميكروومية الكبدية. يتوافر الإسترايول حالياً على شكل مسحوق وهو ذو توافر حيوي أفضل. على الرغم من وجود استقلاب بالمرور الأولي إلا أنه أضعف من أن ينقص فعالية الدواء عند أخذه فموياً.

2. مضاهئات الإستروجين التركيبية: تمتص هذه المركبات مثل الإيثيل إسترايول والميسترايول على نحو جيد بعد إعطائها الفموي أو عبر الجلد أو الأغشية المخاطية. يتم نزع الميثيل الميسترايول بسرعة إلى إيثيل إسترايول الذي يستقلب في الكبد والأنسجة المحيطة بشكل أيضاً من الإستروجينات الطبيعية. تخزن هذه المضاهئات في النسيج الشحمي لأنها ذوابة بالشحم وتتحرر منه ببطء، وبالتالي تمتلك الإستروجينات التركيبية فعلاً أطول وفاعلية أعلى بالمقارنة مع الإستروجينات الطبيعية.

3. الاستقلاب: تنتقل الإستروجينات في الدم مرتبطة مع ألبومين المصل أو الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. وكما ذكر سابقاً فإن التوافر الحيوي للإستروجينات التي تؤخذ فموياً منخفض نتيجة الاستقلاب المرور الأولي في الكبد. لإتقاص استقلالها بالمرور الأولي فقد تعطى هذه الأدوية على شكل لصقات عبر الجلد أو جيل موضعي أو مستحلب أو داخل المهبل أو حقناً. وتعرض الإستروجينات للهدركسلة بالكبد فتتحول إلى مشتقات تقترن بعد ذلك مع الغلوكورونيد أو السلفا. وتخضع الأدوية ومستقلباتها لإطراح صفراوي ثم يعاد امتصاصها عبر الدوران المعوي الصفراوي، وتطرَح المنتجات العاطلة في البول. [قد تزداد مستويات الإستروجين المصلية عند المصابات بأذية كبدية نتيجة نقص الاستقلاب، مما يؤدي إلى التآنيث عند الذكور وعلامات فرط الإستروجين عند الإناث.]

D. التأثيرات الضائرة

الفتيان والصغية هما أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً للمعالجة بالإستروجين. قد يحدث



سرطان الثدي

نزف رحمي بعد الضهي بإضافة إلى مشاكل خثارية صمية، واحتشاء عضلة القلب بالإضافة إلى حدوث سرطان الثدي وباطن الرحم. (يمكن إنقاص خطر حدوث سرطان باطن الرحم بإعطاء بروجيستين مع المعالجة بالإستروجين.) يظهر الجدول 25-3 تأثيرات أخرى للمعالجة بالإستروجين. Diethylstilbesterol هو إستروجين غير ستيرويدي تركيبى وبعد سبباً محتملاً للسرطانة راثقة الخلايا في عنق الرحم أو المهبل عند البنات المولودات لنساء أخذن الدواء خلال الحمل.

III. معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية (SERMs)

هي صنف جديد من المركبات المرتبطة بالإستروجين. وقد صنفت في الماضي العديد من العوامل كمضادات للإستروجين. وبالتالي هناك بعض الانتباه. يحتفظ بمصطلح SERMs للمركبات التي تتداخل مع مستقبلات الإستروجين ولها تأثيرات مختلفة على أنسجة مختلفة، فهي تمتلك فعلاً انتقائياً مقلداً أو معاكساً وذلك وفقاً لتمط النسيج. فمثلاً، التاموكسيفين هو معاكس للإستروجين في نسيج سرطان الثدي ولكن بإمكانه أن يسبب فرط تسرع في بطانة رحم بفعله المقلد الجزئي في الرحم. ومن معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية الأخرى: Toremifene و Raloxifene كما أن Clomiphene يصنف ضمن هذه المجموعة أحياناً.

A. تاموكسيفين Tamoxifen

يعد هذا الدواء الأول من بين مركبات SERMs. ويتناسب مع الإستروجين الطبيعي على الارتباط بمستقبل الإستروجين في نسيج الثدي، ويستعمل حالياً في المعالجة الملتفة لسرطان الثدي المنقول عند النساء في سن الضهي. وقد يستعمل أيضاً كعلاج إضافي بعد استئصال الثدي أو التشعيع وتخفيض اختطار سرطان الثدي عند النساء عاليات الخطورة. [ملاحظة: الإستروجينات تنبه نمو الثدي الطبيعي، ولذلك ليس من المدهش أن تتراجع بعض أورام الثدي بعد المعالجة بالتاموكسيفين.] تتضمن التأثيرات الضائرة الشائعة للتاموكسيفين التهابات الساخنة والغثيان، وقد يحدث عدم انتظام الحيض ونزف مهبلي. وقد ذكر حدوث فرط تسرع وخيانات في البطانة الرحمية بسبب تأثير الإستروجين عليها وذلك عند النساء اللواتي يداومن على التاموكسيفين مما دفع للتوصية بتحديد مدة المعالجة بهذا الدواء في بعض الاستطبيات.

B. رالوكسيفين Raloxifene

هو من الجيل الثاني لـ SERMs، وذو علاقة مع التاموكسيفين. ويعتمد استعماله العلاجي على قدرته على إنقاص الارتشاف العظمي والتقليل العظمي الإجمالي؛ حيث يزيد الكثافة العظمية وينقص كسور الفقرات (الشكل 25-4). وخلافاً للإستروجين والتاموكسيفين، فإن تأثير الرالوكسيفين، على تأثير الرالوكسيفين أو معدوم ولذلك فهو لا يؤهب لسرطان الرحم. الرالوكسيفين يخفض الكوليسترول الإجمالي وLDL في المصل ولكن لا يؤثر على HDL أو الشحوم الثلاثية. وحتى اليوم لم تبدي التجارب السريرية الأخيرة أي انخفاض مهم في الحوادث الإكليلية باستعمال الرالوكسيفين. يستعمل الدواء حالياً لمعالجة تخلخل العظم عند النساء بعد الضهي والوقاية منه، كما ينقص الرالوكسيفين من وقوع سرطان الثدي الغازي عند النساء بعد الضهي. [في الوقت الحاضر، أوصت الهيئة الاستشارية لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية باستعمال الرالوكسيفين للوقاية من سرطان الثدي عند النساء عاليات الخطورة بعد سن الضهي.]



الانصمام الخثاري



احتشاء عضل القلب



صداع



وذمة محيطية



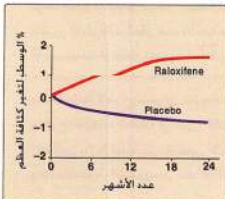
فرط ضغط الدم



غثيان

الشكل 3.25

بعض التأثيرات الضائرة المشاركة للمعالجة بالاستروجين.



الشكل 4.25

تزداد الكثافة العظمية المركبة بالرالوكسيفين عند النساء بعد الضهي.

1. **الحرائك الدوائية:** يمتص الدواء بسهولة عن طريق الفم، ويتقرن بالغلوكورونيد بسرعة عبر الاستقلاب بالمرور الأولي. ويرتبط أكثر من 95% منه ببروتينات البلازما. ويعبر الدواء ال أصلي ومستقبلاته المقترنة الدورة المعوية الكبدية. الطريق الأولي للإطراح هو عبر الصفراء ثم البراز.

2. **التأثيرات الضائرة:** من التأثيرات الضائرة الشائعة الهبات الساخنة وتشنج عضلات الساق. وكما في الإستروجينات والتاموكسيفين، فإن استعمال الرالوكسيفين يزيد اختطار الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي وخثار الوريد الشبكي في العين. ويجب اجتناب الدواء عند النساء الحوامل أو اللواتي قد يصبحن حوامل. وعند النساء اللواتي لديهن قصة سابقة أو حالية لحوادث خثارية صمية وريدية. يمكن أن يؤدي استعماله مع الكلوميثيرامين إلى نقص امتصاصه بنسبة 50%. ولذلك يجب عدم أخذ هذه الأدوية معاً. بينت دراسة واحدة فقط أن الرالوكسيفين ينقص زمن البروثرومبين بنسبة 10% عند المرضى الذين يتناولون الوارفارين. لذلك من الحكمة مراقبة زمن البروثرومبين عند هؤلاء الأشخاص.

C. توريميفين Toremifene

هو مركب SERM ذو خصائص وتأثيرات جانبية مشابهة للتاموكسيفين. لا يوجد معطيات حول اختطار فرط تصنع العظامة الرحمية وسرطان باطن الرحم. ينحصر استعماله لدى النساء بعد الضهي المصابات بسرطان الثدي انتقالي.

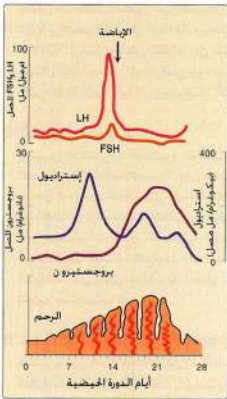
D. كلوميثين Clomiphene

يعمل كمقلد جزئي للإستروجين ويؤثر على التغذية الراجعة السلبية للإستروجينات على الوطاء، فيزيد إفراز GnRH وموججات الغدد التناسلية مؤدياً إلى تبيبه الإباضة. لقد استعمل الدواء بنجاح لمعالجة العقم المترافق بدورات لإباضية، ولكنه غير فعال لدى النساء اللواتي لديهن خلل إباضة نتيجة قصور نخامي أو قصور مبيضي. تأثيراته الضائرة مرتبطة بالجرعة وتتضمن صداعاً وغثياناً وهبات وعائية حركية واضطرابات في الرؤية وضخامة مبيضية.

IV. البروجيستينات Progestins

البروجيسترون هو البروجيستين الطبيعي، ويتم إنتاجه استجابة للهرمون اللاموتن LH عند كل من الإناث (يفرز من الجسم الأصفر خصوصاً خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية، ومن المشيمة) والذكور (يفرز من الخصيتين). ويتم تركيبه أيضاً في قشر الكظر عند كلا الجنسين. وعند الإناث يعزز البروجيسترون تطور البطانة الإفرازية لتتهيأ لتعشيش جنين جديد. إن المستويات العالية من البروجيسترون المتحررة خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية (الطور اللوتيني) تثبط إنتاج موجهة الغدد التناسلية وبالتالي تثبط الإباضة. فإذا حدث حمل، يستمر إفراز البروجيسترون محافظاً بذلك على بطانة رحمية بحالة ملائمة لاستمرار الحمل ومنتصاً من التقلصات الرحمية. أما إذا لم يحدث حمل، يتوقف إطلاق البروجيسترون من الجسم الأصفر على نحو مفاجئ، وهذا الانحطاط في مستوى البروجيسترون ينيه بدء الطمث. (يلخص الشكل

5-25 الهرمونات المنتجة أثناء الدورة الطمثية.) تمارس البروجيستينات أية فعلها بأسلوب مشابه للهرمونات الستيرويدية الأخرى، فهي تتسبب (1) ازدياد الغليكوجن الكبدية - ربما عبر آلية يتواسطها الأرسولين (2) انخفاض عود امتصاص الصوديوم من الكلية نتيجة تناضسه مع الألدوستيرون على مستقبله القشري المعدني (3) زيادة حرارة الجسم عبر آلية مجهولة. (4) نقص بعض الحموض الأمينية البلازمية، و (5) ازدياد



الشكل 5.25

الدورة الطمثية مع للسنوات البلازمية للهرمونات التخامية المبيضية مع مخطط تمثلي لتغيرات المورفولوجية للبطانة الرحمية. FSH = الهرمون للنسب للحريب LH = الهرمون اللاموتن.

إطراح الأوت البولي.

A. الاستعمالات العلاجية للبروجيستينات

تشمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للبروجيستينات تصحيح العوز الهرموني ومنع الحمل، حيث يستعمل عموماً مع الإستروجينات، إما بالمشاركة أو بطريقة متتابعة. لا يستعمل البروجيستيرون بحد ذاته كعلاج على نحو واسع وذلك بسبب استقلابه السريع الذي يؤدي إلى انخفاض توافره الحيوي. أما البروجيستينات التركيبية المستعملة في منع الحمل فهي أكثر ثباتاً نحو الاستقلاب بالمرور الأولي مما يسمح بجرعات أخفض عبر الفم. تتضمن هذه العوامل: نورثيندرين، نورثيندرين أسيتات، نورجيستريل، ليفونورجيستريل، ديسوجيستريل، نورجيستيما، وديروسبايرون. ومعظم البروجيستينات التركيبية المستعملة في مانعات الحمل الفموية (مثل: نورثيندرين، نورثيندرين أسيتات، نورجيستريل، ليفونورجيستريل) هي مشتقة من 19-نورتيستوستيرون وتملك بعض العالمة الأندروجينية نظراً لبنيتها المشابهة للستيروستيرون. ميدروكسي بروجيستيرون أسيتات هو مانع حمل يعطى حقناً، أما الشكل الفموي فهو مكون بروجيستيني للمعالجة الهرمونية المعوضة بعد الضهي. الاستعمالات السريرية الأخرى للبروجيستينات هي السيطرة على النزف الرحمي الناتج عن الخلل الوظيفي، ومعالجة عسرات الطمث، وتدير انتباز بطانة الرحم (الإنديوميترينوز).



صداع



اكتئاب



كسب وزن



تبدل في الرغبة الجنسية

B. الحرائك الدوائية

يمتص مستحضر مسحوق البروجيستيرون بسرعة بعد إعطائه بالطريق الفموي. وهو ذو عمر نصفي قصير في البلازما، ويستقلب بشكل كامل تقريباً في الكبد، ويطرح مستقلبه المرتبط بحمض الغلوكوني عبر الكلية. تستقلب البروجيستينات التركيبية بشكل أبطأ. ويعطى الميدروكسي بروجيستيرون أسيتات عضلياً أو تحت الجلد ويديم تأثيره ثلاثة أشهر. أما البروجيستينات الأخرى فيستمر فعلها من يوم إلى ثلاثة أيام.

C. التأثيرات الضائرة

تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية المرافقة لاستعمال البروجيستينات: الصداع والاكتئاب وكسب الوزن وتغيرات في الرغبة الجنسية (الشكل 25-6). بعض البروجيستينات مثل مشتقات 19-نورتيستوستيرون لها فعالية أندروجينية وإمكانها أن تزيد نسبة LDL إلى HDL وتسبب العد (حب الشباب) والشعرانية. أما البروجيستينات الأقل أندروجينية كالتورجيستيما والديروسبايرون فقد تكون مفضلة عند النساء الحوامل بالعد. يمكن أن يترافق ميدروكسي بروجيستيرون أسيتات الذي يعطى حقناً بزيادة خطر حدوث تخلخل العظم مما دفع إلى التوصية بتحديد مدة استعماله.

D. مضادات البروجيستيئين Antiprogesterin

ميفيبريستون Mifepristone (المعروف أيضاً بـ RU 486) هو معاكس للبروجيستيرون ذو فعالية مقلدة جزئية. [لاحظ أن الميفيبريستون يمتلك فاعلية مضادة للستيرويدات القشرية السكرية.] يؤدي إعطاء هذا الدواء للنساء في مرحلة باكراً من الحمل إلى إجهاض الجنين في معظم الحالات (94%) وذلك نتيجة للتأثير على البروجيستيرون وتراجع hCG. التأثيرات الضائرة الرئيسية هي النزف الرحمي المهم واحتمال حدوث إجهاض غير تام، ولكن إعطاء الميزوبروستول فموي أو داخل المهبل بعد جرعة فموية مفردة من الميفيبريستون ينهي الحمل بشكل فعال. الـ Mifepristone هو حائلي قيد التجربة لتحري فائدة استعماله كمانع حمل فموي ومانع حمل إسعافي.

الشكل 25.6

بعض التأثيرات الضائرة للمعالجة بالبروجيستيئين.

٧. موانع الحمل

طريقة منع الحمل	نسبة الاستعمال
التعقيم	33
موانع الحمل الفموية	32
الوقاية الذكري	17
قفل الحيوانات المنوية	6
المصحب	6
الحاجز	4
الامتصاص الدوري	4
اللولب	3
الدوش المهبلي	1

الشكل 7.25

مقارنة استعمال موانع الحمل بين النساء في USA بأعمار 15-44 عاماً.

الأدوية التي تنقص من الإخصاب تعمل وفق آليات مختلفة؛ كمنع الإباضة، وإضعاف تكوين أو بلوغ الأعراس، أو التأثير على الحمل. وفي الوقت الحالي، يعد التأثير على الإباضة التداخل الفارماكولوجي الأكثر شيوعاً للوقاية من الحمل (الشكل 7-25).

A. الأصناف الرئيسية لموانع الحمل

1. **الحبوب المشتركة:** المنتجات الحاوية على الإستروجين والبروجسترون هي النمط الأكثر شيوعاً لحبوب منع الحمل الفموية. تحتوي الحبوب المشتركة وحيدة الطور على جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجستين تعطي على مدى 21 يوماً، أما مانعات الحمل الفموية ثلاثية الطور فتحاول محاكاة الدورة الطبيعية عند الأنثى وتحتوي جرعة ثابتة من الإستروجين مع جرعات متزايدة من البروجستين وتعطى على ثلاث فترات كل منها سبعة أيام. وفي كلا النوعين من مانعات الحمل الفموية المشتركة تؤخذ الحبوب لمدة 21 يوماً يليها تناول لدواء غفل، حيث يحدث نزف بسبب السحب في الفترة الخالية من الهرمونات. [لاحظ أن الإستروجينات الأكثر استخداماً الموجودة في حبوب منع الحمل المشتركة هي الإيثيل إستراديول والميسترنول. أما البروجيستيانات الأكثر استخداماً فهي نورثينديرون، نورثينديرون أسيتات، نورجيستريل، ليفونورجيستريل، ديزوجيستريل، نورجيستيما، دروسيبايريتون.] إن هذه المستحضرات ذات فعالية عالية في منع الحمل (الشكل 8-25). إن استعمال مانع حمل ذو دورة مديدة (84 حبة فعالة تتبع بدواء غفل لسبعة أيام) يقلل من حدوث نزف السحب. كما يوجد مستحضر مانع للحمل مستمر (تؤخذ الحبات الفعالة لـ 365 يوماً في السنة).

2. **اللصاقات عبر الجلد:** وهي بديل لمانعات الحمل الفموية المشتركة، وتحتوي اللصاقات على إيثينيل إستراديول ونورجيسترين، وتوضع لصاقة واحدة كل أسبوع لمدة ثلاثة أسابيع على البطن أو أعلى الجذع أو على الإليتين. أما الأسبوع الرابع فلا توضع فيه أي لصاقة، فيحدث نزف السحب. إن اللصاقات عبر الجلد لها فعالية مماثلة لفعالية مانعات الحمل الفموية، إلا أنها أقل فعالية عند النساء اللواتي يزيد وزنهن عن 90 كغ. أما مضادات الاستطباب والتأثيرات الضائرة للصلقات فهي مماثلة للمانعات الفموية. أشارت الدراسات الأخيرة أن التعرض الإجمالي للإستروجين باستعمال اللصاقة على الجلد أكبر بـ 60% من ذلك المشاهد مع مانعات الحمل الفموية الإستروجينية ذات الجرعة 35 مكغ. إن التعرض الزائد للإستروجين قد يزيد اختطار الحوادث الضائرة كالانصمام الخثري.

3. **الحلقة المهبلية:** وهي خيار إضافي، وتحتوي على إيثينيل إستراديول وإيتونورجيستريل. توضع الحلقة في المهبل وتترك في مكانها لمدة ثلاثة أسابيع، ويتم إزالتها في الأسبوع الرابع فيحدث نزف السحب. هذه الحلقة لها فعالية وموانع استعمال وتأثيرات ضائرة مشابهة لمانعات الحمل الفموية، ولكن يحدث من سقوطها من مكانها.

4. **حبوب البروجيستيئين فقط:** هي منتجات حاوية على البروجستين فقط (عادةً النورثينديرون أو النورجيستريل، وتدعى الحبة الصغيرة mini-pill)، وتتؤخذ يومياً وفق برنامج مستمر، وذلك بجرعة منخفضة. إلا أن هذه المستحضرات أقل فعالية من الحبوب المشتركة (الشكل 8-25)، وقد تسبب عدم انتظام في الدورة الطمثية أكثر مما تسببه المستحضرات المشتركة. إن حبوب البروجيستيرون ذات تقبّل

الشكل 7.25

مقارنة نسبة الفشل بين الطرق المختلفة لمنع الحمل. يشير العمود المطول إلى نسبة الفشل الأعلى-أي حدوث حمل أكثر.

طريقة منع الحمل	نسبة الفشل النسبية
التعقيم	0.02
الذكور	0.13
البنات	0.25
موانع الحمل الفموية	1.2
مشاركة مع الاسترجين	
بروجيستيئين فقط	
الآخرى	
قرصات النورجيستريل	< 0.2
اللولب	1.4
الحاجز	1.9
الوقاية الذكري	3.6
المصحب	6.7
قفل الحيوانات المنوية	11.9
نظام الدورة	15.5

محدود بسبب القلق حول احتمال حدوث الحمل أو عدم انتظام الحيض. إن حبوب البروجيستيين قد تعطي للمرضعات (خلافًا للإستروجين فإن البروجيستيينات ليس لها تأثير على إنتاج الحليب)، أو اللواتي لا يتحملن الإستروجين، أو اللواتي يدخنّ ولديهن موانع أخرى لاستعمال المركبات المعاوية على الإستروجين.

5. **زروعات البروجيستيين:** بإمكان زرعة تحت الجلد، في الطرف العلوي، المعاوية على إيتونوجيستريل أن تمنع الحمل لمدة طويلة—ثلاث سنوات تقريباً. وتماثل هذه الطريقة في معاويتها التعقيم، إلا أن تأثيرها يزول كاملاً بعد استئصالها جراحياً، ولا تعتمد هذه الطريقة على تعاون المريضة، وهذا يشرح بشكل جزئي نسبة الفشل المنخفضة لها. التأثيرات الجانبية الرئيسية هي النزف الطمئي غير المنتظم والصداع.

6. **أجهزة البروجيستيين داخل الرحم:** الأجهزة داخل الرحم التي تحرر الليفونورجيستريل تقدم وسيلة فعالة جداً لمنع الحمل على المدى البعيد (خمس سنوات)، وهي مناسبة لمنع الحمل عند النساء اللواتي لديهن طفل واحد على الأقل وليس لديهن قصة داء حوضي التهابي أو حمل هاجر.

7. **منع الحمل بعد الجماع:** إن الاحتمال الإجمالي للحمل بعد لقاء جنسي بدون وجود منع حمل معين في الشكل 9-25. إن منع الحمل بعد الجماع أو ما يسمى بالإسعافي ينقص احتمال الحمل بين 0.2-3%. وتستهمل جرعات عالية من البروجيستيين (مثلاً 0.75 ملغ من ليفونورجيسترول) أو جرعات عالية من الإستروجين (100 مكغ من إيثيل إستراديول) + البروجيستيين (0.5 ملغ من ليفونورجيسترول) حيث تعطي خلال 72 ساعة من الجماع غير المحمي (حبة بعد صباح الجماع)، يليها جرعتان بعد 12 ساعة. ولأجل الحصول على الفعالية القصوى يجب أن يطبق منع الحمل الإسعافي بأسرع ما يمكن بعد الجماع غير المحمي. إن أنظمة منع الحمل الإسعافي المعاوية على بروجيستيين فقط هي بشكل عام أفضل تحملاً من الأنظمة المشتركة المعاوية على الإستروجين والبروجيستيين معاً. ويمكن أيضاً استعمال جرعة مفردة من الميفبريستون لمنع الحمل الإسعافي.

B. آلية الفعل

إن آلية فعل موانع الحمل هذه ليست مفهومة بشكل كامل. من المحتمل تؤدي إعطاء مشاركة بين الإستروجين والبروجيستيرون على مدى ثلاثة أسابيع إلى تثبيط الإباضة. [لاحظ أن الإستروجين يمارس تثبيط راجع لإطلاق و FSH من الغدة النخامية، وبذلك يمنع الإباضة. البروجيستيين أيضاً يثبط LH ويسبب تسكك مخاطية عنق الرحم مانعاً بذلك من دخول النطاف. إن سحب البروجيستيين يثبط النزف الطمئي خلال الأسبوع الذي يعطى فيه الدواء المغفل].

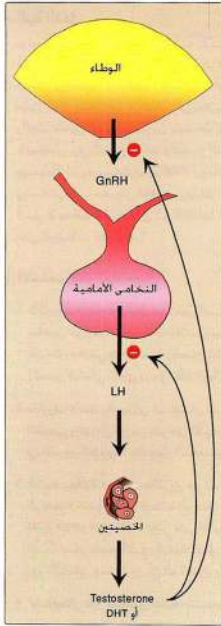
C. التأثيرات الضائرة

يعتقد أن معظم التأثيرات الضائرة تنجم عن مركب الإستروجين، ولكن التأثيرات القلبية الوعائية تعكس تأثير كل من الإستروجين والبروجيستيين. إن وقوع التأثيرات الجانبية بموانع الحمل الفموية منخفض نسبي ويتم تحديده بالمركبات نوعية وبإشارات النوعية المستعملة.

توقيت الجماع	احتمال حدوث الحمل بعد جماع غير محمٍ
3 أيام قبل الإباضة	15%
1 - 2 يوماً قبل الإباضة	30%
يوم الإباضة	12%
1 - 2 يوماً بعد الإباضة	تقريباً صفر

الشكل 9.25

خطر حدوث الحمل بعد جماع غير محمٍ عند زوجين شابين في العهدة الثالث من العمر.



الشكل 10.25

تنظيم إفراز التستوستيرون

DHT = 5 ألفا-ديهيدرونستوستيرون.

LH = الهرمون الملوتن

GnRH = الهرمون المطلق لمخات الغدة

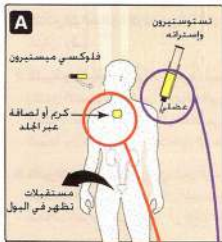
النسائية.

1. التأثيرات الضائرة الرئيسية: امتلاء الثدي، اكتئاب، احتباس السوائل، صداع، غثيان، وقيء.
2. قلبية وعائية: التأثيرات القلبية الوعائية لموانع الحمل الفموية هي الأكثر خطورة وتشمل الانصمام الخثري، والتهاب الوريدي الخثري وارتفاع الضغط وازدياد حدوث احتشاء عضلة القلب والخثار الدماغي والإكليلي. إن هذه التأثيرات الضائرة أكثر شيوعاً بين النساء المدخنت فوق 35 عاماً، إلا أنها قد تصيب النساء بأي عمر.
3. تأثيرات مولدة للسرطان: تبين أن موانع الحمل الفموية تقصص حدوث سرطان البطانة الرحمية وسرطان المبيض، وهناك جدل حول قدرتها على تحريض تشنؤات أخرى. ومن النادر أن تنشأ أورام كبدية سليمة التي قد تتمزق وتنفذ.
4. تأثيرات استقلابية: يترافق شذوذ اختبار تحمل الجلوكوز (شبيه بالتهغرات المشاهدة أثناء الحمل) مع مانعات الحمل الفموية، ومن الشائع حدوث كسب الوزن عند النساء اللواتي يتناولن مشتقات النورستوستيرون.
5. الشحميات المصلية: تسبب الحبوب المشتركة تغييراً في البروتينات الشحمية المصلية: حيث يسبب الإستروجين ارتفاعاً في HDL وانخفاضاً في LDL (أمر مرغوب فيه)، بينما يؤثر البروجيستيين بشكل معاكس. [لاحظ يسبب النورجيستريل، وهو بروجيستيين فعال، الازدياد الأكبر في نسبة LDL-HDL، ولذلك فإن المستحضرات التي يعلب عليها الإستروجين هي الأفضل عند وجود ارتفاع في كوليسترول المصل].
6. موانع الاستعمال: يمنع استعمال موانع الحمل الفموية في حال وجود: مرض دماغي وعائي، مرض خثاري صمي، تشنؤات معتمدة على الإستروجين، مرض كبدى، وحمل. موانع الحمل الفموية المشتركة يجب أن لا تستخدم عند النساء فوق سن 35 اللواتي يدخن كثيراً.

VI. الأندروجينات Androgens

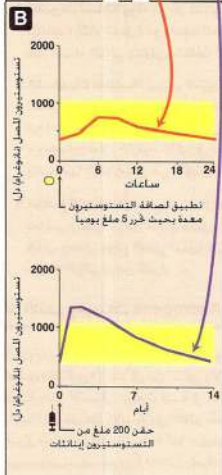
الأندروجينات هي مجموعة من الستيرويدات تمتلك تأثيرات ابتنائية و/أو تذكيرية (مولودة للذكورة) عند كل من الذكور والإناث. التستوستيرون هو الأندروجين الأكثر أهمية عند الإنسان، ويتم تركيبه في خلايا لايديج في الخصيتين وبكميات أقل في خلايا المبيض عند الإناث وفي الكظر عند كلا الجنسين، تفرز أحياناً أندروجينات أخرى من الخصيتين تشمل 5 ألفا-ديهيدرونستوستيرون (DHT) وأندروستيديون وديهيدروايبيندرستيرون (DHEA) بكميات قليلة. يتم ضبط إفراز التستوستيرون من خلايا لايديج عند الذكور البالغين بواسطة GnRH الوطائي الذي ينبه النخامية الأمامية لإفراز FSH و LH. [لاحظ أن LH ينبه تركيب الستيرويدات في خلايا لايديج، بينما بعد FSH ضروريا لتكوين النطاق]. يبطئ التستوستيرون (أو مستقلبه الفعال DHT) إنتاج هذه الهرمونات الاغذائية النوعية بشكل راجع، وبذلك فهو يتخطم إنتاج التستوستيرون (الشكل 10-25). الأندروجينات ضرورية في: (1) النضج الطبيعي عند الذكور، (2) إنتاج النطاق، (3) ازدياد تركيب البروتينات العضلية والهيموغلوبين و (4) نقص الارتشاف العظمي. تهدف التعديلات التركيبية في بنية الأندروجين إلى تعديل ذوبانه وحساميته للندرك الإنزيمي (وبالتالي إطالة عمره النصفي) وللحصول على تأثيرات ابتنائية وأندروجينية مختلفة.

A آلية الفعل



يرتبط الأندرجن، على نحو يشبه الإستروجينات والبروجستيئات، بمستقبل نووي نوعي في الخلية المستهدفة. وعلى الرغم من أن التستوستيرون نفسه هو اللجين الفعال في العضلات والكبد، فإنه يجب أن يستقبل في الأنسجة الأخرى إلى مشتقات مثل DHT. فمثلاً بعد انتشاره إلى خلايا البروستات والحيصلات المثوية والبربخ والجلد يتحول التستوستيرون بتوسط إنزيم 5 ألفا-ريدوكتاز إلى DHT الذي يرتبط بالمستقبل. وفي الدماغ والكبد والنسيج الشحمي يتحول التستوستيرون إلى إسترايدول بوساطة إنزيم سايتوكروم P450 أروماتاز. يرتبط المعقد هرمون-مستقبل مع DNA وينبه تركيب حموض RNA وبروتينات نوعية. [لاحظ أن مضاهئات التستوستيرون التي لا يمكنها أن تتحول إلى DHT لها تأثير أقل على الجهاز التناسلي من تأثيرها على العضلات الهيكلية.]

B الاستعمالات العلاجية



1. تأثيرات أندروجينية، تستعمل الستيرويدات الأندروجينية عند الذكور الذين يعانون من إفراز غير كاف للأندروجين. [قد يكون قصور الغدد التناسلية ناتجا عن خلل وظيفي في الخصية (قصور تناسلي أولي) أو عن قصور الوطاء أو التخامس (قصور تناسلي ثانوي)، وفي كلتا الحالتين تستطب المعالجة بالأندروجين.]

2. تأثيرات إبتنائية، يمكن استعمال الستيرويدات الإبتنائية لمعالجة تخلخل العظم الشيخي والهزال المزمّن المرافق للأيدز أو السرطان، كما قد يستعمل كملاخ إضافي في الحروق الشديدة وتعجيل الشفاء من الجراحة أو الأمراض المضيفة المزمنة.

3. انتباذ بطانة الرحم، دنانزول هو أندروجين خفيف يستعمل لمعالجة انتباذ بطانة الرحم (النمو المنتبذ لبطانة الرحم) والداء الليفي الكيسي في الثدي. وهو يثبط تحرر FSH و LH ولكنه لا يؤثر على الأروماتاز. من التأثيرات الضائرة: كسب الوزن، العُدّ، صغر حجم الثدي، ازدياد عمق الصوت، وازدياد الرغبة الجنسية، وازدياد نمو الأشعار. ولقد تبين أن الدنانزول يكبت أحيانا وظيفة الكظر.

4. استعمال غير مصادق عليه، تستعمل الأندروجينات الستيرويدية لزيادة كتلة الجسم الغت وقوة العضلات والتجمل عند الرياضيين وبناء الأجسام (انظر أدناه). وفي بعض المنشورات الشائعة، وُصف DHEA (وهو طليعة للتستوستيرون والإستروجين) كهرمون مضاد للشيخوخة وأنه "يعزز الأداء". ونتيجة لتوافره في مخازن الأطعمة الصحية فقد أُسي استعمال هذا الدواء، لا توجد دليل حاسم على أنه يبطئ الشيخوخة، ولكنه يحسن الأداء بجرعاته العلاجية العادية.

الشكل 11.25

A إعطاء ومصدر الأندروجينات.

B تراكيز التستوستيرون المصلية بعد إعطاء الحقن أو اللصافة عبر الجلد عند الرجال المصابين بقصور الغدة التناسلية. المساحة الصفراء تشير إلى الحدود الدنيا والعليا للمجال الطبيعي.

C الحرائك الدوائية

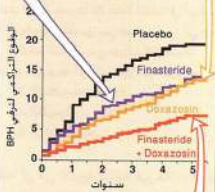
1. Testosterone: هو دواء غير فعال عن طريق الفم بسبب تعطله باستقلاب المرور الأولي. وكما هي حال الستيرويدات الجنسية الأخرى، يمتص التستوستيرون بسرعة ويستقبل في الكبد وأنسجة الأخرى إلى مركبات عاملة نسبيا أو كليا والتي تطرح في البول بشكل رئيسي. يعطي التستوستيرون وإستراته-17 C17 (كالتستوستيرون سايبينونات أو إبتانات) حقتا عضليا. [لاحظ أن إضافة الشحم المؤسثر يجعل الهرمون أكثر ذوباناً في الشحم فيزيد مدة فعله.] تتوافر أيضاً لصاقات عبر الجلد وهلامات موضعية للتطبيق وأقراص شديدة. يبين الشكل 11-25 المستويات المصلية

معاكسات ألفا 1 الأرونية

• إن كلا من Tamsulosin و Doxazosin و Terazosin و Alfuzosin يفرح انسداد المثانة بإفصاف توتر العضلات للانس البروستاتية في الحفظة البروستاتية وعقب المثانة
• الموجة وحبوط ضغط الدم هما من التأثيرات الجانبية الأكثر أهمية.

مثبطات 5 ألفا-ريدكتاز

• تعمل Dutasteride و Finasteride بإفصاف حجم غدة البروستات، يحتاج إلى معالجة لمدة 6 - 12 شهراً قبل أن تنقص حجم البروستات بشكل كاف وتحمسن الأعراض.
• التأثيرات الجانبية الرئيسية: نقص الشيق وخلل وظيفي في الدفق والنعوط.

**المشاركة العلاجية**

• إن المشاركة العلاجية معاكسات ألفا 1 الأرونية مع مثبط 5 ألفا-ريدكتاز تنقص على نحو كبير من أعراض BPH كالاحتباس البولي الحاد والسلس البولي والقصور الكلوي والانتانات البولية المتكررة.

الشكل 12.25

معالجة فرط تنسج البروستاتة السليمة (BPH).

للتستوستيرون التي يتم الوصول إليها بالحقن أو بصفة عبر الجلد عند الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. إن نسبة الفعالية الأندروجينية إلى الفعالية الابتنائية للتستوستيرون وأشكاله المؤسرة هي 1:1.

2 مشتقات التستوسترون: تسمح إضافة الأكليل إلى الموضع 17 α في التستوستيرون بإعطاء الهرمون عبر الفم. تملك العوامل الأخرى مثل Fluoxymesterone عمراً نصفياً أطول من الأندروجينات الطبيعية في الجسم. Fluoxymesterone فعال عندما يعطى فموياً ونسبة فعاليته الأندروجينية إلى الابتنائية هي النصف. أوكاسندرون هو مشتق تستوستيروني فعال فموياً ونسبة فعاليته الأندروجينية إلى الابتنائية هي 3 إلى 13 أمثال تلك التي يملكها التستوستيرون. تتوافق الأندروجينات المؤكثة في الموضع 17 α مع تأثيرات كبدية ضائرة.

D. التأثيرات الضائرة

1. **عند الإناث:** قد تسبب الأندروجينات التذكير، مع العُد ونمو شعر الوجه، وزيادة عسق الصوت، الصلع الذكري، وتطور مفرط في العضلات، قد يحدث أيضاً عدم انتظام طمشي. يجب أن لا يستعمل التستوستيرون عند الحامل بسبب احتمال حدوث تأثيرات مذكرة عند الأجنة الإناث.

2. **عند الذكور:** يمكن أن تسبب الأندروجينات المفرطة القساح (بقاء الانتعاش Priapism) والعنانة وتنقص تكون النطاف والتثدي. وقد تحدث تغيرات تجميلية كذلك التي تشاهد عند الإناث. وقد تشبه الأندروجينات أيضاً نمواً في البروستات.

3. **عند الأطفال:** قد تسبب الأندروجينات شذوذاً في التضج الجنسي واضطرابات في النمو ناتجة عن الانغلاق المبكر للصفائح المشاشية.

4. **تأثيرات عامة:** تزيد الأندروجينات LDL وتنقص HDL في المصل، ولذلك فهي تزيد نسبة LDL:HDL فتزيد احتمال حدوث الداء الإكليلي الباكر. قد تسبب الأندروجينات أيضاً احتباساً للسوائل ووذمات.

5. **عند الرياضيين:** إن استعمال الستيرويدات الابتنائية (مثل DHEA أو Nandrolone) من قبل الرياضيين قد يسبب انغلاقاً باكراً للمشاش في العظم الطويل والذي يوقف النمو الطولي. وقد ينتج عن استعمال الجرعات العالية من قبل الشبان الرياضيين نقصاً في حجم الخصيتين وشذوذات كبدية وزيادة العدوانية واضطرابات مزاجية كبرى وتأثيرات ضائرة أخرى ذكرت أعلاه.

E. مضادات الأندروجينات Antiandrogens

نعاكس مضادات الأندروجينات فعل الهرمون الذكري من خلال تداخلها في تركيب الأندروجينات أو بحصار مستقبلاتها. فمثلاً، الجرعات العالية من الكيتوكونازول (المضاد للفطور) تثبط العديد من إنزيمات الساييتوكروم P450 المشاركة في تركيب الستيرويدات. Finasteride و Dutasteride هي أدوية تستعمل في معالجة ضخامة البروستات الحميدة، وتتبط 5 ألفا-ريدكتاز (الشكل 12-25)، مما يؤدي إلى تناقص تشكل DHT في البروستات، وبالتالي تناقص حجم البروستات. تعمل مضادات الأندروجينات مثل الفلوتاماييد كمثبطات تنافسية للأندروجينات في الخلية المستهدفة. يستعمل الفلوتاماييد لمعالجة سرطانة البروستات عند الذكور. وهناك اثنتان من مضادات الأندروجين القوية: Bicalutamide و Nilutamide والتي تعطى فموياً لمعالجة سرطانة البروستاتة الانتقالية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.25 يجب أن يحذر الرياضيون الشباب الذين يسيئون استعمال الأندروجين أن يحذروا حول التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

ولكن، أي مما يلي لا يعد مشكلة؟

- A زيادة الكتلة العضلية.
- B حدوث فقر دم نتيجة فشل تقي العظم.
- C سلوك عدواني مفرط.
- D نقص كيون النطاق.
- E قزامة.

الجواب = B. المستيرويدات الابتنائية تنبه نقي العظم. فقد استعملت في معالجة فقر الدم ولكن الأثر، وتبين حل محلها. جميع الخيارات الأخرى محتملة نتيجة إساءة استعمال الأندروجين.

2.25 امرأة، 70 عاماً، عولجت بـ Raloxifene من أجل تخلخل العظم. قد تتعرض هذه المرأة لزيادة اختطار أي مما يلي:

- A سرطان الثدي.
- B سرطان الرحم.
- C خثار وريدي.
- D التهاب مهبل ضموري.
- E فرط كوليستيرول الدم.

الجواب = C. خلافاً للإستروجين فإن التاموكسيفين والرالوكسيفين لا تزيد عن وقوع سرطان الثدي والرحم. الرالوكسيفين يخفض الكوليستيرول أما وقوع التهاب المهبل الضموري فهو معادل لما يحدث مع العلاج الغفل.

3.25 امرأة عمرها 23 عاماً فشلت في أن تصبح حاملاً بعد سنتين من زواجها بقاء جنسي غير محمي. أي مما يلي يعد فعلاً في معالجة العقم الناتج عن دورات لإباضية؟

- A مشاركة الإستروجين مع البروجيستين.
- B الإستروجين لوحده.
- C الكلوميدين.
- D الرالوكسيفين.

الجواب = C. الكلوميدين هو SERM يزيد إفراز GnRH ويوجهات الغدة النخاسية من خلال التنظيط الراجع العظمي الناتج عن الإستروجين. لذلك المعالجات الأخرى تأثيراً معاكساً.

4.25 أي من الأدوية التالية غير ملائم في معالجة تخلخل العظم؟

- A (DHEA) Dehydroepiandrosterone.
- B Estradiol.
- C Tamoxifene.
- D Norethindrone.
- E Mestranol.

الجواب = D. النورثيلندرون بروجيستين وليس له تأثير على الارتشاف العظمي. بينما يمكن للإسترايول والتاموكسيفين والبسترانول (إستروجينات تركيبية) أن تنقص ارتشاف العظم كما يفعل DHEA (أندروجين تركيبية) الذي يتحول إلى تستوستيرون في الجسم.

5.25 إن المعالجة الإستروجينية المعیضة عند النساء:

- A تستعيد فقدان العظمي المرافق لتخلخل العظم.
- B قد تحرض هبات ساخنة.
- C قد تسبب التهاب مهبل ضمورياً.
- D تكون أكثر فعالية إذا بُدء بها عند ظهور العلامات الأولى للضهي.
- E تتطلب جرعات من الإستروجين أعلى من تلك الموجودة في المعالجة بموانع الحمل الفموية.

الجواب = D. ينقص الإستروجين فقدان العظم المرتبط بالشيخوخة ولكنه لا يستعيد فقدان العظمي. كما ينقص الأمراض الوعائية الحركية مثل الهبات الساخنة وأعراض الضهي مثل التهاب المهبل الضموري إن جرعات الإستروجين في موانع الحمل الهرمونية هي أعلى من جرعات الإستروجين المستعملة في المعالجة الإستروجينية المعیضة.

1. نظرة عامة

تتألف غدة الكظر من القشر واللب. يفرز اللب الإبينفرين، أما القشر -وهو موضوع هذا الفصل- فيصطنع ويفرز سفين رئيسين من الهرمونات الستيرويدية -الستيرويدات القشرية الكظرية (السكرية والمعدنية، الشكل 1-26)، والأندروجينات الكظرية. يُقسم قشر الكظر إلى ثلاث مناطق تصطنع ضروباً مختلفة من الستيرويدات انطلاقاً من الكوليستيرول ومن ثم يفرزها (الشكل 2-26). تنتج المنطقة الخارجية الكبيبية الستيرويدات القشرية المعدنية (مثل الألدوستيرون) التي تكون مسؤولة عن تنظيم استقلاب الملح والماء. يتم تنظيم إنتاج الألدوستيرون بشكل رئيسي من قبل جهاز الرينين أنجيوتنسين (ص 216). تصطنع المنطقة المحزمة المتوسطة الستيرويدات السكرية (مثل الكورتيزون) المسؤولة عن الاستقلاب الطبيعي ومقاومة الكرب. تفرز المنطقة الشبكية الداخلية الأندروجينات الكظرية (مثل DHEA ديهدرو إيبي أندروستيرون). يتم ضبط إفراز المنطقتين الداخليتين، و- إلى درجة ما- المنطقة الخارجية، من قبل الموجة القشرية (ACTH) الذي يتحرر استجابة للهرمون المطلق للموجهة القشرية الوطائية (CRH). تعمل الكورتيكويدات السكرية كمثبطات راجعة لإفراز الموجة القشرية و CRH. تستعمل هرمونات قشر الكظر في المعالجة المعیضة، وفي معالجة وتديبر الربو والأدواء الانتهابية مثل التهاب المفاصل الرثاسي، وفي معالجة التفاعلات الأرجية الشديدة، ومعالجة بعض السرطانات.

II. الستيرويدات القشرية الكظرية

ترتبط الستيرويدات القشرية الكظرية بمستقبلات هيولية نوعية داخل خلوية في الأنسجة المستهدفة. [المستقبل الستيرويدي القشري السكري يتوزع بشكل واسع في أنحاء الجسم، بينما ينحصر توزع المستقبل الستيرويدي القشري المعدني في الأعضاء الإطراحة مثل الكلية والتولون والغدد اللمفاوية والعرقية.] بعد الديمرة Dimerizing ينتقل معقد هرمون- مستقبل إلى النواة حيث يرتبط، بعناصر المعزز المورثي فيعمل كعامل تناسخ فيعطل أو يفعل المورثات حسب التنسيق (الشكل 3-26). تحتاج هذه الآلية إلى وقت لإحداث تأثير، ولكن تأثيرات الستيروية القشرية السكرية الأخرى (كتداخلها مع الكاتيكولامينات لتتوسط ارتخاء العضلات القصبية أو تحلل الشحم) هي تأثيرات آنية. تشرح هذه الفقرة بعض الأفعال الطبيعية وبعض آليات التأثير للستيرويدات الكظرية.

الستيرويدات القشرية الكظرية

الستيرويدات القشرية

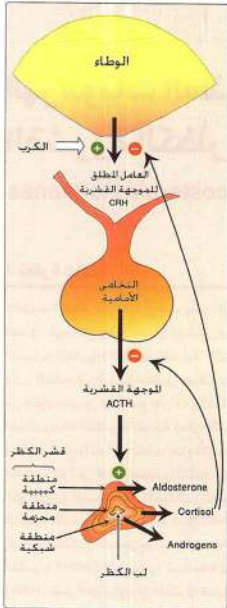
- Becimethasone
- Betamethasone
- Cortisone
- Desoxycorticosterone
- Dexamethasone
- Fludrocortisone
- Hydrocortisone
- Methylprednisolone
- Prednisolone
- Prednisone
- Triamcinolone

مثبطات التركيب المحوي أو وظيفة الستيرويدات القشرية الكظرية

- Aminoglutethimide
- Eplerenone
- Ketoconazole
- Metyrapone
- Mifepristone
- Spironolactone
- Trilostane

الشكل 1.26

ملخص للستيرويدات القشرية الكظرية.



الشكل 2.26

تنظيم إفراز الستيرويدات القشرية.

A. القشرانيات السكرية Glucocorticoids

الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي عند الإنسان، ويتم إنتاجه في الحالة الطبيعية أثناء النهار مع ذروة في الصباح الباكر يتبعها تراجع ومن ثم ذروة ثانوية أصغر في فترة العصر. يتأثر إفرازه بعوامل مثل الكرب ومستويات الستيرويد الدوراني. أما تأثيراته فهي عديدة ومتنوعة، وبشكل عام فإن جميع القشرانيات السكرية:

1. **تعزز الاستقلاب الوسيط الطبيعي:** تدعم الستيرويدات القشرية السكرية استحداث السكر من خلال زيادة قيبض الحمض الأميني من الكبد والكلى وزيادة فعالية إنزيمات استحداث السكر. كما أنها تبه تقويض البروتين (ما عدا في الكبد) وتحلل الدسم، فتقدم بذلك كتل البناء والطاقة التي يحتاج إليها لتركيب الغلوكوز. [لاحظ أنه قد ينجم عن القصور القشري الكظري هبوط سكر الدم (مثلا خلال فترات الكرب أو الصيام)]. يحدث انحلال الدسم كنتيجة لموازنة الستيرويد القشري السكري لهرمون النمو في تأثيره على الخلايا الشحمية مسببا ازدياد فعالية الهرمون الحساس لليبياز.

2. **تزيد المقاومة للكرب:** تقوم الستيرويدات القشرية السكرية برفع مستويات غلوكوز البلازما فتزود الجسم بالطاقة المطلوبة لمقاومة الكرب الناتج عن المرض (الرض)، الغوف، العدوى، النزف أو الأمراض المضيفة. يمكن أن تسبب الستيرويدات القشرية السكرية ارتفاعا معتدلا في ضغط الدم من خلال تعزيز الفعل المقبض الوعائي للتنبهات الأدرينرجية على الأوعية الصغيرة. [لاحظ أن الصابين بقصور كظري قد يستجيبوا للكرب الشديد بحدوث هبوط ضغط الدم].

3. **تعدل مستويات الخلايا الدوية البلازمية:** تسبب الستيرويدات القشرية السكرية نقصان الأيونينات والأسسبات والوحدات والمقاويات من خلال عود توزع هذه الخلايا من الدوران إلى النسيج اللقأوي. وعلى العكس من ذلك، فهي تزيد المستويات الدوية للهيموغلوبين والكريات الحمراء والصفائح والكريات البيض عديدة النوى. [لاحظ إن نقص مستويات اللقأويات والبالعات الدورانية يعرض الجسم لنقص مقاومة الأحماج، ولكن هذه الخاصة تعد هامة في معالجة الالبياض (راجع صفحة 479)].

4. **تمتلك فعلا مضادا للالتهاب:** إن الخاصة العلاجية الأكثر أهمية للستيرويدات القشرية السكرية هي قدرتها المبررة على إنقاص الاستجابة الالتهابية وكبت المناعة، الآلية الدقيقة معقدة وغير مفهومة تماما. إلا أنه من المعروف أن إنقاص وتثبيط الخلايا اللقأوية والخلايا البالعة يلعب دورا في ذلك، كما يلعب التثبيط غير المباشر للفسفوليبياز A2 (بسبب ارتفاع Lipocortin الذي تتوسطه الستيرويدات) والذي يحصر إطلاق حمض الأراكيدونيك (الذي يعد طليعة البروستاغلاندينات واللوكوترينات) من الفسفوليبيدات المرتبطة بالغشاء، فينقص تركيب السيكلوأكسجيناز II في الخلايا الالتهابية، وينقص توافر البروستاغلاندينات، كما أن التأثير على نزع تحبب الغلية البدينة يؤدي إلى نقص الهيستامين ونقص النفاذية الشعرية.

5. **تؤثر على المكونات الأخرى للجهاز الصماوي:** إن التثبيط الراجع لإنتاج الموجهة القشرية والناتج عن ارتفاع الستيرويدات القشرية السكرية يسبب تثبيها إضافيا لتركيب الستيرويد القشري السكري بالإضافة لتثبيط إنتاج الهرمون المنبه للدرق، ولكنه يزيد إنتاج هرمون النمو.

6. يمكنها أن تؤثر في الأجهزة الأخرى؛ إن وجود مستويات كافية من الكورتيزول ضروري من أجل الارتشاح الكبيبي الطبيعي. ولكن معظم التأثيرات الأخرى للستيرويدات القشرية تتوافق بتأثيرات ضائرة لهذه الهرمونات. تنبه الجرعات العالية من الستيرويدات القشرية إنتاج الحمض المعدي والبمسين وقد تقاوم القرحة. كما أن تأثيرها على الجملة العصبية المركزية يبطال الحالة العقلية. يمكن أن تسبب المعالجة الزمنية بالستيرويد القشري السكري فقداناً عظمياً شديداً. أما الاعتلال العضلي فيجعل المريض يشكو من الضعف.

B. القشرانيات المعدنية Mineralocorticoids

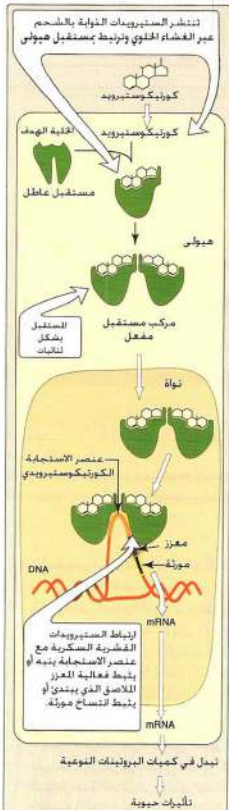
تساعد القشرانيات المعدنية على التحكم بحجم ماء الجسم وتركيز الكهارل، وخصوصاً الصوديوم والبوتاسيوم. يؤثر الألدوستيرون على الأنابيب الكلوية والأقنية الجامعة مسبباً عود امتصاص الصوديوم والبكربونات والماء. وعلى نحو معاكس، ينقص الألدوستيرون عود امتصاص البوتاسيوم الذي يتم فقدانه مع شوارد الهيدروجين في البول. يحدث أيضاً تعزيز لعود امتصاص الصوديوم بفعل الألدوستيرون في المخاطية الهضمية والغدد اللعابية والعرقية. [لاحظ: أن ارتفاع مستويات الألدوستيرون قد يسبب القلاء ونقص بوتاسيوم الدم، فيما يسبب احتباساً للصوديوم والماء الذي يؤدي لزيادة حجم الدم وضغط الدم. يعالج فرط الألدوستيرونية بالسبيرونولون. تحتوي الخلايا التي تستهدفها الألدوستيرون على مستقبلات قشرانية معدنية تتداخل مع الهرمونات بأسلوب مشابه لمستقبل القشرانيات السكرية (انظر أدناه).

C. الاستعمالات العلاجية للكورتيكوستيرويدات الكظرية

طورت العديد من المشتقات نصف الصنعية للقشرانيات السكرية حيث تخطف في فاعليتها المضادة للالتهاب، ودرجة حبسها للصوديوم، ومدة فعلها، وهي ملخصة في الجدول 4-26.

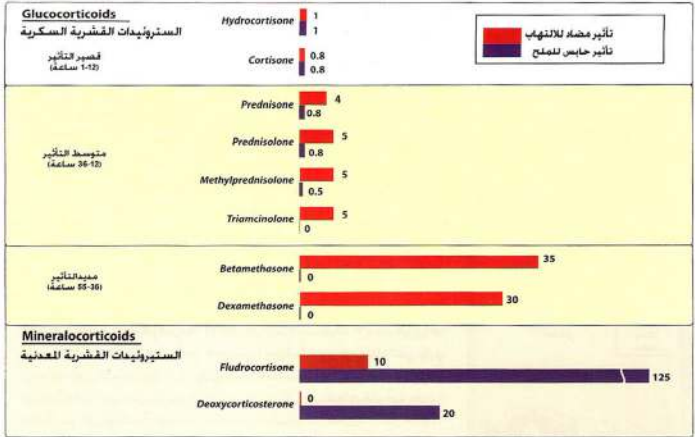
1. المعالجة المعيشية في القصور القشري الكظري الأولي (داء آديسون)؛ بنجم هذا المرض عن خلل وظيفي في قشر الكظر (ويشخص بنقص استجابة المريض لإعطاء الموجهة القشرية). الهيدروكورتيزون هو مثيل للكورتيزول الطبيعي ويعطى لتصحيح العوز، وعدم فعل ذلك يؤدي إلى الموت، تقسم جرعة الهيدروكورتيزون بحيث يعطى ثلثا الجرعة اليومية في الصباح وثلث بعد الظهر. يرمي هذا النظام العلاجي إلى الحفاظ على مستويات هرمونية تقارب المستويات الطبيعية الناتجة عن التنظيم اليومي للكورتيزول حيث يسبب مستويات بلازمية أعظمية عند الساعة 8 صباحاً ثم تنخفض خلال اليوم وتبلغ أدنى مستوى حوالي الساعة الواحدة بعد منتصف الليل. [إن إعطاء الفلودروكورتيزون، وهو قشري معدني صنعى يمتلك بعض الفعالية القشرية السكرية، قد يكون ضرورياً أيضاً لرفع الفعالية القشرية المعدنية إلى المستويات الطبيعية.

2. المعالجة المعيشية لقصور قشر الكظر الثانوي أو الثالثي؛ تنجم هذه الأعواز عن عيب إما في إنتاج CRH من الوطاء أو في إنتاج ACTH من النخامى. [لاحظ أنه في هذه الحالات يكون اسطناع القشرانيات المعدنية أقل تأثيراً من القشرانيات السكرية]. يستجيب قشر الكظر لإعطاء ACTH بتركيب وإطلاق الستيرويدات القشرية الكظرية. يستعمل الهيدروكورتيزون أيضاً في هذه الأعواز أيضاً.



الشكل 3.26

التنظيم الوراثي للستيرويدات السكرية.



الشكل 4.26

التأثيرات الفارماكولوجية ومدة الفعل لبعض القشرانيات الستيرويدية الشائعة الطبيعية والتركيبية، حسب فعالية جميع القشرانيات الستيرويدية نسبة لفاعلية الهيدروكورتيزون التي تساوي 1.

3. **تشخيص متلازمة كوشينغ**؛ تنجم متلازمة كوشينغ من فرط إفراز الستيرويدات القشرية السكرية الناجمة عن إطلاق مفرط للموجهة القشرية من النخامى الأمامية أو من ورم كظري، يستعمل اختبار تثبيط الديكساميتازون لتشخيص السبب عند المريض المصاب بمتلازمة كوشينغ. يثبط هذا القشراني السكري الصناعي إطلاق الكورتيزول عند المصابين بمتلازمة كوشينغ المعتمدة على النخامى، ولكنه لا يثبط إطلاق القشرانيات السكرية من الأورام الكظرية. (إن المعالجة المزممة بجرعات عالية من القشرانيات السكرية هي سبب متكرر لمتلازمة كوشينغ دوالية المنشأ.)

4. **المعالجة المعيشية لفرط تصنع الكظر الخلقي**؛ هو مجموعة من الأمراض الناجمة عن عيب إنزيمي في تصنيع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيرويدية الكظرية. قد تؤدي هذه الحالة إلى الشعورانية عند الإناث بسبب فرط إنتاج الأندروجينات الكظرية (انظر أدناه). إن معالجة هذه الحالة تتطلب تناول ستيرويدات قشرية كافية لاستعادة مستويات الهرمونية الطبيعية عند المريض بتثبيط CRH و ACTH، وهذا ينقص الأندروجينات الكظرية. إن اختبار الهرمون المعيش يعتمد على نوع العيب الإنزيمي.

5. **تفريغ الأعراض الالتهابية**؛ تنقص القشرانيات السكرية وبشكل مثير للتظاهرات الالتهابية (الرتوية، والتهاب العظم والمفصل، والحالات الالتهابية الجلدية) والتي

تتضمن الاحمرار والتورم والحرارة والمضض وهي شائعة في مكان الالتهاب. إن تأثير القشرانيات السكرية على العملية الالتهابية هو نتيجة عدد من الأفعال، من بينها إعادة توزيع الكريات البيضاء إلى قطاعات الجسم الأخرى فينقص تركيزها الدموي (كما تضعف وظيفتها). تتضمن التأثيرات الأخرى ازدياد تركيز العدلات وتناقص تركيز اللمفاويات (الخلايا النائية والبائية) والأسمت والإيوزينيات والوحيدات، وتثبيط قدرة الكريات البيض والبالعات في الاستجابة للانقسام الفتيلي وللمستضدات. يعتقد أن نقص إنتاج البروستاغلاندينات واللوكوتروينات له دور أساسي في الفعل المضاد للالتهاب. تؤثر القشرانيات السكرية أيضاً على الاستجابة الالتهابية من خلال قدرتها على إنقاص كمية الهيستامين المطلقة من الخلايا الأسمة والخلايا البدينة فتثبط تفعيل جملته الكينين. [لاحظ أن قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط الاستجابة المناعية هي أيضاً نتيجة للأفعال الأخرى الموصوفة سابقاً.]

6. معالجة الأرجية (التحسس): تعد القشرانيات السكرية ناعمة في معالجة أعراض الربو القصبي والتهاب الأنف الأرجي والتفاعلات الأرجية الدوائية والمصلية وتلك الناتجة عن نقل الدم، ولكن هذه الأدوية غير شافية. [لاحظ أن Beclomethasone Triamcinolone وقشرانيات سكرية أخرى (الشكل 4-26) تعطى موضعياً في السبيل التنفسي عبر الإنشاق بواسطة مستوذج مضبوط الجرعة Dose metered dispenser، وهذا ينقص التأثيرات الجهازية ويسمح للمريض بإنقاص استعمال الستيرويدات القموي أو حتى التخلص منه.

7. تعجيل نضج الرئة: تعد متلازمة الضائقة التنفسية مشكلة عند الرضع الخُدج. ينظم الكورتيزول الجنيني نضج الرئة، ولذلك يعطى بيكلوميثازون حقناً عضلياً للأم قبل 48 ساعة من الولادة ويتبع بجرعة أخرى قبل 24 ساعة من الولادة.

D. الحرائك الدوائية

1. الامتصاص والمصير: تستعمل المستحضرات القشرية السكرية الصنعية ذات الميزات الحرائكية الفريدة في المعالجة الدوائية، حيث تعطى فموياً وتمتص بسهولة من السبيل الهضمي. يمكن إعطاء مركبات محددة وريدياً أو عضلياً أو في داخل المفصل (كما في حالة المفاصل المتهبة) أو موضعياً أو على شكل ضيوب Aerosol للاستنشاق (الشكل 5-25). إن أكثر من 90% من تلك القشرانيات السكرية الممتصة ترتبط بالبروتينات البلازمية—النسبة العظمى مع الغلوبولين الرابط للستيرويد القشري، والبقية مع الألبومين. تستقلب الستيرويدات القشرية في الكبد بواسطة إنزيمات الأكسدة الميكروومية، وترتبط المستقلبات بحمض الغلوكوروني أو السلفات، وتطرح النواتج عبر الكلية. [لاحظ: قد تزداد الأعمار النصفية للستيرويدات الكظرية بشكل كبير كبير عند المسنين باعتلال كبدى.] البريدنيزون Prednisone هو القشري السكرى الوحيد الذي لا يؤثر على الجنين عند الحامل، وهو طليعة دوائية لا تتحول إلى المركب الفعال (بريدنيزولون Prednisolone) في كبد الجنين. إن أي بريدنيزولون متشكل في جسم الأم يستحول من قبل الجنين إلى بريدنيزون.

2. تقدير الجرعات Dosage: هناك الكثير من العوامل التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند تحديد جرعات الستيرويدات القشرية الكظرية، منها الفعالية



الشكل 5.26

طرق إعطاء وإطراح الستيرويدات القشرية.

القشرية السكرية مقابل الفعالية القشرية المعدنية، مدة الفعل، نمط المستحضر، وتوقيت إعطاء الستيرويد خلال اليوم. مثلاً، عندما يكون المريض بحاجة إلى جرعات كبيرة من الهرمون ولفترة مديدة (أكثر من أسبوعين)، فقد يحدث تثبيط للمحور الوطائي-النخامي-الكظري، للوقاية من هذا التأثير الضائر، فقد يكون من المفيد إعطاء الستيرويد القشري الكظري كل يومين، إذ يسمح هذه النظام للمحور الوطائي-النخامي-الكظري باستعادة وظيفته في الأيام التي لا يؤخذ فيها الهرمون.

E. التأثيرات الضائرة

يلخص الشكل 6-26 التأثيرات الجانبية الشائعة للمعالجة المديدة بالستيرويدات القشرية. إن تخلخل العظم هو التأثير الضائر الأكثر شيوعاً بسبب قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، وتثبيط التشكل العظمي، وتثبيط تركيب الهرمون الجنسي. إن إعطاء الجرعة كل يومين لا يمنع حدوث تخلخل العظم. ينصح المرضى بتناول مستحضرات الكالسيوم والفيتامين D، وقد تنفع أيضاً الأدوية التي تعالج تخلخل العظم. [لاحظ أن ازدياد الشهية ليس من الضرورة أن يكون تأثيراً ضائراً. وفي الواقع هو أحد الأسباب التي يستعمل من أجلها البرينيديزون في المعالجة الكيميائية للسرطان.] إن المتلازمة الشبيهة بكوشينغ—عود توزع دهن الجسم والوجه المنتفخ وازدياد نمو أشعار الجسم والعد والاروق وازدياد الشهية—تلاحظ عند إعطاء جرعات مقرطة. يزداد حدوث الساد بالمعالجة طويلة الأمد. قد يحدث فرط سكر الدم ويؤدي للداء السكري، يجب على مرضى السكري أن يراقبوا غلوكوز الدم ويضبطوا أدويتهم تبعاً له. يمكن التغلب على نقص بوتاسيوم الدم الناتج عن المعالجة بالستيرويد القشري بإعطاء مستحضرات البوتاسيوم. إن الإطعاء المزامن لأدوية تحرض أو تثبط إنزيمات الأوكسيديز الكبدية مختلفة الوظيفة قد يتطلب جرعة القشراني السكري.

F. السحب Withdrawal

قد يكون سحب هذه الأدوية خطيراً، لأنه إذا كان المريض يعاني من تثبيط المحور الوطائي-النخامي-الكظري فإن الإيقاف المفاجئ للستيرويدات القشرية يسبب متلازمة قصور كظري حاد وقد تكون مميته. ومع وجود احتمال لحدوث اعتماد نفساني على الدواء وأن السحب قد يسبب تفاقم المرض فإن ذلك يعني أن الجرعة يجب أن تخفض بشكل تدريجي بما يناسب كل مريض، ربما بالتجربة والخطأ، ويجب مراقبة المريض بعناية.

G. مثبطات التركيب الحيوي للستير ويدات القشرية

تم إثبات فائدة عدة مواد كمثبطات لتركيب الستيرويدات القشرية: Metyrapone و Aminoglutethimide و Ketoconazole و Trilostane و Spironolactone و Eplerenone. أما Mifepristone فيناض القشرانيات السكرية على المستقبل.

1. ميتيرابون Metyrapone: يستعمل في اختبارات وظيفة الكظر ويمكن أن يستعمل في معالجة النساء الحوامل المصابات بمتلازمة كوشينغ. [يستعمل اختبار تثبيط الديكساميتازون بشكل شائع الآن من أجل التشخيص،] يؤثر الميتيرابون على تركيب الستيرويدات القشرية حيث يحصر الخطوة النهائية (الهدركسلة في



نقص النمو عند الاطفال

الموضع 11) في تركيب القشرانيات السكرية، مما يؤدي إلى ازدياد 11 - ديوكسي كورتيزول بالإضافة إلى الأندروجينات الكظرية والقشراني المعدني القوي 11 - ديوكسي كورتيكوستيرون. تشمل التأثيرات الضائرة للستيرويدات احتباس الماء والملح، الشعراتية، دوخة عابرة، واضطرابات هضمية.

2. أمينوغلوتيتيميد **Aminoglutethimide**: يعمل هذا الدواء كمثبط لتحويل الكوليستيرول إلى بريغينولون. ونتيجة لذلك ينقص تركيب جميع الستيرويدات ذات الفعالية الهرمونية. يستخدم الدواء علاجياً في معالجة سرطان الثدي حيث ينقص أو يتخلص من إنتاج الأندروجين والإستروجين. [لاحظ: التاموكسيفين حل بشكل كبير محل الأمينوغلوتيتيميد في معالجة سرطان الثدي.] يستعمل الدواء في هذه الحالات مشتركاً مع الديكساميثازون. إلا أن الأمينوغلوتيتيميد يزيد من تصفية الديكساميثازون. قد يفيد الأمينوغلوتيتيميد أيضاً في معالجة خيانات قشر الكظر لإتقاص إفراز الستيرويدات. تشير الدراسات الحديثة بأنه ميثم، لتأروماناز.

ضعف شفة الجروح / نوازن كالسيوم سلمي



تخلخل عظمي



ازدياد احتضار الاثنان

شقق واكتئاب



رعاية الشهرية



اضطرابات اتغلبية

3. **كيتوكونازول Ketoconazole**: هو مضاد فطري يثبط بقوة تركيب الهرمونات الستيرويدية التناسلية والكظرية. يستعمل في معالجة المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ.

4. **ترايلوستين Trilostane**: يثبط إنزيم 3 بيتا-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز وبذلك يؤثر على تركيب الألدوستيرون والكورتيزول والهرمونات التناسلية. تأثيراته الجانبية هضمية.



فرط ضغط الدم



وجعة محيطية

5. **ميفيستون Mifepristone**: إن هذا الدواء بجرعته العالية معاكس ستيرويدي قشري سكري فعال، بالإضافة لفعالته المضادة للبروجستين. يشكل معقداً مع مستقبل الستيرويد القشري السكري، ولكن تفككه السريع عن المستقبل يؤدي إلى تبادل مواقع خاطئ في النواة. إن استعماله حالياً محصور في معالجة المصابين بمتلازمة ACTH المنتبذة غير القابلة للجراحة.



فقرحات هضمية



ررق

6. **سبيرونولاكتون Spironolactone**: يناض هذا الدواء، الخافض لضغط الدم، على المستقبل الستيرويدي القشري المعدني فيثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية. كما يمكنه أن يعاكس تركيب الألدوستيرون والتستوستيرون، ويعد فعالاً ضد فرط الألدوستيرونية. ويفيد أيضاً في معالجة الشعراتية عند النساء. ربما بسبب تداخله مع مستقبل الأندروجين في جريبات الأشعار، تتضمن تأثيراتها الضائرة فرط بوتاسيوم الدم، تشنثي، عدم انتظام الحيض، وأطفاح جلدية.



نقص بوتاسيوم الدم



شعرانية

7. **Eplerenone**: يرتبط بشكل نوعي مع المستقبل القشراني المعدني، حيث يعمل كمعاكس للألدوستيرون، وهذه النوعية تمنع حدوث التشنثي-التأثير الجانبية غير المرغوب المرافق لاستعمال السبيرونولاكتون. كما تمت الموافقة على استخدامه كخافض لضغط الدم.

الشكل 6.26

بعض التأثيرات الشائعة الملحوظة بالمعالجة الجديدة بالستيرويدات القشرية.

أسئلة للدراسة

أحرر الجواب الأفضل

- 1.26 إن قياسات ملاحق الكورتيزول و DHEA سلفات في البلازما تؤكد تشخيص فرط تنسج الكظر الخلقي عند طفل. ويمكن أن تعالج هذه الحالة بشكل فعال بواسطة:
- تثبيط تحرير الموجهة القشرية ACTH.
 - إعطاء معاكس للأندروجين.
 - إعطاء الميترايون لينقص تركيب الكورتيزول.
 - الاستئصال الجراحي للغدة الكظرية.

2.26 تخلخل العظام هو التأثير الضائر الرئيسي للقشرانيات السكرية.

وهو ناتج عن قدرتها على:

- زيادة إطراح الكالسيوم.
- تثبيط امتصاص الكالسيوم.
- تثبيط المحور الوطائي-النخامي-الكظري.
- إنخفاض إنتاج البروستاغلاندينات.

3.26 طفل مصاب بالربو يعالج بشكل فعال بمستحضر إنشاقى من البيكلووميثازون دايبروبيونات. أي من التأثيرات الضائرة التالية ذو أهمية خاصة؟

- هبوط سكر الدم.
- الشعرانية.
- تثبيط النمو.
- متلازمة كوشينغ.
- تشكل الساد.

الجواب « A » فرط تنسج الكظر الخلقي هو الاضطراب الأكثر شيوعاً عند الرضع والأطفال. ولأن تركيب الكورتيزول ينقص فإن ذلك ينقص التثبيط الراجع لتشكيل وإطلاق ACTH وينتج عنه تعزيز لتشكيل ACTH. يؤدي هذا بدوره لزيادة مستويات الأندروجينات الكظرية وأو القشرانيات المعدنية. يعالج باعطاء سنهروبيد قشري سكري يمثل الهيدروكورتيزون عند الرضع (أو البريميزون) فيستعيد التثبيط الراجع. الخيارات الأخرى غير ملائمة.

الجواب « B » يعزى لتخلل العظم المعرض بالستيرويد القشري السكري إلى تثبيط ارتشاف الكالسيوم بالإضافة لتثبيط تشكيل العظم. إن زيادة المدخول من الكالسيوم مع الفيتامين D أو الكالسيتونين أو الأدوية الأخرى تكون فعالة في هذه الحالة وهي مستطبة. الستيرويدات القشرية الكظرية السكرية تثبط المحور الوطائي-النخامي-الكظري وليسست نفعهم. لا يلعب نقص إنتاج البروستاغلاندينات دوراً في تشكيل العظم.

الجواب « C » في هذه للعلاج قد ينقص هرمون النمو. ولذلك قد تؤدي المعالجة المزمدة بهذا الدواء إلى تثبيط النمو. لذلك يجب مراقبة النمو الطولي دورياً من المحتمل أن يحدث فرط سكر الدم وليس هبوط سكر الدم كما أنه من غير المحتمل حدوث الشعرانية (أو متلازمة كوشينغ أو الساد) بالجرعة الإنشاقية عند الأطفال.

27

الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس

Drugs Affecting the Respiratory System

1. نظرة عامة

يعد كل من الربو وانداء الرئوي المسد المزمن والتهاب الأنف الأرجي من الأمراض التنفسية الشائعة. قد يرافق كل من هذه الأمراض سعال مزعج قد يكون الشكوى الرئيسية الوحيدة للمريض. الربو مرض مزمن يتميز بقرط حساسية الطرق الهوائية، ويصيب حوالي عشرة ملايين مريض (4-6% من سكان الولايات المتحدة)، ويتسبب بدخول مليونين حالة إلى غرف الإسعاف سنوياً، و 500.000 حالة استشفاء، و 5000 حالة وفاة، أما انداء الرئوي المسد المزمن COPD، ويتضمن انتفاخ الرئة والتهاب الشعبات المزمن، فيصيب حوالي ثلاثين مليون أمريكي ويعد السبب الرابع للوفاة القابلة للوقاية في الولايات المتحدة. التهاب الأنف الأرجي يتميز بوجود دماغ وحكة في العين وسيلان أنفي وسعال جاف، وهو حالة شائعة جداً تصيب ما يقارب 20% من سكان أمريكا أي أكثر من 61 مليون أمريكي. السعال هو استجابة دفاعية تنفسية ضرورية تجاه المخثرات ويقال أنها السبب الأكثر شيوعاً لطلب الرعاية الطبية. السعال المزعج قد يشير إلى عدة أسباب، من بينها الزكام، التهاب الجيوب، و/أو مرض تنفسي مزمن مستوطن.

إن كلاً من هذه الأمراض التنفسية يمكن أن يسيطر عليه من خلال مقارنة مشتركة لتغيرات نعت الحياة والمعالجة الدوائية. يمكن إعطاء الأدوية المستعملة لمعالجة الأمراض التنفسية إلى المخاطية الأنفية موضعياً، أو إلى الرئة عن طريق الاستنشاق، أو عن طريق الفم، أو الحقن من أجل الامتصاص الجهازى. الطرق الموضعية كالإرذاذ الأنفي أو الإنشاق تفضل عن غيرها لأنها تصل إلى النسيج المستهدف مع تأثيرات جانبية جهازية أصغر. إن الأدوية المفيدة سريريًا تؤثر على آليات مرضية محددة، مثلاً تزخي العضلات المساء القصبية، أو تعدل الاستجابة الانتهابية. يلخص الشكل 1-27 الأدوية المستعملة في معالجة هذه الاضطرابات التنفسية الشائعة.

الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس

الأدوية المستعملة لعلاج الربو

- β2-Adrenergic agonists
- Corticosteroids
- Cromolyn and nedocromil
- Ipratropium
- Montelukast, zafirlukast, Zileuton
- Omalizumab
- Theophylline

الأدوية المستعملة في معالجة التهاب الأنف الأرجي

- α-Adrenergic agonists
- Antihistamines
- Corticosteroid
- Cromolyn

الأدوية المستعملة في الماء الربوي المسد المزمن

- β-Adrenergic agonists
- Corticosteroids
- Ipratropium
- Tiotropium

الأدوية المستعملة في معالجة السعال

- Dextromethorphan
- أفيونات

الشكل 1.27

ملخص للأدوية المؤثرة في الجهاز التنفسي.

II. أدوية الخط الأول المستعملة في معالجة الربو

الربو هو مرض التهابي في الطرق التنفسية يتميز بنوب من التقيض القصبي الحاد مسبباً ضيقاً في التنفس وسعالاً وضيقاً في الصدر ووزيزاً وتسرعاً في التنفس. قد تبرز هذه الأعراض الحادة عفوياً بتمارين ارتخاء لادوائية، أو باستعمال أدوية التفريح السريع مثل مقدرات β_2 الأدرينية قصيرة التأثير (ص 72). وخلافاً للتهاب القصبات والتليف الكيسي وتوسع القصبات، فإن الربو مرضاً غير مترق، أي أنه لا يؤدي بشكل حتمي إلى تعطيل الطرق الهوائية. الربو هو مرض مزمن ذو آلية فيزيولوجية التهابية مستوطنة، وإذا لم يعالج فقد يتسبب بحدوث إعادة تشكل في الطرق التنفسية مما يؤدي إلى زيادة شدته وحدوث سورات وقد تحدث الوفاة. من غير الشائع حدوث الوفاة بسبب الربو، ولكن قدراً هاماً من المراضة يتطلب كلفة عالية في الرعاية الطبية خارج المستشفى، إضافة إلى تكرار دخول المستشفى، وانخفاض نوعية الحياة.

A. دور الالتهاب في الربو

1. إنقاص الضعف

- الوقاية من الأمراض المزعة والمزمنة.
- يتطلب استعمالاً قليل التواتر (\geq يومين أسبوعياً) لمقدرات β_2 الإنشافية قصيرة التأثير من أجل تخفيف سريع للأعراض.
- المحافظة على وظيفة رئوية (قرب) "طبيعية".
- المحافظة على مستوى من نشاط الطبيعي (بما فيه التمرين والنشاطات الفيزيائية والذهاب إلى العمل أو المدرسة).
- تلبية توقعات المريض والأسرة وتحقيق رضاهما من معالجة الربو.

2. إنقاص الخطر

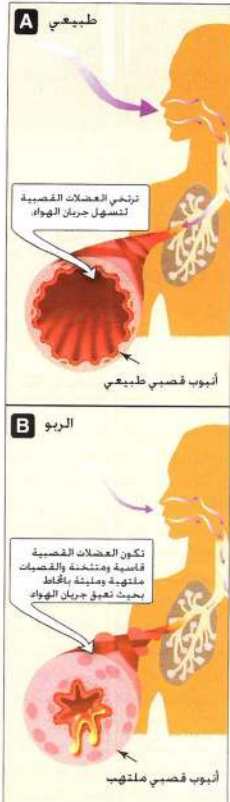
- الوقاية من السورات المتكررة للربو وتقليل الحاجة لزيارة قسم الإسعاف أو الاستشفاء.
- الوقاية من فقدان وظيفة الرئة المترقي؛ وعند الصغار، الوقاية من نقص النمو.
- تقديم المعالجة الدوائية بدون تأثيرات ضائرة (أو مع تأثيرات أصفريه).

B. دور الالتهاب في الربو

إن انسداد الجريان الهوائي في الربو ينجم عن التقيض القصبي الناتج من العضلات الملساء القصبية، والتهاب الجدار القصبي، وازدياد المفرزات القصبية (الشكل 27-2). قد تكون النوب الربوية مرتبطة بتعرض حديث لمؤرجات أو محرشات مستنشقة فيؤدي لمرط فعالية قصبية والتهاب مخاطية المجرى الهوائي. يمكن معالجة أعراض الربو بشكل فعال بواسطة العديد من الأدوية، ولكن لا يوجد دواء شاف لهذا الداء الرئوي المسد.

C. دور النمط الشكلي في الربو

بينت الأبحاث الأخيرة وجود رابط بين التعددية الشكلية في مستقبل بيتا (نمط شكلي) وبين الاستجابة لمقدرات β_2 مديدة التأثير عند حوالي 16-20% من مرضى الربو. تم تمييز ثلاثة أنماط شكلية: غلايسين متمائل اللواضع، غلايسين/أرجينين متخالف اللواضع، وأرجينين متمائل اللواضع. تقترح الأدلة من التجارب السريرية



الشكل 27

مقارنة بين القصبات عند الأشخاص الطبيعيين والربويين.

التفريغ السريع للأعراض	الضبط الحدي	نتائج مقياس لزوجة الجريان أو مقياس التنفس	نوب التفويض القصبي	التصنيف
مقلد بيتا-2 قصير التأثير	لا حاجة لمعالجة يومية	طبيعي تقريباً *	أقل من مرتين أسبوعياً	متقطع خفيف
مقلد بيتا-2 قصير التأثير	جرعة منخفضة استنشاقية من الستيرويدات القشرية	طبيعي تقريباً *	أكثر من مرتين أسبوعياً	مستمر خفيف
مقلد بيتا-2 قصير التأثير	جرعة منخفضة إلى متوسطة من الستيرويدات الاستنشاقية ومقلد بيتا 2 مميده التأثير	60-80% من الطبيعي	يومية	مستمر معتدل
مقلد بيتا-2 قصير التأثير	جرعة عالية من الستيرويدات الاستنشاقية مع مقلدات بيتا 2 الخبيثة	أقل من 60% من الطبيعي	مستمرة	مستمر شديد

الشكل 3.27

معالجة الربو بنم التفريغ السريع للأعراض عند كل المرضي الربويين باستعمال مقلد β_2 قصير التأثير عند الحاجة. * ثمانون بالمئة أو أكثر من الوظيفة المتوقعة.

وتحليل ما بعد السوق أن المرضى الذين لديهم تعددية شكلية بأرجينين متماثل اللواحق قد يكونون معرضين لأن تسوء الأعراض لديهم مع المعالجة بمقلدات β_2 مميده التأثير، ولأن التمييط المورثي المعتمد على الجمهرة لتحديد النمط الشكلي لمستقبل بيتا أمر ليس بالسهل في هذا الوقت، فإن على الأطباء الذين يصفون أي مقلد β_2 مميده التأثير أن ينهوا المرضى لمراقبة أي تدهور في الأعراض. إذا اشتكى المريض من تدهور الأعراض فإن المعالجة بمقلدات β_2 مميده التأثير يجب أن توقف، مع زيادة جرعة الستيرويدات القشرية بما يناسب الحالة السريرية. هناك أبحاث أخرى قيد الإجراء تتناول آلية الأنماط الشكلية المتعددة وكيفية توجيه المعالجة لكل منها لتحسين السيطرة على الربو.

D. المقلدات الأدرينية Adrenergic Agonists

إن المقلدات الأدرينية ذات فعالية β_2 هي الأدوية المختارة لمعالجة الربو الخفيف - أي، عند من لديهم أعراض متقطعة (الشكل 3-27). إن مقلدات β_2 مباشرة الفعل هي موسعات قصبية ذات قوة ترخي العضلات المساء في الطرق الهوائية.

1. التفريغ السريع: معظم الأدوية المقلدة لـ β_2 المفيدة سريرية لها فعل ذو بدء سريع (5 إلى 30 دقيقة) وترجح الأعراض لمدة 6-4 ساعات. تستعمل هذه الأدوية للمعالجة العرضية للتشنج القصبي حيث تخفف التقبض القصبي الحاد بسرعة. (لاحظ أن الإيبينيفرين هو الدواء المختار لمعالجة التأق الحاد.) لا تمتلك مقلدات β_2 تأثيرات مضادة للالتهاب ويجب مطلقاً عدم استعمالها لوحدها عند مرضى الربو المزمن. قد تكون المعالجة الوحيدة بمقلدات β_2 قصيرة التأثير ملائمة فقط لمرضى الربو الخفيف المتقطع، كالربو المحرض بالجهد (التمرين). إن مقلدات β_2 الانتقائية مباشرة الفعل مثل Terbutaline و Pirbuterol و Albuterol لها ميزة إحداث التوسع القصبي الأقصى مع قلة من التأثيرات غير المرغوب بها لتثبيته α أو β_1 . (راجع صفحة 69: أفعال المقلدات الأدرينية التوعية للمستقبلات). إن مقلدات β_2 ليست كاتيكولامينات، وبالتالي فهي لا تتعمل بالكاتيكول - O - مثل ترانسفيراز (COMT). تكون التأثيرات الضائرة كتسرع القلب وفرط سكر الدم ونقص بوتاسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم أصغر عندما تستعمل هذه الأدوية إنشاقاً بدلاً من الطرق الجهازية. وعلى الرغم من حدوث التحمل في تأثير مقلدات β_2 على الأنسجة غير الهوائية ولكنه غير شائع في الجرعات العادية، جميع مرضى

الربو يجب أن توصف لهم منشقات inhalers للتفريج السريع ويجب أن يتم تقييم المنشقة المناسبة بشكل دوري.

2. **السيطرة طويلة الأمد:** Formoterol و Salmeterol xinafoate هي موسعات قصبية مقلدة لـ $\beta 2$ مديدة التأثير، وهي مشابهة كيميائياً لـ Albuterol ولكن تختلف عنه بامتلاكها سلسلة جانبية محبة للدسم تزيد من ألفتها نحو مستقبلات $\beta 2$. يمتلك كل من Formoterol و Salmeterol فعلاً مديداً حيث يسبب توسعاً قصبياً يدوم 12 ساعة. يمتلك كل من Formoterol و Salmeterol بدء فعل بطيء ويجب عدم استعمالهما للتفريج السريع في نوب الربو العادة، وإنما يجب وصفهما فقط للاستعمال الروتين. وبينما تبقى الستيرويدات القشرية المستنشقة الأديوية المختارة في المعالجة طويلة الأمد للربو، فإن مقلدات $\beta 2$ مديدة التأثير تعتبر مفيدة كعلاج مساعد للحفاظ على السيطرة على المرض. إن مقلدات $\beta 2$ مديدة التأثير تشبه من حيث التأثيرات الضائرة مقلدات $\beta 2$ التي تعطي للتفريج السريع. إن استعمال تقنية إنشاقية ملائمة مع مقلدات $\beta 2$ مديدة التأثير أمر مهم جداً في نجاح المعالجة، وقد يختلف من مريض لآخر (منشقة مضبوطة الجرعة مقابل منشقة المسحوق الجافة)، ويجب تقييمها بشكل دوري.

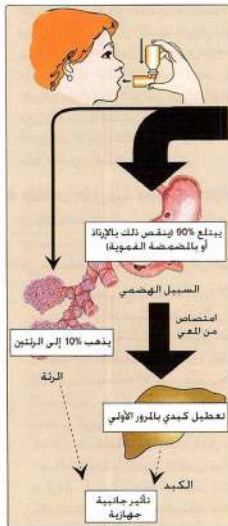
E. الستيرويدات القشرية

الستيرويدات القشرية الإنشاقية هي الأدوية المختارة عند المصابين بأي درجة من الربو المستمر (المعتدل أو المتوسط أو الشديد، راجع الشكل 27-3). قد يتطلب الربو المستمر الشديد إضافة الستيرويدات القشرية السكرية الفموية ولزمن قصير. ليس هناك أدوية فعالة للسيطرة المديدة على الربو عند الأطفال والبالغين مثل الستيرويدات القشرية الإنشاقية، والتي إن أعطيت بشكل ملائم فقد تنقص أو تلغي الحاجة للستيرويدات القشرية السكرية الفموية عند مرضى الربو الشديد. يجب أن تؤخذ الستيرويدات القشرية السكرية بشكل مستمر حتى تكون فعالة في السيطرة على الالتهاب (راجع صفحة 313؛ ملخص لألية فعل الستيرويدات القشرية). توصي الإرشادات الحديثة باختيار المعالجة بالستيرويدات القشرية الإنشاقية عند مريض الربو المشخص حديثاً وجرعة مكافئة لتصنيف الربو عند لديه (العلاج الإعدادي لمعهد القلب والرئة والدم الوطني). عندما تمر 3-8 أشهر متتالية مع سيطرة جيدة على الربو فيمكن التفكير بتخفيض جرعة الستيرويدات القشرية الإنشاقية (العلاج الإعدادي لمعهد القلب والرئة والدم الوطني) حسب ما هو مستطب سريريًا.

1. **الأفعال الرئوية:** لا تمتلك الستيرويدات القشرية الإنشاقية تأثيراً مباشراً على العضلات المساء للطرق الهوائية، وإنما تستهدف بشكل مباشر الالتهاب المستوطن في الطرق الهوائية من خلال إنقاص الشلال الالتهابي (الأيوزينات والبالعات والخلايا التائية المقفأة)، وإنقاص الوذمة المخاطية ونفوذية الشعيرات وتثبيت تحرور اللوكوتريينات. بعد عدة أشهر من الاستعمال المنتظم للستيرويدات القشرية الإنشاقية فإنها تنقص فرط استجابة العضلات المساء للطرق الهوائية تجاه العديد من المنبهات المقبضة للقصبات كالمؤرجات والمخثرات والهواء البارد والجهد.

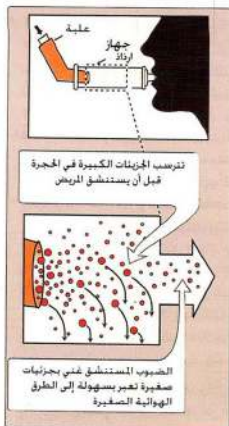
2 طرق الإعطاء

a. **الإنشاق:** أدى تطوير الستيرويدات الامتنشاقية بشكل ملحوظ إلى تقليل الحاجة للستيرويدات الجهازية في السيطرة على الربو. إن استعمال التقنية الإنشاقية الملائمة ضروري من أجل نجاح المعالجة. إن المنشقات ذات الجرعة المضبوطة مجهزة بحيث تدفع الدواء من الوعاء، ويجب أن يتعلم المريض أن



الشكل 27.4

الحركات الدوائية للستيرويدات القشرية السكرية الإنشاقية.



الشكل 5.27

تأثير جهاز الإرذاذ على وصول الضباب المستنشق.

يستنشق بيضاء ويعمق عند تفعيل هذه المنشقات وذلك لتجنب اصطدام الدواء بالمخاطية الحنجرية بدلاً من العضلات الملساء القصية. إن الاستعمال الخاطئ لمنشقة مضبوطة الجرعة يمكن أن يؤدي إلى ترسب جزء كبير (80-90%) من الستيرويدات المنشقة في الفم والبلعوم أو ربما يتم ابتلاعها (الشكل 4-2). أما الـ 10-20% المتبقية وغير المتبلعة فتترسب في الطريق الهوائي. إذا استنشقت الستيرويدات بشكل غير ملائم فإنها تمتص جهازياً وتحدث المزيد من التأثيرات الضائرة. إن الستيرويدات الإنشافية المعطاة بواسطة المنشقة ذات المسحوق الجاف تتطلب تقنية إنشافية مختلفة. يجب إرشاد المريض للاستنشاق بسرعة وعمق لتحسين وصول الدواء إلى الرئتين. حتى عندما تغطي الستيرويدات القشرية بشكل ملائم فإن ترسبها على المخاطية الفموية والحنجرية يمكن أن يسبب تأثيرات ضائرة كداء المبيضات البيض وخشونة الصوت. ينصح المريض بشطف هذه الأنسجة من خلال التمشط واليقاق لتجنب تلك التأثيرات الضائرة. **b. الفموي/الجهازية**: قد يحتاج المرضى المصابين بسورات شديدة من الربو (الحالة الربوية) لإعطاء الميتيل بريدنيزولون وريديا أو البريدنيزون فمويًا، وتنقص الجرعة الدوائية تدريجياً حالماً يتحسن المريض، ويوقف الدواء خلال أسبوع إلى أسبوعين. في معظم الحالات لا يحدث تثبيط للمحور الوطائي النخامي خلال المعالجة القصيرة بالبريدنيزون الفموي التي توصف بشكل نموذجي في سورات الربو؛ ولذلك لا داعٍ لإنقاص الجرعة.

c. جهاز الإرذاذ (المساح) Spacer: المساح هو حجرة كبيرة الحجم متصلة بمنشقة مضبوطة الجرعة، ويقوم بإنقاص ترسب الدواء في الفم الناتج عن المنشقة غير الملائمة (الشكل 5-2). تعمد الحجرة في إنقاص سرعة الضباب المحقون قبل دخوله للفم، مما يجعل جزيئات الدواء الكبيرة تترسب في الجهاز. أما الجزيئات الأصغر فتكون ذات سرعة أعلى وأقل ترسباً في الفم وأسهل وصولاً إلى نسج المجرى الهوائي المستهدف. تقلص أجهزة الإرذاذ من مشكلة تثبيط قشر الكظر من خلال تخفيض كمية الستيرويدات القشرية السكرية المترسبة في البلعوم الفموي. كما تحسن أجهزة الإرذاذ إيصال الستيرويدات القشرية السكرية المنشقة، وينصح به تقريباً لجميع المرضى، وخاصة للأطفال تحت عمر 5 سنوات والمسنين الذين قد يجدون صعوبة في التنسيق بين الاستنشاق وبدء الإرذاذ. يجب أن يتم نصيح المرضى بالمضغطة المنتظمة بعد كل استنشاق لإنقاص خطر حدوث النمو الجرثومي أو الفطري الذي قد يحرض هجمة ربوية.

3. التأثيرات الضائرة: تمتلك الستيرويدات القشرية السكرية الفموية أو المعطاة حقناً تأثيرات جانبية خطيرة متنوعة (ص 317). بينما تمتلك الستيرويدات القشرية السكرية الإنشافية، وخاصة إذا استعملت مع المساح، تأثيرات جهازية أقل. بينت الدراسات أن تأثير الستيرويدات القشرية السكرية الإنشافية على انتمو الطولي للعظم عند الأطفال مهمل، أما تراجع النمو الطولي للعظم الناتج عن نقص الدم المؤكسج نتيجة للربو غير المسعطر عليه فيمكن أن يحدث في حالات أكثر شدة.

III. الأدوية البديلة المستعملة في الربو

تفيد هذه الأدوية في معالجة الربو الأروحي المعتدل إلى الشديد عند المرضى الذين من العسير ضبطهم بالمعالجة الاعتيادية، أو عند الذين يعانون من تأثيرات ضائرة بسبب المعالجة بالستيرويدات القشرية بجرعة عالية أو لفترة طويلة. يجب أن تستعمل هذه الأدوية بمشاركة مع الستيرويدات القشرية الإنشافية وليس كعلاج إفرادي.

A. الأدوية المضادة للوكوتروينات

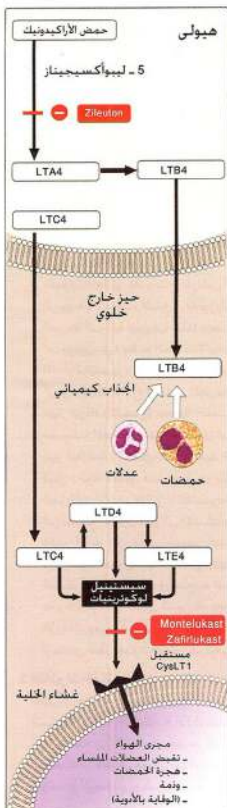
اللوكوتريينات LTB4 و لوكوتريينات السيستينيل LTC4 و LTD4 و LTE4 هي نواتج لسبيل 5 - ليبوأوكسيجيناز لاستقلاب حمض الأراكيدونيك كما أنها جزء من الشلال الالتهابي. يتواجد أنزيم 5 - ليبوأوكسيجيناز في الخلايا من أصل تقوي مثل الخلايا البدينة والأسستات والإيوزينات والعدلات. إن LTB4 هو عامل جذب كيميائي فعال للعدلات والأيوزينات، أما لوكوتريينات السيستينيل فتقبض العضلات الملس القصبية وتزيد النفوذية البطانية وتعزز إفراز المخاط. إن الزيليتون Zileuton مضبب انتقائي ونوعي لأنزيم 5 - ليبوأوكسيجيناز فيمنع تشكل LTB4 و لوكوتريينات السيستينيل. أما زافيرلوكاست Zafirlukast ومونتيلوكاست Montelukast فهما مثبطان انتقائيان وعكوسان لمستقبل لوكوتروينات السيستينيل-1، وبذلك تحصر تأثيرات لوكوتريينات السيستينيل (الشكل 6-27). Montelukast هو الأهم في السوق وله فائدتان رئيسيتان: وجود توصيات بإعطائه عند الأطفال في عمر السنة وما فوق، وتوافره على شكل مضغوطات قابلة للضغ وعلى شكل حبيبي. كل من الأدوية الثلاثة مسموح باستخدامها في الوقاية من الربو، ولكنها غير فعالة في الحالات التي تتطلب توسيعاً قسبياً فورياً، وتشمل منافعها العلاجية أيضاً أنها تنقص بشكل معتدل جرعات مقدرات β_2 والستيرويدات القشرية، وتحسن وظيفة الرئة.

1. الحرائك الدوائية: تعطي هذه الأدوية الثلاثة فموياً، رغم أن الطعام ينقص امتصاص Zafirlukast يرتبط أكثر من 90% من الدواء ببروتين البلازما، ويستقلب على نحو كبير. يطرح Zileuton ومستقبلاته في البول بينما الزفيرلوكاست والمونتيلوكاست ومستقبلاتها تخضع للإطراح الصفراوي.

2. التأثيرات الضائرة: يترافق استعمال هذه العوامل الثلاث بارتفاع الإنزيمات الكبدية في المصل مما يتطلب مراقبة دورية وإيقاف العلاج عند ارتفاعها الأكثر من 3-5 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي. وقد يحدث التهاب الأوعية بالإيوزينات (متلازمة Churg-Strauss) باستعمال هذه الأدوية وخصوصاً عندما تنقص جرعة الستيرويدات القشرية السكرية المرافقة، ولكن هذا نادر. تشمل التأثيرات الأخرى الصداع وعسرة البلع. إن كلا من Zafirlukast و Zileuton مثبب للساييتوكروم P450، ويثبط المستويات المصلية للوارفارين. يلخص الشكل 6-27 الأدوية التي تعدل فعل اللوكوتروينات.

B. كرومولين ونيدوكروميل Cromolyn and Nedocromil

كل من هذين الدواءين هو مضاد التهاب وقائي فعال، ولكنهما غير مفيدين في تدبير النوبة الربوية العادة لأنهما ليسا موسعين مباشرين للقصبات، ويمكنهما حصر ابتداء التفاعلات الربوية الأئية والمتأخرة. يعطي الكرومولين في الربو إما إنشاقاً أو كمشقوق دقيق جداً أو كحلول ضئوب، ويسبب ضعف امتصاصه فإن تأثيراته الضائرة قليلة. إن المعالجة التمهيدية (الوقائية) بالكرومولين تمنع التقبض التهاب المحرض بالمؤرجات أو التحريض. يفيد الكرومولين أيضاً في إنقاص أعراض التهاب الأنف الأرجي. يحتاج ظهور التأثير الفعال للدواء 4-6 أسابيع تجريبية. وباعتبار أن إعطائه مأمون فإنه يوصى غالباً بتجربة أولية من المعالجة بالكرومولين، خصوصاً عند الأطفال والنساء الحوامل. إن التفاعلات السمية خفيفة وتتضمن طعاماً مرأ وتخريشاً للبعوم والنجرة. ونظراً لقصر مدة تأثير هذين الدواءين فإن ذلك يتطلب تعدد الجرعات اليومية، ولكن هذا يؤثر على الالتزام بالجرعة وبالتالي



الشكل 6.27

مواضع تأثير الأدوية المعدلة للوكوتروين.

1. CYSLT1 = سيمستينيل لوكوتروين.

LT = لوكوتروين.

يؤثر على الفعالية العلاجية. إن أياً من الكرومولين والنيدوكروميل يجب أن لا يحل محل الستيرويدات القشرية الإنشاقية أو مقدرات β_2 ذات التفريغ السريع كدعامة أساسية للعلاج.

C. المعاكسات الكولينية

إن العوامل المضادة للكولين أقل فعالية عموماً من مقدرات β_2 الأدرينية. إنها تحصر التقبض المبهمي للعضلات المساء للطرق الهوائية وتحصر إفراز المخاط. يفيد الإيبيراتروبيوم الإنشاقى، وهو مشتق أتروبيتي رباعي، عند المصابين غير القادرين على تحمل المقدرات الأدرينية. الإيبيراتروبيوم ذو بدء فعل بطيء بطيء، وتقريباً هو خال من التأثيرات الجانبية. هذه الأدوية غير فعالة عند مرضى الربو إلا عند وجود داء رئوي مسد مزمن.

D. الثيوفيلين Theophylline

هو موسع قصبي يفرج انسداد الجريان الهوائي في الربو المزمن وينقص أعراضه. امتصاصه جيد عبر السبيل الهضمي، وله العديد من مستحضرات التحرير المديد. كان الثيوفيلين يعد سابقاً المعالجة الرئيسية للربو، ولكن استبدلت به مقدرات β_2 والستيرويدات القشرية بشكل كبير وذلك بسبب نافعته العلاجية الضيقة، وتأثيراته الجانبية الواسعة، وتداخلاته الدوائية. قد تسبب الجرعة المفرطة منه النوب الاختلاجية أو اضطرابات نظم قلبية معيبة. يستقلب الثيوفيلين في الكبد وهو ركيزة لـ 1A2 CYP و 3A4 ويتداخل بشكل ضائر مع العديد من الأدوية.

E. Omalizumab

هو ضد وحيد النسيلة مشتق بتقنية DNA المؤشب، يرتبط انتقائياً بالغلوبيولين المناعي IgE فينقص ارتباط IgE مع مستقبله عالي الألفة الموجود على سطح الخلايا البدينة والأسنة. إن إنقاص سطح ارتباط IgE يحد من إطلاق وسائط الاستجابة الأرجية. قد يفيد الأوماليزوماب بشكل خاص في معالجة المصابين بالربو الأرجي المعتدل إلى الشديد عند المرضى الذين يصعب السيطرة على حالتهم بالمعالجة التقليدية. ولكنه لا يستعمل في الوقت الحاضر لا يستخدم كخط علاجي أول بسبب الكلفة العالية للدواء (8600 لكل عبوة 150 غ تقريباً)، ومتطلبات إعطاء الجرعات، والمعطيات المتوفرة من التجارب السريرية.

IV. الأدوية المستعملة في معالجة الداء الرئوي المسد المزمن

الداء الرئوي المسد المزمن (COPD) هو انسداد مزمن وغير عكوس في الجريان الهوائي. يعد التدخين عامل الاختطار الرئيسي ويرتبط بشكل مباشر بالتدهور المترقي لوظيفة الرئة المتمثلة بحجم الزفير القسري (FEV). يجب نصح المريض بإيقاف التدخين و/أو الاستمرار في تجنبه بغض النظر عن مرحلة/شدة المرض وعمر المريض. إن استنشاق الموسعات القصبية كالعوامل المضادة للكولين (إبراتروبيوم وتيوتروبيوم) والمقدرات الأدرينية β_2 هي المعالجة الأساسية في COPD (الشكل 7-27). تزيد هذه الأدوية الجريان الهوائي، وتلطف الأعراض وتقلص سورات المرض. قد تفيد مشاركة دواء مضاد للكولين مع مقدر β_2 عند المرضى الذين لا تحدث لديهم استجابة كافية لموسع قصبي واحد.

المرحلة	الميزات	الضغط المبيد
I - COPD خفيف	FEV1 > 80%	موسع قصبي قصير التأثير عند الحاجة
II - COPD معتدل	FEV1 = 50-80%	معالجة مننظمة بواحد أو أكثر من الموسعات القصبية الستيرويدات القشرية السكرية استنشاقاً
III - COPD وحيث	FEV1 < 30%	معالجة مننظمة بواحد أو أكثر من الموسعات القصبية الستيرويدات القشرية السكرية استنشاقاً المضادات الحيوية من أجل السوربات الحادة من COPD المصحوبة بزيادة القررات وتفجئها معالجة مبدية بالأكسجين

الشكل 7.27

معالجة الداء الرئوي المُسد للزمن المستقر (COPD). FEV1 - الحجم الزفير الفسري في الثانية الواحدة

مثلاً، يعطي Ipratropium و Albuterol توسعاً قصبياً أكبر مما يعطيه كل منهما على حدة. تتميز الأدوية مديدة الفعل مثل Salmeterol و Tiotropium بأنها تتطلب جرعات أقل. أما أما استعمال الستيرويدات القشرية الاستنشاقية فيجب أن يتحصر عند الذين لديهم FEV1 في الثانية الأولى أقل من 50% من المتوقع وثلاث سوربات أو أكثر خلال السنوات الثلاث الأخيرة (المرحلة III أو IV). وحيث أن إضافة الستيرويدات قد تحسن الأعراض، إلا أن التدهور المتري في FEV1 لا يتأثر. إن إضافة مقلد بيتا 2 مديد التأثير مثل Salmeterol يحسن من وظيفة الرئة بالمقارنة مع مقلد بيتا 2 قصير التأثير أو الستيرويدات لوحدها.

V. الأدوية المستعملة في معالجة التهاب الأنف الأرجي

التهاب الأنف هو التهاب الأغشية المخاطية للأنف، ويتميز بعطاس وحكة في الأنف أو العين وسيلان أنفي مائي واحتقان أنفي. قد تُحرض الهجمة باستنشاق مستأرج (كالغبار، وغبار الطلع، وروث الحيوانات). تتداخل المواد الغريبة مع الخلايا البدينة المغطاة بـ IgE المتوحد استجابة لتعرض مسبق للمستأرج (الشكل 8-27). تطلق الخلايا البدينة وسائط مثل الهيستامين واللوكوترينات وعوامل جذب كيميائية من شأنها أن تحرض التضنج القصبي وتسمك المخاطية الناتج عن الوذمة والارتشاح الخلوي. إن مشاركة مضادات الهيستامين الفموية مع مضادات الاحتقان هي الخط العلاجي الأولي لالتهاب الأنف الأرجي. إن التأثيرات الجهازية المرافقة لهذه المستحضرات الفموية (تركين، أرق، ونادراً اضطرابات نظم القلب) عززت الاهتمام بإعطاء الأدوية موضعياً داخل الأنف.

A. مضادات الهيستامين (محصرات مستقبل H₁)

إن مضادات الهيستامين هي الأدوية الأكثر استعمالاً في معالجة العطاس وسيلان الأنف المائي المرافق لالتهاب الأنف الأرجي. تفيد حاصرات مستقبلات الهيستامين H₁ مثل Diphenhydramine و Chlorpheniramine و Loratadine و Fexofenadine في معالجة أعراض التهاب الأنف الأرجي الناتج عن إطلاق الهيستامين. إن مشاركة مضادات الهيستامين مع مضادات الاحتقان (راجع أدناه) تعد فعالة عندما يكون الاحتقان بارزاً. تختلف مضادات الهيستامين في قدرتها على إحداث التريكين وفي مدة فعلها. بشكل عام، التأثيرات الجانبية للجيل الأول من مضادات الهيستامين (جفاف العينين والضم، صعوبة التبول والتبرز) هي تأثيرات عابرة وقد تزول خلال 7-10 أيام. الإمساك المرافق للاستعمال المزمن للجيل الأول من مضادات الهيستامين غير

عابر وقد يحتاج معالجة بمليينات البراز، وخاصة عند المرضى المعرضين لذلك.

B. مقلدات α الأدرينية

إن مقلدات ألفا الأدرينية قصيرة التأثير (مضادات الاحتقان الأنفي) كالفتيل إيفرين تقبض الشريانات المتوسعة في المخاطية الأنفية وتقص مقاومة الطرق الهوائية. تتوافر أيضاً مضادات هيستامين أطول تأثيراً مثل Oxymetazoline. عندما تعلى هذه الأدوية بشكل ضبوب Aerosol قلها بدء فعل سريع وتأثيرات جهازية قليلة. يؤدي الإعطاء الفموي إلى مدة فعل أطول ولكنه يزيد التأثيرات الجهازية. غالباً ما تشترك هذه الأدوية مع مضادات الهيستامين. يجب عدم استعمال مقلدات ألفا الأدرينية لأكثر من عدة أيام بسبب خطر حدوث التهاب الأنف الاحتقائي الارتدادي (التهاب الأنف الدوائي)، ولذلك فليس لهذه الأدوية مكان في المعالجة الممددة لالتهاب الأنف الأروحي.

C. الستيرويدات القشرية

إن الستيرويدات القشرية مثل beclomethasone و budesonide و fluticasone و flunisolide و triamcinolone فعالة عند إعطائها بالإرذاذ الأنفي. (لاحظ أن الامتصاص الجهازى أصغري، وأن التأثيرات الجانبية للستيرويدات القشرية المعطاة داخل الأنف هي تأثيرات موضعية وتتضمن تخريشاً أنفياً، نزفاً أنفياً، تقرح الحنجرة، ونداراً داء مبيضات.) لتجنب الامتصاص الجهازى يجب أن يتم التأكد للمريض على أهمية الترسيب الموضعي للدواء (أخبر المرضى أن لا يستنشقوا بعمق أثناء تناول هذه الأدوية، لأن النسيج المستهدف هو في الأنف وليس في الرئة أو الحنجرة). قد تكون الستيرويدات الموضعية أكثر فعالية من مضادات الهيستامين الجهازية في تفريج الأعراض الأنفية في كل من التهاب الأنف الأروحي و التهاب الأنف اللاأروحي. إن تأثيرات الاستعمال الطويل غير معروفة، ولكن هذه الأدوية تعتبر آمنة عموماً. ينصح بالتقييم الدوري للمريض. قد لا تعطي معالجة التهاب الأنف المزمن تحسناً قبل مضي 2-4 أسبوع من بدء المعالجة.

D. كرومولين Cromolyn

قد يكون إعطاء الكرومولين داخل الأنف مفيداً، وخصوصاً عندما يعطى على الأقل قبل 2-4 أسبوع من التعرض للمستأرج. ويسبب قصر مدة تأثير الكرومولين فإن يتطلب عدة جرعات يومية مما يؤثر بشكل سيئ على الالتزام وبالتالي على الفعالية العلاجية.

VI. الأدوية المستعملة في معالجة السعال

Codeine هو العلاج المعياري الذهبي لتثبيط السعال بسبب توافره واستعماله لسنين طويلة. ينقص Codeine حساسية مراكز السعال في الجملة العصبية المركزية نحو المنبهات المحيطة وتقص الإفرازات المخاطية. تحدث هذه الأفعال بجرعات أقل من تلك المطلوبة للتسكين وبالرغم من ذلك فإنها تعطي تأثيرات جانبية شائعة مثل الإمساك والانتزاع والتعب إضافة إلى إمكانية إحداث الإدمان. (انظر ص 196 لمطالعة نقاش أكثر تفصيلاً حول الأفيونات.) ديكستروميثورفان Dextromethorphan هو مشتق صناعي للمورفين، يكتسب استجابة مركز السعال، وليس له تأثيرات مسكنة، وله تأثيرات جانبية قليلة، ولكنه قد يسبب الانتزاع بالجرعات العالية. مما قد يشرح كونه دواء محدثاً للإدمان. إن ديكستروميثورفان أفضل الكوديين من حيث التأثيرات الجانبية وقد تبين أنه مكافئ من حيث الفعالية في تثبيط السعال.

1 تحسس الحلية البيئية

بسبب التعرض الأول للمستخد لإنتاج أفضاد IgE التي تلتصق على سطح الحلية البيئية والأسمات الدموية (لاحظ بتنط هذا الالتصاق بالـ Omalizumab)



تعرض للمستخد



نزع حبيب الحلية البيئية



2 نزع حبيب الحلية البيئية

ينتج عن التعرض للمستخد ارتباط مع الحزبات IgE على سطح الحلية. تنبه الحلية البيئية التحسنة فتطلق حبيبات تحتوي على الهيستامين اللوكوترين البروستاغلاندينات ووسائط كيميائية فعالة أخرى.

الشكل 8-27

تفاعلات فرط التحسس التي تنواسطها حزبات IgE يمكن أن تسبب التهاب الأنف.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب « G ». إن استنشاق عققد β_2 سريعة الفعل مثل Albuterol يسبب عادة توسعاً قصيباً فورياً. تتطلب المونة الربوية الحادة غالباً الستيرويدات القشرية وريدياً. وغالباً ميليل تريمينولون. أما استنشاق البيكلوميثازون فلن يعطي ستيرويداً كافياً ليعاكس بشكل كامل التهاب الجرى الهوائي البروبرانولول هو محصر بيتا ويقاوم تضييق القصبات عند المريضة. يمكن استعمال الكرومولين وغالباً لإفهام الاستجابة الانتهابية ولكنه غير فعال في تفرج الأعراض الحادة.

227. فتاة عمرها 12 عاماً ذات قصة ربو في الطفولة، تعاني من سعال وازلة تنفسية ووزيز بعد زيارتها لاسطنبول خيول، أصبحت الأعراض شديدة فأحضرها والداها إلى غرفة الإسعاف، أظهر الفحص الفيزيائي تفرقاً، وازلة تنفسية، وتمرعاً في القلب، وكان معدل تنفسها 42 مرة في الدقيقة، ومعدل النبض 110 ضربة/دقيقة، وضغط الدم 65/132 ملم زئبقي. أي من الأدوية التالية هو الأكثر ملاءمة لمعاكسة التضييق القصبي لديها بشكل سريع؟

- A. استنشاق Cromolyn.
B. استنشاق Beclomethasone.
C. استنشاق Albuterol.
D. الإعطاء الوريدي للـ Propranolol.

الجواب « C ». إن إعطاء الستيرويدات القشرية مباشرة إلى الرئة بنفس نواتج نوب الربو الشديدة بشكل كبير ويرافق هذه الميزة اختطاراً لسفري حدوث التآيسرات الضالفة المهارة الشديدة للمعالجة بالستيرويدات القشرية. الألوثيرول يستعمل فقط لمعالجة النوب الربوية الحادة العوامل الأخرى قد تفضي شدة الهجمات ولكن ليس بنفس درجة الفلوتونيكارون أو الستيرويدات القشرية الأخرى.

227. فتاة عمرها تسع سنوات مصابة بالربو الذي تسبب بدخولها للمستشفى ثلاث مرات في السنة الماضية، تتناول الآن معالجة أنقصت تواتر هذه النوب الشديدة بشكل كبير. أي من العلاجات التالية هو الأكثر احتمالاً لأن يكون الدواء المستعمل؟

- A. Albuterol على شكل ضبوب.
B. Cromolyn على شكل استنشاق.
C. Fluticasone على شكل ضبوب.
D. Theophylline قموياً.
E. Zafirlukast قموياً.

الجواب « B ». جميع مرضى الـ COPD العرضيين يجب أن نوصف لهم موسعات قصبية قصيرة التأثير تستعمل عند الحاجة، وإذا لم تتم السيطرة على الأعراض بشكل كاف يمكن إعطاء موسع قصبي طويل التأثير كالمسالمتينول بشكل منظم. تعطي الستيرويدات القشرية لمعالجة السورات عند مرضى COPD يستعمل نيوتروبوم + سالمتيرول في الحالات المعتدلة إلى الشديدة. نيوفيلين هو موسع قصبي يعطي فعولاً يليه عند بعض مرضى COPD الستيغرين ولكن بسبب سميتها فلا يجب استخدامه كعلاج أولي.

227. ضابط شرطة متقاعد عمره 68 سنة، كان يدخن نصف علبة من السجائر يومياً لمدة 40 سنة، وشخص له داء رئوي مسد مزمن، لديه صعوبة في الزفير، ولكن الأعراض خفيفة ومتقطعة. أي من الأدوية التالية هو المعالجة الأولية الأكثر ملاءمة؟

- A. ستيرويدات قشرية جهازية.
B. Albuterol.
C. Salmeterol.
D. Tiotropium + Salmeterol.
E. Theophylline.

أ. نظرة عامة

يعرض هذا الفصل الأدوية المستعملة معالجة ثلاث حالات طبية شائعة في السبيل الهضمي: القرحة الهضمية والقرحة المعدي المريئي (GERD)، والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية، والإسهال والإمساك. العديد من الأدوية التي عرضت في فصول أخرى يوجد لها تطبيق في معالجة الاضطرابات الهضمية. فمثلاً، Diphenoxylate وهو مشتق مورفيني ينقص الفعالية الحيوية للأمعاء ويفيد في معالجة الإسهال الخفيف. والديكساميثازون، الستيرويد القشري، ممتاز كمضاد للإقياء. أما الأدوية الأخرى (مثل معاكسات مستقبلات H2 ومثبطات مضخة البروتون (PPIs)) لعلاج القرحة الهضمية؛ وتستعمل مثبطات مستقبلات السيروتونين الانتقائية مثل أونداسترون أو غرانيسيترون اللذان يمنعان الإقياء) فتستعمل بشكل حصري تقريباً لمعالجة الاضطرابات الهضمية.

أ. الأدوية المستعملة في الداء القرحي الهضمي

على الرغم من أن امراضيات الداء القرحي الهضمي ليست مفهومة بشكل تام، إلا أنه أمكن تمييز عدة عوامل مسببة رئيسية؛ استعمال مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، الخمج بالمثويات البوابية HP سلبية الغرام، زيادة إفراز حمض كلور الماء، وعدم كفاية دفاع المخاطية ضد الحمض المعدي. تتضمن الأساليب العلاجية: (1) استئصال الخمج بالمثوية البوابية (2) إنقاص إفراز الحمض المعدي مع استعمال معاكسات مستقبل H₂ أو PPIs، و/أو (3) إعطاء أدوية تقي مخاطية المعدة من الناذي، مثل ميزوبروستول وسوكرالفات. (ملاحظة: إذا كان المريض غير قادر على تحمل العلاجات السابقة، فيمكن تعديل الحمض المعدي بمضادات حموضة غير قابلة للامتصاص.) يلخص الشكل 1-28 الأدوية الفعالة في معالجة الداء القرحي الهضمي.

أ. العوامل المضادة للمكروبات

تتطلب المعالجة المثالية للمرضى المصابين بالداء القرحي الهضمي (الععجي والمعدي) الذين لديهم خمج بالمثوية البوابية إعطاء صادات حيوية. ولتأكيد وجود الخمج بالمثوية البوابية تؤخذ خزعة للمخاطية المعوية عبر التنظير الهضمي، أو تجرى اختبارات مصلية أو اختبار البولية في التنفس. يبدي الشكل 2-28 عينة من خزعة تظهر فيها المثوية البوابية مرافقة للمخاطية المعوية. يؤدي استئصال المثوية البوابية إلى شفاء سريع للقرحات الهضمية الفعالة مع انخفاض معدلات التكرار (أقل من 15% مقارنة مع 60-100% سنوياً عند المرضى المصابين بالقرحات البديلة التي تعالج بالمعالجة المضادة للإفراز التقليدي). الاستئصال الناجح للمثوية البوابية

الأدوية المستعملة لعلاج القرحة الهضمية

العوامل المضادة للمكروبات

- Amoxicillin
- Bismuth compounds
- Clarithromycin
- Metronidazole
- Tetracycline

محرصات مستقبل H₂ الهيستامينية

- Cimetidine
- Famotidine
- Nizatidine
- Ranitidine

مثبطات مضخة البروتون

- Esomeprazole
- Lansoprazole
- Omeprazole
- Pantoprazole
- Rabeprazole

البروستاغلانينات

- Misoprostol

الشكل 1.28

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة القرحة الهضمية.

(تابع الشكل في الصفحة التالية)

الأدوية المستعملة في معالجة
الداء القرصي الهضمي

العوامل المضادة للموسكارين

Dicyclimine

مضادات الحموضة

Aluminum hydroxide

Calcium carbonate

Magnesium hydroxide

Sodium bicarbonate

العوامل الحامية للحضنة للمخاطبة

Bismuth subsalicylate

Sucralfate

الشكل 1.28 (تتمة)

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة الداء

القرصي الهضمي

(80-90%) يمكن بواسطة عدد من المشاركات الدوائية. حالياً تطبق معالجة دوائية لمدة أسبوعين، ويمكن أن تكون معالجة ثلاثية تتألف من PPI + ميترونيدازول أو أموكسيسيلين + كلاريثروميسين، أو معالجة رباعية تتألف من bismuth subsalicylate + ميترونيدازول + تيتراسايكلين + PPI. تعطي هذه المعالجة استئصالاً بنسبة 90% أو أكثر. أملاح البهزموت لا تعدل الحمض المعدي وإنما تثبط الببسين وتزيد إفراز المخاط، فتساعد على تشكيل حاجز أمام انتشار الحمض في القرحة. إن المعالجة بمضاد حيوي مفرد هي أقل فعالية (نسب استئصال 20-40%) وتؤدي إلى مقاومة على الصادات الحيوية ولا ينصح بها على الإطلاق. كذلك لا ينصح بتبديل الصاد الحيوي (أي، مثلاً لا تبدل الأموكسيسيلين بالأميسيلين أو الإريثروميسين بالكلاريثروميسين أو الدوكسيسايكلين بالتتراسايكلين). (لاحظ أن GERD، أو حرقة الفؤاد، لا يترافق مع الملوية البوابية ولا يستجيب للمعالجة بالصادات.)

B. تنظيم إفراز الحمض المعدي

يتبته إفراز الحمض المعدي من قبل الخلايا الجدارية للمخاطبة المعدية بواسطة الأسيثيل كولين والهيستامين والفاسترين (الشكل 3-28). إن ارتباط الأسيثيل كولين أو الهيستامين أو الفاسترين بواسطة المستقبل يؤدي إلى تفعيل إنزيمات بروتين كيناز التي بدورها تنبه مضخة ATPase بروتونية فتفرز شوارد الهيدروجين بالتبادل مع شوارد البيوتاسيوم إلى داخل لعة المعدة. تقوم قناة الكلور بالربط بين خروج الكلور وتحرر شوارد الهيدروجين. وبالمقابل يؤدي ارتباط البيروستاغلاندين E2 والروماتوستاتين بالمستقبل إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. (يسبب ارتباط الهيستامين تفعيل أدنيل سايكلراز، بينما يؤدي ارتباط البيروستاغلاندين E2 إلى تثبيط الإنزيم. يعمل الفاسترين والأسيثيل كولين من خلال تحريض زيادة مستويات الكالسسيوم داخل الخلية.)

C. معاكسات مستقبل H2

بالرغم من أن معاكسات مستقبلات الهيستامين H2 تحصر أفعال الهيستامين على كل مستقبلات H2 فإن استعمالها السريع الرئيسي هو في تثبيط إفراز الحمض المعدي، حيث تكون فعالة بشكل خاص ضد الإفراز الحمضي الليلي. تنقص هذه الأدوية التراكم داخل الخلية لـ cAMP وبالتالي تنقص إفراز الحمض المعدي، وذلك من خلال الحصار التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلات H2. الأدوية الأربعة المستعملة في الولايات المتحدة - nizatadine و ranitidine و famotidine و cimetidine - تثبط بقوة (أكثر من 90%) من الإفراز القاعدي للحمض المعدي وكذلك المحرض بالطعام. السيميتيدين هو معاكس مستقبل الهيستامين H2 النموذجي ولكن فائدته محدودة بسبب تأثيراته الضائرة وتداخلاته الدوائية.

1. الأفعال: إن معاكسات مستقبل الهيستامين H2، وهي ranitidine و famotidine و nizatadine، تعمل بشكل انتقائي على مستقبل H2 في المعدة والأوعية الدموية ومواقع أخرى، ولكن ليس لها تأثير على مستقبلات H1. إنها معاكسات تنافسية للهيستامين وهي عكوسة بشكل كامل. كما أنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالهيستامين أو الفاسترين. ولكنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالأسيثيل كولين أو البيتاينيكول بشكل جزئي فقط.

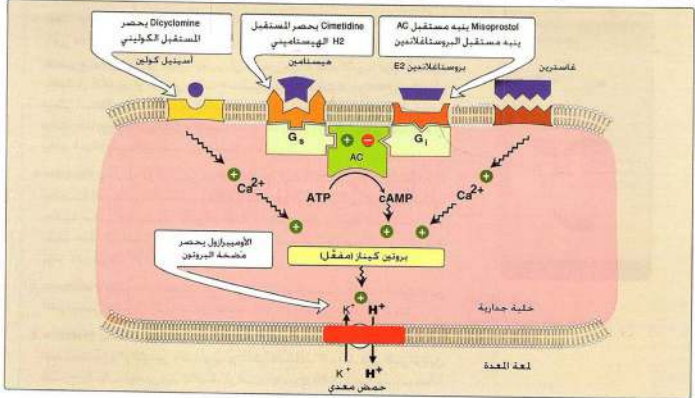
2. الاستعمالات العلاجية: تناقص استعمال هذه العوامل مع ظهور مثبطات مضخة البروتون PPIs.

3. القرحة الهضمية: جميع الأدوية الأربعة متعادلة الفاعلية في تعزيز شفاء



الشكل 2.28

الملوية البوابية والمخاطبة المعدية.



الشكل 3.28

تأثيرات الأستيل كولين والهستامين والبروستاغلاندين E2 والگاسترين على إفراز الحمض المعدى من الخلايا الجدارية. Gs و Gi هي بروتينات تتوسط التأثير للبه أو المثبط للمستقبل المقترن مع الأدينيليل الحلقي (AC).

القرحات المعدية والعفجية، ولكن التمسك شائع بعد إيقاف المعالجة بمعاكسات H2 (60-100% في السنة). إن المرضى المصابين بقرحات محرضة بـ NSAIDs يجب معالجتهم بـ PPIs لأنها تشفى وتمنع حدوث قرحات في المستقبل بشكل أفضل من معاكسات H2.

b. قرحات الكرب الحادة، تهديد هذه الأدوية في تدبير قرحات الكرب الحادة المرافقة للرضوح (الرضوح) الفيزيائية الكبرى عند المرضى عالى الخطورة في وحدات العناية المركزة. تعطى هذه الأدوية عادة بالحقن الوريدي.

c. الجزر المعدى المريئي (GERD)، أطلقت في الأسواق حديثاً معاكسات H2 بجرعات منخفضة بدون وصفة طبية (OTC)، حيث تبين أنها فعالة في الوقاية والمعالجة ضد حرقة الفؤاد (الجزر المعدى المريئي). إلا أن 50% من المرضى لا يجدون فائدة منها. والآن يفضل استعمال PPIs في معالجة هذا الاضطراب. قد لا تفرج معاكسات H2 الأعراض قبل 45 دقيقة لأن عملها هو إيقاف إفراز الحمض. أما مضادات الحموضة فهي أكثر فعالية في تعديل الإفراز الحمضي الموجود مسبقاً في المعدة، ولكن تأثيراتها مؤقتة. وأخيراً فإن التحمل لتأثير معاكسات H2 يمكن أن يحدث خلال أسبوعين من المعالجة.

3. الجرائك الدوائية

a. Cimetidine يعطى السيميتدين ومعاكسات H2 الأخرى فموياً، ويتوزع في أنحاء الجسم بشكل واسع (يُفرز في حليب الأم ويعبر المشيمة)، ويطرح بدرجة رئيسية في البول (الشكل 4-28). يمتلك السيميتدين بشكل طبيعي عميراً نصفياً مصلياً قصيراً يزداد في حال فشل الكلية. حوالي 30% من جرعة السيميتدين تتحلل



الشكل 4.28

إعطاء السيميتدين ومضيره

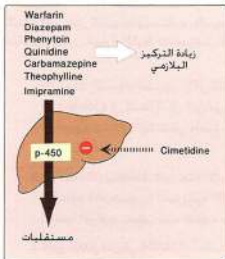
بطءه بواسطة جملة الأوكسجيناز الميكروومية الكبدية ذات الوظيفة المختلفة (ص 14) ، وتتداخل مع استقلاب العديد من الأدوية الأخرى؛ أما 70% الأخرى فتتطرح بدون تبدل في البول. يجب أن تتفحص جرعة هذه الأدوية عند المسابن بالفشل الكلوي أو الكبدي. يشبه السيميتدين السابتوكروم P450 ويمكنه أن يبطئ استقلاب عدة أدوية (مثل الوارفارين والديازيبام والفينيتوين والكوليدينين والكاربامازيبين والثيوفيلين والإيمبيرامين؛ الشكل) وبالتالي يقوي أفعالها مما يؤدي أحيانا إلى تأثيرات سريرية ضائرة خطيرة.

Ranitidine b: يمتلك الرانتيدين فعلاً أطولاً مع السيميتدين، وهو أكثر قوة منه بخمسة إلى عشرة أضعاف. وخلافاً للسيميتدين، فإن للرانتيدين تأثيرات جانبية صغرى ولا يسبب تأثيرات مضادة للأندروجين ومنبهة للبرولاكتين، ولا يشبه جملة الأوكسجيناز الميكروومية المختلطة الوظيفة في الكبد وبذلك فلا يؤثر على تراكيز الأدوية الأخرى.

Famotidine c: يشبه الرانتيدين في الفعل الفارماكولوجي، ولكنه أقوى من السيميتدين بعشرين إلى خمسين ضعفاً، ومن الرانتيدين بعشرين ضعفاً.

Nizatidine d: يشبه الرانتيدين في أفعاله الفارماكولوجية وفعالته. وخلافاً للسيميتدين والرانتيدين والفاموتيدن التي تستقلب كبدياً، فإن النيزاتيدين يطرح بشكل رئيسي من الكلية. توافره الحيوي 100% تقريباً بسبب ضائلة الاستقلاب بالمرور الأولي للنيزاتيدين. لا تتوافر منه مستحضرات للحقن الوريدي.

4. **التأثيرات الضائرة**: التأثيرات الضائرة للسيميتدين صغيرة عادة وتترافق بدرجة رئيسية مع الفعالية الفارماكولوجية للدواء—وهي إنفاص إنتاج الحمض المعدي. تحدث التأثيرات الجانبية عند قليل من المرضى فقط ولا تتطلب إيقاف الدواء عموماً. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً الصداع، الدوخة، الإسهال، الألم العضلي. تحدث التأثيرات العصبية المركزية الأخرى (تخليط، إهلاسات) بدرجة رئيسية عند المسنين من المرضى أو بعد الإعطاء الوريدي. يمتلك السيميتدين أيضاً تأثيرات غدية صماوية لأنه يعمل كمضاد للأندروجين غير ستيرويدي. تتضمن هذه التأثيرات: التثدي، ثر الحليب (استمرار إفراز الحليب)، ونقص عدد التطفاف. تثبط جميع هذه الأدوية، ما عدا الفاموتيدن، الاستقلاب بالمرور الأولي للإيتانول. إن الأدوية مثل Ketoconazole والتي يعتمد امتصاصها المعدي على الوسط الحمضي لن تمتص بشكل كاف إذا أخذت مع أحد هذه المعاكسات.



الشكل 5.28

التداخل الدوائي مع السيميتدين.

D. مثبطات مضخة البروتون (PPIs) - H⁺/K⁺ATPase

يعد الأوميبرازول الدواء الأول في صنف الأدوية التي ترتبط بجملة إنزيم H⁺/K⁺ATPase (مضخة البروتون) في الخلية الجدارية، فتثبط إفراز شوارد الهيدروجين إلى المعدة المعدية. إن مضخة البروتون المرتبطة بالغشاء هي الخطوة النهائية في إفراز الحمض المعدي (الشكل 3-28). تتوافر حالياً أربعة أدوية إضافية من PPIs:

Esomeprazole و Rabeprazole و Pantoprazole و Lansoprazole.

1. **الأفعال**: جميع هاء المركبات هي طلائع دوائية مع تغليف معوي مقاوم للحمض لعمارتها من التقويض المبكر بواسطة الحمض المعدي. يزول الغلاف في الوسط القلوي للعصج، وتمتص طليعة الدواء (وهي أساس ضعيف) وتنتقل إلى قنوات الخلايا الجدارية، حيث تتحول هناك إلى الشكل الفعال الذي يتفاعل مع ثمانية سيستين من مضخة H⁺/K⁺ATPase مشكلاً رابطاً تشاركياً مستقراً. يتطلب اصطناع

هذا الإنزيم من جديد حوالي 18 ساعة. جميع مثبطات مضخة البروتون بجرعاتها القياسية تثبط الإفراز الحمضي الأساسي والمحرض أكثر من 90%. يبدأ تثبيط الحمض خلال 2-1 ساعة بعد الجرعة الأولى من اللانسوبرازول، وأبكر قليلاً من ذلك بالنسبة للأوميبرازول. هناك أيضاً منتج ضوي يحتوي أوميبرازول مرتبط مع بيكاربونات الصوديوم من أجل امتصاص أسرع، ومتوفر بشكل مسحوق يتم حله في الماء ويؤخذ ضوياً، إضافة إلى توفر الشكل المحفوظ.

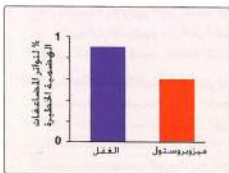
2. الاستعمالات العلاجية: إن تقوى مثبطات مضخة البروتون على معاكسات H2 الهيستامينية في تثبيط الإفراز الحمضي وشفاء القرحة الهضمية قد جعلها الأدوية المفضلة في معالجة التهاب المري التسحجي والقرحات العفجية ومن أجل المعالجة المديدة للحالات فرط الإفراز الحمضي المرضية (مثل متلازمة زولينجر أليسون، حيث يسبب الورم المنتج للحمض فرط إفراز حمض كلور الماء). تمت الموافقة على استعمال هذه الأدوية في معالجة GERD. أظهرت الدراسات السريرية أن مثبطات مضخة البروتون تنقص اختطار النزف من القرحة الناتجة عن الأسبرين أو مضادات الالتهاب الستيرويدية الأخرى (NSAIDs). تستعمل هذه الأدوية أيضاً بنجاح مع الصادات الحيوية لاسمئصال الملوية البوابية HP. للحصول على التأثير الأعظمي لـ PPIs يجب تناولها قبل 30 دقيقة من الفطور أو الوجبة الرئيسية في اليوم. إذا كان هناك ضرورة لمعاكسات H2 فيجب إعطاؤها بعد وقت من PPIs من أجل التأثير الأفضل، إذ أن معاكسات H2 ستنقص فعالية مضخة البروتون، في حين أن وجود مضخات نشطة ضروري لكي تكون PPIs فعالة. إن المرضى المصابين بـ GERD والذين تكون PPIs فعالة لديهم بجرعة واحدة يومياً، يمكن تحسين السيطرة على أعراضهم بزيادة الجرعة إلى مرتين يومياً أو إبقاء PPIs في الصباح وإضافة معاكس H2 في المساء.

3. الحرائك الدوائية: جميع هذه الأدوية هي مستحضرات ذات إطلاق متأخر، وفعالة عن طريق الفم. (يتوافر بعضها أيضاً للحقن الوريدي). تطرح مستقلبات هذه الأدوية في البول والبراز.

4. التأثيرات الضائرة: مثبطات مضخة البروتون جيدة التحمل عموماً، ولكن هناك قلق حول سلامتها على المدى البعيد بسبب زيادة إفراز الغاسترين. بينت الدراسات على الحيوان زيادة حدوث أورام الكارسينويد المعدي والتي قد تكون لها علاقة بتأثيرات نقص حمض كلور الماء المطول وفرط غاسترين الدم الثانوي. ولكن ذلك لم يشاهد عند الإنسان. لوحظت زيادة في تراكيز الجراثيم القابلة للحياة في المعدة مع الاستعمال المستمر لهذه الأدوية. يثبط الأوميبرازول استقلاب الوراهازين والفينيتين والديازيبام والسايكلوسبورين، أما مثبطات مضخة البروتون الأخرى فلا تسبب تفاعلات دوائية. المعالجة المطولة بالعوامل التي تثبط الحمض المعدي كمضخات البروتون ومعاكسات H2 قد تؤدي إلى عوز فيتامين B12 لأن الحمض ضروري لامتصاصه. أيضاً، إن وجود pH منخفض في المعدة ضروري من أجل امتصاص منتجات كربونات الكالسيوم في الجزء العلوي من الأمعاء. إن زيادة pH المعدة يزيد احتمال حدث امتصاص ناقص لكربونات الكالسيوم. الغيار الفعال عند المرضى الذين يتناولون أدوية مثبطة للحمض لفترة طويلة هو استعمال سيترات الكالسيوم كمصدر للكالسيوم. إن امتصاص ملح السيترات لا يتأثر بواسطة pH المعدي. تزايد التقارير التي تتحدث عن حدوث إسهالات والتهاب كولون بواسطة الحطبات الصعبة عند المرضى الذين يتناولون PPIs في المجتمع؛ ولذلك يجب أن ينصح المرضى بإيقاف تناول PPIs إذا كان لديهم إسهالات لعدة أيام وأن يتصلوا بأطباينهم من أجل تقييم حالاتهم.

E. البروستاغلاندينات

يتم إفراز البروستاغلاندينين E2 من مخاطية المعدة وهو يثبط إفراز حمض كلور الماء ويثبه إفراز المخاط والبيكربونات (تأثير الحماية الطلوية). يعتقد أن لعوز البروستاغلاندينات علاقة بإمراضية القرحة الهضمية. تم قبول كل من الميزوبروستول Misoprostol (وهو مشابه مستقر للبروستاغلاندينين E1) وبعض مثبطات مضخة البروتون كملاجات للوقاية من القرحة الهضمية المحرزة بـ NSAIDs (الشكل 6-28). تعد البروستاغلاندينات أقل فعالية من مضادات H2 ومثبطات مضخة البروتون PPIs في المعالجة العادية للقرحة الهضمية. وعلى الرغم من أن الميزوبروستول يمتلك أفعالا حامية للخلايا فإنه فعال فقط بالجرعات العالية التي تنقص إفراز الحمض المعدني. قد يكون الاستعمال الروتيني الوقائي للميزوبروستول غير مبرر إلا عند المرضى الذين يتناولون NSAIDs ولديهم اختطار عال لحدوث القرحة المحرزة بـ NSAIDs كما هو الحال عند المسنين أو المصابين بمضاعفات القرحة. يسبب الميزوبروستول، على نحو مشابه للبروستاغلاندينات الأخرى، تقيحاً وحمياً ويمنع استعماله أثناء الحمل. الإسهال والغثيان المرتبطان بالجرعة هما التأثيران الضارران الأكثر شيوعاً ويحدان من استعمال هذا الدواء.



الشكل 6.28

ينقص الميزوبروستول المضاعفات المعدية الخطيرة عند المصابين بالنهاب

المفاصل الالتهابي ويتناولون NSAIDs.

F. الأدوية المضادة للموسكاريني

إن تثبيبه المستقبل الموسكاريني يزيد حركية السبيل الهضمي والفعالية الإفرازية. يمكن استعمال مأكس كوليني مثل دابيسايكلومين Dicyclomine كمساعد في التدبير العلاجي للداء القرصي الهضمي وفي متلازمة زولينجر إيلسون، خصوصاً عند المرضى المعدين على المعالجات التقياسية، ولكن ما يحد استعماله هو تأثيراته الجانبية العديدة (كاضطرابات النظم القلبي، وجفاف الفم، والإمساك، والاحتباس البولي).

G. مضادات الحموضة

هي أسس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدني فتشكل ماء وملحاً تنتقص الحموضة المعدية. ولأن البيسين يتعطل في pH أكبر من 4، فإن مضادات الحموضة تنقص فعاليته أيضاً.

1. التركيب الكيميائي للمضادات لحموضة: تختلف المستحضرات المضادة للحموضة على نحو واسع في تركيبها الكيميائي، وسعتها المعدلة للحمض، ومحتواها من الصوديوم، واستساغتها، وسعرها. يعتمد التعديل الحمضي لمضاد الحموضة على سعته في تعديل حمض كلور الماء المعدني وعلى ما إذا كانت المعدة ممتلئة أو فارغة (الطعام يؤخر إفراغ المعدة، سامحاً بزمناً أكبر لمضاد الحموضة بأن يتفاعل). مضادات الحموضة الأكثر استعمالاً هي تلك المحتوية على الألومنيوم والمغنيزيوم مثل هيدروكسيد الألومنيوم (عادة خليط من $Al(OH)_3$ وأوكسيد هيدرات ألومنيوم) أو هيدروكسيد المغنيزيوم $(Mg(OH)_2)$ ، تستعمل إما لوحدها أو بالمشاركة. تتفاعل كربونات الكالسيوم $(CaCO_3)$ مع حمض كلور الماء فينتج CO_2 و $CaCl_2$ ، وهو مستحضر شائع الاستعمال. قد يسبب الامتصاص الجهازى لبكربونات الصوديوم $(NaHCO_3)$ قلاء استقلابياً عابراً، ولذلك لا يحد استعمال مضاد الحموضة هذا بشكل مديد.

2. الاستعمالات العلاجية: إن مضادات الحموضة العاوية على الألومنيوم والمغنيزيوم تستعمل من أجل تقيح أعراض داء القرحة الهضمية وGERD وقد تميز شفاء القرحة العفوية، ولكن البيئة على نجاعتها في معالجة القرحة المعدية الصادرة أقل إقناعاً؛ ولذلك تستعمل هذه الأدوية كخط علاجي أخير. (تستعمل أيضاً مستحضرات كربونات الكالسيوم في معالجة تخلخل العظام).

3. التأثيرات الضائرة: قد يسبب هيدروكسيد الألومنيوم إمساكاً. أما هيدروكسيد المغنيزيوم فيميل إلى إحداث الإسهال. المستحضرات التي تجمع هذه المركبات تساعد في تعديل وظيفة الأمعاء. يمكن أن يؤدي ارتباط الفوسفات مع مضادات

الحموضة الحادة على الألومنيوم إلى نقص فوسفات الدم. وبالإضافة إلى احتمال حدوث القلاء الجهازى، فإن بيكربونات الصوديوم يحرر CO₂ مما يسبب التجشؤ وتبطل البطن. إن امتصاص الهوابط (Ca²⁺, AL³⁺, Mg²⁺) من مضادات الحموضة لا يسبب عادة مشكلة عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية، ولكن محتوى مضادات الحموضة من الصوديوم أمر مهم عند المسابرين بارتفاع الضغط أو قصور القلب الاحتقاني. التأثيرات الضائرة قد تحدث أيضاً عند مرضى القصور الكلوي بسبب تراكم المغنيزيوم والكالسيوم والصوديوم وشوارد أخرى. إن المدخول العالي من بيكربونات الكالسيوم مع الكالسيوم الموجود في الطعام قد يؤدي إلى فرط كالسيوم الدم.

H. العوامل المحصنة للمخاطية

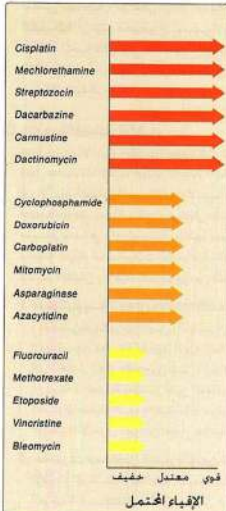
تعرف هذه المركبات بالمركبات المحصنة (الحامية) الخلية، وتمتلك عدة أفعال حيث تعزز آليات حماية المخاطية من الأذية، وتقلص الانتهاب، وتشفى القرحة الموجودة.

1. **سوكرفات Sucralfate**: يتألف هذا المركب من هيدروكسيد الألومنيوم وسكاروز السلفات، ويعمل من خلال الارتباط بالمجموعات المشحونة إيجابياً في بروتينات المخاطية الطبيعية والمتخثرة. يصنع السوكرفات هلاماً معقداً مع الخلايا الظهارية مشكلاً حاجزاً فيزيائياً يعيق انتشار حمض كلور الماء، ويمنع تقويض المخاطية بواسطة البيسين والحمض. ويثبته السوكرفات أيضاً تحرير البروستاغلاندين والمخاط والبيكربونات، ويثبط هضم المعدي. ومن خلال هذه الآليات وغيرها فإن السوكرفات ينسجى القرحة العفجية بشكل فعال، ويستعمل كمعالجة صيانة طويلة الأمد للوقاية من التكرس. يتطلب السوكرفات وسطاً حمضياً من أجل تفعيله، لذلك يجب أن لا يعطى مع مضادات H₂ أو مع مضادات الحموضة. يمتص جزء قليل من الدواء إلى الدوران الجهازى. إنه دواء جيد التحمل، ولكنه يتداخل مع امتصاص أدوية أخرى حيث يرتبط بها. السوكرفات لا يمنع حدوث القرحة المحرصة بـ NSAIDs ولا يشفي القرحة المعديّة.

2. **تحت سالييلات البيرموث Bismuth Subsalicylate**: تشفى مستحضرات هذا المركب القرحة الهضمية بشكل فعال. وبالإضافة إلى أفعالها المضادة للمكروبات فهي تنشط فعالية البيسين، وتزيد إفراز المخاط، وتتداخل مع البروتينات السكرية في الأنسجة المخاطية المتخثرة فتغلف فوهة القرحة وتحميها.

III. الأدوية المستعملة لضبط الإقياء الحرض بالمعالجة الكيميائية

على الرغم من أن الغثيان والإقياء قد يحدثان في حالات مختلفة (مثل داء الحركة، الحمل، أو التهاب الكبد) ويسببان دوماً شعوراً غير سار للمريض، إلا أن الغثيان والإقياء الناتجين عن العديد من أدوية المعالجة الكيميائية هما اللذان يتطلبان تدبيراً فعالاً. يعاني حوالي 70 إلى 80% من جميع المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي من الغثيان أو الإقياء. العديد من العوامل تؤثر على حدوث الإقياء الحرض بالمعالجة الكيميائية وشدة (الشكل 7-28)، منها نوع الدواء والجرعة وطريق الإدخال وبرنامج الإعطاء. بالإضافة إلى عوامل تتعلق بالمرضى. مثلاً، الشباب والنساء هم أكثر استعداداً من الرجال والمرضى الأكبر سناً، كما أن 10% إلى 40% من المرضى يصابون بالغثيان والإقياء قبل تناول المعالجة الكيميائية (Anticipatory Vomiting). إن الإقياء لا يؤثر فقط على نوعية الحياة، ولكنه قد يؤدي أيضاً إلى رفض تناول معالجة شاقية جداً بمضادات التشنؤ. أيضاً، يمكن للإقياء غير المسيطر عليه أن يسبب التجفاف واضطرابات عميقة في التوازن الاستقلابي وقلّة التغذية.



الشكل 7.28

مقارنة احتمال حدوث الإقياء بين الأدوية المضادة للسرطان.

A. الأليات المطلقة للإقياء

يمتلك موضعان في جذع الدماغ أدواراً رئيسية في السبيل الانعكاسي للإقياء. إن منطقة الزناد المستقبلية الكيميائية المتوضعة في الباحة الخلفية (وهي بنية محيطة بالبطين في النهاية الذيلية للبطين الرابع) تتوضع خارج الحائل الدموي الدماغي، وبالتالي فهي تستجيب مباشرة للمنبهات الكيميائية في الدم أو السائل الدماغي الشوكي. الموضع الهام الثاني هو مركز الإقياء المتوضع في التشكل الشبكي الجانبي للصلة. وهو ينظم الأليات الحركية للإقياء. يستجيب مركز الإقياء أيضاً للمدخل الوارد من الجهاز الدهليزي، والمحيط (البلعوم والسبيل الهضمي). ونسب جذع الدماغ والبنى القشرية. يعمل الجهاز الدهليزي بدرجة رئيسية في داء الحركة.

B. الأفعال المقيئة عوامل المعالجة الكيميائية

يمكن لأدوية المعالجة الكيميائية (أو مستقبلاتها) أن تفعّل على نحو مباشر منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية في الصلة أو مركز الإقياء؛ تلعب العديد من المستقبلات العصبية بما فيها مستقبل الدوبامين D2 ومستقبل السيروتونين 5-HT₂ دوراً حاسماً. في الغالب، يمكن للأشكال أدوية المعالجة الكيميائية أو روائحها (وحتى المنبهات المرافقة للمعالجة الكيميائية مثل جو غرفة المعالجة أو الطبيب أو الممرضة التي تعطي المعالجة) أن تفعّل مراكز الدماغ العليا وتطلق الإقياء. يمكن لأدوية المعالجة الكيميائية أن تؤثر محيطياً إذ تسبب أذية في السبيل الهضمي وتطلق السيروتونين من الخلايا المحية للكروم في مخاطية المعى الدقيقة. يقوم السيروتونين بتفعيل مستقبلات 5-HT₂ في العصب المبهم والألياف الحشوية الواردة التي تحمل الإشارات الحسية إلى الصلة مؤدية إلى الإقياء.

C. الأدوية المضادة للإقياء

إذا أخذت بالاعتبار الأليات المعقدة التي تدخل في عملية الإقياء، فليس من الدهش أن تمثل مضادات الإقياء أنواعاً عديدة (الشكل 8-28) مختلفة الفعالية (الشكل 8-28). إن الأدوية المضادة للموسكارين ولأسها معاكس مستقبل الموسكارين، السكوبولامين Scopolamine، ومعاكسات مستقبل H1، مثل dimenhydrinate و cyclizine و meclizine مفيدة جداً في داء الحركة، ولكنها غير فعالة ضد المواد التي تعمل مباشرة على منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية. تتضمن الأصناف الرئيسية للأدوية المستعملة لضبط الغثيان والإقياء الناجمين عن المعالجة الكيميائية ما يلي:

1. **فينوثيازينات Phenothiazines**: هذه المجموعة فعالة كموامل مضادة للإقياء وتتضمن بروكلوربيرازين والثيتريازين، وتعمل مباشرة بحصار مستقبلات الدوبامين، وهي فعالة ضد أدوية المعالجة الكيميائية المحرّضة للإقياء المنخفض إلى المعتدل (مثل فلورويوراسيل، ودوكسوروبيسين؛ الشكل 7-28). على الرغم من أن زيادة الجرعة تحسّن من الفعالية المضادة للإقياء فإن التأثيرات الجانبية (هبوط ضغط الدم، والتلثمل) مرتبطة بالجرعة. تتضمن التفاعلات الجانبية الضائرة الأخرى أعراض خارج هرمية وترتكب.

2. **حاصرات مستقبل السيروتونين 5-HT₃**: تحتل الأدوية مكاناً هاماً في معالجة الإقياء المرتبط بالمعالجة الكيميائية. وتمتاز بطول مدة فعلها. إن المعاكسات النوعية لمستقبلات 5-HT₃ - مثل Ondansetron و Granisetron و Palonosetron و Dolasetron - تحصر انتقائياً مستقبلات 5-HT₃ في المحيط (الألياف الواردة اليهيمية الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد). يمكن إعطاء هذه الأدوية كجرعة وحيدة قبل المعالجة الكيميائية (ورديداً أو فمويًا) وهي فعالة ضد كل درجات

الأدوية المستعملة لمعالجة الغثيان والقيء المحرض بالمعالجة الكيميائية

الفينوثيازينات

Prochlorperazine

محاصرات مستقبل السيروتونين 5-HT₃

Dolasetron

Granisetron

Ondansetron

Palonosetron

بمائل البنزيميدات

Metoclopramide

البوتورفينونات

Droperidol

Haloperidol

المزهرهيمينات

Alprazolam

Lorazepam

الستيرويدات القشرية

Dexamethasone

Methylprednisolone

كانابينويد

Cannabinoids

Dronabinol

Nabilone

محصر مستقبل المادة p / نوروكينين 1

Aprepitant

الشكل 8.28

ملخص لأدوية المستعملة في الغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية.

الإقياء المحرض علاجياً. بينت تجربة واحدة أن Ondansetron و Granisetron وقيماً من الإقياء عند 50% إلى 60% من المرضى المعالجين بالسيزيلاتين. تستقلب هذه الأدوية بدرجة كبيرة بالكبد إلى هيدروكسي دولاسيترون، وهو المستقلب الفعال للدولاسيترون. لذلك يجب ضبط هذه الأدوية عند المصابين بقصور الكبد. يتم الإطراح عبر البول. الصداع تأثير جانبي شائع. يمكن أن يحدث الدولاسيترون تغيرات في تخطيط القلب الكهربائي مثل تماثل مسافة QT، وكذلك يجب إعطاؤه بحذر عند ذوي الخطورة. هذه الأدوية مكلفة.

3. **البنزاميدات البديلة** Substituted Benzamides: الميتوكلوبريد هو واحد من البنزاميدات البديلة ذات الفعالية المضادة للإقياء، وهو فعال جداً في جرعاته العالية ضد السيزيلاتين (المحرض القوي للإقياء) حيث يمنع الإقياء عند 30% إلى 40% من المرضى وينقصه عند الغالبية. إلا أن تأثيراته المضادة للدوبامين بما فيها التركيز والإسهال وأعراض خارج هرمية قد حدثت من استعماله بالجرعات العالية.

4. **بوتروفينون** Butyrophenone: يعمل Droperidol و Haloperidol على حصر مستقبلات الدوبامين. يعد البوتروفينون من مضادات الإقياء معتدلة الفعالية. أما Droperidol فقد استعمل على نحو شائع من أجل التركيز في التطهير الهضمي والجراحة. ويشرك عادة مع الأفيونات والبنزوديازيبينات، ولكنه قد يطول فترة QT، ويحتفظ به في الممارسة العالية للمرضى الذين لا يستجيبون بشكل كاف للأدوية الأخرى. لقد تبين أن الجرعة العالية من الهالوبيريديول تعادل بفعاليتها تقريباً الجرعة العالية من الميتوكلوبريد في الوقاية من الإقياء المحرض بالسيزيلاتين.

5. **البنزوديازيبينات** Benzodiazepines: إن الفعالية المضادة للإقياء للورازيبام وأبرز اولام منخفضة، وقد تنجم تأثيراتها النافعة من الخصائص المركبة والحالة للقلق والمهدئة للتسيان. إن هذه الخصائص نفسها تجعل من البنزوديازيبينات مفيدة في معالجة الإقياء الاستباقي.

6. **الستيرويدات القشرية**: إن كلًا من الديكساميثازون والميثيل بريدنيزولون فعال بمفرده ضد الإقياء الخفيف إلى المتوسط المحرض بالعلاج الكيميائي. إلا أنها تستعمل بشكل أكثر شيوعاً مع أدوية أخرى. إن الألية المضادة للإقياء غير معروفة، ولكن قد تكون متعلقة بحصار البروستاغلاندينات. يمكن أن تسبب هذه الأدوية الأرق وفقرت سكر الدم عند المرضى المصابين بالسكري.

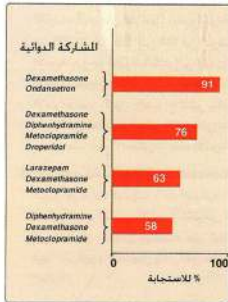
7. **الكانابينويد (مركبات القنب)**: إن مشتقات الماريجوانا بما فيها Dronabinol و Nabilone فعالة ضد الإقياء المعتدل المحرض بالعلاج الكيميائي، ولكنها نادراً ما تكون الخط العلاجي الأول بسبب تأثيراتها الجانبية الخطيرة التي تشمل الانزعاج والإهلاسات والتركين والدوار وعدم التوجه. وعلى الرغم من خصائصها الذهانية فقد لا يكون لفعالها المضاد للإقياء علاقة بالدماغ، لأن الكانابينويد الصناعية التي تخلق من الفعالية الذهانية هي مضادة للإقياء.

8. **حاصر المادة P / مستقبل نوركتين-1**: ينتمي Aprepitant إلى عائلة جديدة من العوامل المضادة للإقياء، ويستهدف المستقبل النوركتين في الدماغ. ويحصر أفعال المادة الطبيعية. يعطى Aprepitant عادة ضمواً مع الديكساميثازون و Palonosetron. يخضع للاستقلاب الكبدي الشامل، بالسيتوكروم CYP3A4 بدرجة رئيسية. وكما هو متوقع، يمكن أن يؤثر على استقلاب الأدوية الأخرى التي تستقلب بهذا الأنزيم. يمكن لا Aprepitant أن يحرض هذا الأنزيم. وبالتالي يؤثر في الاستجابات لأدوية أخرى؛ مثلاً، يمكن أن يؤدي استعماله المتزامن مع الوارفارين إلى تقصير العمر



الشكل 9.28

فاعلية الأدوية المضادة للإقياء.



الشكل 10.28

الفعالية المضادة للقيء لبعض المشاركات الدوائية ضد نوب الإقياء خلال 24 ساعة الأولى من المعالجة الكيميائية للسيترلاتين.

النسفي لمضاد التشنج. يبدو أن الإمساك والتعب من التأثيرات الجانبية الرئيسية له. 9 أنظمة للمشاركة، تشترك الأدوية المضادة للإقياء غالباً من أجل زيادة من الفعالية المضادة للإقياء وإنقاص السمية (الشكل 10-28). إن السيترويدات التشورية، وأكثرها شيوعاً الديكساميثازون، تزيد الفعالية المضادة للإقياء عندما يعطى مع جرعة عالية من الميتوكلوراميد (معاكس 5-HT₃) أو الفينوثيازين أو البوتيرفينون أو الكانايثويد أو البنزوديازيبين. تعطى غالباً مضادات الهيستامين مثل دايفينهيدرامين مشتركة مع جرعة عالية من الميتوكلوراميد لتتقص من التفاعلات خارج الهرمية، أو مع السيترويدات التشورية لتعاكس الإسهال المحرض بالميتوكلوراميد.

IV. مضادات الإسهال Antidiarrheals

إن ازدياد حركة السبيل الهضمي ونقص امتصاص السوائل هما عاملان رئيسيان في الإسهال. تشمل الأدوية المضادة للإسهال: الأدوية الحركية، الأدوية الامتزازية، والأدوية المعدلة لنقل السوائل والكهارل (الشكل 11-28).

A. الأدوية المضادة للحركية

هناك دواءان يستعملان على نحو واسع للسيطرة على الإسهال: Diphenoxylate و Loperamide، وكلاهما مشابه للميبيريدين، ويمتلكان أفعالاً شبيهة بالأفيون على الأمعاء، إذ تقوم بتفعيل المستقبلات الأفيونية قبل المشبكية في الجهاز العصبي المعوي فتثبط إطلاق الأستيل كولين وتقتص الحركات التمعجية. جيمها فقل مسكن في الجرعات المعتادة. تتضمن التأثيرات الجانبية التنعاس والغص البطني والدوخة. ولأن هذه الأدوية يمكن أن تساهم في حدوث الكولون العرطل السمي فيجب أن لا تستعمل عند الأطفال اليافعين أو المرضى المصابين بالتهاب الكولون الشديد.

B. العوامل الامتزازية Adsorbents

تستعمل العوامل الامتزازية مثل Bismuth subsalicylate و Methylcellulose وهيدروكسيد الألومنيوم للسيطرة على الإسهال. افترض أن هذه العوامل تعمل من خلال امتزاز الذيفانات أو الميكروبات المعوية و/أو تغليف أو حماية المخاطية المعوية. إنها أقل فعالية من الأدوية المضادة للحركية، وقد تؤثر على امتصاص أدوية أخرى.

C. العوامل المعدلة لنقل السوائل والكهارل

يستعمل Bismuth subsalicylate في إسهال المسافرين، حيث ينقص إفراز السوائل في الأمعاء. قد يكون فعلها ناجماً عن احتوائها على الساليسيلات إضافة لتأثيرها الملطف.

V. المليينات Laxatives

تستعمل المليينات على نحو شائع لتسريع حركة الطعام عبر السبيل الهضمي. يمكن تصنيف هذه الأدوية بناء على آلية فعلها إلى: مهيجات ومنهات للأمعاء. عوامل مثلكة للحمج، ومليينات البراز، جميع هذه الأدوية يمكن أن تسبب الاعتقاد. أفضاً، تزيد المليينات احتمال فقدان التأثير الدوائي للمستحضرات الدوائية القموية قليلة الامتصاص ومديدة التأثير وذات الإطلاق المديد وذلك بتسريع مرورها خلال الأمعاء. كما أنها قد تسبب اختلال التوازن الشاردي بالاستعمال المزمّن.

الأدوية المستعملة لمعالجة الإسهال والإمساك

مضادات الإسهال

- Aluminum hydroxide
- Bismuth subsalicylate
- Diphenoxylate
- Loperamide
- Methylcellulose

المليينات المسهلات

- Bisacodyl
- Bran نخالة
- Castor oil زيت الخروع
- Docusate sodium
- Docusate calcium
- Glycerin خامل
- Hydrophilic colloids
- Lactulose
- Magnesium citrate
- Magnesium hydroxide
- Magnesium sulfate
- Methylcellulose
- Mineral oil
- Polyethylene glycol
- Psyllium seeds
- Senna
- Sodium phosphate

الشكل 11.28

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة الإسهال والإمساك.

A. المهيجات والمنبهات Irritants And Stimulants

السنامكي هي ملين منبه شائع الاستعمال، ومادته الفعالة هي مجموعة من السيتوزيدات (معدن طبيعي من غليكوزيدات الأنتراكوينون). عندما تؤخذ فموياً فإنها تسبب إفراغ الأمعاء خلال 8-10 ساعات. وتسبب أيضاً إفراز الماء والشوارد إلى الأمعاء. وعند إشرافها مع docusate فإن السنامكي مفيدة في معالجة الإمساك المحرض بالأفيونات. البيزاكوديل ملين توجد منه تحاميل ومضغوطات مغلقة معوية، وهو منبه قوي للكولون ويعمل مباشرة على الألياف العصبية لمخاطية الكولون. تتضمن التأثيرات الجانبية تشنجات بطنية واحتمال حدوث الكولون الوائي (ارتخاء الكولون) atonic colon مع الاستعمال المطول. يجب عدم تناول مضادات الحموضة مع المضغوطات المغلقة معوية في نفس الوقت، لأن مضاد الحموضة يسبب انحلال التغليف المعوي بشكل باكر في المعدة الذي يؤدي إلى تحريش المعدة وألم. يتوقع أن تحدث نفس التأثيرات الجانبية مع تناول الطيب ومعاكسات مستقبل H₂ و PPIs. أما زيت الخروع Castor Oil فينتفك في المعوي الدقيق إلى حمض الخروع Ricinoleic Acid وهو مهيج يشددة للمعوي، ويزيد التمعجات على نحو قوي وسريع، ويجب تجنبه عند المرضي الحوامل لأنه قد ينه التقلصات الرحمية.

B. المليينات المشكلة للحجم Bulking agents

المليينات المشكلة للحجم تتضمن الغروانيات الحبة للماء (من الأجزاء غير المهضومة للخضار والفواكه)، وتشكل هلامات في الأمعاء الغليظة مسببة احتباساً للماء وتوسعا في الأمعاء. وبالتالي تزيد النشاط التمعجي. تحدث أفعال مشابهة لذلك باستعمال الميثيل سيلولوز وبيذور القطوناء psyllium والنخالة. يجب أن تستعمل بحذر عند المرضي الماكنين في السرير بسبب احتمال حدوث الإندداد المعوي.

C. المليينات المحبة والأوسمولية

إن المسهلات المحبة مثل سترات المغنيزيوم وسلفات المغنيزيوم وفوسفات السوديوم وهيدروكسيد المغنيزيوم هي أملاح غير ممتصة (صواعد وهوابط) تحبس الماء في الأمعاء بفعل الأوسمولية Osmosis، وتقوم بتوسيع الأمعاء فتزيد فعالية المعوي مسببة التقوط في غضون ساعات قليلة. تستعمل المحاليل الشاردة الحاوية على بولي إيثيلين غليكول (PEG) كفسول للكولون عند تحضيره للإجراءات الشعاعية أو التنظيرية. يتوفر مسحوق PEG المعد للحل كملين بوصفة أو بدون وصفة. لانتولوز هو سكر ثنائي نصف صناعي عد اللاكتوز Lactose ويستخدم أيضاً كملين أوسمولي، ولا يمكن أن يحلته إنزيمات الأمعاء. الجرععات القموية تنقوض في الكولون بواسطة الجرايم الكولونية إلى حمض اللبن وحمض التمل وحمض الغل والتي تزيد الضغط الأوسموني فتتراكم السوائل في الكولون الذي يتوسع نتيجة لذلك، ويؤدي ذلك إلى تشكل براز طري وحدث التقوط.

D. مطريات البراز Stool softeners (المليينات الرطبة أو الفاعلة على السطح)

إن الإيواسل الفعالة سطحياً والتي تصبغ مستحلبة Emulsified بالبراز تنتج برازاً طرياً وسهلاً المرور. تتضمن هذه Docusate Sodium و Docusate Calcium و Potassium، وتحتاج أياً ما لتصبغ فعالة. ويجب عدم تناولها مع الزيت المعدني بسبب احتمال حدوث امتصاص للزيت المعدني.

E. المليينات المزلقة

يعطى الزيت المعدني وتحاميل الغليسرين كعوامل مزلقة. إنها تسهل مرور البراز القاسي، يجب أن يؤخذ الزيت المعدني فموياً بوضعية الوقوف لتجنب استنشاقه وحدوث ذات الرئة شحمية أو شحمائية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

28. امرأة عمرها 68 عاماً لديها قصور قلبي، شخص لها سرطان مبيض. بدأت المعالجة بـ Cisplatin ولكنها أصبحت عصبية وتعاني من إقياء شديد. أي من الأدوية التالية ستكون الأكثر فعالية في معاكسة الإقياء عند هذه المريضة دون مضاعفة مشكلتها القلبية؟

- A. Droperidol.
- B. Dolasetron.
- C. Prochlorperazine.
- D. Dronabinol.
- E. Ondansetron.

الجواب E أوندانسترون هو معاكس 5-HT₃ وفعال ضد الأدوية المجلدة للإقياء كالتسيتريلاتين. والدولاسيترون هو من نفس التصنيف. إلا أن مفعله لإحداث تأثيرات قلبية يجعله مستخدماً عند هذه المريضة. بتلك Droperidol أيضاً تأثيرات على القلب وهو الآن الخط الدوائي الثاني بالمشاركة مع الأفيونات أو البنزوبيريديات. إن التأثير الضار للإقياء للبروكلوبيرامين والفينوثيازين و Dronabinol وهو كانبينويد هو الأكثر فعالية ضد الأدوية المضادة للسرطان ذات الخصائص المعتدلة إلى منخفضة في تحريضها للإقياء

29. امرأة عمرها 45 عاماً مصابة بقرح نفسي نتيجة طلاقها. أصبحت تشرب الكحول بشدة وعلى نحو مبالغ فيه. اشتكت من حرقة مستمرة في الفؤاد وطعم غير سار يشبه الحمض في الفم. توقع الطبيب إصابتها بمرض القلس المعدي المريئي ونصحها برفع رأس السرير بمقدار 8-6 إنشات، وأن لا تأكل لعدة ساعات من الإيقاظ للفراش، وابتجاب الكحول، وأكل وجبات صغيرة. عادت بعد أسبوعين وقالت بأن الأعراض تراجعت قليلاً ولكنها لا تزال موجودة، فوصف لها الطبيب ما يلي:

- A. مضاد حموضة مثل هيدروكسيد الألومنيوم.
- B. دابيسايكلومين.
- C. دواء مضاد للقلق مثل أبرازولام.
- D. إيزوميرازول.

الجواب D من اللاتم معالجة هذا المريضة بتبنيض مضخة البروتون الذي سيمنع إنتاج الحمض ويعزز الشفاء. قد تكون معاكسات H2 فعالة أيضاً. ولكن PPIs هي المفضلة. تنص محادثات الحموضة من إنتاج الحمض المعدي. ولكنها قصيرة الفعل مقارنة مع PPIs ومعاكسات H2. دابيسايكلومين دواء مضاد للوسكريين يقيض إنتاج الحمض ولكنه غير فعال مثل PPIs ومعاكسات H2. قد يفتك مضاد الفلوق فعلاً مضاداً للإقياء ولكن لا يؤثر على إنتاج الحمض.

30. أي من العوامل التالية تتداخل مع معظم إنزيمات السيتوكروم P450 فتؤدي إلى الكثير من التداخلات الدوائية-الدوائية؟

- A. Famotidine.
- B. Omeprazole.
- C. Cimetidine.
- D. Sucralfate.
- E. Ondansetron.

الجواب C يتداخل السيميتيدين مع استقلاب العديد من الأدوية التي تستقبل بلانزيمات السيتوكروم P450. تتضمن هذه الأدوية الوارفارين الفينيتوين البنزوبيرول البروبرانولول محصرات قنوات الكالسيوم والعديد من الأدوية الأخرى. إن الفاموتيدين معاكس آخر لمستقبلات H2 لا بتلك هذه الخاصة. وكذلك الأدوية الأخرى المذكورة.

31. احتفل زوجان بعيد زواجهما الأربعين بمرحلة إلى البيرو لزيارة Macha Pichu. ونتيجة معاناة سابقة أثناء السفر فقد طلبا من الطبيب أن يصف لهما دواء مضاد للإسهال. أي مما يلي سيكون فعالاً؟

- A. Omeprazole.
- B. Loperamide.
- C. Famotidine.
- D. Lorazepam.

الجواب B - اللوبراميد هو الدواء الوحيد المضاد للإسهال في هذه المجموعة الأوبيريلازول هو مثبط لمضخة البروتون. الفاموتيدين هو معاكس لمستقبل H2. واللورازيبام هو بنزوبيريدين مركب وحال للقلق.

1. الأدوية المستعملة في خلل الانتعاش الوظيفي

الأدوية المستعملة في خلل الانتعاش الوظيفي

Sildenafil
Tadalafil
Vardenafil

الأدوية المستعملة في نخلل العظم

Alendronate
Calcitonin
Ibandronate
Risedronate
Raloxifene
Teriparatide
Zoledronic acid

الأدوية المستعملة لإمادة تشكيل العظم

Etidronate
Pamidronate
Tiludronate

الأدوية المستعملة لعلاج البدانة

Diethylpropion
Orlistat
Phentermine
Sibutramine

الشكل 1.29

ملخص للأدوية المستعملة في خلل الانتعاش الوظيفي ونخلل العظم والبدانة.

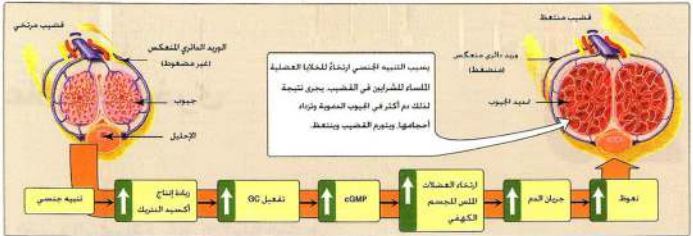
خلل الانتعاش الوظيفي هو عدم القدرة على المحافظة على الانتعاش القضيبى من أجل الأداء الناتج للنشاط الجنسي، وله أسباب عضوية ونفسية كثيرة، تتضمن الداء الوعائى والسكري والأدوية والاكئاب، وقد يكون نالها للجراحة على البروستات. يُقدَّر أن خلل الانتعاش الوظيفي يصيب أكثر من ثلاثين مليون رجل في الولايات المتحدة. العلاجات السابقة تضمنت الغرسات implants القضيبية، الحقن Alprostadil داخل القضيب لـ Alprostadil، والتحاميل داخل الإحليل لـ Alprostadil. ونظراً لنجاحة مثبطات الفسفو داي إستيراز (PDE) الفموية وسهولة استعمالها وسلامتها فإنها تعتبر الخط العلاجي الأول الآن عند الرجال. تمت الموافقة على ثلاثة مثبطات PDE-5 للاستعمل في معالجة خلل الانتعاش الوظيفي: Sildenafil، Vardenafil، Tadalafil.

A. مثبطات الفسفوديستراز-5

جميع المثبطات الثلاثة متعادلة من حيث فعاليتها في معالجة خلل الانتعاش الوظيفي، كما أن تأثيراتها الجانبية متشابهة، ولكنها تختلف في مدة فعلها، كما يختلف تأثير الطعام على سرعة امتصاص كل منها.

1. آلية النعوظ القضيبى: ينتج عن التنبيه الجنسي ازدياد في ارتخاء العضلات الملساء في الجسم الكهفي، فيزداد جريان الدم (الشكل 2-29). هذه الاستجابة يتوسطها أول أكسيد الأزوت (NO) الذي يفعل الغوانيليل الحلقي الذي يسبب تشكيل بفعل cGMP من GTP. يؤدي cGMP إلى ارتخاء العضلات الملساء من خلال إنقاصه لتركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية. يتم التحكم بعدة فعل النيكلويدات الحلقيّة بواسطة فعل الفسفو داي إستيراز. تم تمييز 11 نظيراً إنزيمياً من PDE. يثبط Sildenafil و Vardenafil و Tadalafil النظير PDE-5 المسؤول عن تنويع cGMP في الجسم الكهفي. تعمل مثبطات PDE-5 على زيادة جريان الدم في الجسم الكهفي في أي مستوى من التنبيه الجنسي (الشكل 3-29). لا تمتلك مثبطات PDE-5 بالجرعات الموصى بها أي تأثير في غياب المنبه الجنسي. تستطب مثبطات الفسفو داي إستيراز-5 لمعالجة خلل النعوظ الوظيفي الناتج عن أسباب عضوية أو نفسية.

2. الحرائك الدوائية: يمتلك Sildenafil و Vardenafil حرائك دوائية متشابهة. كلا الدواءين يعطى قبل ساعة تقريباً من النشاط الجنسي، حيث يلاحظ تعزيز الانتصاب حتى أربع ساعات بعد الإعطاء. وبذلك فإن إعطاء Sildenafil و Vardenafil يجب أن يؤقت بحيث يحدث النشاط الجنسي خلال ساعة إلى أربع



الشكل 2.29

آلية الانتعاش القضيبية. cGMP = غوازين أحادي الفوسفات. GC = أنزيم الغوانيليل الحلقي.



الشكل 3.29

تأثير مثبطات الفستقو داي إستيراز على مستويات غوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) في العضلات المنس للجسم الكهفي. GTP = غوانوزين ثلاثي الفوسفات.

ساعات بعده. يتأخر امتصاص كلا الدواءين مع تناول بالطعام، ولا سيما الوجبات الغنية بالدهن. وعلى العكس، يمتلك Tadalafil بدء فعل أطول (الشكل 29-4) ولكنه ذو عمر نصف أطول (حوالي 18 ساعة) ويؤدي إلى تعزيز النعوظ حتى 36 ساعة على الأقل. كما أن امتصاصه لا يتأثر بالطعام. إن توقيت النشاط الجنسي ليس مهماً في Tadalafil وذلك بسبب طول مدة فعله. تستقلب الأدوية الثلاثة المثبطة للفستقو داي إستيراز بـ إنزيم CYP3A4 (P450 3A4). ينصح بضبط الجرعة عند المصابين باعتلال في الوظيفة الكبدية.

3. **التأثيرات الضائرة:** التأثيرات الضائرة الأكثر تواتراً المثبطة PDE هي الصداع، البغ (flushing)، عسرة الهضم، والاحتقان الأنفي. وهذه التأثيرات خفيفة عموماً، ومن التادر أن يوقف الرجال المصابون بخلل الانتعاش الوظيفي المعالجة بسبب هذه التأثيرات الجانبية. يحدث اضطراب في رؤية الألوان (فقدان تمييز الأزرق/الأخضر) بالـ Sildenafil، ربما بسبب تثبيط PDE-6 (الموجود في الشبكية، الذي يعد هاماً في رؤية الألوان). يبدو أن Tadalafil لا يسبب اضطراباً في PDE-6 وحدوث التغيرات في رؤية اللون أمر نادر مع هذا الدواء. يبدو أن حدوث هذه التفاعلات معتمد على الجرعة. ونظراً لوجود خطورة قلبية متصلة لمراقبة النشاط الجنسي فينصح توخي الحذر عند تناول PDE-5 لدى المرضى الذين لهم قصة مرض قلبي وعائي أو الذين لديهم خطورة عالية له. ويجب أن لا تستعمل مثبطات PDE-5 أكثر من مرة واحدة يومياً.

4. **التداخلات الدوائية:** بسبب قدرة مثبطات PDE على تقوية فعالية أكسيد النيتريك (NO)، فإن استعمالها عند المرضى الذين يتناولون أي شكل من الفترات العضوية هو مضاف استقلاب. إن مثبطات PDE-5 قد تسبب تأثيراً إضافياً خافضاً للضغط عندما تستعمل عند المرضى الذين يتناولون معاكسات ألفا الأدرينية (التي تستعمل لتخفيف الأعراض المرافقة بفرط التنصع البروستاتي السليم). إن مشاركة مثبطات PDE-5 مع معاكسات ألفا الأدرينية يجب أن تكون بحذر. وإذا طبقت فيجب أن يوضع المرضى على جرعة ثابتة من معاكس ألفا الأدريني قبل بدء مثبط PDE-5، ويجب البدء بجرعة منخفضة من PDE-5. قد يتطلب الأمر تخفيض جرعات مثبطات PDE-5 بوجود مثبطات قوية لـ CYP3A4، كمثبطات البروتياز، والكلاريترومايسين، والإريثرومايسين.

II. الأدوية المستعملة في تخلخل العظم

A الزمن اللازم للوصول إلى ذروة التأثير	
Sildenafil	60 دقيقة
Vardenafil	45 دقيقة
Tadalafil	120 دقيقة

B العمر النصفي	
Sildenafil	4-5 ساعات
Vardenafil	4-5 ساعات
Tadalafil	18 ساعة

C التداخل الغذائي	
Sildenafil	نعم
Vardenafil	نعم
Tadalafil	لا

الشكل 4.29

بعض خصائص منبهات الفوسفودي إستريناز. التداخل الغذائي: تأخر الزمن للوصول للدواء لذروة التأثير عندما يعطى مع طعام غني بالدهن.



الشكل 5.29

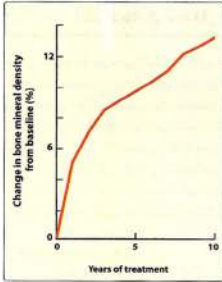
التغيرات الشكلية (الورفولوجية) المشاهدة في تخلخل العظم.

تخلخل العظم هو حالة من الهشاشة الهيكلية نتيجة فقدان المترقي للكتلة العظمية. يحدث عند المسنين من كلا الجنسين، ولكنه أكثر وضوحاً عند النساء بعد الإياس. يتميز بتخلخل العظم بكسور عظمية متكررة تعد السبب الرئيسي للعجز عند المسنين، الإستراتيجيات الالادوائية التي تقص فقد العظم عند النساء بعد الإياس تتضمن نظاماً غذائياً غنياً بالكالسيوم والفيتامين D، وتمارين تحميل الوزن، وإيقاف التدخين. بالإضافة لذلك، فإن المرضى الذين لديهم اختطار للإصابة بتخلخل العظم يتوجب عليهم اجتناب الأدوية التي تزيد التقذ العظمي، مثل الستيرويدات القشرية السكرية. يظهر الشكل 5-29 التغيرات العظمية الشكلية المشاهدة في تخلخل العظم.

Bisphosphonates. A

إنها مشابهات للبيروفسفات وتتضمن Etidronate و Risedronate و Alendronate و Ibandronate و Pamidronate و Tiludronate و Zoledronic acid حيث تشكل مجموعة دوائية هامة تستعمل في معالجة اضطرابات عود التشكل العظمي، مثل تخلخل العظم وداء باجيت، بالإضافة إلى معالجة النقائل العظمية وفرط كلس الدم المرافق للخباثة. إضافة لذلك تمت الموافقة على استعمال Risedronate و Alendronate للوقاية من تخلخل العظم، وعلى استعمال Zoledronic acid لمعالجة تخلخل العظم بعد الأياس. تقص البيسفسونوات الثابتة من الارتشاف العظمي يكاسرات العظم عن طريق عدة آليات: (1) تثبيط مضخة البروتون الكاسرة للعظم الضرورية لاندخال الهيدروكسي أباتايت، (2) إقصاص تشكل/تفعيل كاسرات العظم، (3) إزداد الموت الخلوي المبرمج لكاسرات العظم (الموت الخلوي المبرمج)، و (4) تثبيط سبيل التصنيع الحيوي للكوليستيرول الضروري لوظيفة كاسرات العظم. قد تختلف الأهمية النسبية لهذه الآليات بين مركبات البيسفسونوات، ينتج عن تقص الارتشاف العظمي لكاسرات العظم زيادة صغيرة ولكنها هامة في الكتلة العظمية للمصابين بتخلخل العظم، وذلك لأن البانبات المشكلة للعظم غير منبهة. تستمر التأثيرات المفيدة لـ Alendronate لمدة سنوات (الشكل 6-29)، ولكن إيقاف تناوله يؤدي إلى فقدان تدريجي لتأثيراته، تؤدي المعالجة بالبيسفسونوات إلى تناقص اختطار الكسر العظمي عند المصابين بتخلخل العظم. البيسفسونوات هي العلاج المفضل للوقاية والعلاج في تخلخل العظم بعد الإياس.

1. الحرائك الدوائية: إن Risedronate و Alendronate و Ibandronate فعالة عن طريق الفم، بالرغم من أنه يمتص أقل من 1% من الجرعة المتناولة، يمكن إعطاء Alendronate و Risedronate مرة واحدة يومياً أو أسبوعياً، بينما يعطى Ibandronate مرة واحدة شهرياً. يتداخل الطعام بشكل هام مع الامتصاص، يجب أن تعطى البيسفسونوات مع 8-6 أونصات من الماء (1 أونصة = 480 غ) قبل 30 دقيقة (60 دقيقة لـ Ibandronate) على الأقل من تناول الفطور أو أدوية أخرى، يتم تصفية البيسفسونوات بسرعة من البلازما، بدرجة رئيسية من خلال ارتباطها الشرح مع هيدروكسي أباتايت المعدن العظمي، وحالما ترتبط بالعظم، تتم تصفيته خلال أشهر إلى سنوات، وتخرج من الجسم عن طريق التصفية الكلوية، ويجب أن لا تعطى البيسفسونوات للأشخاص المصابين قصور شديد في وظيفة الكلية. وبالنسبة للمرضى الذين لا يتحملون البيسفسونوات الفموية، فإن البديل هو Ibandronate أو Zoledronic acid. يعطى Ibandronate وريدياً مرة كل 3 أشهر، بينما يعطى Zoledronic acid مرة سنوياً.



الشكل 6.29

تأثير المعالجة بالكـ Aldronate على كثافة
عظم العظم في العمود القطني.

السفوسفونات	الفعالية المضادة لارتشاف العظمي
Etidronate	1
Pamidronate	100
Alendronate	1,000
Risedronate	5,000
Ibandronate	10,000
Zoledronic acid	10,000

الشكل 7.29

الفعالية المضادة لارتشاف العظمي لبعض
البيسفوسفونات.

2. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن الإسهال، والألم البطني، والألم العضلي الهيكلي. تتوافق Etidronate و Alendronate و Risedronate بحدوث التهاب المري وتقرحات المريئية، ولتخفيف اختطار التخريش المريئي يجب أن يبقى المرضى بوضعية الوقوف لمدة 30 دقيقة (60 دقيقة لـ Ibandronate) على الأقل بعد تناول الدواء. سجل حدوث تخر عظمي في الفك مع استعمال البيسفوسفونات. Etidronate هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يسبب تلين العظم بعد المعالجة المستمرة طويلة الأمد. الشكل 7-29 يبين الفاعلية النسبية للبيسفوسفونات.

B. معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية (SERMs)

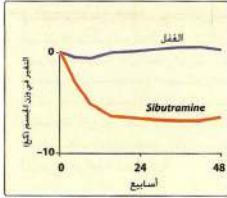
المعالجة المعبضة بالإستروجين فعالة في الوقاية من فقدان العظم بعد سن الإياس، وعندما يُبتدأ بها مباشرة في بداية سن الإياس، فإنها تقي من تخلخل العظم وتقلص اختطار كسر الورك. (لاحظ أن المعالجة بالإستروجين مع البروجسترون لم تعد المعالجة المختارة في تخلخل العظام عند النساء في سن الإياس بسبب زيادة اختطار سرطان الثدي والسكتة الدماغية والسممة الخثرية الوريدية والداء الإكليلي.) الرالوكسيفين Raloxifene هو معدل انتقائي لمستقبل الإستروجين وقد سُمح باستعماله للوقاية والمعالجة في تخلخل العظم، إنه يزيد الكثافة العظمية دون أن يزيد اختطار سرطان باطن الرحم، كما أنه ينقص اختطار سرطان الثدي الغازي. يعتبر الرالوكسيفين البديل الأول في تخلخل العظم بعد الإياس عند النساء اللواتي لا يتحملن البيسفوسفونات. ينقص الرالوكسيفين التراكيز المسببة لكوليمسترون البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، ويبدو أن اختطار الانضمام الخثاري الوريدي مماثل لذلك الذي للإستروجين. التأثيرات الضائرة الأخرى تتضمن هبات ساخنة وتشنجات في الساق.

C. كالسيتونين Calcitonin

هو سائلون كالسيتونين، يعطى داخل الأنف، وهو فعال جيد التحمل في معالجة تخلخل العظم بعد الإياس. وهو ينقص ارتشاف العظم، ولكنه أقل فعالية من البيسفوسفونات. يفرّد الكالسيتونين بخاصية تخفيف الألم المرافق للكسر الناجم عن تخلخل العظم، ولذلك، فقد يكون مفيداً عند المرضى الذين عانوا مؤخراً من كسر فقري. التأثيرات الضائرة للمستحضرات داخل الأنف تتضمن التهاب الأنف وأعراضاً أنفية أخرى. المستحضر الخلالي للكالسيتونين متوفر للحقن العضلي أو تحت الجلد، ولكنه قليلاً ما يستخدم في معالجة تخلخل العظم. لوحظ حدوث مقاومة لتأثيرات الكالسيتونين مع الاستعمال طويل الأمد عند مرضى داء باجيت.

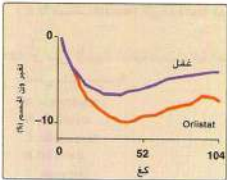
D. Teriparatide

هو شديدة مؤشبة من الهرمون الدرقي البشري (PTH) ويعطى تحت الجلد لمعالجة تخلخل العظم. يؤدي الإعطاء المستمر للهرمون الدرقي إلى تحلل العظم، ولكن عندما يعطى تحت الجلد مرة يومياً فإن تشكيل العظم هو التأثير المسيطر. إنه يزيد كثافة العظم الشوكي وينقص اختطار كسر الفقرات. Teriparatide هو أول معالجة سُمح بها لمعالجة تخلخل العظم عن طريق تنبيه تشكيل العظم. الأدوية الأخرى المسموح بها لهذا الاستطباب تنبذ ارتشاف العظم، إنها أيضاً فعالة في معالجة تخلخل العظم المحرض بالقتسراتينات السكرية. لقد قُرأ استعمال Teriparatide مع زيادة اختطار الساركوما العظمية عند الجرذان. إن سلامة وفعالية استعمال هذا الدواء لأكثر من 24 شهراً لم يتم تقييمها. يجب أن يحتفظ بهذا الدواء للمرضى ذوي الاختطار العالي لحدوث الكسور أو الذين لا يتحملون أدوية تخلخل العظم الأخرى.



الشكل 8.29

تأثير العلاج بالسبيوترامين على وزن الجسم.



الشكل 9.29

تأثير Orlistat على وزن الجسم.

III. الأدوية المستعملة في معالجة البدانة

ثمة صنفان من الأدوية يستعملان لمعالجة البدانة: المشهات Anorexiants (كابتات الشهية) Sibutramine و Diethylpropion و Phentermine، ومثبط الليباز Orlistat. يستطب كل من Diethylpropion و Phentermine للتدبير قصير الأمد للبدانة. يستعمل Sibutramine و Orlistat لمدة سنتين وأربع سنوات على التوالي.

A. Sibutramine و Diethylpropion و Phentermine

يؤثر Phentermine من خلال زيادة تحرير النورإيبينيفرين والدوبامين من النهايات العصبية ومن خلال تثبيط استرداد هذه النواقل العصبية وبالتالي زيادة مستوياتها في الدماغ. Diethylpropion له تأثيرات مشابهة على التورإيبينيفرين. Sibutramine يثبط الاسترداد المركزي للسيروتونين والنورإيبينيفرين، ودرجة أقل، الدوبامين. وبخلافها للأدوية الأخرى، فإن Sibutramine لا يسبب تحرير النواقل العصبية. يبين الشكل 8-29 تأثيرات المعالجة بـ Sibutramine.

1. الحرائك الدوائية، المعلومات المتوفرة حول الحرائك الدوائية لـ Phentermine محدودة. تعتمد مدة الفعالية على المستحضر، وي طرح بشكل رئيسي عبر الكلية. يمتص Diethylpropion بسرعة ويخضع لاستقلاب المرور الأولي، وكثير من المستقبلات تكون فعالة، وي طرح هو ومستقلباته في الكلية بشكل رئيسي، أما العمر النصفى للمستقلبات فهو 4-8 ساعات. يخضع السبيروتراامين لنزع الميثيل بالمرور الأولي ليتحول إلى مستقلبات فعالة هي المسؤولة بشكل رئيسي عن تأثيراته الدوائية. تم تخضع لتحول حيوي فيما بعد في الكبد، وتطرح على نحو رئيسي في البول، وعمرها النصفى حوالي 15 ساعة.

2. التأثيرات الضائرة وموانع الاستعمال: جميع مثبطات الشهية مصنفة في الجدول الرابع (V) (من حيث مسؤوليتها عن الاعتماد وإساءة الاستعمال المعاقرة). من المشاكل الشائعة للاستعمال: جفاف الفم والصداع والأرق والإمساك. قد تزداد سرعة القلب وضغط الدم، ويجب تجنب هذه الأدوية عند المرضى الذين لديهم سوابق أي من ارتفاع الضغط أو الداء القلبي الوعائي أو اللانظمية أو قصور القلب الاحتقاني أو السكتة. كذلك، فإن استعمال Phentermine يترافق مع الداء القلبي اضطرابات الصمامات القلبية وارتفاع الضغط الرئوي. يجب تجنب الاستعمال المتزامن لمثبطات الشهية مع مثبطات مونوأمن أوكسيداز. يجب تجنب استعمال السبيوترامين عند المرضى الذين يتناولون مثبطات السيروتونين الانتقائية مثل Fluoxetine ومقدرات السيروتونين من أجل الشقيقة مثل السوماتريبتان Sumatriptan إضافة إلى الليثيوم والديكستروميثورفان أو البنثازوسين. قد تحدث تداخلات دوائية عندما يعطى السبيوترامين مع أدوية تثبط السيروتروم CYP3A4 مثل التيكونازول والإريثروميسين والسيميتدين. الأهمية السريرية لهذه التداخلات غير معروفة.

B. Orlistat

أورليستات هو الدواء الأول من صنف جديد من الأدوية المضادة السمنة المعروفة باسم مثبطات الليباز. الأورليستات هو إستر حمض البنثانويك ويثبط الليباز المعدي والبنكرياسي، فيقتص تحلل الدسم الطعامية إلى جزيئات أصغر يمكن امتصاصها، امتصاص الدسم يتقص حوالي 30%. إن فقدان الحريرات هو السبب الرئيسي لفقدان الوزن، ولكن التأثيرات الهضمية الضائرة المرافقة للدواء قد تساهم أيضاً

في انقاص تناول الطعام. يؤخذ الأورليستات ثلاثة مرات يومياً مع الطعام. يبدي الشكل 9-20 تأثيرات المعالجة به. التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً المرافقة له هي أعراض هضمية مثل اتئقع الزيتي، تطيل البطن، إلاح برازي، وازدياد التغوط. يتداخل الأورليستات مع امتصاص الفيتامينات الذواتية بالدهن والبيتاكاروتين، ولذلك يجب أن ينصح المرضى بتناول مستحضرات تحتوي الفيتامينات A و D و E و K وأيضاً بيتا كاروتين. يجب أن لا يؤخذ المستحضر الفيتاميني خلال ساعتين من تناول الأورليستات. يمنع استعمال الأورليستات عند المصابين بمتلازمة سوء الامتصاص المزمن أو الركودة الصفراوية.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.29. رجل عمره 66 عاماً يشتكي من نقص الرغبة الجنسية وصعوبة المحافظة على التوعظ، ويرغب باستخدام دواء يعيد له الوظيفة الجنسية، وخصوصاً حول الحاجة لتوقيت المعالجة قبل النشاط الجنسي، أي من الخيارات العلاجية التالية تستطب عند هذا المريض؟

- A. يستطب Sildenafil بسبب طول مدة فعله.
- B. يستطب Vardenafil لأن امتصاصه لا يتأثر بالطعام.
- C. يستطب Vardenafil بسبب أن امتصاصها لا يتأثر بالطعام.
- D. يستطب Tadalafil لأن مدة فعله قصيرة.
- E. لا تستطب Tadalafil لأن مدة فعله قصيرة.

2.29. أي من الأدوية التالية تسبب تليناً عظميةً وألماً عظميةً عندما تعطي بشكل مزمن؟

- A. Risedronate.
- B. Calcitonin.
- C. Teriparatide.
- D. Calcitriol.
- E. Etidronate.

3.29. ذكر عمره 68 عاماً، يعالج بشكل فعال من أجل داء باجيت منذ حوالي ستة أشهر. الآن، بدأ يعاني من ألم عظمي مجدداً وبين التصوير الشعاعي ترقفي المرض. أي من الأدوية التالية هي الأكثر احتمالاً لأن ينجم عنها فشل المعالجة هذا؟

- A. Alendronate.
- B. Calcitonin.
- C. Dihydrotestosterone.
- D. Ergocalciferol.
- E. Raloxifene.

الجواب C. يمتلك Tadalafil بدء فعل بطيء K ولكن عمره النصفي أطول (حوالي 18 ساعة) فيؤدي إلى تعريض الوظيفة الانعكاسية حتى 36 ساعة إن تولبت النشاط الجنسي أقل أهمية مع Tadalafil بسبب مدة تأثيره الطويلة.

الجواب E. إن الـ bisphosphonates القديمة مثل Etidronate ليست مثبطة قوية لنشاط كاسرات العظم كما هي العوامل الجديدة إن المعالجة للبدانة بـ Etidronate تتداخل أيضاً مع نشاط الخلايا الكاسرة للعظم مما يؤدي إلى تشوه عظمي وألم لا تسبب الأدوية الأخرى هذه المشكلة.

الجواب B. يمكن معالجة داء باجيت بشكل فعال إما بالـ bisphosphonates أو الكالسيتونين. مع المعالجة بالكالسيتونين يمكن أن يحدث فشل لفعال الهرمون عندما يعطى على نحو مستمر لفترة مطلوبة. إن الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة داء باجيت.

30

مبادئ المعالجة المضادة للمكروبات

1. نظرة عامة

تعتمد المعالجة المضادة للمكروبات على الاختلافات الكيميائية الحيوية الموجودة بين الأحياء الدقيقة والإنسان. إن الأدوية المضادة للأحياء الدقيقة (المضادات الحيوية) فعالة في معالجة الأحماج نتيجة لسميتها الانتقائية للأحياء الدقيقة؛ أي أنها تمتلك القدرة على أذية أو قتل الأحياء الدقيقة الغازية بدون إيذاء خلايا المضيف. إن السمية الانتقائية نسبية في معظم الحالات وليست مطلقة، فتتطلب بذلك ضبطاً دقيقاً لتركيز الدواء من أجل مهاجمة العضوية الدقيقة وفي نفس الوقت يحتملها قبل المضيف.

2. انتقاء العوامل المضادة للأحياء الدقيقة

يتطلب انتقاء العامل المضاد الأكثر ملاءمة معرفة: (1) هوية المتعضية، (2) حساسيتها لعامل معين، (3) موضع الخمج، (4) عوامل تتعلق بالمرضى، (5) سلامة العامل و (6) كلفة المعالجة. يتطلب بعض المصابين ذوي الحالة الحرجة معالجة تجريبية—حيث تعطى الأدوية على نحو فوري قبل تحديد الجرثوم واختيار الحساسية.

3. تحديد المتعضية الخامجة

إن تحديد المتعضية أمر هاماً في اختيار الدواء الملائم. يمكن أن يوضع أحياناً تقييم سريع لطبيعة العامل الممرض على أساس تكوين غرام، الذي يفيد بشكل خاص في تحديد الميزات الشكلية للجرثوم في سوائل الجسم التي تكون عقيمة في الحالة الطبيعية (السائل الدماغي الشوكي، سائل الجنب، السائل المفصلي، السائل حول البريتوان، والبول). عموماً، من الضروري زرع المتعضية الخامجة من أجل الوصول للتشخيص النهائي وتحديد حساسية الجرثوم للمضادات، ولذلك، فمن الضروري الحصول على عينة للزرع من المتعضية قبل البدء بالمعالجة. قد يتطلب التجديد الأكيد للمتعضية الخامجة توفر تقنيات مخبرية أخرى مثل كشف المستضدات الجرثومية أو DNA أو RNA الجرثومي، أو كشف الاستجابة الانتهائية أو الاستجابة المناعية للمضيف تجاه الجراثيم (الشكل 1-30).



الشكل 1.30

بعض التقنيات المخبرية المفيدة في تشخيص الأمراض الخمجية.

B. المعالجة التجريبية قبل تحديد العامل المرض

في الظروف المثالية، يتم اختبار المضاد الحيوي لمعالجة الخمج بعد تحديد العامل المرض ومعرفة حساسيته الدوائية. ولكن تأخرًا كهذا في المعالجة عند مريض ذي وضع حرج قد يكون مميتًا، إذ تستطب المعالجة التجريبية لديه فورًا.

1. **التوقيت:** المعالجة الفورية ضرورية عند المرضى المصابين بـ خمج حاد مجهول السبب - مثلاً، مريض لديه نقص العدلات (نقص عدد الكريات البيض العذلة، مما يهين للخمج)، أو مريض لديه صداع شديد وصلابة عنق وحساسية للأضواء الساطعة (أعراض مميزة لالتهاب السحايا). يُبتدأ بالمعالجة بعد أخذ عينات للتحليل المخبري وقبل الحصول على نتائج الزرع.

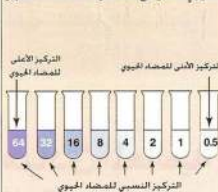
2. **انتقاء الدواء:** إن اختيار الدواء في غياب معطيات التحسس يعتمد على مكان الخمج والقصة المرضية (مثلاً، ما إذا كان الخمج مشفوقاً أو مكتسباً في المجتمع، وما إذا كان المريض ناقص المناعة، بالإضافة إلى سجل سفر المريض وعمره). قد تتطلب الحالة في البداية معالجة واسعة الطيف من أجل الأخمج الخطيرة وذلك، عندما تكون هوية العامل المرض مجهولة، أو عندما يكون مكان الخمج معرضاً للإصابة بجراثيم متعددة. إن الارتباط بين عوامل مفرضة و حدوث أخماج في حالات سريرية معينة يمكن أن يساعد في اختيار الأدوية. فمثلاً، إن المكورات إيجابية الغرام الموجودة في السائل الدماغي الشوكي عند الوليد من غير المحتمل أن تكون من المكورات العقدية الرئوية ولكنها غالباً من المكورات العقدية القاطنة للدر *Streptococcus agalactiae* (المجموعة B) التي تتحسس على البنسلين G. وعلى العكس من ذلك، فإن المكورات إيجابية الغرام في السائل الشوكي عند مريض عمره أربعون عاماً هي على الأغلب مكورات رئوية. وهذه المتعضية كثيراً ما تكون مقاومة على البنسلين G وتتطلب معالجة بالجيل الثالث من السيفالوسبورين (مثل cefotaxime أو ceftriaxone أو Vancomycin).

C. تحديد حساسية العوامل المرضية تجاه المضادات الحيوية

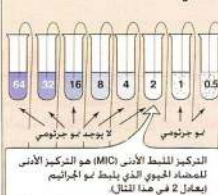
بعد زرع العامل المرض فإن تحسسه تجاه مضادات حيوية معينة يساعد في اختبار المضاد الحيوي. بعض العوامل المرضية كالعقديات المثيخة والتيسيريات السحائية لها عادة نماذج متوقعة من التحسس لمضادات حيوية محددة. أما معظم العصيات سلبية الغرام والمكورات الحموية وأنواع العقنوديات فتعدي نماذج غير متوقعة من التحسس لمضادات حيوية متنوعة، وتتطلب اختبار إجراء التحسس لتحديد المضاد الحيوي المناسب. يمكن تحديد التركيز الأدنى المثبط أو القاتل للدواء من خلال التجربة (الشكل 2-30).

1. **الأدوية المثبطة للجرثوم:** في مقابل «الأدوية المبيدة للجرثوم»: تصنف المضادات الحيوية إما كمثبطة bacteriostatic أو مبيدة للجرثوم bactericidal. الأدوية المثبطة للجرثوم توقف نمو وتتآخ الجراثيم في مستويات مصلبة يمكن الوصول إليها عند المريض، فتحدد بذلك من انتشار الخمج بينما يقوم الجهاز المناعي للجسم بمهاجمة وإيقاف العوامل المرضية والتخلص منها. إذا أُزيل عوامل قبل أن يقوم الجهاز المناعي بكسح العوامل المرضية، فقد تبقى في الجسم عوالم مفرضة وتبدأ دورة ثانية من الخمج. أما الأدوية المبيدة للجرثوم فتقتل الجراثيم باستويات المصلبة التي يمكن تحقيقها عند المريض. وبسبب فعلها المضاد الحيوي الأكثر هجومية فإنها تعتبر غالباً الأدوية مختارة عند المرضى ذوي الحالة الحرجة.

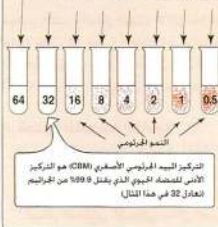
1 أنابيب تحتوي تراكيز مختلفة من المضاد الحيوي تخضع مع المتعضية الخاضعة للاختبار



2 نمو المكروبات يقاس بعد 24 ساعة من الحضانة



3 زرع ثانوي في وسط خالي من المضاد الحيوي وقياس النمو بعد 24 ساعة من الحضانة



الشكل 2.30

تحديد التركيز للثبط الأدنى (MIC) والتركيز المبيد الأدنى (MBC) للمضاد الحيوي.



الشكل 3.30

تأثير الأدوية المبيدة للجراثيم والأدوية المثبطة للجراثيم على النمو الجرثومي في الزجاج.

يبدى الشكل 3-30 تجربة مخبرية حيث يتوقف النمو الجرثومي بإضافة عامل مثبط للجراثيم، لاحظ بقاء جراثيم حية حتى بوجود الدواء المثبط للجراثيم، وعلى العكس من ذلك فإن إضافة مبيد للجراثيم تؤدي إلى قتله، فينقص العدد الإجمالي للجراثيم، ومع أن هذا التصنيف عملي، إلا أنه قد يكون مبسطاً جداً، لأن من الممكن للمضاد الحيوي أن يكون مثبطاً لعامل معرض، ومبيداً لعامل معرض آخر. مثلاً، الكلورامفينيكول يثبط العنصيات سلبية الغرام، ويبيد العنصيات الأخرى مثل المكورات الرئوية.

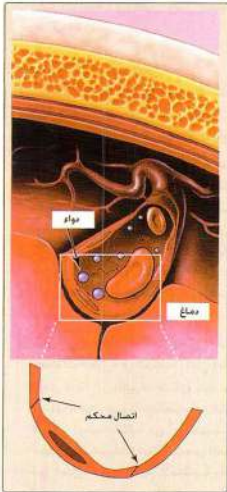
2. التركيز المثبط الأدنى (MIC): لتحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) يتم تحضير أنابيب تحتوي عينات ممتدة متسلسلة من المضاد الحيوي ويوضع فيها العامل الممرض المراد اختبار تحسسه (الشكل 2-30). تحضن الأنابيب وتتم مراقبتها لتحديد التركيز المثبط الأدنى - وهو التركيز الأقل من المضاد الحيوي الذي يثبط النمو الجرثومي. للحصول على معالجة فعالة مضادة للميكروبات يجب أن يكون تركيز المضاد الحيوي الذي يمكن تحقيقه سريريًا في سوائل الجسم أكبر من التركيز المثبط الأدنى. [لاحظ أن هذه المقاييس تتم الآن على نحو تلقائي باستعمال شرائح المعايرة الجهرية.]

3. التركيز المبيد الأدنى للجراثيم: تحدد هذه المقاييس الكمية التركيز الأدنى للمضاد الحيوي الذي يقتل الجراثيم التي تخضع للاستقصاء. الأنابيب التي لا تبدي أي نمو في مقاييس التركيز المبيد الأدنى يعاد زرعها في أوساط خالية من المضاد الحيوي. إن التركيز المبيد الأدنى للجراثيم هو أدنى تركيز للمضاد الحيوي ينتج عنه تناقص 99.9% من تعداد المستعمرات بعد ليلة من الحضانة بالمرق الممدد (الشكل 2-30).

D. تأثير مقر الخمج على المعالجة: الحائل الدموي الدماغي

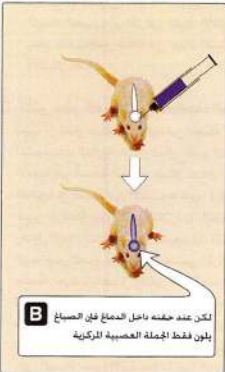
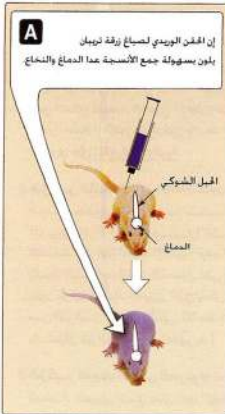
يجب أن تصل مستويات كافية من المضاد الحيوي إلى مكان الخمج لكي يتم استئصال المتعضيات الغازية بشكل فعال، تقوم الشعيرات الدموية باختلاف نفوذيتها بنقل الأدوية إلى أنسجة الجسم. فمثلاً تمتلك الخلايا البطانية التي تؤلف جدر الشعيرات الدموية في العديد من الأنسجة تقويًا (فتحات تعمل كالتنوافذ) تسمح لمعظم الأدوية غير المرتبطة ببروتينات البلازما بالنفوذ عبرها. بينما توجد حواجز طبيعية أمام وصول الدواء تشكلها بنى الشعيرات الدموية لبعض الأنسجة كالبروستات والجسم الزجاجي للعين والجهاز العصبي المركزي. للشعيرات الدموية في الدماغ أهمية خاصة، حيث تساعد في تشكيل طبقة مفردة من الخلايا البطانية مرصوفة كالترميز لتلتصق بواسطة موصلات محكمة tight junctions تقي دخول جميع الجزيئات تقريباً من الدم إلى الدماغ. ما عدا الجزيئات الصغيرة والمحبة للدهن (الشكل 4-30).

يمكن توضيح عمل هذا الحاجز بحقن صبغ في الدوران عند حيوانات المخبر، حيث يلون الصبغ جميع الأنسجة ما عدا الدماغ، بينما إذا حقن نفس الصبغ في السائل الدماغي الشوكي (CSF) فإنه يلون فقط خلايا الجملة العصبية المركزية (الشكل 30-4). يمنع الحاجز الدموي الدماغي هروب الصبغ من الأوعية الدموية إلى الدماغ، بالرغم من أنه يتسرب بسهولة من الأوعية إلى أنحاء الجسم الأخرى. إن نفوذية وترتكز العامل المضاد للجراثيم في السائل الدماغي الشوكي تتأثر بشكل خاص بما يلي:



الشكل 4.30

اللامح الأساسية للحائل الدموي الدماغي



الشكل 3.30

مخطط تجليفي للحالات الدموي الدماغ.

1. **ذوبان الدواء بالشحم:** إن جميع المركبات التي ليس لها ناقل نوعي يجب أن تعبر من الدم إلى السائل الدماغى الشوكي خلال داخل الخلايا (عبر غشائين للخلية البلمانية). راجع الشكل (30-5). لذلك، يعد ذوبان الدواء بالشحم عاملاً محدداً رئيساً لقدرة الدواء على النفوذ إلى الدماغ. على سبيل المثال، تمتلك الأدوية الذوابة بالدهن مثل الكوينولونات والميترونيدازول نفوذية كبيرة إلى الجهاز العصبي المركزي. أما المضادات الحيوية من البيتا لكتام، مثل البنسلين، فهي متشردة في الباهاء الفيزيولوجية وذوبانها منخفض في الدم، وبالتالي فتفوذيتها عبر الحاجز الدموي الدماغى السليم محدودة في الظروف الطبيعية. أما في الأخماج كما في التهاب السحايا، حيث يصبح الدماغ ملتهباً، فإن الحاجز الدموي عندئذ لا يعمل بشكل فعال، فتزداد نفوذية المحلية، وتستطيع بعض المضادات الحيوية من البيتا لكتام دخول السائل الدماغى الشوكي بكميات علاجية.

2. **الوزن الجزيئي للدواء:** تمتلك المركبات ذات الوزن الجزيئى المنخفض قدرة أكبر على عبور الحاجز الدموي الدماغى، أما المركبات ذات الوزن الجزيئى العالى (كالفانكوميسين Vancomycin) فتعبر بصعوبة حتى بوجود التهاب سحائى.

3. **ارتباط الدواء بالبروتين:** إن درجة عالية من الارتباط البروتيني للدواء في المصل تحد من دخول الدواء إلى الجهاز العصبي المركزي. ولذلك فإن كمية الدواء الحرة (غير المرتبطة) في المصل، وليس الكمية الإجمالية للدواء، هي المعنية بالنفوذ إلى السائل الدماغى الشوكي.

E. عوامل تتعلق بالمرض

لدى اختبار المضاد الحيوي يجب الانتباه إلى حالة المريض؛ مثلاً، الجهاز المناعي، الكلية، الكبد، الدوران، وعسر المرض. ويجب أن يؤخذ أيضاً بالاعتبار أن الحمل والإرضاع من الثدي يؤثران أيضاً في اختبار الدواء.

1. **الجهاز المناعي:** إن التخلص من العوامل المرضية الخامة يتطلب سلامة الجهاز المناعي في الجسم. الأدوية المضادة للجراثيم تنقص جهمرة الجراثيم (أدوية مبيدة للجراثيم) أو تثبط النمو الجرثومي (مثبطة للجراثيم)، ولكن الجهاز الدماغى للمضيف يجب في النهاية أن يتخلص من المتعضيات الغازية. يمكن أن تتأثر الكفاءة المناعية عند المريض بالكحولية والسكري والحمج بفيروس نقص المناعة البشري وسوء التغذية والتقدم بالسن، إضافة إلى الأدوية المثبطة للمناعة. وفي هذه الحالات يتطلب التخلص من المتعضيات الخامة جرعات دوائية من مضادات الجراثيم أعلى من المعتاد أو أشواط علاجية أطول.

2. **خلل وظيفة الكلية:** يسبب نقص وظيفة الكلية (10% أو أقل من الطبيعي) تراكم المضادات الحيوية في الجسم والتي تفرح في الحالة العادية عبر هذا الطريق. قد يؤدي هذا إلى تأثيرات ضائرة خطيرة ما لم تتم السيطرة عليه بضبط جرعة المضاد الحيوي أو برنامج الجرعات. كثيراً ما يستعمل مستوى الكرياتينين المصلي كمعشر لوظيفة الكلية من أجل ضبط نظام إعطاء الدواء، إلا أنه تفضل المراقبة المباشرة للمستويات المصلية لبعض المضادات الحيوية (مثل الأمينوغلايكوزيدات) من أجل تحديد القيم الأعظمية والأصغرية. إن ارتفاع القيم الأصغرية تنبه الطبيب إلى سمية محتملة الحدوث. [لاحظ أن عدد التفرونات الوظيفية تنقص مع تقدم العمر، ولذلك فإن المرضى المسنين بشكل خاص معرضون لتراكم الأدوية التي تفرح عبر الكليتين. قد يفضل عند هؤلاء المرضى إعطاء المضادات الحيوية

التصنيف	الوصف	الدواء
A	لا يوجد خطر على الجنين البشري أو احتمال بهبه لأية الجنين	
B	لا يوجد دراسات مضبوطة تظهر الاختطار البشري تبين الدواء على الجنين احتمال السمية	β-Lactams β-Lactams with inhibitors Cephalosporins Aztreonam Clindamycin Erythromycin Azithromycin Metronidazole Nitrofurantoin Sulfonamides
C	لها سمية واضحة على الأمية عند الجنين ولكن الاختطار غير متأكد	Chloramphenicol Fluoroquinolones Clarithromycin Trimethoprim Vancomycin Gentamicin Trimethoprim-sulfamethoxazole
D	لها احتمال على الجنين البشري ولكن لتفادع غالب الاختطارات	Tetracyclines Aminoglycosides Isoniazid
X	لها اختطار على الجنين البشري ولا تفادع هذه الاختطارات حتى لتفادع يقع استعمالها عند الجنين	

الشكل 6.30

تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) للمضادات الحيوية والاختطار الجنيني.

التي تخضع لاستقلاب كبير أو تطرح بالطريق الصفراوي.]

3. خلل وظيفة الكبد، يمنع استعمال الأدوية التي تتركز أو تطرح عبر الكبد (مثل الإريثرومايسين والتتراسايكلين) في معالجة المرضى المصابين بأمراض كبدية.

4. ضعف الإرواء الدموي؛ إن ضعف الدوران الدموي لمنطقة تشريحية مثل الطرفين السفليين عند مرضى السكري، ينقص من كمية المضاد الحيوي الذي يصل لتلك المنطقة مما يجعل معالجة الخمج صعبة جداً.

5. العمر؛ إن الأليات الإطراحية الكلوية والكبدية تكون غالباً غير مكتملة التطور عند حديثي الولادة مما يجعلهم معرضين للإصابة بالتأثيرات السمية للكلورامفينيكول والسلفوناميدات، يجب عدم معالجة الأطفال اليافعين بالتتراسايكلينات التي تؤثر على نمو العظم.

6. الحمل؛ جميع المضادات الحيوية تعبر المشيمة، ومع ذلك فإن التأثيرات الضائرة على الجنين نادرة، ما عدا سوء تصنع الأسنان وتثبيط نمو العظم اللذان يشاهدان في سياق المعالجة بالتتراسايكلينات، إلا أن بعض مضادات الديدان سامة للجنين ومشوهة (مطفرة)، وكذلك يجب اجتناب الأمينوغلايكوزيدات خلال الحمل بسبب أثرها السمي على الأذن عند الجنين، يلخص الشكل 8-30 تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لاستعمال المضادات الحيوية خلال الحمل. إن الأمثلة المذكورة في الشكل 8-30 ليست شاملة؛ وإنما تتضمن مثلاً من كل مجموعة. إن نظام التصنيف الحالي هذا يمكن تطبيقه بصعوبة على الأدوية المشتركة التي تتضمن الكثير من العناصر الفعالة ولا تأخذ بالاعتبار احتمال حدوث أي تداخل دوائي. إن جميع الأدوية يجب أن تستعمل خلال الحمل تحت إشراف الطبيب فقط، كذلك، يجب على الطبيب مراجعة أحدث الأبحاث قبل وصف الأدوية للمريضة الحامل من أجل الإحاطة بالأخطار بشكل أفضل.

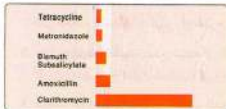
7. الإرضاع؛ قد يصل المضاد الحيوي المعطى للأم المرضع إلى الرضيع عبر حليب الثدي. وعلى الرغم من أن تركيز المضاد الحيوي في حليب الإرضاع يكون منخفضاً عادة، فقد تكون الجرعة الإجمالية التي تصل للرضيع كافية لتسبب اضطرابات لديه.

F. سلامة المضاد الحيوي

العديد من المضادات الحيوية، كالبنتسلينات، هي من الأدوية الأقل سمية، لأنها تؤثر فقط على نمو المتعضيات الدقيقة. بينما تعتبر عوامل أخرى مضادة للمكروبات (مثل الكلورامفينيكول) أقل نوعية للجرثوم، ويحتفظ بها من أجل الأخمج المهددة للحياة لأن مثل هذه الأدوية تمتلك سمية خطيرة للمريض. [لاحظ: كما ذكر أعلاه، لا ترتبط السلامة بطبيعة الدواء فقط بل ترتبط أيضاً بعوامل تتعلق بالمريض يمكن أن تؤهب للسمية.]

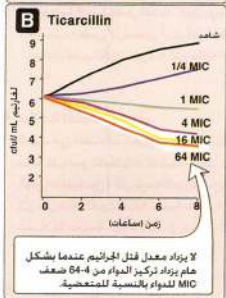
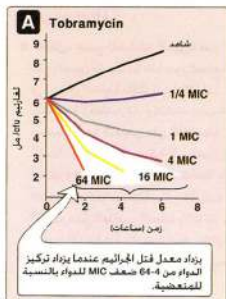
G. تكلفة العلاج

غالباً ما تمتلك العديد من الأدوية نفس النجاعة في معالجة خمج ما، ولكنها تختلف بشكل واسع في التكلفة. يبين الشكل 7-30 تكلفة بعض العوامل المضادة للجرثوم التي تبدي نجاعة متشابهة في استئصال العصبية سلبية الغرام الملوية البوابية من مخاطية المعدة. لا يملك أي من هذه الأدوية أفضلية علاجية واضحة، ولذلك تستعمل توليفة من Metronidazole وتحث ساليسيلات اليزموت مع مضاد حيوي آخر في معالجة



الشكل 7.30

الكلفة النسبية لبعض الأدوية المستعملة في معالجة القرحات الهضمية الناجمة عن الملوية البوابية.



الشكل 8.30

A. معدل هام إحصائياً للفعل المعتمد على الجرعة بالتوبراميسين. B. معدل قتل غير هام إحصائياً بالتيكارسيلين. CFU = وحدات تشكل المستعمرة. MIC = التركيز المثبط الأدنى.

القرحات الهضمية المحرضة بالملوية البوابية. إن اختيار الكلاريثرومايسين Clarithromycin كدواء مختار بدلاً منها سيؤثر بشكل واضح على الكلفة.

III. طريق الإعطاء

الطريق الفموي للإعطاء مناسب في الأحماج الخفيفة التي يمكن معالجتها في العيادة (خارج المستشفى). كما أن الضغوط الاقتصادية دفعت نحو استعمال المضادات الحيوية الفموية في جميع الأحماج ما عدا الأمراض الفموية الخطيرة. إن المرضى الذين يحتاجون في البداية إلى شوط من العلاج الوريدي، يتم تحويلهم إلى العلاج الفموي حالما أمكن ذلك. ولكن بعض المضادات الحيوية مثل Vancomycin و Amphotericin B صعبة الامتصاص من السبيل الهضمي، فلا يمكنها تحقيق مستويات مصلية كافية بالإعطاء الفموي. يستعمل الإعطاء الخلالي عندما يكون الدواء صعب الامتصاص من السبيل الهضمي، وفي معالجة المرضى الذين لديهم أحماج خطيرة ومن الضروري المحافظة على تركيز مصلية من المضادات الحيوية لديهم أعلى مما يمكن تحقيقه بالطريق الفموي.

IV. تحديد الجرعة المناسبة

إن تحديد جرعة العوامل المضادة للجراثيم يعتمد على ديناميكيتها الدوائية (العلاقة بين تراكيز الدواء والتأثيرات المضادة للجراثيم) إضافة إلى الخصائص الجرثومية الدوائية (الامتصاص، التوزيع، والإخراج). إن الخصائص الثلاث التي لها تأثير هام على تواتر الجرعة هي: القتل المعتمد على التركيز، والقتل المعتمد على الزمن، والتأثير المتأخر للمضاد الحيوي.

A. القتل المعتمد على التركيز Concentration-Dependent Killing

تبدى بعض العوامل المضادة للميكروبات مثل الأمينوغليكوزيدات والكولونولونات الفلورية ومركبات الكاربامينام ازدياداً هاماً في معدل قتل الجراثيم عندما يزداد تركيز المضاد الحيوي من 4 إلى 64 ضعفاً من التركيز المثبط الأدنى للدواء (الشكل A8-30). إن إعطاء بلعة تسريب وريدية واحدة يومياً من الأدوية التي تسبب قتلاً معتمداً على التركيز يحقق مستويات ذروية عالية وتساعد على القتل السريع للعامل المرضي.

B. القتل المعتمد على الزمن (غير معتمد على التركيز)

على العكس من تلك الأدوية، لا تمتلك مركبات البيبتاكتام والبيبتيدات السكرية، والماكروليدات والكلينداميسين هذه الخاصة، أي أن زيادة تركيزها إلى عدة أضعاف من MIC لا يزيد معدل القتل بشكل هام (الشكل B8-30). إن أفضل وسيلة للتنبؤ بالفعالية السريرية للمضادات الحيوية التي تمتلك فعلاً قاتلاً معتمداً على الجرعة غير هام هي النسبة المئوية للزمن الذي يبقى فيه تركيز الدواء في الدم أعلى من التركيز المثبط الأدنى. يدعى هذا التأثير أحياناً القتل غير المعتمد على التركيز أو القتل المعتمد على الزمن. فمثلاً، تم إثبات الفعالية السريرية لجدولة جرعات البنسلينات والسيفالوسبورينات بحيث يتم ضمان مستويات دموية أكبر من التركيز المثبط الأدنى خلال 60-70% من الزمن. ولذلك يقترح بعض الخبراء بأن أفضل معالجة للأحماج الشديدة هو التسريب المستمر لهذه الأدوية بدلاً من إعطائها على جرعات متقطعة.

A الأدوية المضادة للمكروبات

التصنيفات

البنسلفيد
البنسلفيد
البنسلفيد
البنسلفيد
البنسلفيد
البنسلفيد
البنسلفيد

B الأدوية الشائعة الاستعمال في معالجة الالتهاب الجرثومي النوعي

العقوبات الذهبية

1 Oxazolidinone
2 Macrolide
3 Glycosylaminoglycoside
4 Tetracycline
5 Fluoroquinolone
6 Aminoglycoside

مخطط العزوفاد مقلوبة على الحائط
- يستعمل البنسلفيد في معالجة الالتهاب النوعي

C مفتاح الرموز

الأدوية النوعية

عائلات الأدوية

1 البنسلفيد
2 البنسلفيد
3 البنسلفيد
4 البنسلفيد

واحد من أدوية الخط الأول متعددة

1 البنسلفيد
2 البنسلفيد

العقوبات الذهبية

1 البنسلفيد
2 البنسلفيد

الدواء الذي تعد مقلوبة مشكلة شائعة

1 البنسلفيد
2 البنسلفيد

الشكل 9.30

A. تبدي هذه الأعمدة العائلات الدوائية الست شائعة الاستعمال B. مثال مخطط من الأعمدة عن الأدوية المتخارة في معالجة العقوبات الذهبية تظهر في الخط الغامق. C. مفتاح الرموز للاستعملة في هذا الكتاب.

C. التأثير المتأخر المضاد الحيوي (PAE) Postantibiotic

التأثير المتأخر للمضاد الحيوي هو التثبيط المستمر للنمو الجرثومي الذي يحدث بعد هبوط مستويات المضاد الحيوي لأقل من التركيز المثبط الأدنى. لقياس التأثير المتأخر لمضاد حيوي يتم أولاً خفض زرع اختبائي في وسط يحتوي المضاد الحيوي، ثم ينقل إلى وسط خال من المضاد الحيوي، يعرف التأثير المتأخر للمضاد الحيوي PAE من خلال طول المدة اللازمة (بعد النقل) ليكمل الزرع التطور اللوغاريتمي من النمو. وغالباً ما تتطلب المضادات الحيوية التي تمتلك خاصية التأثير المتأخر (عدة ساعات) جرعة واحدة يومياً. مثلاً، الأمينوغليكوزيدات والكينولونات المفلورة، والتي تبدي تأثيراً متأخراً طويلاً، فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام بشكل خاص.

V. العوامل المستعملة في الأخماج الجرثومية

في هذا الكتاب، تصنف الأدوية المضادة للجراثيم إلى ستة عائلات - البنيسيلينات والسيفالوسبورينات، والتتراسايكلينات والأمينوغليكوزيدات والماكروليدات والكينولونات المفلورة - مع مجموعة سابعة إضافية تسمى (أخرى Other) وتستخدم لتمثيل أي دواء غير مشمول بإحدى هذه المجموعات الست الأولى (الشكل 9-30 A). يتم تمثيل هذه المجموعات السبعة هنا وفي بقية الكتاب على شكل مخططات من القضبان. إن الدواء المختار (أو الأدوية المختارة) من كل مجموعة الذي يستعمل في معالجة خمج بكتيري محدد تمت كتابته بالخط العريض، مثل المكورات العنقودية المنهية في الشكل 9-30 B. يبيد الشكل 9-30 C مفتاحاً لرموز المضادات الحيوية الإضافية المستعملة في هذا الكتاب.

IV. طيف المعالجة الكيميائية

تم تقسيم الجراثيم الهامة سريريّاً في هذا الكتاب إلى ثمانين مجموعة بناء على تلويين غرام والشكل والخصائص الكيميائية الحيوية والخصائص الأخرى، وقد تم تمثيلها بلوحة الفطيرة (الشكل 10-30 A). القسم التاسع من فطيرة الجراثيم مسمى (أخرى)، إذ يمثل أية متعضية غير مضمنة في التصنيفات الثمانية الأخرى. في هذا الفصل تستخدم لوحة الفطيرة Pie Chart لإيضاح الأطياف الجرثومية التي يكون صنف محدد من المضادات الحيوية فعالاً ضدها.

A. المضادات الحيوية ذات الطيف الضيق

يقال عن العوامل الكيميائية العلاجية أنها ذات طيف ضيق إذا كانت تؤثر على جراثيم واحد فقط أو على مجموعة محدودة من الجراثيم. مثلاً، يؤثر الإيزونازيد بشكل فعال ضد المفلورات Mycobacteria فقط (الشكل 10-30 B).

B. المضادات الحيوية ذات الطيف الممتد (المحدود)

يستخدم مصطلح الطيف الممتد في المضادات الحيوية الفعالة ضد المتعضيات إيجابية الغرام إضافة إلى عدد هام من الجراثيم سلبية الغرام. مثلاً، بعد الأميسيلين واسع الطيف لأنه يؤثر على الجراثيم إيجابية الغرام وبعض الجراثيم سلبية الغرام (الشكل 10-30 C).

C. المضادات الحيوية الواسعة الطيف

إن الأدوية مثل التتراسايكلين والكلورامفينيكول تؤثر على عدد واسع من الأنواع



الشكل 10.30

- A. المكروبات الهامة سريريًا ممثلة بالألوان.
B. إيزونازيد: مضاد حيوي ضيق الطيف.
C. أمبيسلين: مضاد حيوي متمد الطيف.
D. تتراسيكلين: مضاد حيوي واسع الطيف.

الجرثومية وتدعى بالمضادات الحيوية واسعة الطيف (الشكل 10-30). إن إعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف يمكن أن يبدل بشكل كبير من طبيعة النبيت الجرثومي العادية ويؤهب لحدوث أخماج إضافية مثل المبيضات البيض التي يكون نموها مثبطًا بوجود أحياء دقيقة أخرى.

VII. المشاركة بين المضادات الحيوية

من الناحية العلاجية، ينصح أن يعالج المرضى بدواء مفرد هو الأكثر نوعية للعامل المرضي الخامج، حيث تنقص هذه الإستراتيجية من احتمال حدوث الخمج الإضافي. كما تقلل من نشوء متعضيات مقاومة (انظر أدناه). وتقلل من السمية، إلا أن هناك أوضاع تطبق فيها المشاركة بين المضادات الحيوية، مثلًا، من المفيد معالجة التدرن بالمشاركة الدوائية.

A. ميزات المشاركة الدوائية

تبدى بعض المشاركات الدوائية للمضادات الحيوية، مثل البيتاكتام مع الأمينوغلوكوزيدات، تأثيرًا تسانديًا؛ أي تكون الفعالية أكبر مما لو استخدم كل دواء بمفرده، وباعتبار أن مثل هذا التساند بين المضادات الحيوية نادر، فإن المشاركة بين أدوية متعددة يستلزم فقط في أوضاع خاصة—مثلًا في الخمج مجهول المصدر.

B. مساوئ المشاركة الدوائية

إن عدداً من المضادات الحيوية يؤثر فقط على المتعضيات عندما تتكاثر، ولذلك فإن مشاركة دواء يسبب تثبيط الجرثوم مع دواء ثانٍ مهيد للجرثوم قد يؤدي إلى تدخل بين فعل الدواء الأول وفعل الدواء الثاني، مثلًا، التتراسايكلين دواء مثبط للجرثوم وقد يتداخل مع التأثير المبيد للجرثوم للبتيسيلينات والسيفالوسبورينات.

VIII. المقاومة الدوائية

يقال عن الجرثيم أنها مقاومة لمضاد حيوي إذا لم يتوقف نموها ببلوغ المستوى الأعظمي للمضاد الحيوي الذي يمكن تحمله من قبل المضيف، تمتلك بعض المتعضيات مقاومة متأسلة لمضاد حيوي ما، مثلًا، للمتعضيات سلبية الغرام تقاوم الفانكومايسين Vancomycin وراثياً. إلا أن الأنواع الجرثومية التي تستجيب بشكل طبيعي على دواء محدد قد تطوّر سلالات مقاومة أكثر فوعة من خلال الطفرات العفوية أو المقاومة المكتسبة، وقد تصبح بعض هذه السلالات مقاومة لأكثر من مضاد حيوي واحد.

A. التبدل الوراثي المؤدي إلى المقاومة الدوائية

إن المقاومة المكتسبة للمضاد الحيوي تتطلب اكتساباً أو تبدلاً مؤقتاً أو دائماً، في المعلومات الوراثية الجرثومية. تتطور المقاومة نتيجة إمكانية حدوث طفرة عفوية في DNA أو تحركه من متعضية لأخرى (الشكل 11-30).

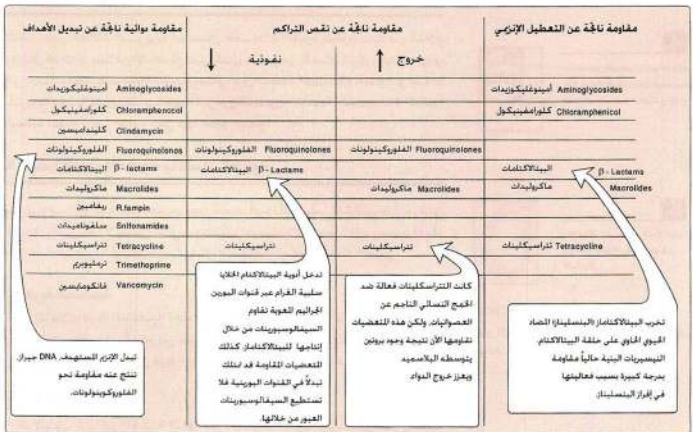
1. الطفرات العفوية في DNA: قد يحدث التبدل الصبغي بإدخال أو حذف أو استبدال واحد أو أكثر من النيكلوتيدات ضمن الجينوم. قد تبقى الطفرة الناتجة أو تصحح من قبل العضوية، أو قد تكون ممتدة للخلية. إذا استمرت الظلية بالحياة، فإنها تستطيع أن تتناسخ وتقل خصائصها الطافرة إلى سلالتها من الخلايا. إن لبعض

الطفرات العفوية تأثيراً قليلاً أو معدوماً على حساسية المتعضية تجاه المضادات الحيوية. ولكن الطفرات التي تنتج سلالات مقاومة للمضاد الحيوي قد ينتج عنها متعضيات قادرة على التكاثر تحت ضغوط محددة، ومثال ذلك نشوء مقاومة للريفامبين Rifampin من قبل المتقطرات السلية عندما يستعمل الريفامبين كمضاد حيوي مفرد.

2. إن انتقال المقاومة الدوائية عبر الـ DNA: إن المقاومة المكتسبة الناتجة عن انتقال DNA من جرثوم إلى آخر ذات أهمية سريرية خاصة. تكون خصائص المقاومة عادة مرمزة في عوامل R خارج الصيغة (بلازميدات المقاومة Resistance Plasmids). في الواقع، إن معظم المورثات المقاومة يتوسطها البلازميد، بالرغم من أن الصفات التي يحملها البلازميد قد تندمج مع DNA للجرثوم المضيف. وقد تدخل البلازميدات إلى الخلايا بعمليات مثل التثبيغ Transduction (بتوسط البالعات)، أو التحول أو الاقتران الجرثومي.

B. تبدل التعبير البروتيني في المتعضيات المقاومة للأدوية

يمكن أن تحدث المقاومة للأدوية بالعديد من الآليات، فقد يحدث مثلاً فقدان أو تبدل في الموضع الذي يستهدفه المضاد الحيوي، أو انخفاض قدرة الدواء على الاختراق نتيجة نقص نفوذيته، أو زيادة في خروجه، أو بقاء إنزيمات معطلة للمضاد الحيوي (الشكل 11-30).



الشكل 11.30

بعض آليات المقاومة نحو المضادات الحيوية.

1

الوقاية من الأضرار للمكروبات العفوية عند المرض الذين لديهم مستوى مرض قسبي ذوي حد يحتاج المرض سنوات من المعاقبة



1. **تعديل المقر الهدف:** إن تبدل المقر المستهدف للمُضاد الحيوي عبر الطفرة قد يمنح المتعضية مقاومة لوحيد أو أكثر من المضادات الحيوية. مثلاً، إن مقاومة المكروبات الرئوية لمضادات البيبتالاكتام تتجم عن تبدلات في واحد أو أكثر من البروتينات الجرثومية الرئيسية الرابطة للببتاسلين فيفتح عنها نقص ارتباط المضاد الحيوي مع هدفه.

2

المعالجة الفعالة للمرضى القاصيين للفلج الحسي والذين لديهم بحال ضعيفة مثل الدمامل القلبية الصعبة تلك لوقايتهم من البر Binding على البروتاز.



2. **نقص التراكم:** إن نقص فيبط المضاد الحيوي أو ازدياد خروجه يمكن أن يسبب مقاومة لأن الدواء يصبح غير قادر على الدخول إلى مقر فعله بتركيز كافية لأذية أو قتل المتعضية. فمثلاً، يمكن للجراثيم سلبية الغرام أن تحد من اختراق مضادات حيوية محددة تتضمن مركبات البيبتالاكتام والتتراسايكلينات والكلورامفينيكول كنتيجة لتبدل عدد وبنية البورينات (القتنوتات) في الغشاء الخارجي. كذلك، فإن وجود مضخة الإخراج يمكن أن يقلل من مستويات الدواء داخل الجرثوم.

3

الوقاية من التمدد أو التصلب أو التهاب الصلابة عند الأشخص ذوي المناس الموسمي مع المرض المتماين ففعل



3. **التعطيل الإنزيمي:** إن قدرة الجرثوم على تخريب أو تعطيل المضاد الحيوي يمكن أن تمنحه المقاومة أيضاً. تتضمن الأمثلة عن الإنزيمات المعطلة للمضاد الحيوي ما يلي: (1) إنزيمات بيتاكتاماز (بنسليناز) التي تعطل بالحلمة حلقة بيتالاكتام في البنسلينات والسيفالوسبورينات والأدوية ذات الصلة؛ (2) إنزيمات أسيتيل ترانسفيراز التي تقلل مجموعة الأستيل إلى المضاد الحيوي فتعطل الكلورامفينيكول أو الأمينوغليكوزيدات؛ (3) إنزيمات الإستراز تحلمه حلقة اللاكتون في الماكروليدات.

IX. المعالجة الوقائية بالمضادات الحيوية

4

المعالجة قبل الإجراءات الجراحية الوقائية لعقل جراحة الأعصاب وتدخل للمسح وبعض التدخلات التناسلية الوقائية من الحنج



تطلب بعض الحالات السريعة استعمال المضادات الحيوية الوقائية بدلاً من العلاج (الشكل 12-30). وبما أن الاستعمال غير المضبوط للعوامل المضادة للمكروبات قد يؤدي إلى تشكل مقاومة جرثومية وحمج إضافي، فإن المعالجة الوقائية محصورة في حالات سريرية معينة تكون فائدتها فيها أكبر من الخطورة المحتملة. تتحدد مدة المعالجة الوقائية اعتماداً على الفترة التي فيها خطر الفج.

X. مضاعفات المعالجة بالمضاد الحيوي

5

معالجة الأم بالبروتوزون لحماية الجنين في حالة حمج الأم الحامل بالبروتوزون HIV



بالرغم من أن آلية عمل مضاد حيوي محدد لها تأثير سمي انتقائي على جرثومة غائرية، ولكن هذا لا يضمن عدم حدوث تأثيرات ضائرة للمضيف، فقد يسبب الدواء مثلاً استجابة أرجية أو يكون سميًا بشكل لا علاقة له بفالعية المضاد الحيوي.

A. فرط الحساسية

إن تفاعلات فرط الحساسية تجاه المضادات الحيوية أو لمنتجاتها الاستقلابية كثيرة الحدوث، مثلاً، على الرغم من سمية البنسلين الانتقائية شبه المطلقة للجراثيم فإنه يسبب مشاكل خطيرة من فرط الحساسية تتراوح من الشرى إلى الصدمة التأقية.

B. سمية مباشرة

قد تسبب التراكيز المصلية العالية من المضادات الحيوية سمية من خلال التأثير المباشر على العمليات الخلوية في المضيف. مثلاً، يمكن أن تسبب الأمينوغليكوزيدات سمية أذنية بتأثيرها على الوظيفة الغشائية للخلايا الشعرية في عضو كورتي.

الشكل 12.30

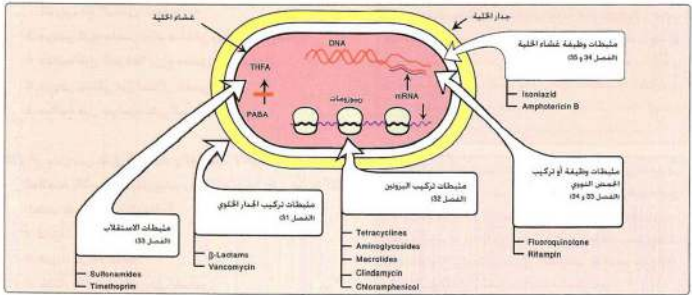
بعض الأوضاع السريرية التي تستنطب فيها المضادات الحيوية وقائية

C. الجمع الإضافي

قد تؤدي المعالجة الدوائية، وخصوصاً بالمضادات الحيوية واسعة الطيف أو بالمشاركة بين عدة أدوية، إلى تبدل في التثبيت الجرثومي الطبيعي للسبيل التنفسي العلوي والأمعاء والسبيل البولي التناسلي، مسببة بذلك فرط نمو للمتعضيات الانتهازية ولا سيما الفطور والجرائيم المقاومة، وهذه الأحماج غالباً صعبة المعالجة.

XI. مواضيع فعل المضادات الحيوية

يمكن تصنيف المضادات الحيوية (1) حسب بنيتها الكيميائية (مثلاً: مركبات البينتالانكام، والأمينوغليكوزيدات)، (2) حسب آلية فعلها (مثلاً: مثبطات تركيب الجدار الخلوي)، (3) حسب فعاليتها ضد أنواع محددة من المتعضيات (مثلاً الجراثيم، الفطور أو الفيروسات). تم تنظيم الفصول من 31 حتى 33 حسب آلية فعل الدواء، بينما نظمت الفصول من 34 وحتى 38 وفقاً لنمط المتعضيات التي تتأثر بالدواء (الشكل 13-30).



الشكل 13.30

تصنيف بعض العوامل المضادة للجرائيم حسب مقرات فعلها. THFA = حمض رباعي هيدروفولات. PABA = حمض بارا-أمينوبنزويك

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.30. أي من هؤلاء المرضى أقل احتمالاً لأن يحتاج إلى تعديل المعالجة بالمضادات الحيوية؟
- A. مريض يخضع لمعالجة كيميائية ضد السرطان.
B. مريض مصاب بمرض كلوي.
C. مريض مسن.
D. مريض مصاب بقرط ضغط الدم.
E. مريض مصاب بمرض كبدي.

الجواب الصحيح = D. ليس من المتوقع أن يؤثر قرط ضغط الدم على نحو ملحوظ على نمط المعالجة المضادة للميكروبات. أما الأدوية المضادة للسرطان فتتسبب غالباً تثبيطاً للوظيفة المناعية وبحسب هؤلاء المرضى مضادات حيوية إضافية لاستئصال الإرتان قد يسبب ضعف وظيفة الكلية تراكمياً للمضادات الحيوية فتصل إلى مستويات سمية. غالباً ما تنقص الوظيفة الكلوية والكبدية عند المسنين وقد يؤدي نقص الوظيفة الكبدية إلى تراكم المضادات الحيوية إلى مستويات سمية.

- 2.30. في أي من الأوضاع السريرية التالية يعتبر استعمال المضادات الحيوية وقتانياً غير مبرر؟
- A. الوقاية من التهاب المسحاج بين الأشخاص ذوي التماس القريب مع المرضى المصابين به.
B. مريض لديه مفصل ورك صناعي ويخضع لقلع سني.
C. معالجة قبل الجراحة لزرع مفصل ورك صناعي.
D. مريض يشتكي من اعتلال تنفسي متكرر.
E. معالجة قبل جراحة على السبيل الهضمي.

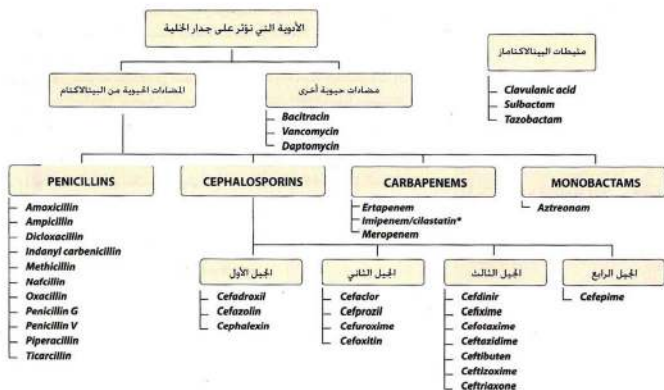
الجواب الصحيح = D. ربما يكون الاعتلال التنفسي من منشأ فيروسي وكذلك فإن مضاعفات الاضطرابات الرئوية قد لا تثير الاستعمال الوقائي للمضادات الحيوية. بعد التهاب المسحاج مرضاً ممتعياً وخطيراً بما فيه الكفاية ويبرر استخدام المضادات الحيوية وقتانياً. بعد القلع الصني الجراحي تستطیع الجرثائم الموجودة في التجويف الفموي أن تدخل بسهولة إلى الدوران وتستهزم البدائل الاصطناعية مسببة بذلك خضجاً خطيراً وأحياناً مميتاً. الحمح الذي يتلو زرع مفصل الورك هو مضاعفة خطيرة وتدر استخدام المضادات الحيوية. الحمح مضاعفة خطيرة في جراحات السبيل الهضمي لذلك يسمح باستخدام المضاعفات الحيوية وقتانياً فيها.

- 3.30. أي من طرق الإعطاء والجرعات التالية هو الأفضل عند المعالجة بالأمينوغلايكوزيدات وذلك اعتماداً على خاصة القتل المعتمد على التركيز الدوائي؟
- A. قسماً، كل 8 ساعات.
B. قسماً، كل 24 ساعة.
C. حقناً، بالتسريب الوريدي المستمر.
D. حقناً، كل 8 ساعات.
E. حقناً، كل 24 ساعة.

الجواب الصحيح = E. بالنسبة لدواء يتميز بالقتل المعتمد على الجرعة فإن إعطائه مرة واحدة كملعة بتسريب وريدي لمستويات البروية العالية لقتل العامل المرض القاصح إن الفطنية الشديدة وثية الأمينوغلايكوزيدات متعمدة الهوايط تمنعها من الامتصاص على نحو كاف بعد إعطائها قسماً. لذلك يجب أن نعتز جميع الأمينوغلايكوزيدات عن طريق الحقن. أما عدا اليوميسينز لتحقيق مستويات مصلية كافية.

1. نظرة عامة

تتداخل بعض المضادات الحيوية انتقائياً بتركيب جدار الخلية الجرثومي - وهو جدار لا تمتلكه خلايا الثدييات. يتألف هذا الجدار من بوليمير يدعى الببتيدوغليكان الذي يتألف من وحدات الغليكان المرتبطة مع بعضها بروابط ببتيدية معترضة (متصالبة). حتى تكون مثبطات الجدار الخلوي هذه فعالة على نحو أعظمي فإنها تتطلب أن تكون المكروبات نشيطة متكاثرة، فهي تملك تأثيراً قلاباً أو معدوماً على الجراثيم غير النامية والمنقسمة. وأهم عناصر هذه المجموعة من المضادات الحيوية هي مركبات البيتا-لاكتام (سميت كذلك بعد أن عرف أن حلقة البيتا-لاكتام ضرورية من أجل فعاليتها) والتانكوميسين. يظهر الشكل 1-31 تضيف الأدوية التي تؤثر على تركيب جدار الخلية.



الشكل 1.31

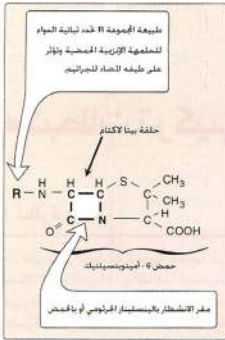
ملخص للمضادات الحيوية المؤثرة في تركيب جدار الخلية. لا يعد السيلاستاتين مضاداً حيوياً ولكنه مثبط للبيبتيداز ويحمي imipenem من التفويض.

II. البنسيلينات Penicillins

تعتبر البنسيلينات من أهم المضادات الحيوية الفعالة وأقل الأدوية سمية، ولكن ازدياد المقاومة تجاهها قد حد من استعمالها. تختلف عناصر هذه العائلة عن بعضها البعض باختلاف R المتصلق بإثامه حمض 6-أمينوبنسيلينيك (الشكل 31-2). إن طبيعة هذه السلسلة الجانبية تؤثر على طيف المضاد الحيوي، ونباته في الحمض المعدي والإنزيمات المقوضة الجرثومية (بيتا-لاكتاماز).

A. آلية الفعل

تتداخل البنسيلينات في الخطوة الأخيرة من تركيب جدار الخلية الجرثومي (الربيط التصاليبي أو Transpeptidation). مما يؤدي لكشف الغشاء الخلوي الأقل ثباتاً من التاحية الأوزموية. قد يحدث حينها انحلال الخلية إما عبر الضغط الأوسمولي (الطواسي) أو عبر تفعيل الانحلال الذاتي. ولذلك تعد هذه الأدوية مبيدة للجراثيم ويرتبط نجاح البنسيلينات في إحداثها موت الخلية مع حجم المضاد الحيوي وشحنته وكراهيته للماء. البنسيلينات فعالة فقط ضد المتعضيات سريعة النمو التي تركب البيبتيدوغليكان في جدارها الخلوي. ولذلك فهي ليست فعالة ضد المتعضيات التي لا تملك جداراً خلويًا، كالفطريات والأوالي والفطور والفيروسات.



الشكل 31.2

اللامح البنوية للمضادات الحيوية من البيت-لاكتام.

1. البروتينات الرابطة للبنسيلين: تقوم البنسيلينات بتعطيل العديد من البروتينات الموجودة في غشاء الخلية الجرثومي. وهذه البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs) هي إنزيمات جرثومية تشارك في تركيب جدار الخلية والمحافظة على الميزات الشكلية للجراثيم، لذلك فإن التعرض لهذه المضادات الحيوية يمكن أن يمنع تركيب جدار الخلية ويسبب تبدلات شكلية أو انحلالاً في الجراثيم المتحسسة على هذه الأدوية. يختلف عدد PBPs حسب نمط المتعضية. والتبدلات في بعض هذه الجزيئات المستهدفة في المتعضية تسبب مقاومة تجاه البنسيلينات. [لاحظ: المكورات المتفوية المذهبة المقاومة على الميثيسيلين MRSA تشأ بسبب مثل هذا التبدل.]

2. تثبيط الترانس بيتيداز: بعض البروتينات الرابطة للبنسيلين تحفز تشكل روابط متصالية بين سلاسل البيبتيدوغليكان (الشكل 31-3). تثبط البنسيلينات هذا التفاعل التحفيزي للترانسبيتيداز. فتتمتع شكل الروابط المتصالية الضرورية لكامل وسلامة جدار الخلية. ونتيجة لهذا الحصار في تركيب جدار الخلية، يتراكم كل من نيكليوتيد Park nucleotide (سُمي سابقاً Park peptide) و UDP-acetyl muramyl-Ala-D-Gln-L-Lys-D-Ala-D-Ala.

3. إنتاج الانحلال الذاتي: إن العديد من الجراثيم، ولا سيما المكورات إيجابية الغرام، تنتج إنزيمات تقويضية (Autolysins) تساهم في عود البناء الطبيعي لجدار الخلية الجرثومي. ويوجد البنسيلين، باستمرار الفعل التقويضي ولكن بدون تركيب جدار الخلية. [الآلية الدقيقة للانحلال الذاتي غير معروفة، ولكنها قد تكون ناجمة عن عدم تثبيط الانحلال الذاتي.] ولذلك فإن تأثير البنسيلين المضاد للجراثيم هو نتيجة تخريب جدار الخلية الموجود من خلال الانحلال الذاتي، وتثبيط تركيب هذا الجدار.



الشكل 31.3

الجدار الخلوي للجراثيم إيجابية الغرام.

NAM = N-أسيتيل موراميك أسيد.

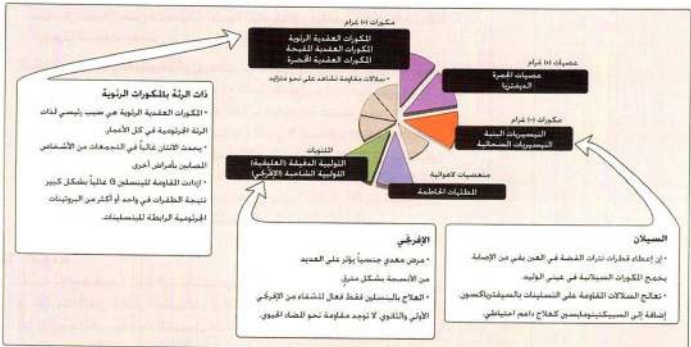
NAG = N-أسيتيل غلوكوزامين.

PEP = البيبتيد الرابض المعترض.

B. الطيف المضاد للجراثيم

يعتمد الطيف المضاد للجراثيم لمختلف البنسيلينات على قدرة عبورها للبيبتيدوغليكان في جدار الخلية الجرثومي للوصول إلى البروتينات الرابطة للبنسيلين في العنبر حول البلازما. تتضمن العوامل التي تحدد حساسية PBP لهذه المضادات الحيوية كلاً من: حجم المضادات الحيوية (البيتا-لاكتام) وشحنته وكراهيته للماء. وعموماً، تمتلك المكروبات إيجابية الغرام جداراً خلويًا سهل العبور من قبل البنسيلينات، ولذلك تكون هذه المكروبات حساسة لها (في حال غياب المقاومة). تمتلك المكروبات سلبية الغرام جدار (غلافًا) خارجياً من عديد السكاريد الشحمي يحيط بجدار الخلية مما يشكل حاجزاً أمام البنسيلينات الذوابة بالماء تمتلك الجراثيم سلبية الغرام بروتينات مندخلة في طبقة عديدات السكاريد الشحمية تعمل كحواجز مائية معشورة بالماء تدعى البورينات Porins تسمح بالدخول عبر الغشاء. [لاحظ أن الزوائف الزنجارية ينقصها البورينات، مما يمتنع هذه المكروبات مقاومة متأسلة تجاه العديد من الأدوية المضادة للمكروبات.]

1. **البنسيلينات الطبيعية:** يتم الحصول على هذه البنسيلينات، بما فيها البنسيلينات المضادة للفنقديات، من تجزئة *Penicillium chrysogenum* الموجود في العفن. أما البنسيلينات الأخرى مثل Ampicillin فتدعى بنصف التركيبية لأن مجموعات R المختلفة فيها تلتصق كيميائياً مع نواة حمض B-أمينوبيسيليناتيكتيك المأخوذ من تخمر مرق العفن. البنسيلين G (بنزيل بنسيلين) هو أساس معالجة الأحماج الناتجة عن عدد من المكورات إيجابية وسلبية الغرام والعصيات إيجابية الغرام واللوليبات (الشكل 4-31). يتم تعطيل البنسيلين G بالبيتا-لاكتاماز (بنسيليناز). يمتلك البنسيلين V طيفاً مشابهاً لطيف البنسيلين G ولكنه لا يستعمل لعلاج جرح الدم بسبب ارتفاع تركيزه المبيد الأدنى MBC (الكمية الأدنى من الدواء المطلوبة للتخلص من الحجم، راجع ص 343). يعتبر البنسيلين V أكثر ثباتاً في الحمض من البنسيلين G ويستعمل غالباً عن طريق الفم في معالجة الأحماج، حيث يكون فعالاً ضد بعض المتعضيات اللاهوائية.



الشكل 4.31

التطبيقات العلاجية النموذجية للبنسيلين G.



الشكل 5.31

التعطيفات العلاجية النموذجية للأميسيلين (A) والبنسيلينات المضادة للزوائف.

2. **البنسيلينات المضادة للعنقوديات:** إن Oxacillin و Nafcillin و Methicillin و Dicloxacillin هي من البنسيلينات المقاومة على البنسيليناز. ينحصر استعمال هذه الأدوية في معالجة الأخماج الناجمة عن العنقوديات المنتجة للبنسيليناز. [لاحظ: بسبب سمية Methicillin فإنه لا يستعمل سريريا إلا من أجل تحديد إنسالات المقاومة للعنقوديات الذهبية]. أما MRSA، والتي تعتبر مصدراً خطيراً للأخماج المكتسبة في المشافي، هي حساسة عادة للفاينكويميسين، ونادراً للسايرفلوكساسمين أو الريفامبين.

3. **البنسيلينات الممتدة الطيف:** يمتلك الأميسيلين والأموكسيسيلين طيفاً مضاداً للجراثيم مشابهاً للبنسيلين G ولكنهما أكثر فعالية ضد العصيات سلبية الغرام. ولذلك يعدان من البنسيلينات ممتدة الطيف extended-spectrum (الشكل 3-5-1). بعد الأميسيلين الدواء المختار في معالجة الليستيريا وحيدة الخلية وهي عصيات إيجابية الغرام. كما تستعمل هذه الأدوية بشكل واسع في معالجة الأخماج التنفسية، ويستخدم Amoxicillin وقائياً من قبل أطباء الأسنان عند المرضى الحصابين بدسامات قلبية شاذة الخاضعين لجراحة قلبية كبيرة. إن المقاومة على هذه المضادات الحيوية يشكل الآن مشكلة رئيسية وهي تنتج عن تعطيل هذه الأدوية بالبنسيليناز بتوسط البلازيميد. [لاحظ: إن الإثريكية الكولونية والهيوميفيلوس إنفلونزا هما غالباً مقاومتان.] إن المستحضرات المحتوية على مثبط البيتا-لاكتاماز مثل Clavulenic Acid أو Subactam تحمي الأموكسيسيلين والأميسيلين على التوالي من الحملة الإنزيمية وتزيد من طيفهما المضاد للمكروبات.

4. **البنسيلينات المضادة للزوائف:** تتضمن Tircarcillin و Piperacillin و Carbencillin وهي فعالة ضد العصيات الزرق (الشكل 3-5-1 B). يعتبر البيبراسيلين الأقوى فعالية بينها. وهذه المضادات الحيوية فعالة ضد الكثير من العصيات سلبية الغرام ولكنها ليست فعالة ضد الكليبسيلا بسبب إنتاجها للبنسيليناز. إن مشاركة التيكارسيلين مع مع حمض الكلافولانك، والبيبراسيلين مع التازياكتام، يوسع طيف كل منهما ليشمل المتعضيات المنتجة للبنسيليناز. (يلخص الشكل 6-9-1 ثباتية البنسيلينات تجاه الحمض أو البنسيليناز.)

5. **البنسيلينات والأمينوغليكوزيدات:** إن التأثيرات المضادة للجراثيم لجميع مركبات البيتا-لاكتام هي تساندية مع الأمينوغليكوزيدات، حيث تقوم منبهطات تركيب جدار الخلية بتعديل نفوذية الخلايا الجرثومية فتسهل دخول المضادات الحيوية الأخرى (كالأمينوغليكوزيدات) التي لا تستطيع لوحدتها الدخول إلى المواضع المستهدفة داخل الخلية. [لاحظ: على الرغم من أن البنسيلين والأمينوغليكوزيد يمكن أن يستعمل معاً، فإنه يجب عدم وضعهما معاً في نفس سائل التسريب الوريدي، لأنه بالتماس المطول بينهما ستشكل الأمينوغليكوزيدات المشحونة إيجابياً مركباً عاطلاً مع البنسيلينات المشحونة سلبياً.]

C. المقاومة

تحدث مقاومة طبيعية تجاه البنسيلينات عند المتعضيات التي ينقصها البيبتيدوغليكان في جدارها الخلوي (كمثل المظفورات) أو التي تمتلك جداراً خلوياً غير نفوذ للأدوية. أما المقاومة المكتسبة تجاه البنسيلينات التي تحدث بتوسط البلاسميد فقد شكلت مشكلة سريرية هامة، وذلك لأن العامل المرض قد يصبح مقاوماً للعديد من المضادات الحيوية معاً وذلك نتيجة اكتسابه لبلازيميد يحتوي ترميزاً للمقاومة للعديد من الأدوية. يؤدي تضاعف مثل هذه المتعضيات إلى ازدياد انتشار المورثات

ثابتة في الحمض تعطي نمواً	
البنسلينات الطبيعية	
→	Penicillin G
→	Penicillin V
البنسلينات المضادة للعنقوديات	
→	Dicloxacillin
→	Methicillin
→	Nafcillin
→	Oxacillin
الطيف الممتد	
→	Ampicillin
→	Amoxicillin
→	Amoxicillin + clavulanic acid
→	Ampicillin + sulbactam*
* متوافقة فقط كمتحضر للحمض	
مضادة للزوائد	
→	Carbenicillin
→	Piperacillin
→	Ticarcillin
→	Ticarcillin + clavulanic acid
→	Piperacillin + tazobactam
مقاومة للبنسيليناز	

الشكل 6.31

ثابتة البنسلينات تجاه الحمض ونحو البنسيليناز.

المقاومة. ويحصلوا على بلازميد المقاومة فقد اكتسب الجراثيم واحداً أو أكثر من الخصائص التالية، فتسمح لها بمقاومة المضادات الحيوية البيتا-لاكتامية.

1. **فعالية إنزيمية لبىتا-لاكتاماز:** تعمل هذه العائلة من الإنزيمات على حلحلة الرابط الأميدي الحلقي لعقطة البيتا-لاكتام مما يؤدي إلى فقدان الفعالية المبدا للجراثيم (الشكل 2-31). يعتبر ذلك السبب الرئيسي لمقاومة البنسيلينات، ويعد مشكلة متنامية. إن إنزيمات البيتا-لاكتاماز إما أن تكون بنوية Constitutive أو مكتسبة بنقل البلازميد (وهذا هو الأكثر شيوعاً). إن بعض المضادات الحيوية من البيتا-لاكتام هي ركائز ضعيفة للبيتا-لاكتاماز وتقاوم الانشطار، فتحافظ بذلك على فعاليتها ضد المتعضيات المنتجة للبيتا-لاكتاماز. [لاحظ: أن بعض المتعضيات قد تمتلك إنزيمات بيتا-لاكتاماز مرتبطة بالصغفي وقابلة للتعرض بواسطة مركبات البيتا-لاكتام (مثل Cefoxitin).] تفرز المتعضيات إيجابية الغرام إنزيمات بيتا-لاكتاماز خارج الخلية، بينما تتوضع تلك الإنزيمات في الحيز حول البلازمي بين الطبقتين الداخلية والخارجية في الجراثيم سلبية الغرام.

2. **نقص نفوذية الدواء:** إن نقص نفوذية المضاد الحيوي عبر الغشاء الخلوي الخارجي يمنعه من الوصول إلى هدفه: البروتينات الرابطة للبنسيلينات. كما أن وجود مضخة لإخراج الدواء خارج الخلية ينقص أيضاً من كميته داخلها.

3. **تبدل البروتينات الرابطة للبنسيلينات:** إذا تعرضت هذه البروتينات الرابطة للبنسيلينات إلى تبدل فإن أفتها تجاه البيتا-لاكتام تنخفض، فيتطلب ذلك تراكيز دوائية عالية (لا يمكن الوصول إليها) من أجل تثبيط نمو الجراثيم بشكل فعال. وقد تسر هذه الآلية أيضاً مقاومة المكورات العنقودية المذهبية على الميثيسيلين، ولكنها لا تسر مقاومتها لمضادات حيوية غير بيتا-لاكتامية كالإريثروميسين.

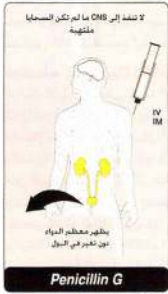
D. الحرائك الدوائية

1. **الإعطاء:** يعتمد طريق إعطاء المضاد الحيوي البيتا-لاكتام على ثباته في الحمض المعدي وعلى شدة الخمج.

a. **طرق الإعطاء:** يجب أن تعطى الأدوية التالية وريدياً (iv) أو عضلياً (im): Ticarcillin و Carbenicillin و Piperacillin، والمشاركة بين Sulbactam و Amoxicillin و Ticarcillin و Clavulanic Acid و Piperacillin و Tazobactam. أما الأدوية التالية فتتوافر كمتحضرات فموية فقط: Penicillin V و Amoxicillin والمشاركة بين Amoxicillin و Clavulanic Acid، و Indanyl ester of Carbenicillin (لمعالجة إبتان السبيل البولي). وهناك أدوية الأخرى فعالة عن طريق الفم أو وريدياً أو عضلياً (راجع الشكل 6-31).

b. **الأشكال المدخرية Depot forms:** يعطى كل من البروكايين بنسيلين G والبنزائين بنسيلين G حقناً عضلياً ويشكلان أشكالاً ادخارية، حيث يمتص كل منهما نحو الدوران بشكل بطيء، ويستمر بمستويات منخفضة لفترة طويلة من الزمن.

2. **الامتصاص:** تمتص معظم البنسيلينات بدرجة غير تامة بعد إعطائها فموياً، وتصل إلى الأمعاء بكميات كافية لتؤثر في تركيبة النبيت (الظورا) المعوي، إلا أن الأموكسيسيلين غالباً ما يمتص بشكل ناقص مما يجعله غير ملائم لمعالجة لانتهاج الأمعاء بالشينغلا أو السالمونيلا لأنه لا يصل إلى المتعضيات الموجودة في الخبيئات Crypts المعوية بتركيز فعالة دوائياً. ينقص امتصاص جميع البنسيلينات



الشكل 7.31 إعطاء ومصير البنسلين.

المقاومة للبنسيليناز عند وجود الطعام في المعدة بسبب تطاول زمن إفراغ المعدة وتخرب الدواء بالبيئة الحامضية، ولذلك يجب أن تعطى قبل 30 إلى 60 دقيقة قبل الوجبات أو بعد 3-2 ساعات بعد الوجبات. أما البنسيلينات الأخرى فهي أقل تأثراً بالطعام.

3. **التوزع:** تتوزع البنسيلينات في الجسم على نحو جيد، وتعتبر جميع البنسيلينات الحائل المشيمي، ولم يبد أي منها تأثيراً مشوهاً. ولكن نفاذها إلى بعض الأماكن كالعظم والسائل الدماغي الشوكي غير كافٍ للمعالجة إذا لم تكن هذه الأماكن ملتهبة (الشكلين 7-31 و 8-31). [لاحظ أنه خلال الطور الحاد من الخمج تكون السحايا المتهبة أكثر نفوذية للبنسيلينات، مما يؤدي لزيادة نسبة الدواء الموجود في الجهاز العصبي المركزي بالمقارنة مع الكمية الموجودة في المصل، وعندما يزول الالتهاب والخمج تعود نفوذية الحائل إلى ما كانت عليه.] إن مستويات البنسيلين في البروستات غير كافية لعلاج الأحماج فيها.

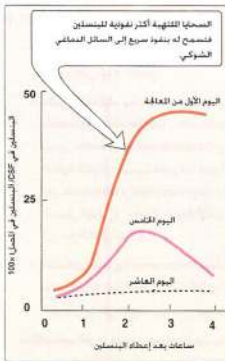
4. **الاستقلاب:** يعتبر استقلاب المضيف للمضادات الحيوية من البيتا-لاكتام غير هام عادة، ولكن لوحظ هناك بعض الاستقلاب للبنسيلين G في حال قصور وظيفة الكلية.

5. **الإطراح:** إن الطريق الرئيسي للإطراح هو عبر جهاز إفراز الحموض العضوية (النببي) في الكلية، إضافة إلى الارتشاح الكببي. يجب ضبط الجرعة عند المصابين باعتلال وظيفة الكلية، بحيث يمكن أن يزداد العمر التنصفي للبنسيلين G من مجاله الطبيعي (نصف ساعة إلى ساعة) إلى عشرة ساعات عند المصابين بالقصور الكلوي. يتبط البروتينيسيد إفراز البنسيلينات من خلال منافسته لها على الإفراز التبيبي الفصال من قبل ناقل الحمض العضوي، وبالتالي فقد يزيد المستويات الدموية للبنسيلينات، يطرح الأنايفيسلين بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي (الذي يعتبر الطريق المفضل أيضاً لإطراح بنسيلينات الـ Acylureido في حالات الفشل الكلوي). [تطرح البنسيلينات أيضاً في حليب الثدي.]

E. التفاعلات الضائرة

تعتبر البنسيلينات من بين الأدوية الأكثر سلامة، ولا داعي لمراقبة مستوياتها الدموية. ولكن قد تحدث التأثيرات الضائرة التالية (الشكل 8-31).

1. **فرط الحساسية:** هو أهم التأثيرات الضائرة للبنسيلينات، إن المستخد الرئيسي المسبب لفرط حساسيته تجاه البنسيلين هو مستقلبه Penicillic acid الذي يتفاعل مع البروتينات ويعمل كناشب Hapten مسبباً تفاعلاً مناعياً، يحدث لدى 5% من المرضى تقريباً نفس التفاعل المناعي وتتراوح تظاهراته من الطفح الحطاطي البقعي (الطفح الأكثر مشاهدة في فرط الحساسية تجاه الأمبيسيلين) إلى الوذمة الوعائية (تورم ملحوظ في الشفاه واللسان والبهاحة حول الحجاج) والتاق. إن معدل وقوع الطفح الحطاطي البقعي عند المصابين بكثرة الوجدات المعالجين بالأمبيسيلين يصل إلى 100%. كما تحدث تفاعلات أرجية متصالبة بين المضادات الحيوية البيتا-لاكتامية.



الشكل 8.31 تعزيز نفوذية البنسيلين إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) أثناء الالتهاب.

2. **الإسهال:** هو مشكلة شائعة، ويحدث بسبب اضطراب التوازن الطبيعي للمكروبات المعوية. ويحدث بشكل أكبر مع الأدوية التي لا تمتص بشكل تام وتمتلك طيفاً



فطر الحساسية

ممتداً مضاداً للجراثيم. وكما هي حال بعض المضادات الحيوية الأخرى، فقد يحدث التهاب الكولون الغشائي الكاذب.



إسهال

3. التهاب الكلية؛ يمكن لجميع البنسيلينات، وخاصة الميثيسيلين، أن تحدث التهاب كلية خلائياً حاداً، ولذلك لم يعد الميثيسيلين متوفرًا في الأسواق.



التهاب كلية

4. السمية العصبية؛ البنسيلينات تهيج النسيج العصبي، ويمكن أن تحرض حدوث الصرع إذا حقنت داخل القناة الشوكية أو وصلت إلى مستويات دموية عالية جداً. ويعتبر مرضى الصرع معرضين بشكل خاص لذلك.



سمية عصبية

5. السمية الدموية؛ قد يحدث نقص تخثر باستعمال البنسيلينات المضادة للزوائد (كاربنيسيلين وتيكارسيلين)، وإلى حد ما باستعمال البنسيلين G. يعتبر ذلك هاماً عند معالجة المرضى المؤهبن للنزف (كمن لديهم ارتفاع في البولة الدموية) أو يتناولون مضادات التخثر. ومن السميات الأخرى نقص كثرة الإيوزينيات في الدم.



سمية دموية

6. سمية شاردية؛ تعطي البنسيلينات عادة كملح صوديوم أو ملح بوتاسيوم. وقد تحدث السمية بسبب الكميات الكبيرة من الصوديوم أو البوتاسيوم المرفقة للبنسيلين. وقد يسبب فرط الصوديوم نقصاً في بوتاسيوم الدم. ويمكن اجتناب ذلك باستعمال المضاد الحيوي الأكثر قوة، حيث يستخدم بجرعات أقل وبالتالي مع شوارد أقل.



سمية شاربية

III. السيفالوسبورينات Cephalosporins

السيفالوسبورينات هي مضادات حيوية من زمرة البيتا-لاكتام، وهي وثيقة الصلة بالبنسيلينات بنويًا ووظيفيًا. يتم إنتاج معظم السيفالوسبورينات بشكل كيميائي نصف تركيبى بالصاق سلاسل جانبية إلى حمض 7-أمينوسيفالوسبورانيك. تمتلك السيفالوسبورينات نمط التأثير نفسه الذي تمتلكه البنسيلينات، وتتأثر بآليات المقاومة نفسها، ولكنها تميل لأن تكون أكثر مقاومة من البنسيلينات تجاه بعض إنزيمات البيتا-لاكتاماز.

A. الطيف المضاد للجراثيم

الشكل 9.31 ملخص للتأثيرات المضادة للبنسيلين.

صنفت السيفالوسبورينات كجيل أول وثاني وثالث ورابع اعتماداً على نماذج التحسس الجرثومي عليها ومقاومتها للبيتا-لاكتاماز (الشكل 10-31). [لاحظ أن السيفالوسبورينات غير فعالة ضد MRSA والليستيريا وحيدة الخلية والمطثيات الصعبة والمكورات المعوية].

1. الجيل الأول؛ تعمل سيفالوسبورينات الجيل الأول كبدائل للبنسيلين G، وهي مقاومة لبنسيليناز المكورات العنقودية، وفعالة أيضاً ضد المتقلبة الجرابلية والإشريكية الكولونية والكلبيسلات الرئوية.

2. الجيل الثاني؛ يمتلك الجيل الثاني من السيفالوسبورينات فعالية أكبر ضد ثلاثة متعضيات إضافية سلبية الغرام هي: المستدميات النزلية، والجراثيم المعوية المنتجة للغاز، وبعض أنواع التيسريات، بينما تكون فعاليتها تجاه المتعضيات



الشكل 10.31

ملخص التطبيقات العلاجية
للسيفالوسبورينات.

إيجابية الغرام أضعف. [لاحظ: الاستثناءات لهذا التعميم هو السيفاميسين المشابه بنويو: Cefoxitin الذي يملك فعالية قليلة تجاه المستدميات النزلية ولكنه مع ذلك فعال ضد العصويات الهشة الهوائية.]

3. **الجيل الثالث:** يمتلك الجيل الثالث دوراً هاماً في معالجة الأمراض الخمجية. ومع أنه أقل فعالية من الجيل الأول ضد المكورات إيجابية الغرام ولكنه يملك فعالية أكبر ضد العصيات سلبية الغرام بما فيها التي ذكرت أعلاه إضافة إلى معظم المتعضيات المعوية الأخرى و *Serratia marcescens*. أصبح Cefotaxime و Ceftriaxone من الأدوية المختارة في معالجة التهاب السحايا. يمتلك Cefazidime فعالية ضد الزوائف الزجاجية.

4. **الجيل الرابع:** يصنف Cefipime كجيل رابع للسيفالوسبورينات، ويجب أن يعطى حقناً، وله طيف واسع مضاد للجراثيم فهو فعال ضد العقديات والعنقوديات (ولكن فقط تلك المتحسسة على الميتيسلين منها). Cefipime هو فعال أيضاً ضد المتعضيات سلبية الغرام الهوائية كالجراثيم المعوية والإشريكية الكولونية والكليبيلا الرئوية والمتلبات mirabilis والمتلبات المولدة للغاز.

B. المقاومة

إن آلية مقاومة السيفالوسبورينات هي نفسها تلك التي وصفت في البنسلينات. [لاحظ: على الرغم من أن السيفالوسبورينات غير قابلة للإماهة ببينسيلاناز المكورات العنقودية، ولكنها قد تكون متحسسة على البيتا-لاكتاماز ذو الطيف الممتد.]

C. الجراثيم الدوائية

1. **الإعطاء:** يجب أن تعطى جميع السيفالوسبورينات وريدياً أو عضلياً (الشكل 31-2: 11) بسبب صعوبة امتصاصها بالطريق الفموي، باستثناء تلك المذكورة في الشكل 31-2.

2. **التوزع:** تتوزع جميع السيفالوسبورينات بشكل جيد جداً في سوائل الجسم. إن الجيل الثالث من السيفالوسبورينات هو الجيل الوحيد القادر على تحقيق مستويات علاجية كافية في السائل الدماغي الشوكي في حال عدم وجود التهاب في السحايا. مثلاً، Ceftriaxone أو Cefotaxime فعالان في التهاب السحايا الناجمة عن المستدمية النزلية عند الولدان والأطفال. يطبق Cefazolin وقائياً قبل الجراحة بسبب عمره النصفى القصير (1.8 ساعة) وفعاليته ضد العنقوديات المزهبة المنتجة للبنسيلاناز، ولكن قد نحتاج إلى جرعات إضافية منه أثناء العملية إذا استمرت العملية أكثر من ثلاث ساعات. إن Cefazolin فعال في معظم العمليات الجراحية بما الجراحات العظمية بسبب قدرته على تقوذه إلى العظم. وجميع السيفالوسبورينات تعبر المشيمة.

3. **المصير:** لا بعد التحول الحيوي للسيفالوسبورينات في المضيف هاماً من الناحية السريرية. أما إطراح السيفالوسبورينات فيتم من خلال الإفراز التثبيبي و/أو الرشاحة الكهيبية (الشكل 31-11). ولذلك يجب ضبط الجرعات في حالات الفشل الكلوي الشديد للوقاية من التراكم والسمية. يطرح Ceftriaxone عبر الصفراء في البراز ولذلك فهو كثيراً ما يستعمل في القصور كلوي.



الشكل 11.31

إعطاء ومصير السيفالوسبورينات.

D. التأثيرات الضائرة

تسبب السيفالوسبورينات عدداً من التأثيرات الضائرة، وبعضها يكون خاصاً بأدوية محددة من هذه المجموعة.

1. **تظاهرات أرجسية:** يجب على المرضى الذين لديهم استجابة تأقانية نحو البنسلينات عدم تناول السيفالوسبورينات. يجب اجتناب السيفالوسبورينات أو استعمالها بحذر عند الأشخاص الذين لديهم تحسس (أرج) تجاه البنسلينات (حوالي 5-15% منهم لديهم حساسية متصالبة). وعلى العكس من ذلك فإن وقوع التفاعلات الأرجسية تجاه السيفالوسبورينات يشكل 1-2% من المرضى الذين ليس لديهم قصة تحسسية تجاه البنسلين.

IV. المضادات الحيوية الأخرى من البيتا-لاكتام

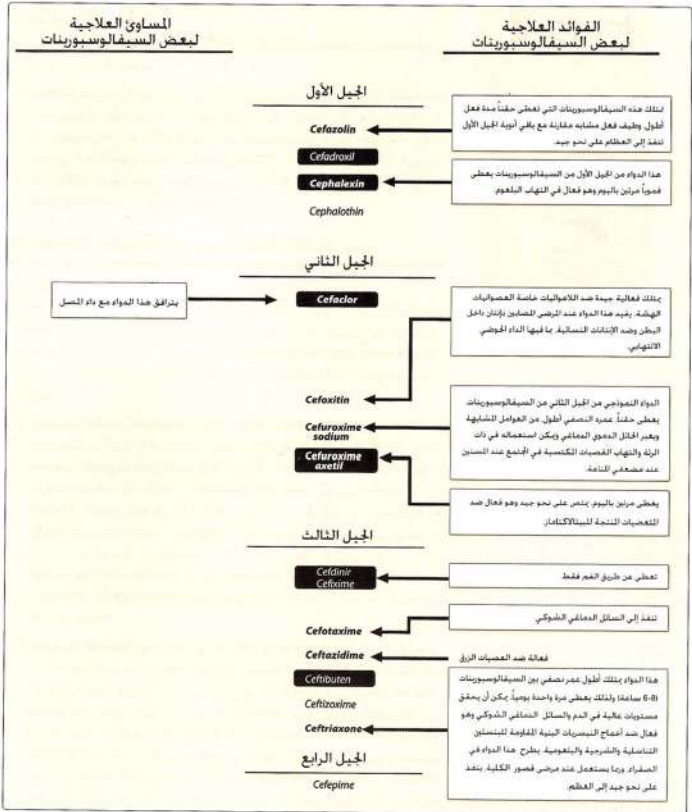
A. Carbapenems

هي مضادات حيوية تركيبية من البيتا-لاكتام، تختلف بنوياً عن البنسلينات بأن ذرة السلفا الموجودة في حلقة الثيازوليدين (الشكل 2-31) قد استبدلت بها ذرة كربون (الشكل 31-13)، تشمل هذه المجموعة على Imipenem و Meropenem و Ertapenem فقط. يتم تركيب Imipenem مع Cilastatin الذي يحميه من الاستقلاب بالديهيدروببتيداز الكلوي.

1. **الطيف المضاد للجراثيم:** يعتبر Imipenem/Cilastatin و Meropenem من مستحضرات البيتا-لاكتام الأوسع طيفاً المتوافرة حالياً (الشكل 31-14). يقاوم Imipenem الحلمية التي تقوم بها إنزيمات البيتا-لاكتاماز، ولكنه لا يقاوم إنزيمات ميتالو-بيتا-لاكتاماز metallo- β -lactamases. ويلعب Imipenem دوراً في المعالجة التجريبية للأخماج لأنه فعال ضد المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام المنتجة للبتيسيليناز وضد اللاهوائيات والزوائف المنتجة للفاز (على الرغم من أن ذرار أخرى من الزوائف تقاومه، كما أن ذرار مقاومة من الزوائف المنتجة للفاز قد تنشأ أثناء المعالجة). يمتلك Meropenem فعالية مضادة للجراثيم شبيهة ب Imipenem. أما Ertapenem فهو ليس بديل لعلاج الزوائف المنتجة للفاز لأن معظم الذراري تقاومه.

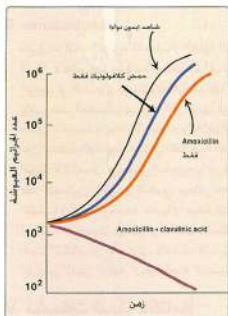
2. **الحرائك الدوائية:** يعطى كلاً من Meropenem و Imipenem وريدياً وينفذان جيداً إلى أنسجة الجسم وسوائله - بما فيها السائل الدماغي الشوكي عندما تكون السعيا ممتبهة، ويترشح الدواء عن طريق الارتشاح الكببي. يخضع Imipenem للشطر بالديهيدروببتيداز الموجود في الحافة الفرجونية للبتيس الكروي الداني. ويشكل هذا الإنزيم مستقنياً عاملاً ذا سمية كلوية. إن مشاركة Imipenem مع Cilastatin تحمي الدواء الأول وتمنع تشكل المستقلب السام، وهذا يسمح باستخدام الدواء في معالجة الأخماج البولية. لا يخضع Meropenem للاستقلاب. Ertapenem يمكن أن يعطى عبر الوريد أو عضلياً. [لاحظ: يجب ضبط جرعات هذه الأدوية عند المصابين بالفصور الكلوي].

3. **التأثيرات الضائرة:** يسبب Cilastatin/ Imipenem الغثيان والإقياء والإسهال. أما نقص العمضات والعدلات فهو أقل شيوماً من بقية مركبات البيتا-لاكتام. المستويات العالية من imipenem قد تحرض اختلاجات، أما Meropenem فهو أقل احتمالاً لأن يسبب ذلك.



الشكل 12.31

مميزات بعض السيفالوسبورينات المقيدة سريرياً. (ملاحظة: الأدوية التي يمكن إعطاؤها فقط فموياً طمعت باللون الأبيض. أما الأدوية الأكثر فائدة فطمعت بخط غامق.



الشكل 15.31

نمو الإشريكية الكولونية في الزجاج بحضور الأموكسيسيلين مع أو بدون حمض الكلافولانيك.

(مثل المكورات المعوية البرازية، والمكورات المعوية Faecalis) وذلك بحصر استعمال الفانكوميسين في معالجة الأخمج الخطيرة الناتجة عن المتعضيات إيجابية الغرام المقاومة على البيتا-لاكتام، أو الأخمج إيجابية الغرام الذين لديهم أرجية خطيرة تجاه مركبات البيتا-لاكتام. إن استعمال الفانكوميسين القوي محصور في معالجة التهاب الكولون المهذب للحياة بالمضادات الحيوية والتأجم عن المطثيات الصعبة أو المكورات العنقودية. يستعمل الفانكوميسين عند المرضى ذوي البدائل الصمامية القلبية والمرضى الخاضعين لزرع بدائل صناعية. [للاخير أهمية خاصة في المشافي التي لديها مشاكل مع MRSA MRSE، يستعمل Daptomycin (مضاد حيوي بيتيدي شحمي) مع اثنين من ميثبطات تركيب البروتين، Linezolid و Quinopristin/Dalopristin، في معالجة المتعضيات المقاومة على الفانكوميسين.] يعمل الفانكوميسين بشكل تأزري مع الأمينوغليكوزيدات، ويمكن أن تستعمل هذه المشاركة الدوائية في معالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية.

C. المقاومة

قد تتجم المقاومة على الفانكوميسين عن تبدلات (يتواسطها البلاسميد) في نفوذية الدواء أو بنقص ارتباط الفانكوميسين مع الجزيئات المستقبلة. [وكمثال عن التبدل الأخير: استبدال D-ألانين بـ D-لاكتات في المتعضيات المقاومة].

D. الجرثك الدوائية

يستخدم التسريب الوريدي البطيء (خلال 60-90 ساعة) لمعالجة الأخمج الجهازية أو للوقاية منها. ونظرا لأن الفانكوميسين لا يتعص بعد الإعطاء القوي فإنه يستعمل فقط لمعالجة التهاب الكولون بالمضادات الحيوية الناتجة عن المطثيات العسيرة عندما يقشل الميثرونيدازول في ذلك، يسمح الانتهاب في السحايا بتفوذ الدواء إليها. ومن الضروري غالبا مشاركة الفانكوميسين مع المضادات الحيوية الأخرى مثل Ceftiraxone من أجل الحصول على تأثيرات تساندية في معالجة التهاب السحايا. يستقلب هذا الدواء على نحو ضئيل وي طرح 90 إلى 100% منه عبر الارتشاح الكبيبي (الشكل 31-17). [يجب ضبط الجرعة في القصور الكلوي لأن الدواء سيتراكم. العمر النصف الطبيعي للفانكوميسين 6-10 ساعات ويصل إلى 200 ساعة في المرحلة النهائية من الداء الكلوي].

E. التأثيرات الضائرة

تعتبر التأثيرات الجانبية مشكلة خطيرة للفانكوميسين، وتشمل الحمى والقشعريرة والتهاب الوريد في مقر الحقن والتبقيع (متلازمة الرجل الأحمر) وصدمة ناتجة عن إطلاق الهيستامين في حال التسريب السريع. إذا حدثت ارتكاسات متعلقة بالتسريب، انقص معدل تسريب الفانكوميسين بحيث يتم خلال ساعتين، أو قم بزيادة حجم التمديد، أو أعط الهيستامين قبل التسريب بـ ساعة، كما يمكن علاج الارتكاسات بمضادات الهيستامين والستيروئيدات (الشكل 31-18). قد يحدث سنع مرتبط بالجرعة عند المسابين بالقصور الكلوي إذا تراكم الدواء لديهم. تحدث السمية الأذنية والسمية الكلوية بشكل أكثر شيوعا إذا أعطي الفانكوميسين مع دواء آخر (كالأمينوغليكوزيد) يمكنه أيضا أن يسبب هذه التأثيرات.

VII. دابتوميسين Daptomycin



الشكل 16.31

طيف الفانكوميسين للمضاد للمكروبات.

Daptomycin هو مضاد حيوي، وبيتيد سكري شحمي حلقي، ويعد بديلاً لأدوية أخرى مثل Quinopristin/Dalopristin و Linezolid في علاج الأخمج الناتجة عن متعضيات إيجابية الغرام المقاومة، بما فيها MRSA والمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين (VRE).

A. آلية عمله

عند ارتباط Daptomycin بالغشاء البلازمي الجرثومي يقوم بتحريض زوال استقطاب سريع للغشاء، وهذا يعمل وظائف متعددة للغشاء ويثبط التركيب داخل الخفوي لـ DNA و RNA والبروتين. Daptomycin هو قاتل للجراثيم. ويعتمد القتل الجرثومي على التركيز.

B. الطيف المضاد للجراثيم

ينحصر طيف فعالية Daptomycin في الجراثيم إيجابية الغرام، بما فيها المكورات العنقودية الحساسة والمقاومة للمبتيسيلين، والمكورات العقدية الرئوية، والمكورات العقدية المبيحة، و *Corynebacterium jeikeium*، والمكورات المعوية البرازية، و E faecium (بما فيها المقاومة للفاانكوميسين، VRE). يستطب Daptomycin لمعالجة الأحماج المختلطة (complicated) في الجلد وملحقاته وتجرثم الدم الناجمة عن المكورات العنقودية الذهبية، بما فيها التهاب الشغاف الخمجي في الجهة اليمنى، أما فعالية المعالجة بـ Daptomycin فلم تثبت بعد. يتم تعطيل Daptomycin بواسطة العوامل الفاعلة بالسطح (surfactant).

C. الطيف المضاد للجراثيم

يرتبط Daptomycin مع البروتين بنسبة 90-95%، ويبدو أنه لا يخضع لاستقلاب كبدي، إلا أن الفواصل بين الجرعات يجب أن تضبط في حال وجود تدهن في وظيفة الكلية (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/د). يعطى الدواء في أحماج الجلد والأنسجة الرخوة بجرعة 4 ملغ/كغ بتسريب وريدي خلال 30 د. وتزداد الجرعة إلى 6 ملغ/كغ عند معالجة تجرثم الدم والتهاب الشغاف.

D. التأثيرات الضائرة

من التأثيرات الأكثر مشاهدة في التجارب السريرية: الإمساك، الغثيان، الصداع، والأرق. كما يحدث ارتفاع في مستويات نفايات الأمين الكبدية وبعض إنزيمات الفوسفوكيناز، مما يقترح إجراء مراقبة أسبوعية للمريض الذي يتناول هذا الدواء. وبالرغم من عدم تسجيل تداخلات دوائية سريرية مهمة فيوصى بإيقاف إعطاء الستاتينات مؤقتاً أثناء تناول Daptomycin وذلك نظراً لإحتمال حدوث سمية عضلية إضافية.



الشكل 17.31

إعطاء ومصير الفانكوميسين



حمى



قشعريرة



تبيغ (نوحج)



التهاب وريد

الشكل 18.31

بعض التأثيرات الضائرة للفاانكوميسين

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.31. مريض مسن مصاب بالسكري، قُبل في المشفى بسبب إصابته بذات الرئة. أظهر فحص القشع وجود عصيات سلبية الغرام. أعطي المريض أمبيسلين وريديا، وبعد يومين لم تحسن المريض وبين التقرير المخبري أن الجرثوم هو مستدمية نزلية منتجة لببتا-لاكتاماز. ما هو الكورس العلاجي المستطب؟
- A. استمرار استعمال الأمبيسلين وريديا.
B. التحول إلى Cefotaxime وريديا.
C. التحول إلى الفانكوميسين فمويًا.
D. إضافة الجنتاميسين إلى المعالجة مع الأمبيسلين.

الجواب الصحيح - B. إن Cefotaxime هو سيفتالوسبورين من الجيل الثالث غير قابل للحلمهة بالببتا-لاكتاماز وهو مبيد جرثومي ويمتلك بضع تأثيرات جانبية من غير المناسب الاستمرار بالأمبيسلين لأن الجرثوم مقاوم يستعمل الفانكوميسين لمعالجة الأخماع الخطيرة الناتجة عن المكروبات إيجابية الغرام المقاومة لببتا-لاكتام المستدمية النزلية هي سلبية الغرام، يمتلك الجنتاميسين بعض الفعالية ضد المستدمية النزلية ولكنه بسبب أيضا تأثيرات ضارة كالسمية الكلوية التي قد تضر بالمرض.

- 2.31. مريض كحولي، عمره سبعون عاماً، لديه صحة فموية سيئة، وسيخضع لقطع الأسنان المتبقية لديه ووضع طقم أسنان. وهو مصاب بتضيق الدسام التاجي مع قصور قلبي خفيف، ويعالج بالكابتوبريل وديجوكسين والفيوروزيماید. وبناء على ذلك، فقد قرر طبيب الأسنان إعطائه معالجة وقائية بالمضادات الحيوية قبل الإجراء السني، فأي من الأدوية التالية سوف يصف له؟

الجواب الصحيح - B. قد بسبب قلع الأسنان المتعدد جرثوم الدم ويؤهب تضيق الدسام التاجي وقصور القلب لديه لتطور التهاب الشغاف عنده تشير الدلائل الإرشادية الحالية لجمعية القلب الأمريكية إلى استعمال الأموكسيسيلين (2 غرام قبل ساعة من الإجراء السني). الفانكوميسين حالياً ليس مبدلاً ملائماً للوقاية قبل الإجراءات السنية. إذا كان لدى المريض أرجية تجاه البنسلينات يعتبر السيفالوكسين والسيفاروكسيل والكلينداميسين والكلاريثروميسين أو الأثرينوميسين علاجات بديلة للوقاية قبل الإجراءات السنية. يعتبر imipenem غير ملائم لأن طيفه واسع جداً ومنوفر فقط للإعطاء عبر الوريد.

- A. Vancomycin
B. Amoxicillin
C. Tetracycline
D. Cotrimoxazole
E. Imipenem

- 3.31. مريض مصاب بمرض مفصلي تنكسي، سيخضع لتبديل مفصل الورك. قرر الجراح المعالجة بالمضادات الحيوية قبل العملية لتجنب المضاعفات الناجمة عن خمج ما بعد العملية. تعاني المشفى من مشكلة MRSA هامة. أي من المضادات الحيوية التالية سوف يختار الجراح؟

الجواب الصحيح - D. المضاد الحيوي الوحيد من هذه القائمة الفعال ضد المكورات العنقودية الذهبية المقاومة على الفانوسيلين هو الفانكوميسين.

- A. Ampicillin
B. Imipenem/ Cilastatin
C. Gentamycin/ Piperacillin
D. Vancomycin
E. Cefazolin

- 4.31. شاب عمره 35 عاماً، عاد إلى منزله قادماً من رحلة في الشرق الأقصى، يشتكي من صعوبة التبول ومفرزات إكليلية قيحية منذ ثلاثة أيام، فُشخصت له سيلاناً بنياً. أي من المعالجات التالية ملائمة؟

الجواب الصحيح - A. معظم أخماج المكورات البنية تقاوم البنسلينات والتي تعد الدواء اختار سابقاً للمضاد الحيوية الأخرى غير ملائمة.

- A. Ceftriaxone IM
B. Penicillin G IM
C. Gentamycin IM
D. Piperacillin/Tazobactam
E. Vancomycin IV

1. نظرة عامة

يمارس عدد من المضادات الحيوية تأثيره المضاد للجراثيم بإستهداف الريبوزومات الجرثومية التي تملك مكونات مختلفة بنهويًا عن الريبوزومات الهيولية عند الثدييات. وعموماً فالريبوزومات الجرثومية (70S) أصغر من ريبوزومات الثدييات (80S)، وتتألف من تحت وحدتين 50S و 30S (بالمقارنة مع 60S و 40S عند الثدييات). إن الريبوزومات المتقدرة عند الثدييات كثيرة الشبه بالريبوزومات الجرثومية، ولذلك وبالرغم من أن الأدوية التي تتداخل مع الأهداف الجرثومية تعف عادة عن خلايا المضيف فإن المستويات العالية من بعض الأدوية ك Chloramphenicol و Tetracyclines يمكن أن تسبب تأثيرات سمية كنتيجة للتداخل مع الريبوزومات المتقدرة، يظهر الشكل 1-32 الأدوية التي يناقشها هذا الفصل.

II. التتراسايكليينات Tetracyclines

التتراسايكليينات مجموعة من المركبات المتعلقة ببعضها بشدة والتي تتألف كما يوحي اسمها من 4 حلقات متصلة معاً بجملة من الروابط الاقترانية المزدوجة. إن الاستبدال في هذه الحلقات مسؤولة عن تنوع الحركات الدوائية للتتراسايكليينات يؤدي إلى اختلاف بسيط في نجاعتها السريعة.

A. آلية التأثير

يتم دخول هذه الأدوية إلى العضويات الحساسة بواسطة الانتشار المنفعل وأية النقل البروتينية المعتمدة على الطاقة التي يتقرد بها الغشاء الهولي الداخلي الجرثومي، وتقوم السلالات غير المقاومة بتركيز التتراسلكين داخل الخلية، فيرتبط الدواء بشكل عكوس مع الوحدية 30S للريبوزوم الجرثومي مما يؤدي إلى منع وصول Amino-acyl-tRNA إلى المعقد ريبوزوم-mRNA في موضع الاستقبال، وبذلك يتم تثبيط تركيب البروتين في الخلية الجرثومية (الشكل 2-32).

B. الطيف المضاد للجراثيم

إن التتراسايكليينات، كصادات مثبطة للجراثيم واسعة الطيف، تعد فعالة ضد إيجابية وسلبية الغرام، كما تؤثر في الوقت نفسه على عضويات أخرى غير الجراثيم، كما تعتبر الأدوية المختارة لعلاج الأخماج المبيئة في الشكل (3-32).

C. المقاومة

المقاومة واسعة الانتشار تجاه التتراسلكينات تحد من استخدامها السرييري، إن عامل مقاومة (R) الطبيعي والمصادف بشكل شائع يجعل الممتضية غير قادرة على تجميع الدواء

مثبطات اصطناع البروتين

Tetracyclines

Demeclocycline
Doxycycline
Minocycline
Tetracycline

Glycylcyclines

Tigecycline

Aminoglycosides

Amikacin
Gentamicin
Neomycin
Streptomycin
Tobramycin

Macrolides/Ketolides

Azithromycin
Clarithromycin
Erythromycin
Telithromycin

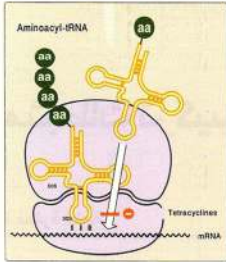
Chloramphenicol

Clindamycin

Quinupristin/Dalfopristin

الشكل 1.32

مخطط يبين مثبطات تركيب البروتين.



الشكل 2.32

ترتبط التتراسايكلينات إلى الوحدة

الريبوزومية 30s فتمنع ارتباط الريبوزوم بـ

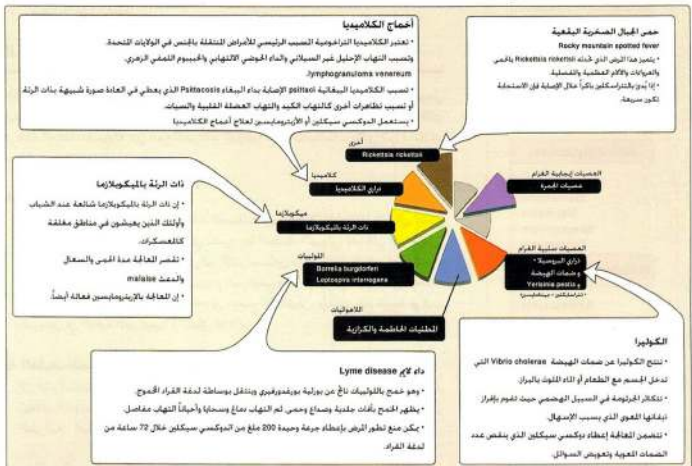
Aminoacyl-tRNA

aa = amino acid

فيها، فتصبح مقاومة له. ويحدث ذلك بالاعتماد على الإخراج الفعّال للدواء بواسطة بروتين المقاومة (TetA) المرّمز على البلاسميد وبوجود شوارد المغنزيوم. كما ذكرت آليات مقاومة أخرى أقل أهمية للمقاومة الجرثومية للتتراسايكلين مثل التعتيل الأنطيمي للدواء وتركيب بروتينات جرثومية تمنع التتراسايكلين من الارتباط بالريبوزوم. إن أي عضوية تقاوم أي مركب تتراسايكليني تكون مقاومة لكل التتراسايكلينات، وأكثر العقوديات المنتجة للبتسيليناز غير حساسة للتتراسايكلينات حالياً.

D. الحرائك الدوائية

1. الامتصاص؛ تمتص جميع التتراسايكلينات بعد إعطائها عن طريق الفم بشكل كافٍ ولكنه غير كامل (الشكل 4-32)، ولكن تناول هذه الأدوية مع مشتقات الألبان ينقص من امتصاصها بسبب تشكل مركبات خالصة Chelates غير قابلة للامتصاص مؤلفة من التتراسايكلين وشوارد الكالسيوم، وتتشكل هذه الخواب غير القابلة للامتصاص أيضاً بتأحد التتراسايكلين مع الشوارد الثنائية والثلاثية (كثلك الموجودة في مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم والألومنيوم وكذلك في المستحضرات الحاوية على الحديد). [ملاحظة: يسبب هذا الأمر مشكلة إذا أقدم المريض بنفسه على معالجة الانزعاج الشرسوفي الناتج عن استعمال التتراسايكلين مع مضادات الحموضة (الشكل 5-32)]. يمتص كل من Doxycycline و Minocycline بشكل كامل تقريباً بالطريق الفموي. Doxycycline هو التتراسايكلين المفضل حالياً للطريق الخلوي.



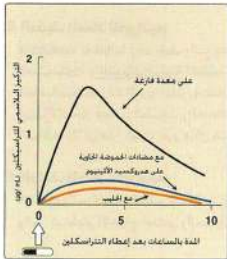
الشكل 3.32

التطبيقات العلاجية الرئيسية للتتراسايكلينات.



الشكل 4.32

طرق إعطاء ومصير التتراسايكلينات.



الشكل 5.32

تأثير الحموضة والحليب على امتصاص التتراسايكلين.

2. **التوزع:** تتركز التتراسايكلينات في الكبد والكلية والمخاط والجلد، وترتبط مع الأنسجة الأخذة بالكلس (مثل الأسنان والعظام) ومع الأورام الحاسوبية على كمية كبيرة من الكالسيوم مثل سرطانات المعدة، كما تنفذ إلى معظم سوائل الجسم بشكل كاف، وعلى الرغم من نفوذ التتراسايكلينات إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) فإن مستوياتها غير كافية لتحقيق الفعالية العلاجية المطلوبة، باستثناء الـ Minocycline الذي يدخل الدماغ في حال عدم وجود التهاب ويظهر أيضاً في اللعاب والدمع، وعلى الرغم من أنه مفيد في التخلص من حالة حمل المكورات السحائية إلا أنه غير فعال في معالجة أخماج الجملة العصبية المركزية، إن جميع التتراسايكلينات تعبر الحاجز المشيمي حيث تتركز في عظام وأسنان الجنين.

3. **المصير:** تتركز جميع التتراسايكلينات في الكبد، حيث تستقلب بشكل جزئي وتقترون مع حمض الغلوكوروني لتشكيل غلوكورونيدات ذوابة. يطرح الدواء الأصلي و/أو مستقلباته عن طريق الصفراء. يعاد امتصاص معظم التتراسايكلينات في الأمعاء عبر الدوران الكبدي المعوي لتدخل البول بالرشح الكبي، ولذلك تزداد أعدادها النصفية عند انسداد القناة الصفراوية أو القصور الكبدي أو الكلوي، ويستثنى من ذلك الـ Doxycycline الذي يطرح عبر الصفراء إلى البراز بخلاف التتراسايكلينات الأخرى، ولذلك يمكن استخدامه في معالجة الأخماج عند المرضى المصابين باضطراب الوظيفة الكلوية. [ملاحظة: يطرح الـ Tetracycline أيضاً في حليب الثدي].

E. التأثيرات الجانبية

1. **الانزعاج الهضمي:** تجمم الضائقة الشرسوفية عادة عن تخريش مخاطية المعدة (الشكل 6-32) وهي المسؤولة عن عدم معاودة المرضى المعالجين بهذه الأدوية، ويمكن تجنب ذلك بتناول الدواء مع الأطعمة الأخرى غير مشتقات الألبان.

2. **التأثيرات على الأنسجة المتكلسة:** يحدث الترسيب في العظم والأسنان البديثة خلال حدوث التلكس عند الأطفال الأخذين بالنمو مما يسبب عسر تصبغ ونقص تصبغ الأسنان بالإضافة إلى إعاقه مؤقتة للنمو.

3. **سمية كبدية قاتلة:** تحدث عند النساء الجوامل اللواتي تناولن جرعات عالية من التتراسايكلينات وخصوصاً إذا كن مصابات بالتهاب حويضة وكلية.

4. **سمية ضيائية:** قد يحدث حرق شمسي شديد عند المرضى المعالجين بالتتراسايكلين لدى تعرضهم لأشعة الشمس أو الأشعة فوق البنفسجية. وأكثر ما تصادف هذه السمية باستخدام الـ Tetracycline و Doxycycline و Demeclocycline.

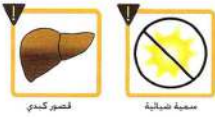
5. **المشكلات الدهليزية:** تحدث هذه التأثيرات الجانبية (دوار، غثاش، إقياء) باستخدام الـ Minocycline الذي يتركز في اللف الباطن في الأذن ويؤثر على وظيفتها، كما قد يسبب الـ Doxycycline تأثيرات دهليزية أيضاً.

6. **الورم المخي الكاذب:** هو فرط توتر داخل قحفي سليم يحدث عند البالغين على نحو نادر، يتميز بالصداغ وتشوش الرؤية، وبالرغم من أن إيقاف الدواء يؤدي إلى تحسن الحالة فإنه من غير الواضح ما إذا كان لذلك عقابيل دائمة.

7. **الأخماج الإضافية:** قد تحدث زيادة في نمو المبيضات (في المهبل مثلاً) أو المتفديات المقاومة (في الأمعاء)، وذكرت حالات من التهاب الكولون الغشائي الكاذب بسبب زيادة نمو المبيضات الصعبة.



8. مضادات الاستطباب، يجب عدم معالجة المرضى المصابين بخلل في الوظيفة الكلوية بأي نوع من التتراسايكليينات (ما عدا الـ Doxycycline) حيث أن تراكمها قد يفاقم مشكلة ارتفاع أزوت الدم موجودة مسبقاً (مستوى أعلى من الطبيعي للمركبات الحاوية على البولية أو الأزوت في الدم) وذلك بالتأثير على تركيب البروتين مما يحرض تقويض الحموض الأمينية. كما يجب تجنب استعمال التتراسايكليينات عند الحوامل والمرضعات والأطفال دون 8 سنوات.



III. مركبات الغلايسيل سايكليين Glycylines

Tigecycline هو أول دواء متوفر من هذه المجموعة الجديدة من المضادات الحيوية، وهو مشتق من Aminocycline الذئ يشبه التتراسايكليينات بنويياً، وله فعالية واسعة الطيف ضد العوامل المرضية إيجابية الغرام والمقاومة لأدوية متعددة، وبعض المتعضيات سلبية الغرام، والمتعضيات اللاهوائية. وهو مستطاب لمعالجة الأحماج المختلطة في الجلد والنسج الرخوة ودخال البطن.



A. آلية الفعل

Tigecycline يبدي فعلاً مثبطاً لجراثيم من خلال الارتباط بشكل عكوس مع الوحيدة الريبوزومية 30S وتثبيط ترجمة البروتين.

B. الطيف المضاد للجراثيم

Tigecycline له فعالية ذات طيف واسع وممتد، وتتضمن العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين، والعنقديات الرئوية المقاومة لأدوية متعددة، وذراي أخرى حساسة من العقديات، والمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين، والجراثيم سلبية الغرام المنتجة لبيتا لاكتاماز ممتد الطيف، وAcinetobacter baumannii، والكثير من المتعضيات الهوائية. إلا أن هذا الدواء غير فعال ضد المتقلبات وProvidencia والزوائف.

C. الطيف المضاد للجراثيم

Tigecycline تم تصنيعه للتغلب على الذراي المستجدة مؤخراً والمقاومة للتتراسايكليينات والتي تستخدم الإخراج الخلوي والحماية الريبوزومية لتشكيل المقاومة.

D. الجرناك الدوائية

بعد 60-30 دقيقة من تسريبه الوريدي كل 12 ساعة يتوزع الـ Tigecycline بشكل واسع في البلازما وأنسجة الجسم، ولا يخضع لاستقلاب كبدى مهم، ولكنه يطرح بشكل أساسي عبر الصفراء ثم إلى البراز. لا ضرورة لضبط الجرعة عند المصابين بضعف وظيفة الكلية، ولكنه ضروري في القصور الكبدى الشديد.

E. التأثيرات الضائرة

Tigecycline دواء جيد التحمل، وتأثيراته الضائرة الرئيسية مشابهة لمجموعة التتراسايكليينات، وفي التجارب السريرية، كانت التأثيرات الأكثر حدوثاً هي الغثان والإقياء، وتتضمن التأثيرات الأخرى المشابهة لتأثيرات التتراسايكليين كلاً من النورم الدماغى الكاذب ومسوء تلون الأسنان الدائمة عندما يستعمل خلال تطور الأسنان، وأذية جنينية عندما يعطى لامرأة حامل.

الشكل 6.32

بعض التأثيرات الجانبية للتتراسايكليين



الشكل 7.32

آلية تأثير الأمينوغلايكوزيدات

F. التداخلات الدوائية

Tigecycline لا يخضع لاستقلاب من قبل إنزيمات السايٲوكروم P450 الكبدية، ولذلك ظن يتأثر بالأدوية التي تحرض أو تثبط هذه الإنزيمات. ومع أن Tigecycline لا يؤثر بشكل هام على زمن البروثرومبين، ولكن وجد أنه يثبط تصفية الوارفارين، ولذلك يوصى بمراقبة مضادات التخثر بشكل وثيق عندما يعطى الـ Tigecycline مع الوارفارين. لا ضرورة لضبط جرعة الديجوكسين عندما يعطى مع الـ Tigecycline حتى ولو زاد C_{min} للديجوكسين. وقد تصح ممانعات الحمل الفموية أقل فعالية عندما تعطى مع Tigecycline ولذلك يقترح استعمال طريقة أخرى لمنع الحمل عندئذ.

IV. الأminyوغلايكوزيدات

كانت الأminyوغلايكوزيدات تعد الدعامة الأساسية لعلاج الأحماج الخطيرة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية، ولكن بسبب سميتهما الخطيرة فقد تم استبدالها بشكل جزئي بمضادات حيوية أكثر أماناً مثل الجيل الثالث والرابع للـ سيفالوسبورينات ومركبات الكينولون المفطورة ومركبات الكاربينام. إن الأminyوغلايكوزيدات المشتقة من فطور الـ *Streptomyces* لها اللاحقة (-mycin)، في حين أن المشتقة من الـ *Micromonospora* لها اللاحقة (-micin). يأخذ كل من الـ Aminoglycosides والـ Aminocyclitol أسماء من بنيتها الحاوية على سكرين أمينيين مرتبطين برابط غلايكوزيدي إلى نواة هيكسوز (Aminocyclitol) مركزية. كما أن بنيتها الشاردة المتعددة موجبة الشحنة تحول دون عبورها بسهولة عبر أغشية النسيج. يعتقد أن جميع أفراد هذه العائلة تثبط اصطناع البروتين الجرثومي بواسطة آلية محددة للـ Streptomycin كما هو موصوف أدناه.

A. آلية الفعل

إن العضويات سلبية الغرام الحساسة تسمح للأminyوغلايكوزيدات بالانتشار عبر قنوات البورين Porin في أغشيتها الخارجية، وتمتلك هذه المتعضيات أيضاً جهازاً معتمداً على الأوكسيجين ينقل الدواء عبر الغشاء الهولي. بعد ذلك يرتبط المضاد الحيوي بالوحيدة الريبوزومية 30S قبل تشكل الريبوزوم (الشكل 7-32) حيث تتدخل هناك في تجميع الجهاز الريبوزومي الوظيفي، و/أو يمتكها أن تجعل الوحيدة 30S تخطئ في قراءة للشيفرة الوراثية. وتتضبط البيوليزومات، لأن الأminyوغلايكوزيدات توقف عملية تفكيك وتجميع البيوليزومات. [ملاحظة: تتساند الأminyوغلايكوزيدات مع المضادات الحيوية من البيتا لاكتام لأن الأخيرة تؤثر في تركيب جدار الخلية مما يعزز انتشار الأminyوغلايكوزيدات إلى داخل الجرثوم.]

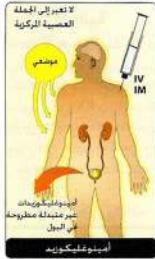
B. الطيف المضاد للجراثيم

الأminyوغلايكوزيدات فعالة في المعالجة التجريبية للأحماج التي يشك أنها ناجمة عن عصيات سلبية الغرام هوائية، بما فيها الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. وللوصول إلى تأثير إضافي أو تآزري فإنها تشارك غالباً مع صام من β -لاكتام أو Vancomycin أو أي دواء فعال ضد الجراثيم اللاهوائية. إن جميع الأminyوغلايكوزيدات فائقة للجراثيم والآلية غير معروفة إذ أن الصادات الأخرى التي تؤثر على تركيب البروتين هي عموماً مثبطة للنمو الجرثومي. [ملاحظة: الأminyوغلايكوزيدات فعالة فقط على العضويات الهوائية لأن اللاهوائية المجبرة (Strict Anaerobes) تقتصر إلى جهاز النقل المعتمد على الأوكسين.] بين الشكل 8-32 بعض التطبيقات العلاجية لأربعة من الأminyوغلايكوزيدات شائعة الاستخدام وهي Streptomycin و Tobramycin و Gentamicin و Amikacin.



الشكل 8.32

التطبيقات العلاجية للأminyوغلايكوزيدات.



الشكل 9.32

طرق إعطاء ومصير الأمينوغليكوزيدات.

C. المقاومة

يمكن أن تتجم المقاومة عن: 1) نقص قبض الدواء في حال غياب الجهاز الناقل للأمينوغليكوزيدات والمعتمد على الأوكسجين أو عند غياب قنوات البورين، وعن 2) تركيب إنزيمات المرافقة للبيلازميد (مثل إنزيمات أسيتيل ترانسفيراز ونكليوتيديل ترانسفيراز وفوسفوترانسفيراز) التي تعطل وتعطل الأمينوغليكوزيدات. لكل من هذه الإنزيمات نوعيته الخاصة تجاه أمينوغليكوزيد ما، ولهذا فالمقاومة المتصالية ليست حتمية. أمك Amikacin أقل عرضة لهذه الإنزيمات من الأمينوغليكوزيدات الأخرى.

D. الحرائك الدوائية

1. طرق الإعطاء: إن البنية متعددة الشوارد وعالية القطبية للأمينوغليكوزيدات تمنع امتصاصها بشكل كاف بعد إعطائها عن طريق الفم (الشكل 9-32)، ولذلك فإن جميع الأمينوغليكوزيدات (ما عدا Neomycin) يجب أن تعطى بالطريق الخلالي للوصول إلى مستويات مصلبة كافية. [ملاحظة: إن السمية الكلوية الشديدة المرافقة لإعطاء Neomycin تمنع من استعماله حقياً، وإن استعماله الحالي محصور بالتطبيق الموضعي في الأخماع الجلدية أو ضوياً لتهيئة الأمعاء قبل الجراحة.] يمتد التأثير القاتل للجراثيم للأمينوغليكوزيدات على التركيز والزمن، مما يعني أن زيادة تركيز الدواء يزيد معدل الإبادة. كما تملك الأمينوغليكوزيدات تأثيرات تستمر بعد إعطائها (تأثيراً متأخراً). ويسبب هذه الخصائص يمكن استخدامها بجرعة واحدة في اليوم مما يقلل من تكلفة استعمالها ومخاطرها السمية. يستثنى من ذلك استخدامها عند الحوامل، وفي أخماع الولدان والتهاب الشغاف الجرثومي حيث توصف هنا بجرعات مجزأة كل 8 ساعات. [ملاحظة: يتم وصف الجرعات وحساب مقاديرها اعتماداً على كتلة الجسم الغث بعد حذف كمية الدهون منها لأن الأمينوغليكوزيدات لا تنتشر في الدسم.]

2. التوزع: تمتلك جميع الأمينوغليكوزيدات حرائك دوائية متشابهة، وتكون مستوياتها في معظم الأنسجة منخفضة، كما أن نفوذها إلى معظم سوائل الجسم غير ثابت، وتكون تراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى في حال كون السحايا ملتهبة. ويمكن حقن جميع الأمينوغليكوزيدات باستثناء النيومايسين في المسافة تحت العنكبوتية أو تحت الجافية (تحت القراب) أو ضمن البطينات، إن ما يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار هو أن التراكيز العالية للأمينوغليكوزيدات تتراكم في النشخ الكلوي واللمف الباطن والظاهر في الأذن الداخلية الأمر الذي يساهم في سُميتها الكلوية والأذنية. جميع الأمينوغليكوزيدات تعبر الحاجز المشيمي ويمكن أن تتراكم في البلازما الجنينية والسائل الأمنيوسي.

3. المصير: لا يحدث استقلاب للأمينوغليكوزيدات في جسم المضيف، وتُفرز جميعها بسرعة في البول (الشكل 9-32)، وبشكل رئيسي عن طريق الرشح الكبي. وتتراكم عند المصابين بالفصور الكلوي مما يتطلب تعديل الجرعة.

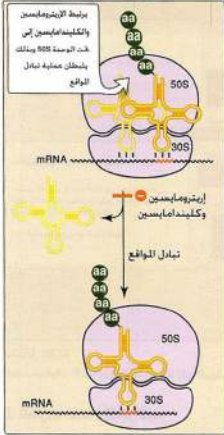
E. التأثيرات الجانبية

من الضروري مراقبة المستويات البلازمية لـ Tobramycin و Gentamicin و Amikacin لتجنب التراكيز التي تسبب سمية مرتبطة بالجرعة (الشكل 10-32). [ملاحظة: عندما تعطى الأمينوغليكوزيدات لمرتين أو ثلاث في اليوم فيجب قياس كل من المستويات الذروية Peak Levels والمستويات الدنيا Trough Levels (حيث تعرف الأولى بأنها المستويات التي يصلها الدواء بعد 30 د إلى 1 ساعة من إعطائه، أما الثانية فهي المستويات التي يمكن الحصول عليها مباشرة قبل تناول الجرعة التالية) وعندما يكون المريض معالجا بجرعة واحدة يومياً فاحتاج لمراقبة المستوى الأدنى فقط.] إن



الشكل 10.32

بعض التأثيرات الجانبية للأمينوغليكوزيدات.



الشكل 11.32

آلية تأثير كل من الإريثروميسين والكلينداميسين.

العوامل المتعلقة بالمرضى مثل السن المتقدم والتعاطي السابق للأمنوغلايكوزيدات والمرض الكبدى تهيب المرضى لظهور التأثيرات الضائرة، المتقدمون بالسن هم أكثر عرضة لسمية الكلوية والأذنية.

1. **السمية الأذنية:** تتعلق السمية الأذنية (الحلزونية والدهليزية) بشكل مباشر بالمستويات البلازمية الذروية العالية ومدة المعالجة، حيث يتراكم الدواء في اللف الظاهر واللف الباطن للأذن الداخلية، وتتعلق شدة السمية بعدد الخلايا المشعرة المتخرجة ضمن عضو كورتي). قد يكون الصمم غير قابل للتراجع وقد يطال الجنين ضمن الرحم، وإن المريض الذي يتناول في الوقت نفسه دواء آخر ساما للأذن مثل مدرات العروة (Furosemide أو Bumetanide أو Ethacrynic acid) أو Cisplatin معرض بشكل خاص للسمية. قد يحدث أيضاً دوار واضطراب توازن (خصوصاً عند المرضى المعالجين بال Streptomycin) بسبب تأثير هذه الأدوية على الجهاز الدهليزي.

2. **السمية الكلوية:** إن احتباس الأمينوغلايكوزيدات في خلايا النيب القريب يؤدي إلى اضطراب عمليات النقل المتواسطة بالكالمسيوم، ويسبب ذلك أذية كلوية تتراوح من قصور كلوي خفيف عكوس إلى نخر أنبوبي حاد شديد قد يكون غير قابل للتراجع.

3. **الشلل العصبي العضلي:** يحدث هذا التأثير الجانبى عادة بعد حقن الأمينوغلايكوزيدات بجرعات كبيرة ضمن البريتوان أو داخل جوف الجنب. إن آلية هذا الشلل هي نقص تحرر الأسيتيل كولين من النهايات العصبية قبل الموصل بالإضافة إلى نقص حساسية الموضوع بعد المشبك. والمرضى المصابون بالوهن العضلي الخويج هم بشكل خاص ذوي خطورة عالية. وإن الإعطاء السريع لتفوكونات الكالمسيوم أو ال Neostigmine يمكن أن يؤدي إلى معاكسة الحصار.

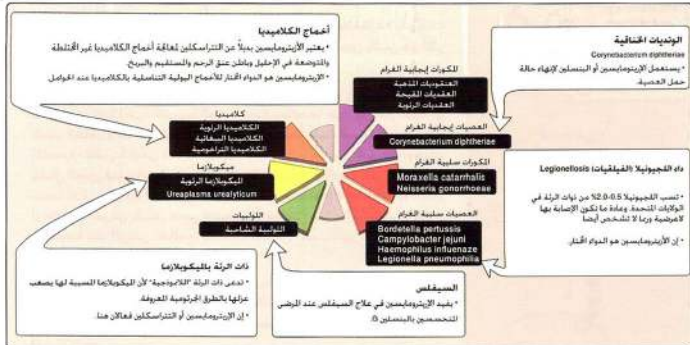
4. **التظاهرات التحسسية:** التهاب الجلد بانتماس هو تأثير شائع لدى الاستخدام الموضعي ل Neomycin.

IV. الماكروليدات

الماكروليدات مجموعة من الصادات الحيوية ذات بنية لاکتونية كبيرة الحلقة يرتبط بها جزيء أو أكثر من السكاكر منزوعة الأوكسجين. Erythromycin هو الدواء الأول الذي دخل في الاستخدام السريري كدواء مختار وكبدل عن البنسلين عند المرضى التحسسين لمركبات β لاکتام. المركبات الأحدث من هذه الزمرة، Clarithromycin (وهو Erythromycin مضاف له الميثيل) و Azithromycin (له حلقة لاکتونية أكبر)، لها خواص مشابهة لهذا الأخير وأخرى متفوقة عليه. Telithromycin هو مشتق نصف صناعي ل Erythromycin وهو أول مضاد حيوي يحتوي على ketolide تمت المصادقة عليه ويطلق الآن في الاستعمال السريري. الكيتوليدات والماكروليدات لها تغطية متشابهة جداً ضد الجراثيم، إلا أن الكيتوليدات فعالة ضد العديد من الذراري إيجابية الغرام المقاومة للماكروليدات.

A. آلية الفعل

ترتبط الماكروليدات بشكل غير عكوس بتحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثومي وبذلك تثبط خطوات تبادل المواقع في سياق تركيب البروتين (الشكل 11-32)، وبهذا تثبيط مراحل أخرى أيضاً كمرحلة Transpeptidation. وتعتبر الماكروليدات بشكل عام كابحة لنمو الجراثيم، ولكنها يمكن أن تكون قاتلة لها بالجرعات العالية. إن مقر الارتباط لهذه الأدوية مطابق أو قريب جداً من الموقع الخاص بال Clindamycin وال Chloramphenicol.



الشكل 12.32

الاستخدامات العلاجية النموذجية للماكروليدات.

B. الطيف المضاد للجراثيم

- Erythromycin**: يؤثر ضد العديد من الجراثيم التي تستجيب على البنسلين G ولذلك فهو يستخدم عند المرضى التحسسين للبنسلين (الشكل 12-32).
- Clarithromycin**: يشبهه بطيفه المضاد للجراثيم طيف الـ **Erythromycin** بالإضافة إلى فعاليته ضد المستدميات التنزلية. كما أن فعاليته المضادة للجراثيم داخل الخلية (مثل كلاميديا، يوروبلازما، موراكسيلا والتيلقيقات **Legionella**) والمئوية البولية أعلى من فعاليته تجاه **Erythromycin**.
- Azithromycin**: بالرغم من أنه أقل فعالية من **Erythromycin** ضد العقديات والمعقوديات، ولكنه أكثر فعالية في الأضغاج التنفسية الناجمة عن المستدميات التنزلية والـ **Moraxella catarrhalis**. كما أنه يعتبر المعالجة المفضلة حالياً للتهاب الإحليل بالكلاميديا التراخيومية. وله فعالية ضد معقد المتطورات الطيرية-داخل الخلية التي تشاهد عند مرضى الإيدز ومرضى الأضغاج المنتشرة.
- Telithromycin**: له طيف شبيه بطيف الـ **Azithromycin**. كما أن التعديل البنوي ضمن الكيتوليدات يبطل آليات المقاومة الأكثر شيوعاً (المتواسطة بالميثيلاز والمتواسطة بالأخراج الخلوي) التي تجعل الماكروليدات غير فعالة.

C. المقاومة

لقد أصبحت المقاومة لـ **Erythromycin** مشكلة سريرية خطيرة، فمثلاً أغلب ذراري الكوربات المعقودية المعزولة في المستشفيات مقاومة له. وقد ذكرت عدة آليات للمقاومة: (1) عدم قدرة المتعضية على التقاط المضاد الحيوي أو وجود مضخة تضخه خارج الخلية وفي كتلتا الحاليتين تنقص كمية الدواء في الخلية الجرثومية؛ (2) نقص أفة تحت الوحدة 50S إلى المضاد الحيوي والناجم عن إضافة جذر ميثيل إلى الأدينين في RNA الريبوزومي الجرثومي 23S؛ و (3) وجود إنزيم **Erythromycin esterase** المرافق للبلازميد. يملك كل من **Clarithromycin** و **Azithromycin** مقاومة متصالبة مع **Erythromycin** ولكن يمكن أن يكون **Telithromycin** فعالاً ضد العضويات المقاومة للماكروليدات.



الشكل 13.32

الاستخدامات العلاجية الرئيسية للماكروليدات.

D. الحرائك الدوائية

التركيبات	التركيبات	التركيبات	التركيبات	التركيبات
نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
نعم	نعم	نعم	نعم	نعم

الشكل 14.32

بعض خصائص الماكروليدات.

1. طرق الإعطاء: إن أساس الـ Erythromycin يتخرب بحموضة المعدة، ولذلك يمكن أن يعطى بشكل حبوب مغلفة أو أشكال مؤسثرة ويمتص بشكل كاف بعد إعطائه عن طريق الفم (الشكل 13-32). أما الـ Clarithromycin و Azithromycin و Telithromycin فهي مركبات ثابتة في حموضة المعدة وتمتص بسهولة. يعيق الطعام امتصاص الـ Erythromycin و Azithromycin ولكنه يمكن أن يزداد امتصاص الـ Clarithromycin. يمكن إعطاء الـ Azithromycin بالانسريب الوريدي، أما الإعطاء الوريدي لـ Erythromycin فيترافق مع حدوث التهاب الوريد الخثري بكثرة.

2. التوزع: يتوزع Erythromycin بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي، وهو أحد المضادات القليلة التي تنتشر إلى السائل البروستاتي، وله خاصية فريدة بالتراكم في البالعات. تتركز المضادات الحيوية الأربعة في الكبد، ويسمح لها الانتهاب بالنفوذ بشكل كبير إلى النسيج، المستويات المصلية لـ Azithromycin منخفضة، وهو يتركز في المعتدلات والبالعات والخلايا المصورة للليف، كما يملك العمر النصفى الأطول وحجم التوزع الأكبر بين المضادات الحيوية الأربعة (الشكل 14-32).

3. المصير: يستقلب Erythromycin و Telithromycin على نطاق واسع في الجسم، ومعروف أنهما يتحطان أكسدة عدد من الأدوية وذلك من خلال تداخلهما مع جملة الساييتوكروم P450 (ص 14). وقد ذكر حدوث تداخل بين استقلاب أدوية مثل Theophylline و Carbamazepine و Clarithromycin (الشكل 16-32). كما تتم أكسدة الـ Clarithromycin إلى مشتق 14-هيدروكسي يحافظ على فعاليته.

4. الإطراح: يتركز Erythromycin و Azithromycin ثم يطرحان بشكل فعال عن طريق الصفراء (الشكل 13-32)، ثم يحدث عود امتصاص جزئي عبر الدوران المعوي الكبدي، وتطرح المستقلبات غير الفعالة في البول. في المقابل، يتم التخلص من الـ Clarithromycin مع مستقلباته عن طريق الكلى والكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته عند المصابين بالتقصور الكلوي.

E. التأثيرات الجانبية

1. ضائقة شرسوفية: يعد التأثير الجانبى شائماً ويمكن أن يؤدي إلى ضعف مطاوعة المريض للعلاج بـ Erythromycin. أما الـ Azithromycin و Clarithromycin فيبدوان أكثر تحملاً، ولكن تبقى المشاكل الهضمية هي أكثر التأثيرات الجانبية لهما شيوماً (الشكل 15-32).

2. اليرقان اليرقاني: يحدث هذا التأثير بشكل خاص مع الشكل المُستَلَد estolated لـ Erythromycin، ويحتمل أنه ناجم عن تفاعل فرط حساسية تجاهه (ملح Laury لإستر بروبيونيل الـ Erythromycin). كما قد ذكرت حالات مشابهة للأشكال الأخرى من هذا المضاد الحيوي.

3. السمية الأذنية: قد يحدث صمم عابر باستعمال الـ Erythromycin خصوصاً بالجرعات العالية.

4. مواقع الاستطباب: يجب توخي الحذر عند استخدام الـ Erythromycin أو الـ Azithromycin أو الـ Telithromycin - إذا كان لا بد منها - عند المرضى المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية، لأن هذه الأدوية تتراكم في الكبد. الحالات الحادة مؤخرًا من السمية الكبدية الشديدة بـ Telithromycin قد أكدت وجوب



اضطرابات هضمية



يرقان



سمية أذنية

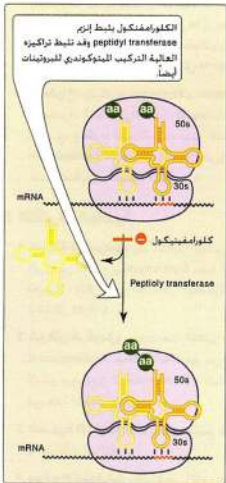
الشكل 15.32

بعض التأثيرات الضائرة للماكروليدات.



الشكل 16.32

تثبيط جملة السيتوكروم P450 من قبل الأيتروميسين والكلاريثروميسين والتيليثروميسين.



الشكل 17.32

آلية تأثير الكلورامفينيكول.

الحذر عند استعمال هذا الدواء. يمكن لـ Telithromycin أن يطيل فاصلة QTc عند بعض المرضى، ولذلك يجب تجنبه عند المرضى الذين لديهم تطاول ولادي في فاصلة QTc وعند المرضى الذين لديهم عوامل مؤهبة للانظمةيات، وبالمثل، يجب الحذر عند استخدام Telithromycin عند المسابن بأذية كلوية. كما يمنح إعطاء Telithromycin عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

5. التداخلات الدوائية: يثبط كل من Erythromycin و Clarithromycin و Telithromycin الاستقلاب الكبدي لعدد من الأدوية (الشكل 16-32) مما يؤدي إلى تراكمات سمية لها. وقد يحدث تداخل مع Digoxin عند بعض المرضى، وفي هذه الحالة فإن المضادات الحيوية تتخلص من الفلورا المعوية التي تقوم في الأحوال العادية بتعطيل الـ Digoxin مما يؤدي إلى زيادة عود امتصاصه عبر الدوران المعوي الكبدي، ولم تذكر حوادث تداخل دوائي J Azithromycin.

VI. الكلورامفينيكول

إن الـ Chloramphenicol فعال ضد مجموعة واسعة من إيجابيات وسلبيات الغرام، ولكن بسبب سميته فإن استخدامه محصور في الأضخام المحددة للحياة عند عدم توافر البديل.

A. آلية التأثير

يرتبط الدواء إلى تحت الوحدة الريبوزومية 50S ويثبط تركيب البروتين في مرحلة تفاعل Peptidyl Transferase (الشكل 17-32)، وبسبب تشابه ريبوزومات الأجسام المتوتكوندريية بين الثدييات والجرثيم فإن تركيب البروتين في هذه المتعضيات يمكن أن يثبط بمستويات دورانية عالية من Chloramphenicol مما يؤدي إلى سمية نقي العظم.

B. الطيف المضاد للمكروبات

Chloramphenicol مضاد حيوي واسع الطيف، وفعال ليس فقط ضد الجرثيم بل نحو المكروبات الدقيقة الأخرى أيضاً مثل الريبكتسيات، كما أن له فعالية ممتازة ضد اللاهوائيات، ولكنه لا يؤثر على الزوائف النجارية *Pseudomonas aeruginosa* ولا على الكلاميديا. وهو إما قاتل للجرثيم أو (وهذا هو الأكثر شيوعاً) مثبط لنموها، ويعتمد ذلك على المتعضية.

C. المقاومة

تُمنع المقاومة بوجود عامل المقاومة (R) الذي يرمز لإنتزيم Acetyl CoA Transferase والذي يثبط بدوره الـ Chloramphenicol. وهناك آلية أخرى للمقاومة تتراعى بعدم قدرة الـ Chloramphenicol على النفاذ إلى المتعضية، وهذا التبديل في النفاذية يمكن أن يكون أساس المقاومة الدوائية المتعددة.

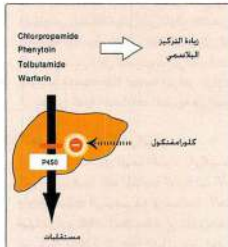
D. الجرثيم الدوائية

يمكن إعطاء الـ Chloramphenicol وريدياً أو فمويماً (الشكل 18-32). ويمتص بشكل كامل عبر الطريق الفموي بسبب طبيعته المحبة للدهن، ويتوزع بشكل واسع في الجسم، ويدخل بسهولة إلى المسائل الدماغية الشوكية الطبيعي، يثبط هذا الدواء الأوكسيداز الكبدي متعدد الوظيفة، ويعتمد إطراحه على تحوله الكبدي إلى غلوكورونيد الذي يُفرز بعدئذ عن طريق الأنابيب الكلوية، علماً بأن 10% فقط من الدواء الأصل يطرح عن طريق الرشح الكبدي. كما يُفرز الدواء في حليب الثدي.



الشكل 18.32

طرق إعطاء ومضبر الكلورامفينيكول



الشكل 19.32

تثبيط جملة السيتوكروم P450 من قبل الكلورامفينيكول



الشكل 20.32

طرق إعطاء ومضبر الكليندامايسين

E. التأثيرات الجانبية

إن الاستعمال السريع لـ Chloramphenicol محصور في الأحماع المهددة للحياة بسبب التأثيرات الضائرة الخطيرة المرافقة لاستعماله. وبالإضافة للأنزاع الهضمي، فقد يحدث نمو زائد للمبيضات البيض على الأغشية المخاطية.

1. فقر الدم: يحدث فقر الدم الانحلالي عند المرضى ذوي المستويات المنخفضة من إنزيم G6PD. ويمكن أن تحدث أنماط أخرى من فقر الدم كتأثير جانبي لـ Chloramphenicol: فقر دم عكوس وهو علي ما يبدو معتمد على الجرعة ويحدث بشكل متزامن مع المعالجة، وفقر دم لامصع وهو عبارة عن تحسس ذاتي معيت عادة بالرغم من أنه نادر. [ملاحظة: إن فقر الدم اللامصع غير معتمد على الجرعة ويمكن أن يحدث بعد إيقاف المعالجة.]

2. متلازمة الطفل الرمادي: تحدث هذه المتلازمة عند حديثي الولادة (الولدان) عند عدم ضبط نظام جرعات الـ Chloramphenicol بشكل جيد. فحديثو الولادة لديهم قدرة ضعيفة لربط هذا الدواء مع الغلوكورونيد، كما أن الوظيفة الكلوية لديهم غير متطورة بشكل جيد. ولذلك يكون التخلص من الدواء ضعيفا فيتراكم ويصل لمستويات تتداخل في وظيفة ريبوزومات الجسيمات الميتوكوندرية، مما يؤدي إلى سوء الإطعام وتثبيط التنفس ووهط دوراني وازرق (ومن هنا جاء اسم الطفل الرمادي) ومن ثم الموت. وقد تظهر هذه السمية أيضا لدى الكبار الذين تناولوا جرعات عالية جدا.

3. التداخلات الدوائية: إن Chloramphenicol قادر على تثبيط وظيفة الأكسدة الكلوية المختلطة وبالتالي يمكن أن يؤدي إلى حصار في استقلاب بعض الأدوية مثل Chlorpropamide و Tolbutamide و Phenytoin و Warfarin (الشكل 19-32) وبذلك يزيد من مستويات هذه الأدوية ويؤدي تأثيرها.

VII. كليندامايسين

يؤثر Clindamycin بطريقة مشابهة لتأثير Erythromycin، ويستخدم بشكل أساسي لعلاج الأحماع الناتجة عن الجراثيم اللاهوائية مثل العصائيات الهيشة *Bacteroides Fragilis* التي تسبب عادة أحماعا بطنية مراقبة للرضع. كما أنه فعال أيضا ضد المكورات إيجابية الغرام (غير المكورات المعوية). إن آليات المقاومة هي نفسها لـ Erythromycin وذكرت حالات من المقاومة المتصالية. [ملاحظة: المظليات الصعبة *Clostridium Difficile* مقاومة دائما لـ Clindamycin]. يمتص هذا الدواء جيدا بالطريق الفموي، ويتوزع بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي، ولا يتم الوصول إلى مستويات كافية منه في الدماغ حتى ولو كانت السحايا ملتهبة، بينما يحدث النفوذ إلى العظم حتى في غياب الالتهاب. يخضع الدواء لأكسدة استقلابية شاملة حيث يتحول إلى مستقلابات غير فعالة، ويترشح عن طريق الصفراء أو البول بالرشح الكبي، ولكن لا يمكن الوصول إلى مستويات علاجية من الدواء الأصلي في البول (الشكل 20-32). ذكر حدوث تراكم دوائي عند المرضى المصابين باضطرابات شديدة في الوظيفة الكلوية أو القصور الكبدية. وبالإضافة إلى الطلع الجلدي فإن التأثير الجانبي الأكثر خطورة هو التهاب الكولون الغشائي الكاذب المعيت والناجم عن فرط نمو المظليات الصعبة التي تتركز ذيفانات منغرة، إلا أن إعطاء Metronidazole أو Vancomycin عن طريق الفم فعال عادة في السيطرة على هذه المشكلة الخطيرة. [ملاحظة: يجب أن لا يستخدم Vancomycin إلا في الحالات التي لا تستجيب لـ Metronidazole]. كما ذكرت أيضا اضطرابات في الوظيفة الكلوية في سياق استخدام Clindamycin.

VIII. كوينوبريستين و دالفوبريستين



Quinupristin/ Dalfopristin

الشكل 21.32

طرق إعطاء ومصير

Quinupristin/Dalfopristin



الشكل 22.32

تثبيط جزمة السابتنوكورم P450 من قبل الكينوبريستين/الدالفوبريستين

إن Quinupristin / Dalfopristin هو مزيج من مادتي Streptogramins بنسبة 30 إلى 70 على الترتيب، وهما مشتقان من الفطور العنقودية Streptomyces ومعدلان كيميائياً بعد ذلك، ويحتفظ بهما لعلاج الأخماج بـ Enterococcus faecium المقاومة لـ Vancomycin (اختصاراً VRE).

A. آلية الفعل

يرتبط كل مكون لهذا الدواء المركب بمكان منفصل على تحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثومي مما يشكل معقداً ثلاثياً ثابتاً، ومن ثم يعمل هذا المكونان بشكل تآزري فيوقفان تركيب البروتين، وهما قاتلان للجراثيم ويمكن أن يؤثرتا طويلاً متأخراً لإعطائهما.

B. المقاومة

تساهم العمليات الإنزيمية بشكل شائع في المقاومة لهذين الدواءين. فمثلاً يقوم إنزيم ريبوزومي بإضافة ميثيل إلى الموقع 23S من RNA الريبوزومي فيتداخل بذلك مع ارتباط Quinupristin، وفي بعض الحالات يمكن للتأثير الإنزيمي المعدل أن يغير فعل المضاد الحيوي من قاتل للجراثيم إلى مثبط لنموه. أما Dalfopristin فيمكن تثبيط عمله بإنزيم Acetyl Transferase المرافق للبلاسميد. وربما يمكن لمضخة الإخراج الفاعل أن تنقص كمية المضاد الحيوي في الجراثيم.

C. الطيف المضاد للجراثيم

إن المضاد الحيوي لهذا الدواء المركب فعال بالدرجة الأولى ضد الميكروبات إيجابية الغرام بما فيها تلك المقاومة لتصادات الأخرى (كالمعقوديات المقاومة لـ Methicillin). وإن استعماله الرئيسي هو في معالجة الأخماج الناتجة عن Enterococcus faecium بما فيها ذراري VRE. [ملاحظة: إن تأثير هذا الدواء في الحالة الأخيرة موقوف للنمو أكثر من كونه قاتلاً]. إن هذا الدواء غير مؤثر على Enterococcus faecalis.

D. الجرثاكت الدوائية

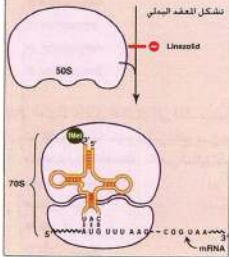
يعطى Quinupristin/Dalfopristin حقناً بالوريد مع محلول دكستروز 5% (لأن الدواء غير متوافق مع المحاليل المائية)، ويدخل إلى اليالعات والخلايا متعدد النوى وربما تكون هذه الميزة مهمة نظراً لكون VRE جراثيم داخل خلوية. وتكون مستوياته في السائل الدماغي الشوكي منخفضة. يخضع مكونا المضاد الحيوي للاستقلاب، وتكون نتائج الاستقلاب أقل فعالية من المركب الأصلي في حالة Quinupristin ومساوية له في حالة Dalfopristin، كما تتم تصفية معظم كمية المستقلبات والدواء الأصلي عبر الكبد ثم يتم التخلص منها بواسطة الصفراء إلى البراز (الشكل 21-32) بينما يطرح بعضها في البول بشكل ثانوي.

E. التأثيرات الجانبية

1. التخريش الوريدي: يحدث بشكل شائع عندما يعطى Quinupristin/Dalfopristin في وريد محيطي، بينما يقل حدوثه في الوريد المركزي.
2. الألم المفصلي والألم العضلي: ذكرت مثل هذه الحالات عند إعطاء جرعات عالية من الدواء.
3. ارتفاع بيلروبين الدم: لوحظ ارتفاع بيلروبين الدم الكلي عند 25% من المعالجين بالدواء نتيجة لتنافسها مع الإفراج على مستوى الصفراء.

4. التداخلات الدوائية: نظراً لقدرة Quinupristin/Dalfopristin على تثبيط السايبتوكروم P450 نموذج (CYP3A4) فإن إعطاءه المتزامن مع الأدوية التي تستقلب بهذا السبيل قد يقود إلى تأثيرات سمية (الشكل 22-32). ويبدو أن آلية تداخله مع Digoxin قريبة من تلك التي تحدث بين Erythromycin و Digoxin.

IX. الليتيزوليد



الشكل 23.32

آلية فعل Linezolid

أدخل Linezolid حديثاً كدواء لمكافحة الميكروبات إيجابية الغرام كالمغثوديات المذهبية المقاومة لـ Vancomycin و Methicillin، وكذلك *Enterococcus faecium* و *Enterococcus faecalis* المقاومة لـ Vancomycin، والعقديات المقاومة للبنسلين. هذا المضاد الحيوي هو مركب صناعي لـ Oxazolidinone.

A. آلية الفعل

يُثبِّط المضاد الحيوي تركيب البروتين الجرثومي بتثبيط تشكيل معقد البدء 70S حيث أنه يرتبط بتحت الوحدة 50S بالقرب من الجهة التي ترتبط فيها مع تحت الوحدة 30S.

B. المقاومة

إن ضعف ارتباط المضاد الحيوي بالهدف يمنح الميكروب القدرة على مقاومته، إلا أن المقاومة المتصالبة مع الصادات الأخرى غير موجودة هنا.

C. الطيف الجرثومي

يغطي تأثير Linezolid بالدرجة الأولى الميكروبات إيجابية الغرام كالمغثوديات والعقديات والمكورات المعوية وأنواع التوتديات و *Listeria monocytogenes* (الشكل 24-32)، وهو أيضاً ذو فعالية معتدلة تجاه المقطرة السلية ولكن استخدامه السريري الرئيسي موجه ضد العضويات المقاومة والمذكورة أعلاه. وكثيره من الصادات التي تتدخل على مستوى تركيب البروتين يعتبر Linezolid مثبِّطاً لنمو الجراثيم، ولكنه قاتل للمغثوديات و *Colistidium perfringens*.

D. الجرثوك الدوائية

يتمتع بشكل كامل عند إعطائه فمياً، ويمكن أيضاً إعطاؤه وريدياً، ويتوزع بشكل واسع في الجسم، إذ يبلغ حجم توزعه 40-50 لتراً، لقد تم عزل مستقبليين ناتجين عن أكسدة هذا المضاد الحيوي، ولأحدهما فعل مضاد للجراثيم، ولا تتدخل إنزيمات السايبتوكروم P450 في اصطناعهما. يطرَح Linezolid بالطريق الكلوي وغير الكلوي، أما المستقبليات فتطرَح كلويًا.

E. التأثيرات الجانبية

Linezolid دواء جيد التحمل، مع أنه ذكرت حالات من الاضطراب الهضمي والغثبان والإسهال والصداع والاندفاعات الجلدية. كما وجد أن نقص صفيحات الدم حدث لدى 2% من الحالات التي عولجت لمدة تزيد عن أسبوعين. وبالرغم من عدم ورود تقارير عن كون Linezolid يثبِّط فعالية Monoamine oxidase، يُنصح المرضى بعدم الإكثار من تناول أغذية تحوي كميات كبيرة من الـ Tyramine، إن المركبات الأولى من Oxazolidinones كانت تثبِّط نشاط Monoamine oxidase بشكل عكوس. كما لوحظت زيادة التأثير الراجع لضغط الدم لـ Pseudoephedrine.



الشكل 24.32

الطيف الجرثومي لـ Linezolid

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.32. مريض مصاب بطلق ناري في بطنه سبب خروج محتوى الأمعاء. أحضر إلى قسم الإسعاف. أي من الصادات التالية ستختاره لعلاج الخمج بالعضويات الهشة *Bacteroides fragilis*:

- A. Aztreonam
- B. Clindamycin
- C. Gentamicin
- D. Azithromycin
- E. Doxycycline

الجواب الصحيح هو B: إن العضويات الهشة عضويات لاهوائية والصاد الوحيد الذي يؤثر عليها من بين المجموعة المذكورة هو Clindamycin

2.32. امرأة حامل أدخلت إلى المشفى ووضعت لها قنطرة فولي، ثم تطور لديها خمج بولي ناتج عن *Pseudomonas aeruginosa* فوعلجت بـ Gentamicin. ما هي التأثيرات الضائرة المهددة للحنين بسبب هذه المعالجة؟

- A. تشوه هيكلية.
- B. فقد السمع.
- C. تأثير ماسع.
- D. عمى.
- E. تأخر عقلي.

الجواب الصحيح هو B: يمكن لـ Gentamicin أن يعبر الحاجز المشيمي وبسبب فقد السمع عند الولدان الذين عولجت أمهاتهم به

3.32. الأطفال الأصغر من 8 سنوات يجب أن لا يعالجوا بالنتراسايكلينات لأنها:

- A. تسبب أذية الأوتار.
- B. لا تصل إلى السائل الدماغي الشوكي.
- C. ليست فائقة للجراثيم.
- D. تترسب في النسيج الأخذة بالتكلس.
- E. قد تسبب فقر دم لامصع.

الجواب الصحيح هو D: صحيح أن النتراسايكلينات ليست فائقة للجراثيم ولكن التسبب الذي يجعلها مضاد استطباب عند هذه الفئة العمرية هو أنها لتوضع في النسيج الأخذة بالتكلس كالعظام والأسنان فتوقف النمو إن Ciprofloxacin قد يؤثر على تشكيل الغضاريف ويؤدي إلى أذية وترية وهو مضاد استطباب أيضاً عند الأطفال. يمكن للنتراسايكلينات أن تصل إلى السائل الدماغي الشوكي ولكنها لا تسبب فقر دم لامصع - الذي يحدث في سياق المعالجة بـ Chloramphenicol.

4.32. امرأة عمرها 46 سنة مقبولة في وحدة العناية المشددة لعلاج تجرثم دم ناتج عن ذراري *Enterococcus faecium* المقاومة لـ Vancomycin، وتريد أنت أن تقلص من حدوث التداخلات الدوائية عندها نظراً لكونها تتلقى 5 أدوية أخرى. أي من الصادات التالية تختار؟

- A. Azithromycin
- B. Clindamycin
- C. Doxycycline
- D. Linezolid

الجواب الصحيح هو D: فالصادات الثلاث الأولى لا تمكث تأثيراً هاماً على هذه الجرثومة، بينما يؤثر عليها كل من D و E ولكن للصاد E تأثير ملطف قوي للتعبير الإنزيمي CYP3A4 أما Linezolid فلا يبطئ P450 ولذلك فليس له تفاعلات بوازية مع الأدوية الأخرى.

Dallopristin/Quinupristin E

الكوينولونات، مضادات حمض الفوليك، ومطهرات السبيل البولي

1. الكوينولونات المفلورة Fluoroquinolones

يعد ظهور أول الكوينولونات المفلورة، Norfloxacin، تم بسرعة إدخال عناصر جديدة من هذه الزمرة مثل Ciprofloxacin والذي كانت له تطبيقات علاجية متعددة. أما الكوينولونات المفلورة الحديثة فلها مزاي كثيرة كالتأثير القوي، والطفيف الجرثومي الأوسع، وقوة فعل أقوى في الزجاج ضد المكروبات المقاومة، كما أنها تعد في بعض الحالات خياراً أكثر أماناً من الكوينولونات الأقدم ومن بعض الصادات الأخرى. وبالمقارنة مع Ciprofloxacin تعد المركبات الحديثة أقوى تأثيراً على المكروبات إيجابية الغرام، مع احتفاظها بفعالية جيدة ضد المكروبات سلبية الغرام، ويبدو أن عدد الأدوية في هذه الزمرة من الصادات سيزداد نظراً لانتشار طيفها الجرثومي، وحرارتها الدوائية المفضلة، وقلة تأثيراتها الجانبية نسبياً، إلا أن زيادة استعمالها قد أدت للأسف إلى ظهور سلالات مقاومة لها الأمر الذي قد حد من فوائدها السريرية. الشكل 1-33 يشرح الفلوروكوينولونات والصادات الأخرى المناقشة في هذا الفصل.

A. آلية التأثير

تدخل الكوينولونات المفلورة إلى الخلية بالانتشار المنفصل عبر قنوات البروتين الملية بالماء في الغشاء الخارجي (البورين)، وفي داخل الخلية تقوم بنشاط تناسخ DNA وذلك بالتداخل في عمل إنزيمات DNA gyrase و (Topoisomerase II) و Topoisomerase IV خلال مرحلة النمو والتكاثر الجرثومي. [ملاحظة: إنزيمات Topoisomerase تقوم بتغيير شكل أو توضع DNA بعدة آليات منها التثقيب Nicking، العبور Pass-through، إعادة الوصل Resealing، ولكنها لا تغير التسلسل الأصلي لـ DNA (الشكل 2-33)]. يؤدي ارتباط الكوينولون بكل من الإنزيم والـ DNA إلى تشكيل معقد ثلاثي يثبط مرحلة إعادة الوصل Resealing مما يسبب موت الخلية الجرثومية نتيجة تقطع وانقسام الـ DNA. وبما أن الـ DNA gyrase هو هدف جرثومي نوعي فالمقاومة المتصالية بينه وبين الصادات الأخرى الأكثر استخداماً أمر نادر، ولكنها تزداد في حالة المكروبات المقاومة لعدة أدوية. أما المكون الثاني الذي تستهدفه الكوينولونات المفلورة فهو إنزيم Topoisomerase IV الذي تستخدمه الخلية الجرثومية لانتقسامها، إذ أنه يعمل على فصل الـ DNA المستنسخ حديثاً، وهذا ويكون تثقيب DNA gyrase أكثر أهمية من تثقيب Topoisomerase IV في المكروبات سلبية الغرام (مثل *Escherichia coli*)، بينما العكس هو الصحيح في إيجابية الغرام (كالعنقوديات).

الكينولونات ومضادات الفولات ومطهرات السبيل البولي

الكينولونات المفلورة

جيل أول
Nalidixic acid
جيل ثان
Ciprofloxacin
Norfloxacin
Ofloxacin
جيل ثالث
Levofloxacin
جيل رابع
Moxifloxacin

مبيقات اصطناع الفولات

Mafenide
Silver sulfadiazine
Succinylsulfathiazole
Sulfacetamide
Sulfadiazine
Sulfamethoxazole
Sulfasalazine
Sulfisoxazole

الشكل 1.33

ملخص للأدوية الموصوفة في هذا الفصل (تتمتة الشكل في الصفحة التالية).

B. الطيف المضاد للجراثيم



الشكل 1.33 (تسمة)

ملخص للأدوية المشروحة في هذا الفصل.

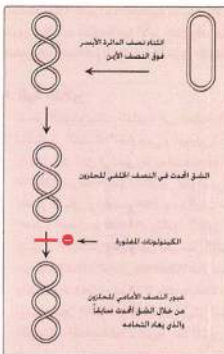
إن جميع الكينولونات المفلورة هي قاتلة للجراثيم ويبدو أن تأثيرها القاتل معتمد على التركيز (مثل الأمتينوغليكوزيدات). يزداد هذا التأثير وضوحاً عندما تصل تراكيزها المصلية إلى 90 ضعفاً من التركيز الأصغري المثبط، وهي عموماً تؤثر على المكروبات سلبية الغرام مثل الـ *Enterobacteriaceae* وأنواع الزوائف والمستدمية النزلية و *Moraxella Catarrhalis* والـ *Legionellaceae* والكلاميديا والمضطربات (ما عدا معقد المتقطرة الطيرية داخل الخلوية). كما أنها فعالة في علاج السيلان البني ولكنها ليست فعّالة في الإفرنجي. المركبات الحديثة منها (مثل *Moxifloxacin* و *Levofloxacin*) لها فعالية جيدة أيضاً ضد بعض المكروبات إيجابية الغرام كالمكورات الرئوية. أما *Moxifloxacin* فيؤثر على الكثير من اللاهوائيات. إذا ما استعملت الكينولونات المفلورة قبل المداخلة الجراحية عبر الإحليل فإنها تقلل من حدوث إنتانات السبيل البولي بعد الجراحة. لقد أصبح من الشائع عملياً تصنيف الكينولونات المفلورة إلى أجيال اعتماداً على الهدف الجرثومي الذي تؤثر فيه (الشكل 3-33). يعتبر الكوينولون غير المفلور (حمض *Nalidixic* كوينولون من الجيل الأول، بطيف ضيق يقتصر على بعض المكروبات المتحصنة في السبيل البولي. ويصنف كل من *Ciprofloxacin* و *Norfloxacin* ضمن الجيل الثاني بسبب تأثيرها على الإنتانات الجهازية بالهوائيات سلبية الغرام والجراثيم اللانموزجية. كما أن لهذه الأدوية قدرة على النفوذ إلى داخل الخلايا، وبالتالي لها القدرة على معالجة أخماج الجراثيم التي تمضي بعض أو كل حياتها ضمن خلايا المضيق كالكلاميديا، والمضطربات *Mycoplasma* والفيليقيات *Legionella*). فيما يصنف *Levofloxacin* جيلاً ثالثاً بسبب زيادة نشاطه ضد إيجابيات الغرام. أخيراً، يصنف *Moxifloxacin* كجيل رابع يؤثر على العديد من اللاهوائيات وإيجابيات الغرام.

C. أمثلة عن الكينولونات المفلورة المستعملة سريرياً

1. **Ciprofloxacin**: إنه أكثر الكينولونات المفلورة استعمالاً في الولايات المتحدة (الشكل 4-33)، وتؤثر مستوياته المصلية على العديد من الأخماج الجهازية، باستثناء الأخماج الخطيرة الناجمة عن العنقوديات المذهبية المقاومة لـ *Methicillin* (*MRSA*) والمكورات المعوية والمكورات الرئوية. وهو أيضاً مفيد بشكل خاص في علاج الإنتانات الناتجة عن الكثير من *Enterobacteriaceae* وغيرها من العصبيات سلبية الغرام، مثل إسهال المسافرين الناجم عن الإشريكية القولونية (*E. coli*). كما أنه الدواء المختار لمعالجة داء الجمرة والوقاية منه. وإنه أشد الكينولونات المفلورة تأثيراً على الزوائف الزنجارية ولذلك فهو يستعمل في علاج إنتانات الزوائف الحادة في سياق الداء الكيسي الليفي. وأخيراً يعد *Ciprofloxacin* بديلاً عن أدوية أخرى أكثر سمية كالأمتينوغليكوزيدات. وقد يتأزر مع مركبات β -لاكتام، وله فائدة في علاج حالات التدرن المعقدة.

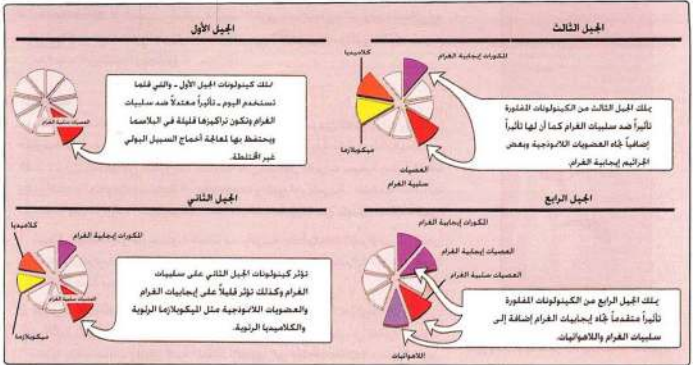
2. **Norfloxacin**: يفيد في علاج إنتانات السبيل البولي (*UTIs*) والتهايات البروستات المختلفة وغير المخلطة والناجمة عن المكروبات سلبية الغرام (بما فيها الزوائف الزنجارية) وإيجابيات الغرام. ولكنه لا يؤثر على الأخماج الجهازية.

3. **Levofloxacin**: هو مماكب لـ *Ofloxacin* وقد حل محله في الكثير من الاستعمالات السريرية، ويستعمل بالدرجة الأولى لمعالجة التهاب البروستات و *E. coli* والأمراض المنقولة بالجنس عدا الإفرنجي، وقد يكون بديلاً عن غيره في حالات السيلان البني. ويسبب طيفه فعاليته الواسع فإنه يستخدم في علاج عدد من الأخماج منها



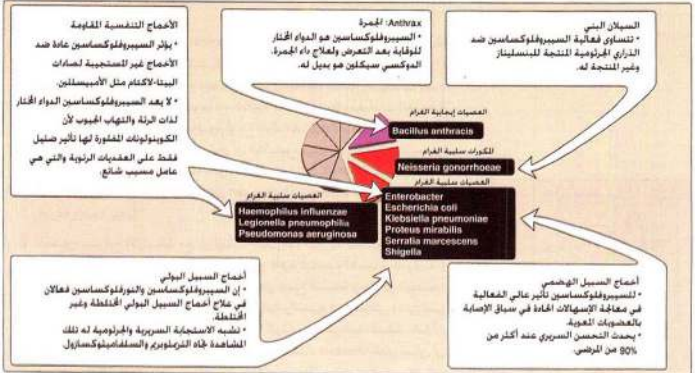
الشكل 2.33

عمل إنزيم الـ DNA Topoisomerase type II



الشكل 3.33

ملخص بين طيف الكينولونات [ملاحظة]: قد يختلف الطيف الجرثومي لبعض الأدوية الخاصة عن العمومات الموضحة في هذا الشكل.



الشكل 4.33

التطبيقات العلاجية النموذجية للسبيرفيلوكسازين.

أخماج الجلد والتهاب الجيوب الحاد والسورات الحادة لالتهاب القصبات المزمن وذات الرئة المكتسبة في المجتمع والمكتسبة في المستشفى. وإن فعاليته ممتازة ضد الأخماج التنفسية بالمكورات الرئوية.



الشكل 5.33

طرق إعطاء ومصير الكينولونات المفلورة.

4. **Moxifloxacin**: لا تتحصر فعاليته ضد الميكروبات إيجابية الغرام (كالمكورات الرئوية) بل إن له تأثيراً ممتازاً ضد الكثير من اللاهوائيات، ولكن فعاليته ضعيفة جداً ضد الزوائف الزنجارية.

D. المقاومة

عندما استخدمت الكينولونات المفلورة للمرة الأولى ساد جو من التفاؤل بأنه لن تظهر مقاومة لها. وبالرغم من عدم وجود معلومات حول مقاومة متوسطة بالبلازميد فقد برزت العديد من الميكروبات المقاومة على أساس طفرات صبغية ومنها MRSA والزوائف والعنقوديات سلبية الـ Coagulase والمكورات المعوية. المقاومة المتصالية موجودة بين مركبات الكينولونات، أما الآليات المسؤولة عن ظهور المقاومة فهي:

1. **تبدل الهدف**: يترافق حدوث الطفرات بأنزيم DNA Gyrase الجرثومي مع نقص ألفته للكينولونات المفلورة، كما يخضع Topoisomerase IV للطفرات أيضاً، وتحدث المقاومة عادة بسبب الطفرات التي تصيب كلا الإنزيمين.

2. **نقص تراكم الدواء**: يعزى نقص تركيز الدواء داخل الخلية الجرثومية إلى البتين. في الآلية الأولى ينقص عدد بروتينات البورين في الغشاء الخارجي للخلية المقاومة مسبباً بذلك ضعف وصول كمية المضاد الحيوي إلى Topoisomerase داخل الخلية. فيما يقترح وجود آلية ثانية في غشاء الخلية معتمدة على الطاقة تقوم بإخراج المضاد الحيوي.

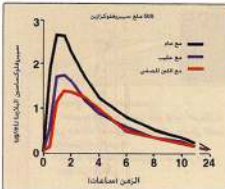
E. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص**: يتم امتصاص 70-95% فقط من الجرعة الفموية لـ Norfloxacin بينما تمتص الكينولونات الأخرى بنسبة 85-95% عند إعطائها فمويًا (الشكل 5-33). ويتوافر لكل من Levofloxacin و Ofloxacin وأشكال صيدلانية معدة للحقن الوريدي. إن تناول الكينولونات المفلورة مع Sucralfate ومضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أو المغنيزيوم أو مع المواد الغذائية الحاوية على الزنك أو الحديد يؤثر على امتصاصها، كما تبين أن الكالسيوم وغيره من الشوارد الإيجابية ثنائية التكافؤ يمكن أن تؤثر أيضاً على امتصاصها (الشكل 6-33). ويمكن إعطاء الفلوروكينولونات ذات العمر النصف الطويل (مثل Levofloxacin و Moxifloxacin) بجرعة وحيدة يومياً.

2. **المصير**: يتراوح الارتباط مع بروتينات البلازما بين 45-10%. (ملاحظة: إن المستويات البلازمية لـ Norfloxacin الحر غير كافية لمعالجة الأخمج الجهازية). تتوزع جميع الكينولونات المفلورة بشكل جيد في جميع أنسجة وسوائل الجسم، وتكون مستوياتها عالية في العظام والبول والكلية والانسج البروستاتي (لكن ليس في مفرزات البروستات)، وتتنفق مستوياتها الرئوية مستوياتها المصلية. كما أن نفوذها إلى السائل الدماغي الشوكي ضعيف باستثناء Ofloxacin الذي يمكن أن يصل مستواه إلى 90% من مستواه المصلي. تتراكم هذه الأدوية في البالعات وكثيرات النوى لذلك فهي فعالة تجاه الميكروبات داخل الخلية مثل الفيلقيات Legionella، وتطرح بالطريق الكلوي.

F. التأثيرات الضائرة

الكينولونات المفلورة ممتازة التحمل عموماً، ولكن ذكرت لها بعض التأثيرات السمية المماثلة لتلك المرافضة لـ Nalidixic acid (الشكل 7-33).



الشكل 6.33

تأثير الكالسيوم والمغنيزيوم الغذائي على امتصاص السبيروفلوكساسين.



إسهال



عينان



صداع



قيء



سمية كلوية

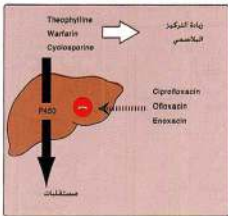
الشكل 7.33

بعض التأثيرات غير المرغوبة للكوبولونات المفلورة.

1. التأثيرات الهضمية: أكثرها شوعاً الغثان، الإقياء، والإسهال. وتُشاهد عند 3-6% من المرضى.
2. التأثيرات العصبية المركزية: أهمها الصداع والدوار وخفة الرأس، ولذلك فإن المرضى المصابين باضطرابات عصبية مركزية مثل الصرع يجب معالجتهم بحذر بهذه الأدوية. [يتدخل Ciprofloxacin في استقلاب Theophylline وقد يحرض نوباً صرعية].
3. السمية الضيائية: ينصح المرضى بتجنب التعرض المفرط لأشعة الشمس وباستخدام الواقيات الصيانية. وحتى الواقيات فد لا تحمي بشكل كامل، ولذلك يجب إيقاف الدواء عند ظهور أول علامة للحس الضيائي.
4. اضطرابات النسيج الضام: ينبغي تجنب إعطاء الكوينولونات المفلورة للحوامل والمرضعات والأطفال دون 18 سنة من العمر، فقد أبدت هذه الأدوية تأثيراً مخرباً للفصوف المفصلي (اعتلالاً مفصلياً) لدى تجربته على صفار الحيوانات في المخبر. (ملاحظة: الأطفال المصابون بآداء الكيسي الليفي والمعالجون بـ Ciprofloxacin يعانون من مشاكل متعددة، ولهذا ينبغي مراقبتهم بعناية.) أما عند كبار قفلاً تسبب هذه الأدوية تمزقات وترية.
6. مواقع الاستطباب: قد يؤدي Moxifloxacin إلى تطاول المسافة QT. ولهذا يمنع استخدامها عند المرضى ذوي الاستعداد للانظمةيات أو الذين يتناولون مضادات الانظمةيات القلبية.
7. التداخلات الدوائية: لقد تكلمنا سابقاً عن تأثير كل من مضادات الحموضة والشوارد الإيجابية على امتصاص الكوينولونات المفلورة. كما أن Ciprofloxacin و Ofloxacin يمكن أن يزيدا المستويات المصلية لـ Theophylline من خلال تثبيط استقلابه (الشكل 8-33)، بينما لا يحدث ذلك بمركبات الجيلين الثالث والرابع التي قد تزيد المستويات المصلية لـ Warfarin و Gycosporine و Caffeine.

II. نظرة عامة عن مضادات حمض الفوليك

إن الإنزيمات التي تتطلب تائم مشتقة من حمض الفوليك ضرورية لتكوين البورينات والبيريميدينات (مطالغ لـ RNA و DNA) ومركبات أخرى ضرورية للنمو والانتساخ الخلوي. ولذلك، وفي غياب حمض الفوليك، لا تستطيع الخلايا النمو والانتساخ. وينبغي على الخلايا البشرية أن تحصل على حمض الفوليك جاهزاً كفيتامين من الغذاء من أجل اصطناع مشتق الفولات الهام: رباعي هيدرو الفوليك. وعلى النقيض من ذلك فالكثير من الجراثيم غير نفوذة لهذا الحمض، مما يوجب عليها الاعتماد على ما تصنعه نفسها من الفولات. السلفوناميدات (أدوية السلفا) هي مجموعة من الصادات تثبط ذلك الاصطناع لحمض الفوليك الذي يحدث في تلك الجراثيم. أما Trimethoprim، وهو نوع آخر من مضادات حمض الفوليك، فيمنع الجراثيم من تحويل حمض ثنائي هيدرو الفوليك إلى رباعي هيدرو الفوليك، مع تأثير أصغري على قدرة الخلايا البشرية على هذا التحويل. ولذلك، فإن كلا من السلفوناميدات و Trimethoprim يؤثر على قدرة الجرثومة الخامة على الانتساخ، حيث يؤدي إعطاء السلفوناميد Sulfamethoxazole مع Trimethoprim (في مشاركة تسمى Cotrimoxazole) إلى تأثير تآزري يفيد في علاج مجموعة متنوعة من الأحماج الجرثومية.



الشكل 8.33

التداخلات الدوائية مع الكوينولونات المفلورة.

III. السلفوناميدات

قلما تستعمل أدوية السلفا لوحدها. إلا في البلدان النامية حيث لا تزال تستعمل نظراً لسعرها المنخفض وفعاليتها في أحماض محددة مثل التراخوما وإنتانات السبيل البولي. ولكن عندما ظهر Cotrimoxazole في أواسط السبعينات عاد الاهتمام بهذه المركبات التي لا تختلف عن بعضها بخواصها الفيزيائية والكيميائية فحسب بل بحرائكها الدوائية أيضاً.

A. آلية الفعل

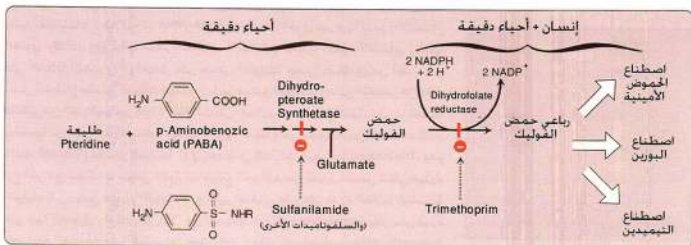
في كثير من المكروبات يتم اصطناع حمض ثنائي هيدرو الفوليك بدءاً من حمض بارا أمينو بنزويك PABA و Pteridine و Glutamate (الشكل 9-33). وجميع السلفوناميدات المستخدمة سريريا في الوقت الحالي هي مشابهاً صناعية لـ PABA. ويسبب هذا التشابه البنويوي فهي تتنافس هذه الركيزة على إنزيم Dihydropteroate Synthetase الجرثومي وبالتالي فهي تثبط صنع حمض ثنائي هيدرو الفوليك الجرثومي وبالتالي تشكل المركبات الأساسية التعمية له. إن جميع أدوية السلفا بما فيها Cotrimoxazole هي مثبطة لنمو الجراثيم.

B. الطيف المضاد للجراثيم

تؤثر أدوية السلفا على جراثيم معوية معينة في السبيل البولي وعلى النوكارديا. كما أن إعطاء Sulfadiazine مع Pyrimethamine (مثبط لـ Dihydrofolate reductase) يعد العلاج المفضل لداء المقوسات والبرداء (المالاريا) المقاومة لـ Chloroquine.

C. المقاومة

المكروبات التي تصنع حاجتها من حمض الفوليك بنفسها هي فقط الحساسة للسلفوناميدات، ولذلك لا تتأثر الخلايا البشرية التي تصنع ثنائيم الفولات الضرورية من حمض الفوليك الطعماعي. كما أن الجراثيم القادرة على الحصول على الفولات من بيئتها هي مقاومة بطبيعتها. أما المقاومة الجرثومية المكتسبة للسلفا فقد يكون سببها انتقال البلاسميد أو الطفرات العشوائية. [ملاحظة: إن المكروبات المقاومة لأحد مركبات هذه المجموعة مقاومة لكل المركبات.] إن المقاومة غير عكوسة عادة



الشكل 9.33

تليبط اصطناع التراخومايدروفولات من قبل السلفوناميدات والتريمثوبريم.



الشكل 10.33

طرق إعطاء ومصير السلفوناميدات.

ومن أسبابها أيضاً: (1) تبدل في *Dihydropteroate Synthetase* (2) نقص نمودية الخلية لأدوية السلفا، أو (3) إنتاج معزز للركيزة الطبيعية *PABA*.

D. الحرائك الدوائية

1. طرق الإعطاء: تمتص معظم مركبات السلفا جيداً بعد إعطائها فمويّاً في الأمعاء الدقيقة (الشكل 10-33). ويستثنى من ذلك *Sulfasalazine* الذي لا يمتص فمويّاً عند إعطائه فمويّاً أو بشكل تحاميل ولهذا السبب يحتفظ به من أجل علاج الداء المعوي الالتهابي المزمن (مثل داء كرون أو التهاب الكولون القرصي). [ملاحظة: يقوم النبيت الجرثومي الموضعي في الأمعاء بشطر *Sulfasalazine* إلى مركبين: *Sulfapyridine* (يمكن أن يؤدي امتصاصه إلى حدوث السمية عند المرضى ذوي المناعة المنخفضة، انظر ما سيأتي) و *5-Aminosalicylate* (الذي يملك تأثيراً مضاداً للالتهاب).] ويحتفظ بالسلفوناميدات الوريدية عموماً للمرضى غير القادرين على تناول المستحضرات الفموية. وبسبب خطر التحسس فإن السلفوناميدات لا تطبق موضعياً، إلا أنه في وحدات معالجة الحروق فإن كريمات *Silver Sulfadiazine* و *Maferide Acetate* (*a-amino-p-toluene-sulfonamide*) فعالة في إنقاص الإنتان المرافق للحروق لأنها تمنع الجراثيم من تكون مستعمرات. ولكن قد تحدث أحماج إضافية بجرثام أو فطور مقاومة لأدوية السلفا. [ملاحظة: يفضل *Silver Sulfadiazine* على الكريم الآخر لأن *Maferide* مؤلم عند تطبيقه إضافة إلى أنه قد يمتص عبر الجلد المحروق ويزيد خطر حدوث اضطراب التوازن الحامضي القلوي.]

2. التوزع: ترتبط أدوية السلفا بالبروتين المصل في الدوران، ويعتمد مدى هذا الارتباط على pK للدواء. وبشكل عام كلما نقص pK زادت درجة الارتباط. تتوزع أدوية السلفا في كامل سوائل الجسم وتنفذ بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي -حتى في غياب الالتهاب. ويمكن لها أن تعبر الحاجز المشيمي وتدخل إلى أنسجة الجنين.

3. الاستقلاب: تؤسّل أدوية السلفا بشكل رئيسي في الكبد، حيث تزول فعاليتها المضادة للجراثيم، ولكنها تحتفظ بالفعالية السمية إذ ترسب في pH معتدلة أو حمضية مسببة بيلة بلورية (تشكيل الحصيات: انظر أدناه) وبالتالي حدوث أذية هامة في الكلية.

4. الإطراح: تطرح هذه الأدوية بواسطة الرشح الكبي. ولذلك يؤدي هبوط الوظيفة الكلوية إلى تراكم المركبات الأصلية ومستقلباتها. ويمكن للسلفوناميدات أيضاً أن تطرح في حليب الثدي.

E. التأثيرات الضائرة

1. بيلة البلورات: تحدث السمية الكلوية كنتيجة للبيلة البلورية (الشكل 11-33)، ويمكن الوقاية من ذلك بالإمهاء وقلونة البول بشكل كافٍ والثتان تنقصان تركيز الدواء وتمتدز تشبده. إن الأدوية الأحدث مثل *Sulfamethoxazole* و *Sulfisoxazole* هي أكثر انحلالاً في pH البول من السلفوناميدات القديمة (كـ *Sulfadiazine*) وأقل قابلية لإحداث بيلة البلورات.

2. فرط الحساسية: تفاعلات فرط الحساسية شائعة بشكل واضح، وتتضمن الطفح والوذمة الوعائية إضافة إلى متلازمة ستيفن جونسون التي تحدث أكثر تواتراً مع الأدوية المؤثرة لمدة طويلة.



بليلة بلورات



فرط الحسس



فرط حمض السحالي



يرقان نووي

الشكل 11.33

بعض التأثيرات الضائرة للسلفوناميدات.

Sulfonamides**Methenamine**

الشكل 12.33

مضاد استطباب للعلاج بالسلفوناميدات.

3. اضطرابات تكون الدم؛ يصادف فقر الدم الانحلالي عند المرضى المصابين بعوز إنزيم G6PD، ويمكن حدوث نقص محببات ونقص صفيحات أيضاً.

4. الرقن النووي؛ قد يحدث هذا المرض عند حديثي الولادة لأن مركبات السلفا تزيح البيليروبين من مواقع ارتباطه على الألبومين الحلي، ومن ثم يصبح البيليروبين حراً فيدخل إلى الجملة العصبية المركزية، إذ أن الحاجز الدموي الدماغي يكون غير متطور بشكل كامل (انظر أدناه).

5. تقوية الأدوية؛ قد تحدث تقوية عابرة في تأثير Tolbutamide الخافض لسكر الدم أو في التأثير العابر للمضاد للتخثر Warfarin سببها انزياح تلك الأدوية عن أماكن ارتباطها على ألبومين الحلي، وقد ترتفع أيضاً تراكيز الميتوتريكسات الحرة بفعل هذا الانزياح.

6. مضادات الاستطباب؛ يجب تجنب استخدام مركبات السلفا عند حديثي الولادة والرضع بأعمار أقل من شهرين وعند النساء الحوامل المقبلات على الولادة بسبب خطر حدوث اليرقان النووي، وتظنراً لتكاثف السلفوناميدات مع الفورم الأهديد فيجب عدم إعطائها للمرضى الذين يأخذون Methenamine لعلاج إنتانات السبيل البولي (الشكل 12-33).

IV. تريميثوبريم

Trimethoprim هو مثبط ضمال للإنزيم المرجح لداي هيدروفولات (Dihydrofolate Reductase) في الجرثوم، ويمتلك طيفاً مضاداً للجراثيم مماثلاً لطيف السلفوناميدات، وهو يعطى غالباً مع Sulfamethoxazole كمركب واحد يدعى Cotrimoxazole.

A. آلية الضعل

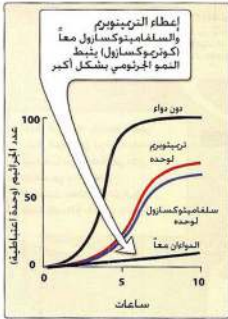
إن الشكل الفعال للفولات هو المشتق رباعي الهيدرو المتشكل من إرجاع المركب الشائي Dihydrofolate بواسطة إنزيم Dihydrofolate Reductase (الشكل 9-33)، ويُنظف هذا التفاعل الإنزيمي بواسطة Trimethoprim مؤدياً إلى نقص الإنزيمات التميمة لـ Tetrahydrofolate الضرورية لتركيب البورين والبيريميدين والحموض الأمينية، إن إنزيم Reductase الجرثومي هو أشد أفضة لـ Trimethoprim من الإنزيم الموجود عند الثدييات، مما يساهم في السمية الانتقائية لهذا لدواء. [ملاحظة: من الأمثلة الأخرى تثبيطات الإنزيم المرجح لحمض الفوليك: Pyrimethamine الذي يستخدم مع السلفوناميدات في الأحماج المثقمية، و Methotrexate الذي يستعمل في المعالجة الكيماوية السرطانية.]

B. الطيف المضاد للجراثيم

الطيف المضاد للجراثيم لـ Trimethoprim يشبه طيف Sulfamethoxazole، إلا أن Trimethoprim أقوى من السلفوناميد بـ 20-50 مرة، ويمكن استخدامه لوحده في معالجة أحماج السبيل البولي وفي الإنتانات المهبلية، وكذلك في علاج التهاب البروستات الجرثومي (وتفضل هنا الكينولونات المفلورة).

C. المقاومة

تمزي المقاومة في الجراثيم سلبية الغرام إلى تبدل في إنزيم Dihydrofolate reductase مما يجعله أقل أفضة للدواء، كما أن زيادة إنتاج الإنزيم في الخلية قد تقود إلى المقاومة لأن ذلك قد ينقص نفوذية الدواء.



الشكل 13.33
التأثير التآزري بين التريمثوبريم
والسلفاميثوكسازول على تثبيط نمو
الإشريكية الكولونية.

D. الجراثيم الدوائية

العمر التصفي لـ Trimethoprim يشبه ذلك الذي لـ Sulfamethoxazole، ولكن نظراً لأن الأول أساس ضعيف فإنه يصل بتركيز أعلى إلى السوائل المهبيلة والبروستاتية الحمضية نسبياً، وهو يخضع لعملية نزع الميثيل O-Demethylation ولكن معظمه يطرح بدون تبدل عبر الكلى.

E. التأثيرات الجانبية

يمكن أن يحدث Trimethoprim تأثيرات عوز حمض الفوليك والتي تشمل فقر الدم عرطل الأزومات، وقلة الكريات البيض، وقلة المحبيبات، وخصوصاً عند الحوامل وناقصي التغذية. ويمكن معاكسة هذه التأثيرات الدموية بالإعطاء المتزامن لحمض الفولينيك Folinic Acid الذي لا يدخل إلى الجراثيم.

V. كوتريموكسازول

هو مشاركة Trimethoprim مع Sulfamethoxazole وهي تبدي فعالية مضادة للجراثيم أكبر من فعالية الكميات المكافئة لكل دواء إذا ما استخدم لوحده (الشكل 13-33). وقد تم اختيار هذه المشاركة بسبب تشابه العمرين التصفيين للدوائين.

A. آلية الفعل

نتج الفعالية التآزرية المضادة للجراثيم لـ Cotrimoxazole عن تثبيطه لمرحلتي متعاقبتين في تركيب حمض رباعي هيدرو الفوليك: حيث يقوم Sulfamethoxazole بتثبيط تحول PABA إلى ثلاث حمض الفوليك، ويقوم Trimethoprim بمنع إرجاع ثنائي هيدرو الفولات إلى رباعي هيدرو الفولات (الشكل 9-33).

B. الطيف المضاد للجراثيم

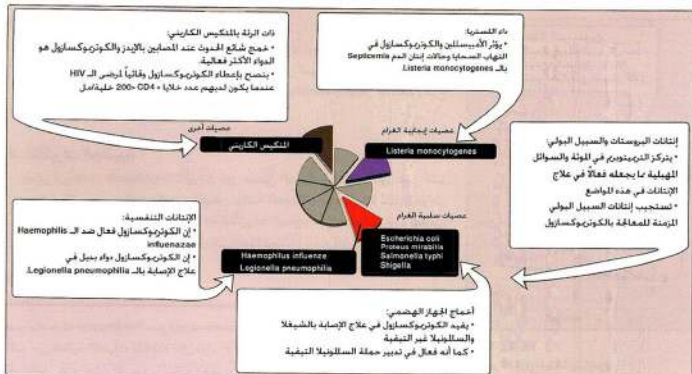
يملك Cotrimoxazole طيفاً أوسع من مركبات السلفا (الشكل 14-33)، وهو مفيد في علاج إثناتات السبيل البولي وأحماج الطرق التنفسية إضافة إلى ذات الرئة بـ *Pneumocystis jiroveci* والإثناتات الجهازية بالسالمونيلات المقاومة لـ Ampicillin أو Chloramphenicol.

C. المقاومة

إن المقاومة للدواء المشترك (Trimethoprim / Sulfamethoxazole) هي أقل تواتراً من المقاومة المصادفة لكل مكون لوحده، لأنها تتطلب وجود مقاومة لكل من الدوائين معاً.

D. الجراثيم الدوائية

إن Trimethoprim أسرع انحلالاً في الدسم من Sulfamethoxazole ويعملك حجم توزع أكبر، إذ أن إدخال جزء واحد من Trimethoprim مع خمسة أجزاء من Sulfamethoxazole يؤدي إلى نسبة دوائية في المصورة تتألف من 20 جزءاً من Sulfamethoxazole وجزء واحد من Trimethoprim، وهذه النسبة هي المثلى لتأثير المضاد الحيوي. يعطى Cotrimoxazole هموياً بشكل عام (الشكل 15-33)، ولكنه يعطى وريدياً في حالات معينة عند المرضى المصابين بذات رئة شديدة بـ *Pneumocystis jiroveci* أو المرضى الذين لا يستطيعون تناول الدواء عن طريق الفم، يتوزع كلا



الشكل 14.33

التطبيقات العلاجية التيمونجية للكوتريوكسازول (سلفاميكسازول + تريمثوبريم).

الدوائين في كامل الجسم، ويتركز Trimethoprim في السوائل المهبلية والبروستاتية الحمضية نسبياً مما يفسر استعمال Sulfamethoxazole / Trimethoprim في علاج الأحماج في الأماكن السابقة. ويتم إطراح الدواءين ومستقلباتهما في البول.

E. التأثيرات الضائرة

1. التأثيرات الجلدية: إن التظاهرات الجلدية شائعة جداً، وقد تكون شديدة عند المسنين (الشكل 16-33).
2. التأثيرات الهضمية: قد يحدث غثيان وإقياء والتهاب اللسان والفم من حين لآخر.
3. التأثيرات الدموية: قد يحدث فقر دم عرطل وقلة كريات بيض وقلة هيجات، ويمكن معاكسة جميع هذه التأثيرات بالإعطاء المتزامن لحمض الفوليك Polinic Acid الذي يحمي المريض ولا يدخل إلى الجراثيم. وقد يحدث فقر دم أحلالي عند المرضى المصابين بمرض G6PD بسبب Sulfamethoxazole.
4. مرضى الإيدز (HIV): إن هؤلاء المرضى المثبطين مناعياً والمصابين بذات الرئة بـ Pneumocystis jirovecii يحدث عندهم بشكل متكرر حمى محرضة بالدواء، اندفاعات طفحية، وإسهال، و/أو نقص كريات شامل Pancytopenia.
5. التداخلات الدوائية: سجلت حالات من تناول زمن البروثروميبين عند المرضى الذين يتناولون Warfarin و Trimethoprim. وقد يزداد العمر النصفي لـ Phenytoin في الصورة نتيجة لتثبيط استقلابه. وقد تزداد تراكيز Methotrexate نتيجة لتأثيرها على مواقع ارتباطها على الألبومين بفعل Sulfamethoxazole.



الشكل 15.33

طرق إعطاء ومضبر الكوتريوكسازول

٧١. مظهرات السبيل البولي

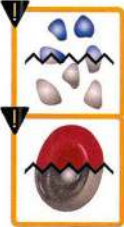
طفح جلدي



غثيان قيء

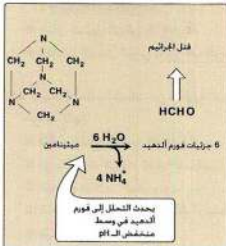


اضطرابات دموية



الشكل 16.33

بعض التأثيرات الجانبية للمكروترينوكسازول



الشكل 17.33

تفكك الفورم ألدهيد من الميتينامين في وسط حمضي.

إن أخماج السبيل البولي (وأكثرها شيوعاً التهاب المثانة الحاد غير المختلط والتهاب الحويضة والكلية) عند النساء في سن الإنجاب وعند المسنين هي من أكثر المشكلات الشائعة مشاهدة عند أطباء الرعاية الأولية. و *E. coli* هي أكثر المكروبات المسببة، إذ تسبب حوالي 80% من إصابات الطرق البولية العلوية والسفلية غير المختلطة. بينما تشكل المكورات العنقودية الرمامة *Staphylococcus Saprophyticus* السبب الثاني، وتأتي بعدها الكليسيلاوات الرئوية والمثقبات الاغتيادية *Proteus Mirabilis*. ويمكن معالجة أخماج السبيل البولي بأي دواء من مجموعة الأدوية المطهرة للسبيل البولي والتي تتضمن *Methenamine* و *Nitrofurantoin* و *Nalidixic acid* والكينولونولون. هذه الأدوية لا تحقق مستويات مضادة للجراثيم في الدوران، ولكنها تتركز في البول وبالتالي فإن المكروبات الموجودة في السبيل البولي يمكن بواسطتها أن تستأصل بشكل فعال.

Methenamine .A

1. **آلية الفعل:** لكي يؤثر *Methenamine* فيجب أن ينحل في البول حامضي (pH=5.5) أو أقل ويشكل الفورم ألدهيد السام لمعظم الجراثيم (الشكل 17-33). هذا التفاعل بطيء ويحتاج إلى 3 ساعات ليصل التحلل إلى 90%. يجب عدم استخدام الدواء في حال وجود قثطرة مركبة لفترة طويلة *indwelling catheter*. الجراثيم لا تشكل مقاومة تجاه الفورم ألدهيد. [ملاحظة: يحضر *Methenamine* غالباً مع حمض ضعيف مثل حمض الماندليك أو حمض بول الـ *hippuric acid*].

2. **الطيف المضاد للجراثيم:** يستخدم *Methenamine* بشكل رئيسي في المعالجة طويلة الأمد. ولكن الجراثيم الشاغرة للبولية والتي تلتون البول، كالمثقبات، غالباً ما تكون مقاومة له. ويستخدم الدواء عادة في معالجة أخماج السبيل البولي السفلي، وهو غير فعال في أخماج السبيل العلوي.

3. **الجرانك الدوائية:** يعطى الدواء عن طريق الفم. وتشكل شوارد الأمونيوم في المثانة بالإضافة للفورم ألدهيد. ولأن الكبد يستقلب الأمونيا بسرعة ليشكل البولة فإنها *Methenamine* مضاد استطباب عند مرضى القصور الكبدية حيث تكون المستويات العالية من شوارد الأمونيوم لديهم ذات تأثيرات سمية على الجملة العصبية. يتوزع *Methenamine* عبر سوائل الجسم ولكنه لا ينحل في باهأ 7.4، ولذلك لا تحدث السمية الجهازية به. ويطرح الدواء عبر البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** أهمها الانزعاج الهضمي، وقد تتطور بالجرعات العالية بيبة أبويين وطفح وبيبة دموية. يمنع استعمال *Methenamine mandelate* عند مرضى القصور الكلوي لأن حمض الماندليك قد يترسب. [ملاحظة: تتفاعل السفلوناميدات مع الفورم ألدهيد لذلك يجب عدم استعمالها في الوقت نفسه مع *Methenamine*].

Nitrofurantoin .B

يستخدم *Nitrofurantoin* لمعالجة أخماج السبيل البولي بشكل أقل شيوعاً بسبب سميته وضيق طيفه المضاد للجراثيم، وتقوم الجراثيم المتحسسة للدواء بإرجاع الدواء إلى مادة فعالة تثبط، بدورها إنزيمات متنوعة وتخرّب الـ DNA. وتشتد فعالية الدواء في البول الحامضي، وهو موزع لنمو الجراثيم، ومفيد ضد *E. coli*. ولكن الجراثيم سلبية الغرام الأخرى المسببة لالتهاب السبيل البولي قد تكون مقاومة له، بينما تكون المكورات إيجابية الغرام حساسة له. وتتضمن التأثيرات الضائرة اضطرابات هضمية وذات رئة حادة ومشاكل عصبية.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

الجواب الصحيح: C. إن الوقاية بالك Cotrimoxazole هي العلاج المفضل لمرضى الإيدز ذوي تعداد CD4+ 200 خلية/ملم³ أو أقل. Trimethoprim غير فعال لوحده ويمكن استعماله مع الدايمسون أما Clindamycin فيؤثر على ذات البركة بهذا المنكس ولكنه لا يستخدم للوقاية بسبب تأثيراته الضائرة على جهاز الهضم. بينما يفتر Ciprofloxacin إلى التأثير على المنكس الكاريني.

1.33 رجل عمره 30 سنة شخص لديه الإيدز، وبلغ تعداد خلايا CD4+ 200 خلية/ملم³ وتعداده الفيروسي (viral load) يبلغ 10.000 نسخة/ملم³. أي من الأدوية التالية تتصحه بتناوله (إضافة للمعالجة المضادة للفيروسات) كوقاية من ذات الرئة بـ *Pneumocystis jiroveci*؟

- jiroveci* :
 .Trimethoprim A
 .Ciprofloxacin B
 .Cotrimoxazole C
 .Clindamycin D

الجواب الصحيح: D. يملك Levofloxacin أقوى تأثير من بين جميع الكينولونات ضد الإبتانات بالبنات والكلاميديا فيما لا يحصى Nalidixic acid بدور مؤثر في هذه الحالات.

2.33 شاب عمره 26 سنة جاء بأعراض سيلان بني، فإذا علمت أن هذه الإصابة تتوافق عادة بـ الكلاميديا التراخومية، فأَي من الكينولونات التالية تقترح كأفضل علاج؟

- .Ciprofloxacin A
 .Nalidixic acid B
 .Norfloxacin C
 .Levofloxacin D

الجواب الصحيح: B. لا يملك Ciprofloxacin تأثيراً هاماً على المكورات الرئوية وبما أن هذا المصاح ليس من مجموعة β لاكتام فهو مفيد في معالجة إبتانات السبيل البولي الناتجة عن العضويات المنتجة ل lactamase β. كما يوصف لعلاج الإبتانات الأخرى المذكورة في نص السؤال.

3.33 ما هي الحالة التي لا يؤثر فيها Ciprofloxacin مما يلي:
 A إبتانات السبيل البولي الناتجة عن ذراري الكلبيلا المولدة β-Lactamase ل.
 B ذات رئة بالمكورات المعقدة الرئوية.
 C سُؤرة (هجمة حادة) في سياق التهاب قصبية مزمن بـ *Moraxella catarrhalis*.
 D إبتان السبيل البولي باذ *E. coli*.
 E إبتانات السبيل البولي بالزوائف الزنجارية.

الجواب الصحيح: D. إن زيادة ذر البلوريين المرتبط بالألموسين تزيد من نمرة البلوريين الحر في المصورة والذي يمكنه النفوذ إلى الجهاز العصبي المركزي.

4.33 تزيد المسلفوناميدات من خطورة البرقان النووي عند حديثي الولادة لأنها:
 A تنقص إنتاج البومين البلاسما.
 B تزيد تخرب كريات الدم الحمراء.
 C تثبط استقلاب البيلوروبين.
 D تناقض البيلوروبين على مواقع ارتباطه بالبلازما.
 E تثبط النقي العظمي.

I. نظرة عامة

المتفطرات هي جراثيم رفيعة عصوية الشكل، لها جدار خلوي غني بالدهم وقليل التلون بملون غرام، وإذا تلون أصبح من الصعب إزالة تلونه بالمحلات العضوية العامضية، لذلك فهي توصف بأنها (مقاومة للحمض). التدرن هو الخمج الأكثر مصادفة للمتفطرات كما أنه السبب الأول المؤدي للموت بين الأخماج في العالم. جنس المتفطرات يسبب أيضاً الجذام وأخماجاً أخرى عند البشر شبيهة بالتدرن. إن أخماج المتفطرات داخل خلوية وتؤدي بشكل عام إلى تشكل آفات حبيبية ببطء النمو مسؤولة عن التخرب النسيجي في الجسم. ويوضح الشكل 1-34 العوامل الأربعة الأولى المضادة للمكروبات الموصى بها لعلاج التدرن. أما أدوية الخط الثاني فهي إما أقل تأثيراً أو أكثر سمية أو أنها لم تدرس بشكل كاف، وتفيد عند المرضى الذين لا يتعاملون بأدوية الخط الأول أو المخموجين بمتفطرات مقاومة لأدوية الخط الأول.

II. المعالجة الكيميائية للتدرن

المتفطرات الدرنية هي واحدة من المتفطرات، وتؤدي إلى أخماج خطيرة في الرئتين والسييل البولي التناسلي والهيكل العظمي والسحايا. إن معالجة التدرن بالإضافة إلى أخماج المتفطرات الأخرى تُبرز عدداً من المشكلات العلاجية. عصية التدرن تنمو ببطء، ولذلك قد يتوجب معالجة المرضى لمدة 6 أشهر إلى سنتين. تظهر العضويات المقاومة بسهولة عند المرضى الذين تلقوا معالجة سابقة للتدرن، أو الذين لم يلتزموا بالخطة العلاجية. ويقدر بأن حوالي ثلث سكان العالم مخموجون بالمتفطرة الدرنية. منهم 30 مليون شخص لديهم الشكل النشط من المرض، مع ما يقرب من 8 ملايين حالة جديدة ومليوني وفاة كل سنة.

A الإستراتيجيات العلاجية للتغلب على المقاومة

السلالات المقاومة لدواء ما تظهر خلال المعالجة بهذا الدواء لوحد. يظهر الشكل 2-34 التطور السريع للمقاومة عند مرضى عولجوا بـ Streptomycin فقط. ولذلك، تستخدم المعالجة البوابة المتعددة عندما يكون الهدف من علاج التدرن منع أو تأخير ظهور هذه السلالات المقاومة. الأدوية الرئيسية هي Isoniazid و Rifampin (أو Rifabutin أو Rifapentine) و Ethambutol و Pyrazinamide وتدعى بأدوية الخط الأول بسبب نجاعتها ودرجة سميتها المقبولة.

الأدوية المضادة للمتفطرات

الأدوية المستخدمة في علاج التدرن

Ethambutol
Isoniazid
Pyrazinamide
Rifamycins

أدوية
الخط
الأول

Aminoglycosides
Aminosalicylic acid
Capreomycin
Cycloserine
Ethionamide
Fluoroquinolones
Macrolides

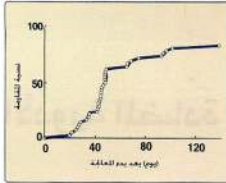
أدوية
الخط
الثاني

الأدوية المستخدمة في علاج الجذام

Clofazimine
Dapsone
Rifampin

الشكل 1.34

ملخص للأدوية المستخدمة في معالجة أخماج المتفطرات.



الشكل 2.34

نسبة مئوية تراكمية لدراري المتطفرات
السلبية المقاومة للستربتومييسين.

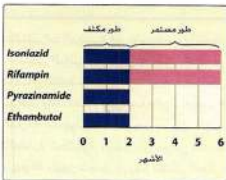
لكن حالياً، وبسبب ضعف مطاوعة المريض وعوامل أخرى فإن أعداد المكروبات المقاومة لأدوية متعددة قد ازدادت. فمنها ما هو مقاوم لحوالي 7 مضادات للتدرن. وعلى الرغم من اختلاف مدة الأنظمة العلاجية والأدوية المستخدمة، فإن المعالجة يجب أن تتضمن دواءين على الأقل ويفضل أن يكونا ميديين للجراثيم (ص 348). إن المشاركة بين الأدوية يجب أن تمنع ظهور ذراري مقاومة. يجب أن تستمر خطة العلاج متعدد الأدوية حتى ما بعد الاختفاء السريري للمرض وذلك لاستئصال أية مكروبات متبقية. فضلاً تشمل خطة المعالجة قصيرة الأمد للتدرن إعطاء كل من Isoniazid و Rifampin و Ethambutol و Pyrazinamide لمدة شهرين، ومن ثم نستمر بـ Isoniazid و Rifampin لأربعة أشهر أخرى (طول الاستمرار: الشكل 3-34). وقيل ظهور نتائج التحسس الجرثومي يمكن إضافة المزيد من الأدوية إلى أدوية الخط الأول عند المرضى الذين أصيبوا سابقاً بالتدرن أو الذين يشتبه أن لديهم تدرن مقاوم لأدوية متعددة، وتتضمن الأدوية المضافة عادة دواء من الأمينوغلايكوزيدات (Streptomycin أو Kanamycin أو Amikacin) أو Capreomycin (يعطى حقناً)، دواء من الكوينولونوات المفلورة، وربما دواء مضاداً للتدرن من الخط الثاني كـ Cycloserine أو Ethionamide أو Para-aminosalicylic acid. وحالماً تتوافر نتائج التحسس، يمكن تعديل النظام العلاجي وفقاً لوضع المريض. عادة ما تكون مطاوعة المريض منخفضة عندما يستمر النظام العلاجي لستة أشهر أو أكثر. إلا أن هناك إحدى الاستراتيجيات التي تمكن من تحقيق معدلات أفضل لإتمام العلاج هي نظام العلاج المراقب مباشرة «Directly Observed Therapy» (ويُدعى أيضاً DOT) حيث يتناول المرضى علاجهم تحت الإشراف والمراقبة. لقد أثبت هذا النظام فاعليته في إنقاص المقاومة الدوائية ومعدلات النكس والوفيات وحسن معدلات الشفاء، معظم المراكز الصحية في الولايات المتحدة تقدم نظام DOT.

B. إيزونيازيد Isoniazid

هو هيدرازيد لحمض إيزونيكوتينيك، ومماثل تركيبه للبيريدوكسين، وهو من أقوى العوامل المضادة للتدرن، ولكنه لا يعطى لوحده مطلقاً في معالجة التدرن الفعال. وقد أحدث اكتشافه ثورة في معالجة التدرن.

1. آلية الفعل: إن Isoniazid والذي عادة ما يرمز له بـ INH، هو طليعة دواء يتم تنشيطه بإنزيم Catalase-Peroxidase (KatG) للمتطفرات، وقد بينت الأدلة الوراثية والكيميائية الحيوية وجود إنزيمين هذين على الأقل لـ Isoniazid ومختلفين ضمن الجعلة الإنزيمية من النموذج II لاصطناع الحمض الدسم والمسؤولة عن تركيب أمحاض المايكوليك. [ملاحظة: حمض المايكوليك هو صنف مستقل من الأحماض الدسمة ذات β -هدروكسيل والسلسلة الطويلة جداً والتي تتواجد في جدار خلية المتطفرات، إن نقص حمض المايكوليك بعد التعرض لـ Isoniazid يؤدي إلى نقص مقاومة المتطفرة للحمض.] أما الإنزيمان الهدفان فهما Enoyl Acyl Carri (InhA) و Protein Reductase و KsA) β -ketoacyl-ACP synthase، حيث يرتبط Isoniazid المفعّل بالإنزيمين بشكل تكافؤي ويثبطهما، وهما مهمان لاصطناع حمض المايكوليك.

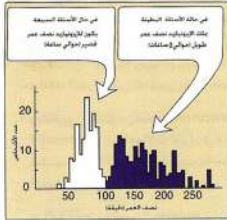
2. الطيف المضاد للجراثيم: يكون الدواء موقفاً تنمو العصيات في طور الثبات، بينما يكون قاتلاً للعصيات المنقسمة بسرعة، وهو فعال ضد الجراثيم داخل الخلوية، ويعد نوعياً للمتطفرات الدرنية، كما أن المتطفرات الكائناتية (وهي مكروبات مسؤولة عن 3% من حالات التدرن السريري) قد تكون حساسة له بالتركيز العالية. عندما يستخدم هذا الدواء لوحده فسرعان ما تشكل ذراري مقاومة.



الشكل 3.34

إحدى الخطط العلاجية المتعددة التي يتصح
بها لعلاج التدرن.

3. **المقاومة**، تتراوح المقاومة بطفرات صغيرة متعددة ومختلفة يؤدي كل منها إلى واحد مما يلي: طفرة أو حذف KatG (مسبباً عدم القدرة على تفعيل الطليعة الدوائية)، طفرات متعددة للبروتينات الحاملة للأسيل Aci Carrier Proteins أو تعبيراً مفرطاً *InhA* Overexpression. ولا توجد مقاومة متصالبة بين Isoniazid ومضادات العدن الأخرى.



الشكل 4.34

النمطان المختلفان تحطط العمر النصفي للأيزونيازيد تحت تأثير الأستلة البطيئة والسريعة له.



الشكل 5.34

طرق إعطاء ومصير الأيزونيازيد

4. **الحرائك الدوائية**، يمتص الدواء بعد إعطائه عن طريق الفم بسهولة، ويتأثر امتصاصه سلباً إذا أخذ مع الطعام وخصوصاً السكريات أو مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم. ويتوزع في جميع سوائل الجسم وخلاياه وفي المواد المتجنية (أنسجة نخرية تشبه الجبن وتتشكل في الدرنات). وتكون مستوياته في السائل الدماغي الشوكي مماثلة تقريباً لمستوياته المصلية. يتفد الدواء بسهولة إلى خلايا المضيف ويعد فعالاً ضد العصبيات التامية داخل الخلية. تعمل النسج الملتهبة لاحتفاظ الدواء لمدة أطول، يخضع الأيزونيازيد لعملية أستلة وحلمة معطياً مركبات عاقلة. [ملاحظة: تخضع أستلة الدواء لتنظيم وراثي (ويوجد نمطان لها سريع وبطيء، فالأستلة السريعة تنتقل كصفة جسدية قاهرة (الشكل 4-34). يوجد أيضاً توزيع ثانوي للطرز: مؤسطل سريع وآخر بطيء.] إن الأمراض الكبدية المزمنة تنقص استقلاب الدواء، ولذلك يجب إنقاص الجرعات، ويطرح ال Isoniazid عن طريق الرشح الكبي بسيطرة للمستقلبات (الشكل 34-5). يطرح المزيد من الدواء الأصلي إذا خضع للأستلة البطيئة على شكله الأصلي. يؤدي تردي الوظيفة الكلوية الشديد غالباً إلى تراكمه وخصوصاً عند الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة.

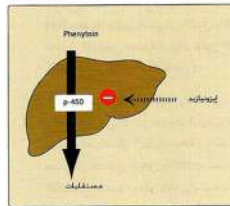
5. **التأثيرات الضائرة**: إن معدل وقوع التأثيرات الضائرة منخفض قليلاً ما عدا تظاهرات فرط الحساسية التي تتعلق بالجرعة ومدة المعالجة.

a. **التهاب الأعصاب المحيطة**، هو أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً، ويتظاهر بنمل في اليدين والقدمين. ويبدو أنه ناجم عن عوز نسبي في البيريدوكسين. معظم هذه التأثيرات يمكن أن تصحح بإعطاء البيريدوكسين (الفيتامين B6) بجرعة يومية 25-50 ملغ. [ملاحظة: يمكن ل Isoniazid أن يصل في حليب الأم إلى مستويات كافية على إحداث عوز البيريدوكسين عند الرضيع ما لم تعط الأم مقداراً كافياً من الفيتامين.]

b. **التهاب الكبد والسمية الكبدية ذاتية التحساس** idiosyncratic، يعتبر التهاب الكبد الشديد والمميت التأثير الضائرة الأشد خطورة لـ Isoniazid. وقد افترض أنه ناجم عن المستقلب السام Monoacetylhydrazine المتشكل خلال استقلاب Isoniazid، وتزداد نسبة وقوعه عند المستمن، وعند الذين يتناولون Rifampin، وعند الذين يتعاطون الكحول يومياً.

c. **التداخلات الدوائية**، يمكن أن يزيد Isoniazid التأثيرات الضائرة لـ Phenytoin (الشكل 34-6) مثل الرأرة والهرع، بسبب تثبيطه لاستقلاب هذا الدواء، وتزداد الخطورة عند الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة.

d. **تأثيرات ضائرة أخرى**، لوحظ حدوث اضطرابات عقلية واختلاجات عند المرضى المصابين بالصرع، كما لوحظ حدوث التهاب العصب البصري وتفاعلات فرط الحساسية كالحمى والطفح.



الشكل 6.34

يزيد الأيزونيازيد من التأثيرات الضائرة للفينيتوين.



الشكل 7.34

طريقة إعطاء ومضبر الريفامبين.

[ملاحظة: ينبغي خبير المريض باحتمال تلوث

الدموع والبول بالأحمر البرتقالي.]

الريفاميسينات: Rifampin و Rifabutin و Rifapentine

هي مجموعة من المضادات الحيوية الماكروبيدية المتشابهة بنيوياً، وهي أدوية الخط الأول للتردن. أي منها يجب أن يستعمل دائماً بالمشراكة مع واحد آخر على الأقل من مضادات التدرن التي تتحسس عليها عصية التدرن.

1. **ريفامبين**: مشتق من فطر *Streptomyces* العفينة، وله فعالية مضادة للجراثيم أوسع من Isoniazid وله استعمالات أخرى في معالجة عدد من الأخصاج الجرثومية. ونظراً لنشوء السلالات المقاومة بسرعة خلال المعالجة فإن Rifampin يجب أن لا يعطى لوحده أبداً في معالجة التدرن الفعال.

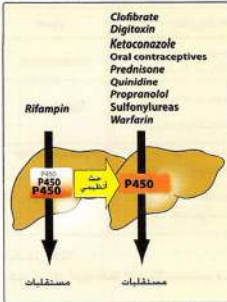
a. **آلية الفعل**: يحصر Rifampin تتأسخ DNA وذلك بتداخله مع الإنزيمات المكثرة (Polymerase) في تحت الوحدة β من RNA المعتمد على DNA الجرثومي وليس البشري، [ولهذا الدواء نوعي لبدايات النوى Prokaryotes]. وبذلك فهو يمنع تركيب RNA من خلال كيبته للمرحلة البديئية.

b. **الطيف المضاد للجراثيم**: الريفامبين دواء قاتل للمتفطرات، سواء الخلوية أو خارج الخلوية، والتي تشمل المتفطرات الدرنية والمتفطرات اللانموجية (مثل الكانساسية). كما أنه فعال ضد العديد من المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام، ويستخدم وقائياً بشكل متكرر عند الأفراد المخالطين لمريض مصاب بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية أو المستدميات النزلية. يعتبر من أقوى الأدوية المضادة للجذام في الوقت الحاضر، ولكنه يشترك عادة مع أدوية أخرى لتأخير ظهور السزاري المقاومة. Rifabutin هو مضاهئ تركيبى لـ Rifampin وله بعض التفاعلية لمجموعة المتفطرات الطيرية داخل الخلوية (*Mycobacterium Avium*-intracellulare) ولكنه أقل فعالية ضد التدرن.

c. **المقاومة**: يمكن أن تنجم المقاومة عن طفرة تعبر إفة الإنزيمات المكثرة (Polymerase) تجاه الدواء أو عن نقص النفوذية.

d. **الحرائك الدوائية**: يمتص بشكل كاف بعد إعطائه فمويًا، ويتوزع في كافة أعضاء الجسم وسوائله. ويحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب الالتهاب. يتم قبضه من قبل الكبد، ثم يخضع لدورة معوية كبدية. ويحفظ إنزيمات الأوكسيداز الكبدية (ص 14) مما يؤدي لتقصير العمر النصفى. يطرح بعد ذلك مع مستقبلاته عن طريق الصفراء والبول (الشكل 7-34). [ملاحظة: يتلون البراز والبول والمفرزات الأخرى بالبرتقالي، ولذلك يجب تحذير المريض مسبقاً. وقد تتلون العدسات اللاصقة باستمرار بسبب اصطبغ الدمع بالبرتقالي أو الأحمر.]

e. **التأثيرات الضائرة**: قليلة ولا تسبب مشكلة وتتضمن الغثيان والقيء والحمى والطفح. من النادر حدوث التهاب كبد ووفاة بسبب قصور الكبد؛ ومهما يكن، فيجب استعمال الدواء بحذر وبحكمة عند الكحوليين أو المسنين أو المصابين بمرض كبدي مزمن وذلك بسبب زيادة حدوث الاعتلال الوظيفي الكبدي الشديد عندما يعطى الدواء لوحده أو مع آيزونيازيد. وتحدث غالباً متلازمة شبيهة بالإنفلونزا عندما يعطى الريفامبين بشكل متقطع أو بجرعات يومية 12 غ أو أكثر، وتنتظاهر بحمى وعرواءات وآلم عضلية وتترافق أحياناً مع قصور كلوي حاد وانحلال دم وصدمة.



الشكل 8.34

يُحرض الريفامبين السيتوكروم P450 مما يقلص الأعمار النصفية للأدوية المعطاة معه والتي تستقلب بهذه الجملة الأنظمية.

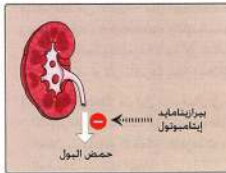
f. التداخلات الدوائية: يستلمع Rifampin أن يحد إنزيمات السيتوكروم P450 (انظر ص 14)، ولذلك فإنه قد ينقص الأعمار النصفية للأدوية الأخرى التي تستقلب بواسطة هذا الجهاز لدى مشاركته معها (الشكل 8-34) مما قد يوجب زيادة جرعات هذه الأدوية.

2. **ريفامبيوتن**: مشتق من الريفامبين، وهو الدواء المفضل في حُصج التدرن عند مرضى الأيدز المعالجين بمثبطات البروتياز أو مثبطات المنتسخة العكسية اللانيكليوزيدية، وذلك لكونه أقل تحريضا لإنزيمات P450. يشبه الريفامبين من حيث تأثيراته الضائرة إضافة إلى أنه يسبب أيضا التهاب العنقبة وفرط تصبغ الجلد وقلّة الكريات البيض.

3. **ريفامبين**: فالبته مماثلة لفعاليتة الريفامبين، ولكن عمره النصفى أطول من ريفامبين وريفامبيوتن، مما يسمح بإعطائه الجرعات بشكل أسبوعي. إلا أنه في الطور المكثف -أول شهرين- من المعالجة ذات الشوط القصير للتدرن فإن الريفامبين يعطى مرتين أسبوعيا. وفي الطور التالي يعطى الريفامبين مرة أسبوعيا لمدة أربعة أشهر، ولتجنب مشكلة المقاومة فيجب أن لا يستعمل الريفامبين لوحده، وإنما ضمن نظام علاجي يتضمن 3-4 أدوية.

D. بيرازيناميد Pyrazinamide

هو دواء تركيبى مضاد للتدرن، فعال ضوياً، ومبيد للجراثيم، يستعمل بالمشاركة مع الأيزونيازيد والريفامبين والإيثامبيوتول، وهو قاتل للعصيات التي تقسم بفعالية وذلك بألية غير معروفة. يجب أن يُحلمه الدواء إلى Pyrazinoic acid وهو الشكل الفعال منه. يؤثر Pyrazinamide ضد العصيات السلبية في البيئة الحامضية لليزوزومات وفي البالعات، ولكن بعض العصيات التي تفتقر إلى أنظيم Pyrazinamidase تكون مقاومة له. يتوزع في كل أنحاء الجسم ويعبر إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن أن يتعرض حوالي 5-10% من المرضى الذين يتناولون Rifampin و Isoniazid و Pyrazinamide لخلل في الوظيفة الكبدية. يمكن أن يؤدي الدواء إلى احتباس البول مما قد يفاقم هجمات النقرس (الشكل 9-34).



الشكل 9.34

قد يسبب البرازيناميد والإيثامبيوتول احتباس البولات وهجمات النقرس.

E. إيثامبيوتول Ethambutol

دواء موقف تنمو الجراثيم، ونوعى لأغلب سلالات المتقطرات الدرنية والكانسائية، حيث يثبط إنزيم Arabinosyl Transferase - التهاب لاصطناع جدار المتقطرة الحاوي على مركب Arabinogalactan. لا تعد المقاومة مشكلة عند استخدام الدواء مع مضادات التدرن الأخرى. يمكن استخدامه مع Rifampin و Isoniazid و Pyrazinamide لمعالجة التدرن. ينص بعد إعطائه من طريق الفم، ويتوزع جيدا في كل أنحاء الجسم، وينفذ بشكل كاف علاجا إلى الجملة العصبية المركزية في التهاب السحايا السلي. يطرح مع مستقلباته عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي. أهم التأثيرات الجانبية هو التهاب العصب البصري الذي يؤدي إلى تناقص حدة الرؤية وفقدان القدرة على التمييز بين الأحمر والأخضر، لذلك يجب فحص القدرة البصرية بشكل دوري، وإن وقف تناول الدواء يؤدي إلى تراجع الأعراض السمية. يؤدي Ethambutol إلى نقص إفراز البولات مما قد يسبب تفاقم النقرس (الشكل 9-34). ويخلص (الشكل 10-34) بعض ميزات أدوية الخط الأول، [ملاحظة: تمتلك الأدوية المضادة للتدرن -كأني دواء- هامسا علاجيا، وهو المدى ما بين التركيز الأدنى

الدواء	التأثيرات الجانبية	تعليقات
Ethambutol	التهاب عصب بصري مع ضعف رؤية. عمى لوني للأحمر والأخضر	خفف من الحدة البصرية ورؤية الألوان شهرياً
Isoniazid	ارتفاع قيم الأنزيمات الكبدية التهاب الكبد اعتلال أعصاب محيطية	قياس الإنزيمات الكبدية وإعادة المعايرة إذا كانت النتيجة غير طبيعية أو كان المريض من ذوي الخطورة أو كان عرضية. تداخل هام بينه وبين ال-Phenyton ومركبات ال- azol المضادة للفطور
Pyrazinamide	غثيان التهاب كبد زيادة حمض بول الدم طفح ألم مفاصلي نقرس اناسرا	قم بعيار الإنزيمات الكبدية وحمض البول وأعد المعايرة إذا كانت النتيجة غير طبيعية أو كان المريض من ذوي الخطورة أو كان عرضياً
Rifampin	التهاب كبد اضطراب هضمي طفح ملاحظة شبهية بالانفلونزا تداخل هام مع عدة أدوية أخرى	قم بعيار الإنزيمات الكبدية وإجراء CBC وأعد المعايرة إذا كانت النتائج ... وكما ذكر أعلاه. ينبه المريض إلى احتمال تلون الدمع والبول بالأحمر المرتفالي

الشكل 10.34

بعض مميزات أدوية الخط الأول والمستخدمة في علاج التدرن CBC تعني تعداد دم كامل.

المطلوب لتثبيت نمو المنتفضرة السلية وبين التركيز الأعظمي الذي يمكن إعطاؤه دون حدوث التأثيرات السمية.]

F. أدوية الخط الثاني البديلة

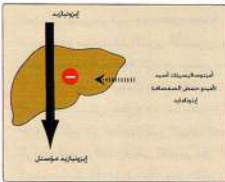
هناك عدد من الأدوية - مثل streptomycin و para-aminosalicylic acid و ethionamide و cycloserine و capreomycin والكينولونات الفلورة والماكروليدات - تعد كأدوية خط ثانٍ في المعالجة وذلك إما لأنها أقل فعالية من أدوية الخط الأول وتأثيراتها السمية أكثر خطورة، أو لأن تأثيرها يطال سلالات المنتفضرات اللانموذجية بشكل خاص.

1. Streptomycin: هو أول دواء فعال في معالجة التدرن، وقد سبق شرحه في زمرة الأمينوغلايكوزيدات. ويستهدف Streptomycin بشكل مباشر العصبات خارج الخلايا. وتعالج الأحماج المقاومة له بـ Kanamycin أو Amikacin اللذان تبقى تلك العصبات حساسة لهما.

2. Capreomycin: يبتدئ يثبط الاصطناع البروتيني، ويعطى حقناً. ويحتفظ به بشكل أساسي لعلاج حالات التدرن ذات المقاومة لعدة الأدوية، وتبقي مراقبة المريض جيداً لتجنب حدوث السمية الأذنية والسمية الكلوية.

3. Cycloserine: مضاد للتدرن فعال ضوياً، ويبدو أنه يؤثر على مرحلة تركيب غلاف الخلية الجرثومية التي يدخل فيها D-alanine. يتوزع بشكل جيد في سوائل الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب وي طرح مع مستقبلاته عن طريق البول. يترافق في القصور الكلوي. وتتضمن تأثيراته الضائرة اضطرابات في الجملة العصبية المركزية مثل تفاقم فعالية النوبات الصرعية، إضافة إلى اعتلال الأعصاب المحيطية الذي يتحسن بإعطاء البيريدوكسين.

4. Ethionamide: هو مضاعف بنوي لـ Isoniazid، ويعتقد بأنه لا يعمل بنفس الآلية. ويمكنه أن يثبط أسئلة Isoniazid (الشكل 11-34)، وهو فعال بعد إعطائه عن طريق الفم، ويتوزع بشكل واسع في كل أنحاء الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي. يستقلب بشدة، وي طرح بشكل أساسي عن طريق البول. تأثيراته الضائرة قد تحد من استخدامه، وتتضمن: تخريشاً معدياً، سمية كبدية، اعتلال أعصاب محيطية،



الشكل 11.34

يمكن لأمينو حمض الصفصاف والإيثيوناميد أن يثبط أسئلة الإيزونيازيد.



الشكل 12.34
انتشار الجذام في العالم.

التهاب العصب البصري. ويمكن التخفيف من حدة تأثيراته الجانبية العصبية بإعطاء البيريدوكسين (B6).

5. الكينولونات المفلورة: نذكر منها Levofloxacin و Moxifloxacin، ولها دور هام في علاج التدرن المقاوم لأدوية متعددة، بعض السلالات الألائيموجية للمتطورات حساسة له أيضاً. وقد تمت مناقشة هذه الأدوية بالتفصيل في الفصل 33.

6. الماكروليدات: مثل Clarithromycin و Azithromycin يشكلان جزءاً من النظام العلاجي المتضمن أيضاً Rifabutin و Ethambutol المستعمل لعلاج الإلتانات المحدثة بمجموعة المتطورات الطيرية-داخل الخلوية. ويفضل Azithromycin عند مرضى الإيدز لأنه أقل تداخلاً مع استقلاب الأدوية المضادة للفيروسات، ويمكن أن تجد تفاصيل أكثر عن الماكروليدات في الفصل 32.

III. المعالجة الكيميائية للجذام

الجذام (أودا هانسن، كما تسميه هيئة الصحة العامة الأمريكية) مرض نادر في الولايات المتحدة، حيث تحدث بعض الحالات كل عام، قد تكون واردة من الخارج أو من داخل البلاد. ولكنه يشكل معضلة أكبر في بقية أرجاء العالم (الشكل 12-34). يتوضع حوالي 70% من الحالات الموجودة في العالم في الهند. تدخل العصيات الجذامية الموجودة في الأفات الجلدية أو المفزرات الأنفية لمرضى الجذام عن طريق مسحات الجلد أو عبر السبيل التنفسي للأشخاص المستعدين. توصي منظمة الصحة العالمية بعلاج الجذام بنظام ثلاثي يتضمن Dapsone و Rifampin لمدة 6-24 شهراً. يوضح الشكل 12-34 تأثيرات المعالجة الثلاثية.



الشكل 12.34

مرضى الجذام A، قبل المعالجة. B، بعد 6 أشهر من المعالجة متعددة الأدوية.

A. دابسون Dapsone

يرتبط بنيتويًا بمجموعة السلفوناميدات، ويوقف بشكل مشابه تركيب الفولات بواسطة تثبيط إنزيم داي هيدروبيروت سنثاز. وهو موقف لنمو المتطورات الجذامية، ولكن تصادف سلالات مقاومة له. كما يستخدم لعلاج ذات الرئة بالمبتكس الرئوي الكاريني عند مرضى الإيدز. يمتص الدواء جيداً من المسبيل الهضمي ويتوزع في أنحاء الجسم ويتركز بشكل عالٍ في الجلد، ويدخل الدوران المعوي الكبدية ويخضع لاستئط كبدية، ويترج مع مستقلباته عن طريق البول. تتضمن التأثيرات الضائرة انحلالاً دمويًا (خصوصاً عند المصابين بموز G6PD) و Methemoglobinemia واعتلال الأعصاب المحيطية، مع احتمال حدوث الحماسى العقدية الجذامية (وهي اختلاط جلدي خطير وشديد للجذام). (يعالج التأثير الأخير بالمسترويدات القشرية أو Thaldomide).

B. كلوفازيمين Clofazimine

هو صبغ فينازين، يرتبط مع DNA ويمنعه من أن يكون قالباً لانتساخ DNA جديد. وبسبب خواصه المرجعة/المؤكسدة فيمكنه أن يؤدي إلى توليد جذور الأوكسجين الحرة السامة للخلايا، وهي سامة أيضاً للجراثيم. وهو دواء قاتل للعصيات الجذامية، وله بعض الفعالية ضد مجموعة المتطورات الطيرية-داخل الخلوية. يمتص عن طريق الفم ويتراكم في النسيج مما يمكن من إعطائه بشكل متقطع. لا يعبر إلى الجملة العصبية المركزية. وقد يتغير لون جلد المرضى المعالجين به إلى الأحمر. ذكر حدوث التهاب معوي بالحمضات. للدواء أيضاً خصائص مضادة للالتهاب ولذلك لا تحدث الحماسى العقدية الجذامية لدى العلاج به.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.34. تم قبول أحد المدمنين على المخدرات الوريدية، وعمره 31 سنة. في الماضي، يشكو سعال وحمى منذ 4 أسابيع. وقد أظهرت صورة الصدر الشعاعية ارتشاحاً كهفياً في الفص العلوي الأيسر للثة. بينما أظهرت نتائج زرع القشع وجود المتفطرة السلية والتي تبينت حساسيتها لجميع مضادات التدرن. عولج المريض بـ Isoniazid و الأربعة التالية. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لفشل المعالجة مما يلي؟

- إيجابية كاذبة للزرع.
- سوء امتصاص الأدوية المعطاة.
- خمج مرافق بـ HIV (الإيدز).
- عدم مطاوعة المريض للعلاج.
- مقاومة واثية.

2.34. رجل عمره 40 سنة يتلقى على مدى الشهرين الماضيين علاجاً لتدرن رئوي فعال، اشتكى مؤخراً خلال زيارته الدورية للعيادة من إحساس تمليل ووخز إبر في قدميه. ما هو الفيتامين الذي تشبهه بوزنه لدى هذا المريض كسبب لشكواه؟

- حمض الأسكوربيك.
- النياسين.
- البيريدوكسين.
- الكالسيوم.
- حمض الفوليك.

3.34. مريض عمره 35 سنة ومدمن سابق على الهيروين خلال الأشهر 13 السابقة، ويعطى حالياً جرعات صيانة (داعمة) من Methadone، تبين منذ أسبوعين أن اختبار السلين (PPD) إيجابي لديه، وقد أظهرت صورة الصدر الشعاعية دليلاً على خمج في الفص العلوي الأيمن للثة، فبدئ له بمعالجة نظامية للتدرن، ولكنه أدخل إلى قسم الإسعاف بشكوى (أعراض سحب). أي من الأدوية التالية يشبهه به كسبب لأعراض السحب السابقة؟

- Ethambutol
- Isoniazid
- Pyrazinamide
- Rifampin
- Streptomycin

الجواب الصحيح D. فمع أن سوء امتصاص الدواء ومقاومته سيان مكلن، إلا أن السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة هو عدم التزام المريض بخطة العلاج. ويمكن تحسين احتمال إكمال العلاج إذا اتبعنا طريقة «العلاج المرافقة مباشرة». أما الإيجابية الكاذبة للزرع فهي ممكنة ولكنها بعيدة الاحتمال

الجواب الصحيح C. تتضمن المعالجة البدلية للتدرن الرئوي الفعال عقار Isoniazid الذي يتسبب اعتلال الأعصاب المحيطية محدثاً بالتالي حس تمليل ووخز ويبدو أن سبب العوز التسمي في البيريدوكسين تأثير Isoniazid على تفعيله وتسريع إبطاؤه. وإن إعطاء 100 ملغ من البيريدوكسين يمنع الاعتلال العصبي السابق.

الجواب الصحيح D. Isoniazid محرض قوي للأنتوميات التي تستقلب الأدوية المعتمدة على الساليتوكروم P450 يعتمد زمن التأثر بالـ methadone على نصفه الكيمية وبالتالي فإن استقلابه السريع سيقلص مدة تأثيره ويزيد خطورة أعراض السحب عند الشخص الذي يعطى جرعات داعمة منه.

أ. نظرة عامة

الأدوية المضادة للفطور

الأدوية المضادة للأخماج الفطرية
تحت الجلدية والجهازية

- Amphotericin B
- Anidulafungin
- Caspofungin
- Fluconazole
- Flucytosine
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Micafungin
- Posaconazole
- Voriconazole

الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية

- Butoconazole
- Clotrimazole
- Econazole
- Griseofulvin
- Miconazole
- Nystatin
- Terbinafine
- Terconazole

الشكل 1.35

ملخص الأدوية المضادة للفطور.

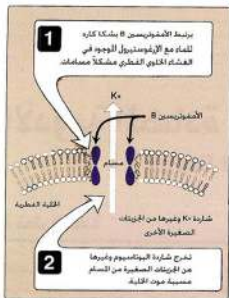
تدعى الأمراض الفطرية التي تسببها الفطور بالفطريات Mycoses وهي غالباً أمراض مزمنة بطبيعتها، وكثير من الأخماج الفطرية الشائعة تكون سطحية وتصيب الجلد فقط، وتدعى Cutaneous Mycoses، ولكن من الممكن أن تعبر الفطور الحاجز الجلدي مسببة أخماجاً تحت جلدية. إن الأخماج الفطرية التي يصعب علاجها هي الجهازية منها والتي تكون غالباً مهددة للحياة. وخلافاً للجراثيم فإن الفطور هي كائنات حقيقية النوى وتملك جداراً خلويًا صلباً مكوناً بشكل رئيسي من الكيتين—وهو بوليمير مكون من N-أسيتيل غلوكوزامين وذلك خلافاً للبيتيدوغليكسان الذي يعتبر المكون الرئيسي للجدار الخلوي في معظم الجراثيم. يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الإريغوستيرول وليس على الكولسترول الموجود في جدار خلايا الثدييات، وهذه الخاصية الكيميائية للجدار الفطري الخلوي هامة من حيث اختيار المعالجة المضادة للفطور. وبشكل عام فإن الأخماج الفطرية مقاومة للمضادات الحيوية المستخدمة في علاج الأخماج الجرثومية. وبالعكس فالجراثيم تقاوم الأدوية المضادة للفطور. لقد أظهر العقدان الأخيران ازدياداً في نسبة حدوث الأخماج الفطرية وأصبح إثنان إثنان الدم بالمبيضات البيض السبب الرابع الأكثر شيوعاً من أسباب إثنان الدم Septicemia. إن ازدياد حدوث الأخماج الفطرية قد ترافق مع ازدياد أعداد المرضى المنطيين مناعياً بسبب زرع الأعضاء، أو بسبب المعالجات الكيميائية للأورام النقوية والصلبة، أو بسبب الإصابة بالإيدز. خلال نفس المدة الزمنية حصلت تغيرات جذ هامة في الصيحات العلاجية المتاحة أمام الأطباء، فعلى سبيل المثال لقد وفر التطور الجاري في مضادات الفطور الأروبية الجديدة معالجات فعالة لمعظم الأخماج الفطرية الخمليزية، إن لم يكن لكاملها. لقد صنفت في الشكل 1-35 الأدوية المضادة للفطور المفيدة في المعالجة السريرية.

II. أدوية الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية

إن الأدوية المستخدمة في معالجة الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية قد صنفت في الشكل 1-35. ملاحظة: هناك أدوية أروبية إضافية فعالة في المعالجة الموضعية للمرضى المسابغين بالمبيضات البيض أو الفطور الجلدية. [إن الفطور الجلدية.] إن Echinocandins هي صنف جديد من الأدوية المضادة للفطور والتي تمارس فعاليتها الفائلة للفطر من خلال تثبيط تركيب β -glucan 1,3 الهام في تركيب الجدار الخلوي الفطري.

A. أمفوتريسين B

أمفوتريسين B هو دواء ينتجه بشكل طبيعي فطر *Streptomyces nodosus*. وهو عبارة عن مضاد حيوي ماكروليدي بوليبيدي، ويعد العلاج المختار للأخماج الجهازية المهددة



الشكل 2.35

مخطط يوضح مساماً يشكله الأمفوتريسين B في الغشاء الخليوي.

الحياة وذلك على الرغم من سميته. [ملاحظة: لقد خضع الأمفوتريسين B التقليدي (أمفوتريسين B ديوكسيكوليت، المستنصر الحالي من الدم) للعديد من التعديلات البنيوية والتي أنقصت نسبة حدوث تأثيراته الجانبية وخاصة السمية الكلوية]. كما يستخدم هذا الدواء في بعض الأحيان (بالمشاركة) مع الفلويساتوزين مما يسمح بخفض مستويات الأمفوتريسين في الدم وبالتالي التعامل مع مستويات أقل سمية.

1. **آلية الفعل:** ترتبط جزيئات عديدة من الأمفوتريسين B بالإريغوسترول الموجود في الغشاء البلاسمي للخلايا الفطرية الحساسة، وهناك تشكل مسامات (فتوات) تتطلب حدوث تفاعلات كارهة للماء بين الجزء المحب للدم في الأمفوتريسين B والستيرول (الشكل 2:35). هذه المسامات تعطل وظيفة الغشاء الخلوي الأساسية سامحة للشوارد (وخاصة البوتاسيوم) والجزيئات الصغيرة بالتسرب من الخلية وبالتالي التسبب بموت الخلية. [ملاحظة: ترتبط المضادات الحيوية البولييتية بالإريغوسترول بشكل انتقائي وليس بالكوليستيرول (الستيرول الموجود في الأغشية الخلية للثدييات) وهذا يمنحها نوعية نسبية (ولكنها غير مطلقة)].

2. **الطيف المضاد للفطور:** يملك الأمفوتريسين B تأثيرين أحدهما قاتل للفطور والأخر مثبط لها، وهذا يعتمد على المنعضية الفطرية وتركيز الدواء. ويطلق تأثيره الفطور التالية: المبيضات البيض، النوسجات المحفطية، المستخفيات المستعدة، والفطور الكروانية والفطور البرعمية الجلدية وسلاسل عديدة من الرشاشيات. [ملاحظة: يستعمل الأمفوتريسين B في اللإشمانيا (خمج من الأولي)].

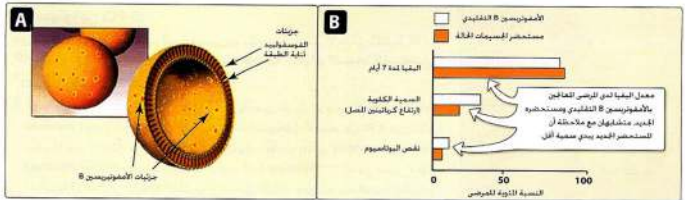
3. **المقاومة:** مع أن المقاومة تجاه هذا الدواء قليلة ولكنها تترافق مع نقص محتوى الغشاء البلاسمي الفطري من الإريغوسترول.

4. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء من خلال الحقن الوريدي البطني (الشكل 3:35). إن الأمفوتريسين B لا ينجح بالماء وتتطلب المستحضرات المعدة للعتن إضافة (Sodium Deoxycholate) وبذلك ينتج محلول غرواني منحل. وقد تضطر لإعطائه بالطريق داخل القرباب (تحت العنكبوت أو تحت الجافية) بالرغم من خطورته وذلك لعلاج التهاب السحايا بالفطور المتحسسة لهذا الدواء. تم تصنيع أشكال من الأمفوتريسين B بعد إضافة شحميات متنوعة لتشكيل جسيمات شحمية، والمستحضرات الثلاثة في أمريكا هي **Amphotec** و **Abelcet** و **AmBisome**. مثلاً، المستحضر ذو الجسيمات الشحمية الأصغر والأبسط هو **AmBisome** ويتم إنتاجه بضم الأمفوتريسين B إلى طبقة مزوجة من الجسيمات الشحمية تتألف من الفوسفوليبيدات والكوليستيرول (الشكل 4:35). وإن لمستحضرات الجسيمات الشحمية ميزتان هامتان إذ تنقص السمية الكلوية والأضرار الناجمة عن تسريبه وريدياً. وللأسف فإن هذه المستحضرات الجديدة غالية الثمن، ويحتفظ بها كعلاج منقذ عند الذين لا يتحملون الأمفوتريسين B التقليدي. يرتبط هذا الدواء بشكل كبير ببروتينات البلازما، وينتشر في أنحاء الجسم، ويتواجد في الأنسجة بشكل كبير. ومع أن الانتهاج يسهل عبور الدواء إلى سوائل الجسم المختلفة ولكن كميات قليلة منه تعبر إلى السائل الدماغى الشوكي والخلط الزجاجي والسائل الأمنيوسي. إلا أن الدواء يعبر المشيمة، تظهر مستويات قليلة من الدواء ومستقبلاته في البول خلال فترة طويلة من الزمن، وهناك كميات تطرح عبر الصفراء. ولا نحتاج لتعديل الجرعة عن المرضى الذين لديهم سوء وظيفة كلوية أو كبدية. ولكن إذا عندما الانتحال الكلوي الوظيفي ناجماً عن استعمال الأمفوتريسين B التقليدي فيجب تخفيض الجرعة اليومية الكلية إلى النصف، ولتقليل السمية الكلوية يعطى السوديوم (ضمن تسريب للحصل الملحي الطبيعي إلى جانب مستحضرات أمفوتريسين B).



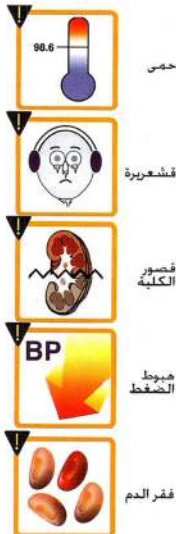
الشكل 3.35

طريقة إعطاء وإطراح الأمفوتريسين B.



الشكل 4.35

A. دخول جزئيات الأمفوتريسين B بين جزئيات الفوسفوليبيد في الجسيم الشحمي الكروي (AmBisome™) مقارنة بين نتائج المعالجة بالأمفوتريسين B التقليدي ومستحضره الجديد عند مرضى السرطان الذين يعانون من نقص العدلات والتهرب الجوروي.



الشكل 5.35

الآثار الجانبية للأمفوتريسين B.

5. **التأثيرات الضائرة:** للأمفوتريسين B مشعر علاجي منخفض، وإن الجرعة اليومية للبالغ يجب ألا تتعدى 1.5 ملغ/كغ، تعطى عادة جرعات تجريبية قليلة من الدواء لتقدير درجة استجابة المريض السلبية كحصول التاق أو الاختلاجات، وتشمل المظاهر السمية الأخرى ما يلي (الشكل 5-35).

أ. الحمى والقشعريرة: تحصل بشكل أكثر شيوعاً بعد 1-3 ساعات من بدء التسريب الوريدي، ولكنها تتراجع عادة مع تكرار إعطاء الدواء. يمكن أن تعطى الستيرويدات القشرية أو خافضات الحرارة قبل إعطاء الأمفوتريسين B.

ب. سوء الوظيفة الكلوية: على الرغم من نقص كميات الدواء المطروحة عن طريق البول يمكن أن يحدث لدى المريض انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي والوظيفة الأنبوبية للكلية وتصفية الكرياتينين، وضباع في البوتاسيوم والمغنيزيوم. [ملاحظة: قد تتعزز السمية الكلوية في حال وجود نقاذ للصوديوم، ولذلك قد يؤدي إعطاء بلعة تسريب وريدي لمصل ملحي قبل وبعد تسريب الأمفوتريسين B إلى تخفيض حدوث السمية الكلوية الدوائية.] عند إيقاف الدواء تعود الوظيفة الكلوية لما كانت عليه في حال كانت الجرعة قليلة، أما عندما تكون الجرعات كبيرة فقد يحدث تخرب دائم. يتفاقم ارتفاع البولة الدموية (أزوتيميا) بوجود أدوية أخرى سامة للكلية مثل الأمتوغلاكوزيدات والسايكلوسبورين والبنثاميدين، ولكن الإماهة الكافية يمكن أن تنقص من شدة ارتفاع البولة.

ج. هبوط الضغط: قد يحدث هبوط ضغط مشابه للصدمة وبتزامن مع نقص بوتاسيوم الدم، وهذا يتطلب تعويض البوتاسيوم. كما يجب الانتباه للمرضى المعالجين بالديجوكسين.

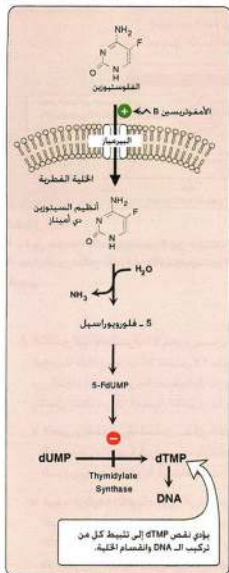
د. فقر الدم: قد يحدث فقر دم سوي الحجم سوي الصبغ نتيجة تثبيط عكوس لإنتاج الكريات الحمر، وقد يتفاقم هذا عند مرضى الإيدز الذين يتناولون الزيدوفودين.

هـ. التأثيرات العصبية: التسريب داخل القرب قد يؤدي لعدد من المشاكل العصبية الخطيرة.

و. التهاب الوريد الخثري: يمكن تقليص حجم هذه المشكلة بإضافة الهيبارين أثناء التسريب.

B. فلوسايتوزين (5-FC)

هو مضاد صناعي لاستقلاب البيريميدين ويستعمل في أغلب الأحيان بالمشاركة مع الأمفوتريسين B لمعالجة الأحماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمستشفيات المستحثة والمبيضات البيض.



الشكل 6.35

آلية تأثير الفلوسايتوزين.



الشكل 7.35

التأزر بين الفلوسايتوزين والأمفوتريسين B.

1. **آلية الفعل:** يدخل 5-FC الخلايا الفطرية عن طريق إنزيم Cytosine-Specific Permease (وهو إنزيم لا يوجد في خلايا الثدييات) ثم يتحول 5-FC من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية إلى نكليوتيد كاذب يدعى 5-fluorodeoxyuridine 5-mono-phosphate ويقوم بتثبيط تركيب Thymidylic Acid—الذي يعتبر مكوناً أساسياً لـ DNA في الخلية الفطرية (الشكل 6-35). ومن ثم يستقلب النكليوتيد الأحادي الصناعي إلى نكليوتيد ثلاثي هو 5-fluorodeoxyuridine 5-triphosphate وينضم RNA الفطري مما يؤدي إلى تعطيل تركيب الحمض النووي والبروتين. [ملاحظة: يزيد الأمفوتريسين B النفوذية الخلوية مما يسمح لكميات أكبر من 5-FC بالدخول إلى الخلية الفطرية. وبذلك يكون للدواءين تأثير تآزري (الشكل 7-35)].

2. **الطيف المضاد للفطور:** 5-FC هو مثبّط للفطور وهو فعال لدى مشاركته مع إيتراكونازول لمعالجة الفطار البرعمي الصبغي بالاشتراك مع الأمفوتريسين B لعلاج داء المبيضات وداء المستشفيات.

3. **المقاومة:** تحدث المقاومة خلال المعالجة بسبب النقص في مستويات أي من الإنزيمات التي تحول 5-FC إلى 5-Fluorouracil (5-FU) وما بعده، أو بسبب ازدياد تركيب السايترين، وهذا هو السبب الرئيسي لعدم استعمال 5-FC كدواء وحيد في معالجة الأحماج الفطرية. إن معدل ظهور ذراري مقاومة يكون منخفضاً عند مشاركة 5-FC مع مضاد فطري آخر بالمقارنة مع استعماله لوحده.

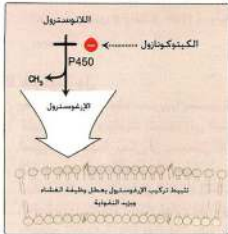
4. **الجرانك الدوائية:** يمتص 5-FC جيداً بالطريق الفموي، كما ينتشر في سوائل الجسم المختلفة ويعبر جيداً إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن كشف 5-FU لدى المرضى، ومن المحتمل أن يكون ذلك نتيجة استقلاب 5-FC من قبل الجراثيم المعوية. يطرَح الدواء مع مستقلباته عن طريق الرشح الكبيبي، ويتوجب تعديل الجرعة عند المرضى الذين لديهم اضطرابات في الوظيفة الكلوية.

5. **التأثيرات الضائرة:** يسبب 5-FC تأثيرات عكوسة تتضمن نقص العدلات ونقص الصفائح وتثبيط نقي العظم، ويجب توخي الحذر عند المرضى الذين يعالجون بالتشمع أو الأدوية الكيميائية التي تثبط نقي العظم. وقد يحدث أيضاً اضطراب عكوس في الوظيفة الكبدية يتمثل بارتفاع ناقلات الأمين المصلية والقفوساتازان القلوية، ومن الشائع أن تحدث اضطرابات هضمية كالغثيان والإقياء والإسهال، وقد يحدث التهاب الأمعاء والكولون الشديد. [ملاحظة: يتعلق حدوث بعض التأثيرات الضائرة بوجود مستقلب 5-FU الذي تشكله الجراثيم المعوية من 5-FC].

C. كيتوكونازول

هو أول الأدوية الأزولية الفعالة المعطاة صوبياً لمعالجة الأحماج الفطرية الجهازية.

1. **آلية الفعل:** الأدوية الأزولية هي أدوية مثبّطة للفطر بشكل غالب، وذلك عن طريق تثبيط C-14 α -demethylase (إنزيم من جملة السابتوكروم P450). وبالتالي يمنع تحول اللانوستيرول إلى إريغوستيرول = الستيروول الرئيسي في غشاء الخلية الفطرية. (الشكل 8-35). يؤدي هذا التثبيط إلى تخريب بنية الغشاء الخلوي وتعطيل وظيفته وبالتالي يعيق نمو الخلية الفطرية. [ملاحظة: كما هي حال أول دواء في مجموعة دوائية، فإن انتقائية الكيتوكونازول تجاه هدفه ليست دقيقة



الشكل 8.35

آلية تأثير الكيتوكونازول.

كما في الأدوية الأزولية الأحدث، فعلى سبيل المثال، بالإضافة إلى إعاقه تركيب الإريغوستيرول الفطري فإن هذا الدواء يثبط تركيب الستيرويدات القلبية والكظرية عند الإنسان مؤدياً إلى نقص إنتاج التستوستيرون والكورتيزول. كما أنه يثبط إنزيمات جملته السايتركروم P450 والتي تستقلب الأدوية في الكبد.]

2. **الطيف المضاد للفطور:** إن الكيتوكونازول هو دواء فعال لمعالجة كثير من الفطور كالمستوجات والفطار البرعمي والكرواني والمبيضات ولكنه لا يؤثر على أنواع الرشاشيات. ومع أن الإيتراكونازول (بسبب طيفه الواسع وفعالية الأشد وتأثيراته الضائرة الأقل) قد حل محل الكيتوكونازول في معالجة كثير من الأحمج الفطرية، فإن الكيتوكونازول كدواء خط ثانٍ يعتبر بديلاً أقل تفضيلاً في معالجة أحمج المبيضات المخاطية الجلدية. لقد تم التعرف على ذراري فطرية عديدة مقاومة للكيتوكونازول.

3. **القاومة:** أصبحت المقاومة مشكلة سريرية هامة وبشكل خاص مع المعالجة المطولة الضرورية لمرضى الإيدز المتقدم. وتتضمن آلية حدوث المقاومة حدوث طفرات في المورثة المسؤولة عن إنتاج إنزيم C-14 α -demethylase والذي يؤدي إلى انقاص ارضباط الأزل. كما أن بعض ذراري الفطور قد طورت قدره خاصه لضخ الأزل خارج الخلايا الفطرية بعد دخوله إليها.

4. **الحرائك الدوائية:** يعمل الكيتوكونازول عبر الطريق الفموي فقط. (الشكل 9-35). ويتطلب ذلك وجود الحمض المعدي من أجل تفكيكه مستحضره ومن ثم يعتنص من خلال مخاطية المعدة. ويسوء امتصاصه عند مشاركته مع الأدوية التي ترفع pH المعدة مثل مضادات الحموضة أو تلك التي تؤثر على الإفراز الحمضي المعدي مثل مضادات مستقبلات الهستامين H₂ ومثبطات مضخة البروتون. وبالنسبة لمرضى اللاكوريدية فإن امتصاص الدواء يمكن أن يتحسن بإعطاء عوامل محمضة مثل الكولا قبل تناول الدواء. يرتبط الكيتوكونازول بشكل كبير مع بروتينات البلازما. وعلى الرغم من محدودية عبوره إلى الأنسجة فإنه يعد فعالاً في علاج داء المنوسجات في الرئة والعظم والجلد والأنسجة الرخوة. وهو يدخل السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب في الكبد، ويطرح بشكل رئيسي عبر الصفراء. إن كميات الدواء الأصلي في البول منخفضة جداً لدرجة تجعله غير فعال في علاج أحمج السبيل البولي الفطرية.

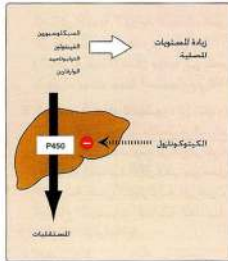


الشكل 9.35

طريقة إعطاء وإطراح الكيتوكونازول.

5. **التأثيرات الضائرة:** بالإضافة إلى تأثيراته الأيرجائية، فإن الاضطرابات الهضمية المعتمدة على الجرعة كالغثبان والقمة والإقياء هي من أكثر تأثيراته الضائرة شيوعاً. وتحدث التأثيرات الغذائية الصماوية كالتشنج ونقص الرغبة الجنسية والعنانة والاضطرابات الطمئية نتيجة حصار تركيب الأندروجين والستيرويدات الكظرية. ويلاحظ الارتفاع العابر لناقلات الأمين المصلية عند 10-20% من المرضى. وقد يحدث نادراً التهاب الكبد الصريح. ويتطلب الإيقاف الفوري للعلاج. [ملاحظة: قد يتراكم الكيتوكونازول عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية، ولذلك تجب مراقبة تراكيزه البلازمية عندهم.]

6. **التداخلات الدوائية ومضادات الاستطباب:** يستطبع الكيتوكونازول أن يعزز سمية بعض الأدوية كالميكروبيوتين والنيثوتين والتولوناميد والوارفارين عن طريق تثبيته لجملته السايتركروم P450 (الشكل 10-35). ويستطبع الريفامبين، وهو الحفز لجملته السايتركروم P450، أن يقصر مدة تأثير الكيتوكونازول وما سواه من الأزولات. يمكن للأدوية التي تقصص الحموضة المعديّة (كـمضادات الهستامين H₂ ومضادات الحموضة، ومثبطات مضخة البروتون، بالإضافة للـسوكرالفاث) أن تقصص من امتصاص الكيتوكونازول. يجب ألا يستعمل الكيتوكونازول والأموثيرييسين B سوية، لأن نقص الإريغوستيرول في الغشاء الخلوي الفطري يضعف التأثير القاتل



الشكل 10.35

يزيد الكيتوكونازول سمية الأدوية الأخرى عبر تثبيطه لجملة السيتوكروم P450.



الشكل 11.35

يجب ألا يعطى الأمفوتريسين B والكيتوكونازول معاً.

لأمفوتريسين B (الشكل 11-35). وأخيراً، فالكيتوكونازول مشوه لأجنة الحيوانات ويجب ألا يستعمل أثناء الحمل.

D. فلوكونازول

يعتبر هذا الدواء هاماً سريرياً بسبب غياب تأثيراته الغذائية الصماء التي يسببها الكيتوكونازول، ونفاذيته الممتازة إلى السائل الدماغي الشوكي عبر كل من السحايا الطبيعية والملتهبة. يمكن أن يستعمل الفلوكونازول بشكل وقائي، مع بعض النجاح. لإنقاص حدوث الأحماع الفطرية عند المرضى الخاضعين لزرع النقي. إنه يتبط تركيب الإزوغوستيروول في الغشاء الفطري بنفس طريقة الكيتوكونازول. ويعد الفلوكونازول الدواء المختار لعلاج المستخفيات المستدنة وانسام الدم بالمهيضات والفطور الكروانية، وهو دواء فعال ضد جميع أشكال داء المبيضات البيض الجلدي المخاطي. [ملاحظة: لقد سجلت عند بعض المرضى الصابين بالإيدز حالات فشل للعلاج نتيجة المقاومة.] يعطى الفلوكونازول فموياً أو بالتسريب الوريدي. وامتصاصه ممتاز. ويخلاف الكيتوكونازول فهو لا يعتمد على الحوصلة المعوية. كما أن ارتباطه ببروتينات البلازما أسفري. ويخلاف الكيتوكونازول أيضاً يعد استقلابه ضعيفاً، وهو يطرح عبر الكلية. ولذلك يجب إنقاص الجرعات عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية. ولا تسبب التأثيرات الجانبية الناتجة عنه مشاكل كالتي تحصل عند المعالجة بالكيتوكونازول، فليس له أية تأثيرات سماوية، وذلك لعدم تثبيطه لجملة الساييتوكروم P450 المسؤولة عن تركيب الإندروجينات، ولكنه يتبط جملة الساييتوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الأدوية الموجودة في الشكل 10-35. يحدث أيضاً غثيان وإقياء واندفاعات جلدية، أما التهاب الكبد فهو مشكلة نادرة. وبما أن الدواء مشوه للأجنة فيجب عدم إعطائه في الحمل.

E. إيتراكونازول

هو مضاد للفطور أولي ذو طيف واسع كمضاد للفطر. وكما هو حال الفلوكونازول فهو أزول ثلاثي تركيبه ولا يسبب التأثيرات الجانبية الغذائية الصماوية الملاحظة عند العلاج بالكيتوكونازول. آلية تأثيره هي نفسها الملاحظة مع الأزولات الأخرى. وهو حالياً الدواء المختار لمعالجة الفطار البرعمي والرشاشيات وداء الشعريات المبوغة ونظير الفطار الكرواني إضافة للمؤسجات. وخلافاً للكيتوكونازول فهو دواء فعال في معالجة داء الموسسجات المرافق للإيدز. يمتص الإيتراكونازول جيداً عبر الطريق الفموي ولكنه يحتاج لوجود الحمض لانهلال مستحضره الدوائي. يزيد الطعام من التوافر الحيوي لبعض مستحضراته. يرتبط الدواء بشكل كبير ببروتينات الحوصلة وينتشر في معظم الأنسجة بما فيها العظام والنسيج الشحمي، ولكن لا يمكن الحصول على التراكم العلاجي المطلوبة في السائل الدماغي الشوكي. وكما هي الحال مع الكيتوكونازول فهو يستقلب بشكل كبير عن طريق الكبد ولكنه لا يتبط تركيب الأندروجينات. إن مستقبله الرئيسي (هيدروكسي إيتراكونازول) فعال حيويًا، وانه الطيف نفسه المضاد للفطور. تظهر كميات قليلة من الدواء الأصلي في البول، ولذلك فلا حاجة لإنقاص كمية الجرعة عند مرضى القصور الكلوي. تتضمن التأثيرات الجانبية الغثيان والإقياء والاندفاعات الجلدية (خاصة عند المرضى المثيمين مناعياً) ونقص البوتاسيوم وارتفاع الضغط والوذمة والصداع. يجب تجنب استعماله عند العوامل، وهو يتبط استقلاب الكثير من الأدوية من بينها مضادات النخثر الفموية والستاتينات والكوليستيرول. تزيد محفزات جملة السيتوكروم P450 من استقلاب الإيتراكونازول.

F. Voriconazole

يتميز الفوريكونازول Voriconazole بكونه مضاداً طيفياً واسع الطيف، وهو متوفر للإعطاء الوريدي والشموي، وله توافر حيوي بنسبة 96%، وقد ثبتت فعاليته في معالجة الرشاشيات الغازية ويبدو أنه قد حل محل الأمفوتيريسين كدواء مختار لذلك، كما أنه فعال ضد الأخماج الخطيرة بذراري *Fusarium* و *Soedosporium Apiospermum*، يستتطيع الدواء النفوذ إلى النسيج بشكل جيد بما فيها الجملة العصبية المركزية. ويتم إطراره عبر الاستقلاب بواسطة إنزيمات الساييتوكروم P450: 2C9 و 2C19 و 3A4، وأن العدد الكبير للتداخلات الدوائية الناجمة عن استقلابه بالإنزيمات الكبدية المتعددة قد يحد من استعماله. التأثيرات الجانبية مشابهة لتلك التي تحدث مع الأزولات الأخرى. وقد تحدث اضطرابات بصرية عابرة خلال ثلاثين دقيقة من تناول الجرعة وهي إحدى المشاكل التي ينفرد بها عن غيره من الأزولات.

G. Posaconazole

هو مضاد فطري جديد واسع الطيف، ويعطى عبر الفم. بنيته الكيميائية مشابهة لتلك التي لإيتراكونازول. تمت الموافقة على استعماله في 2006 للوقاية من أخماج المبيضات والرشاشيات عند المرضى ضعفي المناعة جداً وللمعالجة داء المبيضات الفموي البلعومي. ويسبب طيف فعاليته فيمكن استعماله في معالجة الأخماج الفطرية التي تسببها أنواع *Mucor* و *zygomycetes* الأخرى. وحتى اليوم لا يوجد دواء آخر لمعالجة أخماج *zygomycetes* سوى مستحضرات الأمفوتيريسين B. وإجمالاً، يعد البوزاكونازول جيد التحمل، والتأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي المشاكل الهضمية (غثيان، إقياء، إسهال، ألم بطني) والصداع. وكما هي الحال مع الأزولات الأخرى فإن البوزاكونازول يمكن أن يسبب ارتفاعاً في اختبارات وظائف الكبد (ALT و AST). كما تم الإبلاغ عن حدوث حالات نادرة من المتلازمة الانحلالية اليوريميائية وهفرية نقص الصفائح الخثرية والانصمام الرئوي وذلك عند المرضى الذين يتناولون في نفس الوقت بوزاكونازول مع سايلكوسبورين أو تاكروليموس (لتدبير الرفض في زرع الأعضاء). ونظراً لكون البوزاكونازول يثبط الإنزيم 3A4 من الساييتوكروم P450 فإنه قد يزيد من تأثير وسمية الكثير من الأدوية بما فيها السايكلوسبورين

بوزاكونازول	فوريكونازول	فلوكونازول	الكيتوكونازول	الطيف
واسع	واسع	واسع	ضيق	طريق/طرق الإعطاء
فموي	فموي/وريدي	فموي/وريدي	فموي	نصف العمر (ساعة)
20-66	6-24	30	9-6	النفوذ للسائل الدماغية الشوكي
يوجد	يوجد	موجود	لا يوجد	الإطراح الكلوي
لا يوجد	لا يوجد	موجود	لا يوجد	التداخل مع الأدوية الأخرى
كثير	كثير	أحياناً	كثير	تنبيط اصطناع الاستيرولات الشدئية
لا تنبيط	لا تنبيط	لا تنبيط	يعتمد على الجرعة	

والتاكروليموس والسيروليموس. يمنع استعمال البوزاكونازول مع حلوانيات الإرغوت والبيموزيد والكونيديين. وحتى يكون البوزاكونازول فعالاً فإنه يجب أن يعطى مع وجبة كاملة أو مع مستحضرات غذائية. وتعطى الجرعة بشكل يومي في معالجة داء المبيضات الفموي البلمومي، أما في الوقاية من أخماج المبيضات والرشاشيات فيجب إعطاؤه ثلاثة مرات في اليوم. الشكل 12-35 يلخص مضادات الفطور الأزولية.

H. عائلة Echinocandins

(anidulafungin و micafungin و anidulafungin)

1. **كاسوفانجين**: هو أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور، وتتدخل أدوية هذه العائلة في تركيب الجدار الخلوي الفطري عن طريق تثبيط β (1,3-D-glucan مؤدية إلى انحلال وموت الخلية. ينحصر طيف هذا الدواء بذراري الرشاشيات والمبيضات. وهو دواء غير فعال عبر الطريق الفموي ويرتبط بشكل كبير ببيروتينات الحصل وعمره والتصفي يتراوح بين 11-8 ساعة، ويستقلب بشكل بطيء عبر الحلمة والأسئلة N. يتوزع أطراح الدواء بشكل متساو على الطريقتين الكلوي والبرازي. تتضمن التأثيرات الضائرة الحمى والطفح والغثبان والتهاب الوريد. يحدث التوهج ريماً نتيجة لتحرر الهيستامين من الخلايا البدنية. يجب أن لا يعطى الدواء مع السايكلوسبورين، وهو يعتبر الخط العلاجي الثاني للمرضى الذين فشل معالجتهم أو لا يستطيعون تحمل الأمفوتريسين B أو الإيتراكونازول.

2. **ميكافانجين وأنيذولافانجين**: هما الدواءان الجديدان من عائلة Echinocandins المضادة للفطور، وكما في الحال مع الكاسوفانجين فهما غير فعالين عن طريق الفم ويعطيان فقط بالشراب الوريدي ولهما تأثيرات جانبية يتواسطها الهيستامين. ولكلا الدواءين فعالية متماثلة ضد المبيضات، ولكن الفعالية في معالجة الأخماج الفطرية الأخرى لم تثبت بعد. كما أنهما لا يشكلان ركيزة للإنزيمات السايكروم P450 وليس لهما أية تداخلات دوائية.



الشكل 13.35 آلية تأثير التيربينافين

III. الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية

تدعى الفطور التي تسبب أخماجاً جلدية سطحية بالأخماج الفطرية الجلدية Dermatoophytes. وغالباً ما تدعى الفطارات الجلدية الشائعة، مثل السعفة Tinea، و Ringworm، ولكن هذه تسمية خاطئة لأن الفطور هي سبب الخمج وليست الديدان.

A. تيربينافين Terbinafine

هو الدواء المختار في معالجة الفطارات الجلدية ولا سيما الظفرية، وهو جيد التحمل، ويتطلب مدة معالجة أقصر، وهو أكثر فعالية من الإيتراكونازول أو الغريسيوفولفين.

1. **آلية الفعل**: يثبط التيربينافين إنزيم Squalene Epoxidase الفطري، فينقص تركيب الإرغوستيرول (الشكل 13-35) ويتراكم السكوالين إلى درجة السمية مما يؤدي إلى موت الخلية الفطرية. [ملاحظة: نحتاج إلى مستويات عالية التيربينافين لتثبيط Squalene Epoxidase البشري - أحد الإنزيمات المسؤولة عن تركيب الكوليسترول.]

2. **الطيف المضاد للفطور**: هذا الدواء بشكل رئيسي قاتل للفطر، ولكن الفعالية المضادة للفطر محصورة بالفطور الجلدية والمبيضات البيض، وتتطلب علاجاً طويلاً - حوالي 3 أشهر - ولكنه أقصر بكثير من فترة المعالجة بالغريسيوفولفين.

3. **الحرائك الدوائية**: الدواء فعال بالطريق الفموي، مع أن توافره الحيوي فقط 94.0% بسبب الاستقلاب بالمرور الأولي الكبدي. لا يتحسن الامتصاص كثيراً بوجود



الشكل 14.35 طريقة إعطاء وصيبر التيربينافين



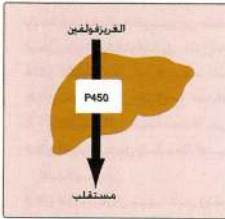
الشكل 15.35

تثبيط الانقسام بواسطة الغريسيوفولفين.

المعلم. يرتبط الدواء بنسبة 99% بروتيناتها البلازما، ويتوضع في الجلد والأظافر والشعر كما ويتجمع في حليب الثدي ولذلك يجب ألا يعطى للمرضعات. إن نصف العمر الحيوي الطويل المقدّر بحوالي 200-400 ساعة قد يكون ناجماً عن التحرر البطيء من هذه الأنسجة. يستقلب التيرينافين بشكل كبير قبل إطراحه الكلوي (الشكل 14-35). وتنقص التصفية عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية المعتدل أو التشمع الكبدي.

4. **التأثيرات الضائرة:** أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً هي الاضطرابات الهضمية (إسهال، عسر هضم، غثيان) وقد تترافق مع صداع وطفح جلدي. لقد سجلت حالات حدث فيها اضطراب رؤية وتدوق، بالإضافة إلى ارتفاع عابر في مستويات إنزيمات الكبد. تتراجع جميع التأثيرات الضائرة بعد إيقاف تناول الدواء. يسبب التيرينافين سمية كبدية ونقص عدلات بشكل نادر جداً. ولا يبدو أن هذا الدواء لا ينقص تصفية الأدوية الأخرى مع أنه يستقلب بشكل كبير. ينقص الريفامبين المستويات الدموية لهذا الدواء، بينما يزيدا السيميبتدين.

B. غريسيوفولفين Griseofulvin



الشكل 16.35

تخفيف جملة السيبتوكروم P450 الكبدي بواسطة الغريسيوفولفين.

حل هذا الدواء محل التيرينافين على نحو كبير في معالجة الأحماض الفطرية للأظافر. يتطلب العلاج بهذا الدواء من 6-12 شهراً، وهو دواء مثبط للظفر ويسبب العديد من التداخلات الدوائية الخطيرة. يتراكم في الأنسجة العاوية على كيراتين حديث التشكل حيث يخرب فيها مغازل الانقسام فيثبط انقسام الفطر. تعتمد مدة المعالجة على معدل تجدد خلايا الجلد أو الأظافر، وهناك مستحضرات بلورية فائقة العنونة تمتاز بامتصاصها الهضمي الجيد. ويزداد الامتصاص عند أخذ وجبات غنية بالدهن. يخزّن هذا الدواء جملة السيبتوكروم P450 (الشكل 16-35)، كما يزيد معدل استقلاب عدد من الأدوية كحضرات النخثر. وقد يفاقم البورفيريا المتقلعة. ويجب تجنب المشروبات الكحولية خلال فترة العلاج لأن الغريسيوفولفين يعزز التأثيرات السمية للكحول.

C. نيساتين Nystatin

وهو عبارة عن مضاد حيوي بوليني ويتشابه في تركيبه وخصائصه الكيميائية وآلية تأثيره والمقاومة ضدّه مع الأمفوتريسين B. ونظراً لسميته الجهازية يقتصر استعماله على معالجة الأحماض الموضعية بالمبيضات، امتصاصه الهضمي مهم، ولا يعطى أبداً عبر الطريق الخلالي، وإنما يعطى كدواء فموي لمعالجة داء المبيضات الفموي. يمكن قياس الكميات المطروحة في البراز بشكل تقريبي. التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان وإقياء نادراً.

D. ميكونازول Miconazole والأدوية الموضعية الأخرى

إن كلا من الميكونازول والكلوتريمازول واليوتوكونازول والثيركونازول Terconazole من الأدوية الفعالة موضعياً والتي تعطى نادراً جداً عبر الحقن بسبب سُميتها الشديدة. وآلية تأثيرها ووظيفتها المضاد للفطور يشبهان الكيتوكونازول. يترافق الاستعمال الموضعي بحدوث التهاب جلد بالتماس وتهيج في الفرج ووذمة. الميكونازول هو مثبط قوي لاستقلاب الوارفارين ويسبب نزوفاً عند المعالجين بهذا الدواء المضاد للفطر حتى عندما يستعمل الميكونازول موضعياً. ولا يوجد فرق كبير في التحسن السريري لدى استخدام أي من الأزولات أو النيساتين في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.35. شاب بعمر 25 سنة مصاب بالإيدز يشكو من حرارة 102 ف وصداع شديد في الأسبوع الماضي. وأبدي تلوين المائل الدماغى المشوكى بالجبر الهندى المستخفيات المستحثة، فتم قبوله في المستشفى وعولج بـ:
- أمفوتيريسين B وريدي مع فلويسايتوزين.
 - كيكوتونازول فموي.
 - حقن أمفوتيريسين B داخل السحايا.
 - فلوكونازول فموي.
 - أمفوتيريسين B وريدي مع كيكوتونازول.

- 2.35. خضع رجل عمره 30 سنة لعملية زرع قلب ووضع على معالجة مثبطة للمناعة بالسايكلوسبورين، فتنطور لديه حُمج بالمبيضات البيض، وعولج بالكيتوكونازول. لماذا تعد هذه المعالجة سيئة؟
- لأن الكيتوكونازول غير فعال ضد المبيضات.
 - لأن الكيتوكونازول يتفاعل مع السايكلوسبورين فيوقف تأثيره.
 - لأن الكيتوكونازول سمية محتملة على القلب.
 - لأن الكيتوكونازول يتبط جملته السيستوكروم P450 والتي تعطل السايكلوسبورين.
 - لأن الكيتوكونازول يسبب تئدي وينقص الرغبة الجنسية عند الرجال.

- 3.35. شاب رياضي عمره 22 سنة مصاب بقدم الرياضي، عولج بدواء دون وصفة طبية بدون نجاح يذكر. وتبين خلال الفحص أن سرير الظفر لكلا الإبهامين مخموجان. أي من المعالجات التالية هو الأكثر ملاءمة لعلاج هذا المريض؟

- كاسبوفانجين Caspofungin
- فلوكونازول Fluconazole
- غريسوفولفين Griseofulvin
- نستاتين Nystatin
- تيربينافين Terbinafine

الجواب الصحيح: C يعتبر إعطاء الأمفوتيريسين B داخل السحايا الطريقة الأكثر فعالية لعلاج التهاب السحايا بالمستخفيات، وعلى الرغم من فعالية الأمفوتيريسين B الوريدي إلا أن إضافة الفلوسايورين قد لا تكون مفضلة بسبب سميته جاء نقي العظم، كما أن إعطاء الكيتوكونازول الفموي خيار خاطئ بسبب عدم قدرته على العبور إلى السائل الدماغى المشوكى. ومع أن الفلوكونازول فعال جداً ضد المستخفيات المستحثة وعبوره الجهد للسائل الدماغى المشوكى فإن الطريق الفموي يستخدم فقط في للعلاجة المثبطة الزمنية وليس كعلاج لالتهاب السحايا. أما مشاركة الأمفوتيريسين B والكيتوكونازول فسيئة جداً لأن الكيتوكونازول يعطل طريقة العبور الخلووي وبالتالي يمنع تأثير الأمفوتيريسين B عليه.

الجواب الصحيح: D الكيتوكونازول فعال ضد المبيضات ولكنه لا يتداخل مع السيكلوسبورين وليس له سمية قلبية، وسأ أن الكيتوكونازول يبط جملته السيستوكروم P450 الكبيرة والتي تعطل السايكلوسبورين فلذلك سيقتصر المرض لحظرة زيادة سمية السيكلوسبورين ومع أن الكيتوكونازول يسبب تئدياً وينقص الرغبة الجنسية فلا يعتبر هذا مثار قلق حقيقي.

الجواب الصحيح: E إن التيربينافين هو الدواء المختار لمعالجة الأخماج الجلدية بالفطرون، لأنه فاسل للفطر فهو يحتاج لمدة معالجة قصيرة مقارنة مع الغريسوفولفين ولا توجد له تداخلات دوائية. يمكن أن تستجيب الأخماج الجلدية للفوكونازول ولكن يحتفظ بهذا الدواء لمعالجة الأخماج الجهازية الأخطر، ولا يعتبر النستاتين والكاسبوفانجين مفيدين في علاج الأخماج الجلدية.

الأدوية المضادة للأوالي Antiprotozoal Drugs

١. نظرة عامة

الإصابة بأحماج الأوالي شائعة بين قاطني البلدان النامية في المناطق المدارية وتحت المدارية حيث يقل الاهتمام بتطبيق الشروط الصحية ووسائل النظافة بالإضافة إلى الانتشار للقدره اللازمة للقضاء على نواقل للمرض. لسوء الحظ وبسبب ازدياد السفر عبر مناطق العالم المختلفة لم تعد أحماج الأوالي (الملاريا، الزحار، اللايشمانيا، المثقبيات، المشعرات، الجيارديا) محصورة بمناطق جغرافية معينة. وبمما زاد من سوء السيطرة على هذه الأحماج كون العمليات الاستقلابية التي تجري داخل خلاياها قريبة جدا من تلك التي تحدث داخل الجسم البشري وبعبء أيضا عما يحصل داخل خلايا الجراثيم بدائية النوى. وبسبب ذلك فإن معالجة أحماج الأوالي أصعب من معالجة الأحماج الجرثومية، كما أنها تسبب تأثيرات جانبية سمية خطيرة عند المضيف، وخاصة على الخلايا التي تتمتع بفعالية عالية كالخلايا العصبية والأنبوبية الكلبية والمعوية والخلايا الجذعية في نقي العظم. معظم الأدوية المضادة للأوالي ليست سليمة عند الحوامل. الشكل 1-36 يبين الأدوية المستخدمة لمعالجة الأوالي.

٢. المعالجة الكيميائية للزحار الأميبي

الزحار الأميبي Amebic Dysentery هو الخمج الذي يصيب السبيل المعوي بسبب المتحول الزحاري الحال للانسج Entamoeba Histolytica. يمكن للمرض أن يكون حادا أو مزمنًا كما يمكن للمريض أن يظهر درجات مختلفة من هذا المرض تتراوح بين عدم وجود الأعراض إلى إسهال خفيف وصولًا إلى حدوث زحار صاعق. يوضع التشخيص بعزل المتحول من البراز الطازج. ولا توجه المعالجة فقط نحو المرضى العرضيين بل أيضا نحو الحمله الأعرضيين لأن المتحول الهاجع يمكن أن يسبب خمجا مستقبليا عند الحمله وقد يكون هذا مصدرا محتملا لانتقال العدوى لدى إلى الآخرين.

A. دورة حياة المتحول الحال للانسج

يتواجد المتحول الحال للانسج بشكلين: الكيسات التي تستطيع العيش خارج جسم الإنسان، والأتروفات الغازية والتي لا تستطيع العيش خارج المضيف البشري. تدخل الكيسات من خلال الطعام أو الماء الملوثن بالبراز ثم تعبر إلى لعة الأمعاء حيث تتحرر الأتروفات. الأتروفات بدورها تتضاعف وتكون أمام طريقتين: إما أن تغزو مخاطية الأمعاء الغليظة لتسبب ترححات، أو تتغذى على البكتريا المعوية. [ملاحظة: أحد إستراتيجيات معالجة الإنسان الزحاري في لعة الأمعاء تكون بإضافة مضاد حيوي مثل التتراسكلين إلى خطة المعالجة والذي يؤدي إلى إنقاص الفلورا المعوية - المصدر الرئيسي لغذاء المتحول الأميبي.] تحمل الأتروفات ببطء ضمن الأمعاء لتصل إلى المستقيم حيث تعود إلى الشكل الكيسي وتطرح في البراز. يمكن أن تؤدي الأعداد

الأدوية المضادة للأوالي

العلاج الكيميائي للزحار الأميبي

Chloroquine
Dehydroemetine
Emetine
Lodoquinol
Metronidazole
Paramomycin
Tinidazole

العلاج الكيميائي للضامة للمنصورات

Artemisinin
Chloroquine
Mefoquine
Primaquine
Pyrimethamine
Quinine/Quinidine

العلاج الكيميائي للضامة للمقليات

Benznidazole
Metarsoprol
Nifurtimox
Pentamidin
Suramin

العلاج الكيميائي للضامة لللايشمانيا

Sodium stibogluconate

العلاج الكيميائي للضامة للمقليات

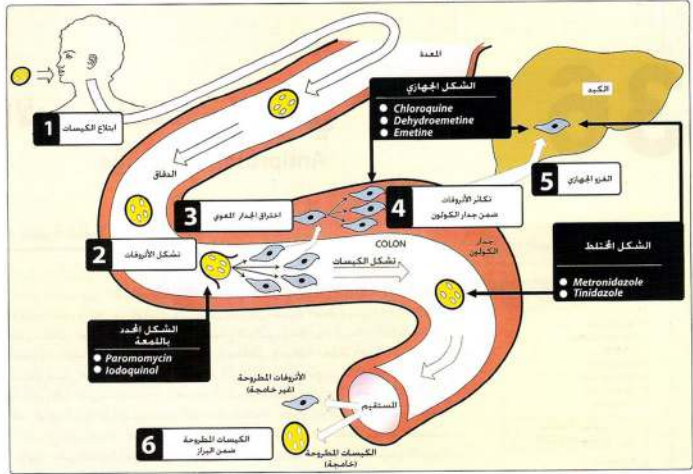
Pyrimethamine

العلاج الكيميائي للضامة للجيارديا

Metronidazole
Nitazoxanide
Tinidazole

الشكل 1.36

ملخص للأدوية المضادة للأوالي



الشكل 2.36

يوضح دورة حياة المتحول الحال للنسج بما فيها أماكن تأثير الأدوية المضادة له.

الضخمة من الأترقات الموجودة ضمن جدار الكولون إلى غزو جهاز كبير. يبين الشكل 2-36 دورة حياة المتحول الزحاري الحال للنسج.

B. تصنيف الأدوية المبيدة للمتحول الزحاري

تصنف الأدوية المستخدمة في علاج الإنسان الزحاري إلى أدوية تؤثر على المتحولات الموجودة في اللمعة، الأدوية الجهازية، والأدوية ذات التأثير المختلط (موضعيًا في اللمعة وجهازيًا). يعتمد التقسيم السابق على الموضع الذي يكون فيه الدواء فعالًا (الشكل 2-36). على سبيل المثال الأدوية التي تؤثر في اللمعة تقتل الطفيلي الموجود في لمعة المعى فقط، بينما تكون الأدوية الجهازية فعالة ضد المتحول الموجود في الجدار المعوي أو الكبد. وتكون الأدوية ذات التأثير المختلط فعالة ضد المتحول في اللمعة وفي الجدار والكبد، مع أن تراكيزها في اللمعة قليلة جدًا بحيث لا تكفي كعلاج مفرد.

C. مبيدات المتحول ذات الفعل المختلط (ميترونيديازول وتينيدازول)

1. **ميترونيديازول**: هو مركب نيتروميديازول، وهو المختار من بين مبيدات المتحول ذات الفعل المختلط. [ملاحظة: يستخدم الميترونيدازول بشكل واسع أيضاً لمعالجة أخماج الجيارديا لامبليا وداء المشعرات المهبالية والمكورات اللاهوائية والعصيات سلبية الغرام اللاهوائية (كذراي العصوانيات *Bacteroides species*). كما يعتبر



الشكل 3.36 طريقة إعطاء وإطراح الميترونيدازول.

الميترونيدازول الدواء المختار لعلاج التهاب الكولون الغشائي الكاذب والذي تسببه عصيات الطفيليات الصعبة اللاهوائية إيجابية الغرام، وكذلك في علاج الخراجات الدماغية التي تسببها هذه الميكروبات.]

a آلية الفعل: تملك بعض الأوالي الطفيلية اللاهوائية (ومن ضمنها المتحول) بروتينات ناقلة للإلكترون، مشابهة للفليرودوكسين، ذات فعالية أكسدة-إرجاع منخفضة، وتشارك هذه البروتينات في التفاعلات الاستقلابية لتزغ الإلكترون. تستطيع مجموعة النترات في الميترونيدازول أن تمارس دور الآخذ للإلكترون مشكلة معقدات مرجعة سامة للخلية إذ ترتبط بالبروتينات وال DNA مسببة موت الخلية.

b الحرائك الدوائية: يمتص الميترونيدازول بشكل كامل وسريع بعد إعطائه عبر الطريق الفموي (الشكل 3-36). ملاحظة: عند معالجة الزحار الأميبي ضمن الغالب أن يعطى الميترونيدازول مع أدوية أخرى تؤثر في اللمعة مثل Iodoquinol و Paromomycin. تؤمن هذه المشاركة معدلات شفاء تفوق 90%. يتوزع الميترونيدازول جيداً في نسيج الجسم وسوائله، ويمكن أن نحصل على مستويات علاجية في السائل المهبلي والسائل المنوي واللعاب وحليب الثدي وكذلك في السائل الدماغية الشوكي. يعتمد استقلاب الدواء على الأكسدة الكبدية للسلسلة الجانبية لجزء الميترونيدازول وذلك عبر إنزيم الأوكسيداز متعدد الوظائف mixed-function-oxidase، ومن ثم على إضافة حمض الفلوكورونيك، واعتماداً على ما سبق فإن المعالجة المرافقة بمحفزات لهذه الجيلة الإنزيمية مثل الفينوباريتال تزيد معدل الاستقلاب، وبشكل معاكس فإن الأدوية التي تثبط هذه الجيلة مثل السيميدين تبطئ العمر النصفي للبلازمي للميترونيدازول. يتراكم الدواء عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية الشديدة، ويطرح الدواء الأصلي ومستقبلاته عبر الكلية.

c التأثيرات الضائرة: تتعلق أكثر التأثيرات الجانبية شيوماً بالسبيل الهضمي وتتضمن الغثيان والإقياء والازعاج الشرسوفي والتشنجات البطنية (الشكل 3-36). غالباً ما يشعر المريض بطعم معدني في فمه، ومن التأثيرات الجانبية الأخرى الإصابة الفموية بالمونيليا، بالإضافة إلى حدوث مشكلات عصبية انسامية نادرة كالدوخة أو الدوار أو الخدر أو النمل في الجهاز العصبي المحيطي. [ملاحظة تعد المشاكل الأخيرة من أسباب إيقاف العلاج.] وقد يحصل تأثير مشابه للديسوفيليرام Disulfiram إذا أخذ الميترونيدازول مع الكحول.

d المقاومة: على الرغم من وجود بعض ذراري المشعرات المقاومة لهذا الدواء فلا تعد مشكلة المقاومة للميترونيدازول مشكلة علاجية.

2. تينيدازول: هو نيتروميديازول من الجيل الثاني، مشابه للميترونيدازول من حيث طيف الفعالية والامتصاص والتأثيرات الضائرة والنسبالات الدوائية. وقد تمت الموافقة على الدواء من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية في 2004 لمعالجة الزحار وخراجة الكبد الزحارية وداء الجيارديات وداء المشعرات، ولكنه كان يستعمل خارج الولايات المتحدة قبل ذلك بوقت. فعالية الدواء تشبه فعالية الميترونيدازول، إلا أن مدة العلاج أقصر، ولكنه أغلى ثمناً من الميترونيدازول.

D مبيدات المتحولات الموجودة في اللمعة

بعد إتساع معالجة الزحار الغازي، في الأمعاء أو خارجها، ينبغي إعطاء دواء المؤثر في اللمعة مثل Idoquinol و paromomycin و diloxanide furoate لمعالجة حالة التواجد اللاعراضي للمتحول.



الغثيان والغثية



الاضطرابات الهضمية



التحطم المعدي

الشكل 4.36 التأثيرات الجانبية للميترونيدازول.

1. **ايودوكوينول Iodoquinol**: وهو عبارة عن halogenated 8-hydroxyquinolone وهو فعال في قتل المتحول الأميبي الحال للنسج حيث يؤثر على الأتروفات والأكياس ضمن اللعنة. من تأثيراته الجانبية: الطغ، الإسهال، اعتلال أعصاب محيطية معتمد على الجرعة كالتهاب العصب البصري في أحيان نادرة. ويجب تجنب العلاج طويل الأمد بهذا الدواء.

2. **بارومومايسين Paromomycin**: مضاد حيوي أمينوغلايكوزيدي، فعال في اللعنة فقط ضد المتحولات والبودة الشريطية لأنه لا يمتص بشكل كبير عبر السبيل الهضمي. ويستخدم كعلاج بديل للمستحضات الميوغة Cryptosporidiosis. وإضافة لتأثيره القاتل المباشر للمتحولات فهو يؤثر عليها بانقاص الفلورا المعوية (الغذاء الرئيسي للمتحولات). ينتج تأثيره المباشر القاتل للمتحول عن إضعاف الغشاء الخلوي مسبباً تخرباً فيه. تمتص كميات قليلة من الدواء المعطى فموياً، وتطرح تلك الكميات الممتصة في البول. وتعتبر الضائقة الهضمية والإسهال من التأثيرات الضائرة الرئيسية.

E. مبيدات المتحول الجهازية

تفيد هذه الأدوية في معالجة خراجات الكبد وأحماج المتحول الغازية للجدار المعوي.

1. **كلوروكوين Chloroquine**: يستخدم هذا الدواء بالمشاركة مع الميترونيدازول والدايوكسانيد فيوروت لعلاج الخراج الكبدي الزحاروي والوقاية منه. ومع أنها تقتل الأتروفات الموجودة في الخراج الكبدي، ولكنها غير فعالة في علاج الزحار في اللعنة. هذا الدواء فعال أيضاً في علاج الملاريا.

2. **ايميتين ودي هيدروايميتين Emetine and Dehydroemetine**: هما دواءان بديلان لعلاج الزحار الأميبي، وذلك عن طريق تثبيط تركيب البروتين من خلال منع إطالة السلسلة الببتيدية. الطريق المفضل لإعطائهما هو الحقن العضلي. يتركز الإيميتين في الكبد حيث يبقى لمدة شهر بعد إعطائه كجرعة واحدة. يستقلب ويطرح بيمته، ولذلك يمكن أن يتراكم في الأنسجة. عمره النصفى خمسة أيام. إن استعمال هذه الثقلويدات المستخرجة من شجيرة عرق الذهب (Ipecac) محدود بسبب تأثيراتها السمية (دي هيدروايميتين أقل سمية من الإيميتين)، ولذا يتطلب إعطائها مراقبة سريرية دقيقة للمريض، ويجب ألا تعطى لمدة تتفوق 5 أيام. دي هيدروايميتين متوفر فقط على شكل بروتوكول دوائي جديد يقدم بواسطة مراكز GDG. من التأثيرات الجانبية نذكر حدوث ألم مكان الحقن، غثيان عابر، سمية قلبية (على سبيل المثال: لانظميات، قصور قلب احتقاني)، ضعف عصبي عضلي، دوخة، اندفاعات جلدية. يبين الشكل 5-36 ملخصاً لمعالجة الزحار الأميبي.

III. المعالجة الكيميائية للملاريا

الملاريا مرض خمجي حاد تسببه أربع ذراري من المتصورات Plasmodium. ينتقل هذا الطفيلي إلى الإنسان عبر عضة أنثى بعوض الـ Anopheles والتي تنشط في مناطق المستنقعات الرطبة. إن أكثر الذراري خطورة هي المتصورات المنجلية Plasmodium falciparum والتي تسبب مرضاً صاعقاً ذا سير سريع وحاد ويمتاز بحرارة مرتفعة ومستمرة وهبوط ضغط انتصابي وارتفاع عدد الكريات الحمر الشديد والشاذ والذي يترافق مع تورم واحمرار في الأطراف)، ويمكن أن يقود هذا الخمج إلى انسداد الشعيرات الدموية وبالتالي الموت إذا لم تتوفر المعالجة بدون تأخير. أما المتصورات

العواء	الأعراض السريرية
الايودوكينول أو البارومومايسين	الحامضين للكبيسات غير العرضيين
الديترونيذازول مع الايودوكينول أو البارومومايسين	إسهال لزج الشكل خارج المعوي
الكلوكوين مع الميترونيدازول أو الإيميتين	خراج الكبد بالمتحول الزحاروي

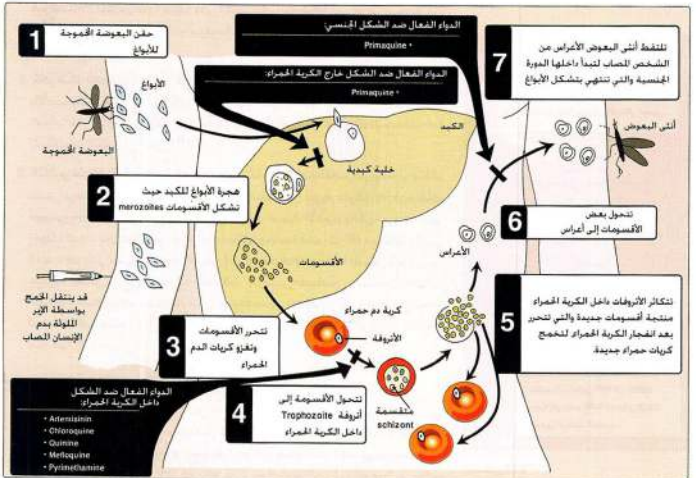
الشكل 5.36

بعض الخيارات العلاجية المستخدمة للضعاء على الخمج بالمتحول الزحاروي.

النشيطة *Plasmodium Vivax* فتسبب مرضاً معتدلاً، بينما تعتبر المتصورات الملارية *Plasmodium Malariae* شائعة في كثير من المناطق المدارية، على عكس المتصورات البيضية *Plasmodium Ovale* التي نادراً ما تشاهد. لقد قادت المقاومة المكتسبة للبعوض ضد المبيدات الحشرية إلى جانب مقاومة الطفيلي للأدوية إلى تحديات علاجية وخاصة في علاج المتصورات المنجلية.

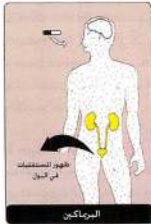
A. دورة حياة طفيلي الملاريا

عندما تقوم البعوضة الحاملة للخمج بلدغ الجلد فإنها تحقن أبواغ المتصورات في المجرى الدموي (الشكل 36-5)، وتهاجر هذه الأبواغ عبر الدم إلى الكبد حيث تشكل هناك بنى شبيهة بالكيسات تحوي آلاف الأقسومات. (ملاحظة: يعتمد التشخيص على التحديد المخبري لهوية الطفيلي في كريات الدم الحمراء بواسطة لطاخات دموية محيطية.) وعند تحرر هذه الأقسومات تنزو كل واحدة منها كرية دموية حمراء وتصبح أتروففة Trophozoite وتعتمد على الخضاب كغذاء. تتكاثر الأتروففات داخل الكريات وتعطي الأقسومات من جديد. وفي النهاية تتمزق الكريات المخموجة محررة الهيم والأقسومات التي تتابع وتهاجم كريات حمراء أخرى. (ملاحظة:



الشكل 6.36

دورة حياة طفيلي الملاريا. المتصورات المنجلية. مع مواضع تأثير الأدوية المضادة للملاريا.



الشكل 7.36

طريقة إعطاء وإطراح البريماكوين.

هناك طريق آخر، فقد تصعب الأقسومات المتحررة أعراساً Gametocytes تتلقت من قبل البعوض عندما يلدغ الإنسان الممضج. وعند هذه النقطة تبدأ دورة حياة جديدة بتحول الأعراس إلى بواغ في جسم البعوضة. [تتعلق فعالية المعالجة الدوائية بأنواع المتصورة الخامجة ومرحلة دورة حياتها، والجدول 6-36 يلخص دورة حياة الطفيلي وأماكن التداخلات العلاجية.]

B. مبيد المتقسمات النسيجية: بريماكوين

البريماكوين هو 8-أمينوكوينولين والذي يبيد الأشكال البدئية خارج الكريات الحمر للمتصورات المنجلية والنشيطة، والأشكال الثانوية خارج الكريات الحمر للبرداء الناكسة (المتصورات النشيطة والبيضوية). [ملاحظة: البريماكين هو الدواء الوحيد الذي يؤدي إلى شفاء جذري للملاريا النشيطة والبيضوية والتي قد تبقى في الكبد بعد شفاء الطور الدموي للمرضى]. كما يخرب الدواء الأشكال الجنسية (الأعراس Gametocytes) للأنواع الأربعة من المتصورات في البلازما، ويساهم أيضاً في منع نضج هذه الطفيليات في البعوض، وبذلك يكسر حلقة انتقال هذا الطفيلي. [ملاحظة: البريماكوين ليس فعالاً لمعالجة الطور داخل الكرية الحمراء للملاريا ولهذا السبب فغالباً ما يستخدم بمشاركة مع مبيدات المتقسمات الدموية مثل الكلوروكوين، الكوينين، الميفلوكوين أو البيريبيثامين].

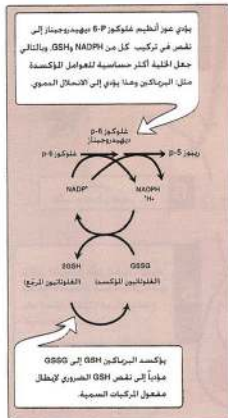
1. آلية الفعل غير مفهومة بشكل كامل، ولكن يعتقد بأن مستقبلات هذا الدواء تعمل كمؤكسدات تمارس دوراً مبيداً على المتقسمات بالإضافة إلى كونها مسؤولة عن التأثيرين السامين لهذا الدواء وهما: الانحلال الدموي وتشكيل خضاب الدم البديل Methemoglobinemia.

2. الحرائك الدوائية: يمتص هذا الدواء بشكل جيد بالطريق الفموي، ولا يتركز بالأنسجة، ويؤكسد بسرعة إلى عدة مركبات على رأسها الشكل منزوع الأمين من الدواء. حتى الآن، لم يعرف المركب المسؤول عن الفعالية المبيدة للمتقسمات. أما المستقبلات فتظهر في البول (الشكل 7.36).

3. التأثيرات الضائرة: قليلة الحدوث باستثناء فقر الدم المحرض بالدواء وذلك عند المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من إنزيم غلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجيناز (الشكل 9.36). تضم التأثيرات السمية الأخرى والتي تصادف عند إعطاء الدواء جرعات كبيرة: انزعاجاً بطنياً وخاصة عند إشراكه مع الكلوروكوين (معاً قد يؤثر على مطاوعة المريض)، و Methemoglobinemia بشكل قليل. يندر حدوث نقص وتندرة المحبيبات باستثناء المرضى المصابين بالذأب أو التهاب المفاصل، حيث يقاوم هذان المرضان حدوث هذين التأثيرين غير المرغوبين. يمنع استعمال البريماكين أثناء الحمل. يمكن لكل سلالات المتصورات أن تشكل مقاومة ضد هذا الدواء.

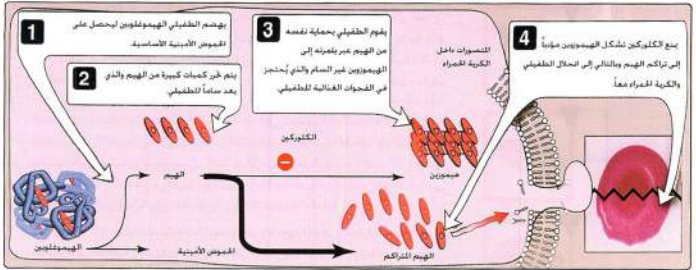
C. مبيدات المتقسمات الدموية: كلوروكوين

الكلوروكوين هو مركب صناعي من 4-أمينوكوينولين والذي عُد حجر الأساس في معالجة البرداء، وهو الدواء المختار لمعالجة المتصورات المنجلية داخل الكريات الحمراء باستثناء بعض الذراري المقاومة. وهو أقل فعالية ضد المتصورات النشيطة، وعالي النوعية باستهدافه الأشكال اللاجنسية للمتصورات. كما أنه فعال في علاج الإنسان بالمتحول الزحاري خارج المعوي. [ملاحظة: إن التأثير المضاد للالتهاب للكلوروكوين يفسر استخدامه أحياناً لمعالجة التهاب المفاصل الريثاني والذأب



الشكل 8.36

خطوات حدوث فقر الدم الانحلالي المحرض بالبريماكوين.



الشكل 9.36

فعل الكلوروكين على تشكيل الهيموزين من قبل أنواع المتصورات.



الشكل 10.36

طريقة إعطاء وإطراح الكلوروكوين.

الحماضي القرصي: [

1. آلية الفعل، مع أن الشرح الدقيق للآلية التي يقتل بها الكلوروكين المتصورات لا تزال غير كاملة، إلا أن الآليات التالية أساسية في التأثير المبيد للدواء (الشكل 36-9). فبعد عبور الكلوروكوين لغشاء الكرية الحمراء والمتصورة، يتجمع هذا الأساس الضعيف (الكلوروكوين) في حويصلات المتصورة الغذائية ذات الوسط الحامضي Acidic Food Vacuole وذلك بواسطة المصيدة الأيونية Ion Trapping بشكل أساسي، حيث يقوم الطفيلي في الحويصلات الغذائية بهضم هيموغلوبين خلايا المضيف للحصول على الحموض الأمينية الأساسية. ولكن عملية الهضم هذه تحرر كميات كبيرة من الهيم المنحل Ferritoporphrin IX وهو سام للطفيلي، والطفيلي يحمي نفسه من هذا السم بلمرة الهيم إلى هيموزين Hemozoin (صباغ) والذي يُحتجز داخل الحويصلات الغذائية، ثم يرتبط الكلوروكين بشكل نوعي بالهيم مانعاً بذلك بلمرته مع الهيموزين، فينتج عن ذلك تراكم الهيم وارتفاع pH فيؤديان إلى تخريب مؤكسد للأغشية الخلوية وبالتالي إلى انحلال المتصورة وكرية الدم الحمراء. وأخيراً، تعتبر القدرة على الارتباط بالهيم ومنع بلمرته الخطوة الحاسمة في القضاء على المتصورات وقد تمثل آلية الفعل المشتركة التي تمارسها المركبات الدوائية المختلفة كالكلوروكوين، الكينيدين والمفلوكوين.

2. الجرثك الدوائية: يمتص الكلوروكين بسرعة وبشكل كامل عبر الطريق الفموي. يكتفي لشفاء المرض أن يعالج لمدة 4 أيام. يتركز الدواء في الكريات الحمر والكبد والطحال والكلى والرئة والأنسجة الحواوية على الميلانين. بالإضافة لكريات الدم البيضاء، وبهذا يملك الدواء حجم توزع كبيراً جداً. كما ويبقى الكلوروكوين في الكريات الحمراء (انظر آلية الفعل). يستطيع هذا الدواء اختراق المشيمة وعبور الحاجز الدماغى الدموى. وتقوم الإنزيمات المؤكسدة الكبدية مختلطة الوظيفة بنزع أنكيل الكلوروكوين، ولكن بعض المنتجات الاستقلابية تحتفظ بفعاليتها المضادة للملاريا. يطرح الدواء ومستقلباته غالباً في البول بشكل رئيسي (الشكل 36.11)، ويزداد معدل الإطراح عند تحميض البول.

الاضطرابات الهضمية



الاضطرابات الجلدية



الضعاع



تسور البنية



الشكل 11.36

بعض التأثيرات الجانبية الشائعة التي يسببها الكلوروكوين

3. **التأثيرات الضائرة:** هي قليلة جداً عند استعمال جرعات منخفضة من الدواء. ولكن يمكن أن يحدث العديد من التأثيرات السمية عند إعطاء جرعات عالية منه مثل: الانزعاج الهضمي والحكة والصداع واضطرابات الرؤية (الشكل 12.36). [ملاحظة: يجب إجراء فحص عيني روتيني.] كما قد يلاحظ زوال لون سرير الظفر والأغشية المخاطية عند الاستخدام المزمن. يجب إعطاء الدواء بحذر عند المصابين باضطراب وظائف الكبد أو المشاكل الهضمية الشديدة أو الأمراض العصبية أو الدموية. يمكن أن يسبب الكلوروكوين تغيرات تخطيطية في القلب لأنه يملك تأثيراً مشابهاً للكينيدين. كما يمكن أن يقاوم التهاب الجلد الناجم عن المعالجة بأملح الذهب أو الفينيل بوتازون. [ملاحظة: يجب تجنب إعطائه لمرضى السداد أو البورفيريا بسبب إمكانية إحداثه لهجمة حادة.]

4. **المقاومة:** لقد أصبحت مقاومة المتصورات للأدوية المتوفرة حالياً مشكلة طبية خطيرة في أفريقيا وآسيا ومعظم المناطق في أمريكا الوسطى والجنوبية. ويظهر هذا جلياً بالتغيرات المورثية المتعددة التي حدثت عند بعض ذراري المتصورات المنجلية والتي أدت إلى إحداث مقاومة شديدة للأدوية. [ملاحظة: عند وجود متصورات مقاومة للكلوروكوين يجب أن يتألف العلاج من مشاركة ضوية بين الكوينين والبيريميثامين بالإضافة لسلفادوكسين مثل سلفادوكسين [Sulfadoxin].]

D. مبيد المتقسمات الدموية: الميفلوكوين Mefloquine

يبيد الميفلوكوين بكونه دواء وفعالاً بمروره في تثبيط والشفاء من سلالات المتصورات المنجلية المقاومة للعديد من الأدوية. ومع أن آلية تأثيره لا تزال موضع بحث، إلا أنه يخرب غشاء المتصورة، تماماً كما يفعل الكوينين. وقد تم تحديد سلالات مقاومة له، يمتص الدواء بشكل جيد عبر الطريق الفموي ويتركز في الكبد والرئة. وله عمر نصفي طويل (17 يوماً) بسبب تركزه في أنسجة مخلفة ودورانه المستمر عبر الجملتين المعوية والكبدية والمعوية المعوية. يخضع الدواء للاستقلاب بشكل كبير ويترشح في البراز بشكل رئيسي. تتراوح تأثيراته الضائرة عند تناول جرعات عالية بين الغثيان والإقياء والدوام إلى عدم التوجه والهالوس والاكنتاب. قد تحدث شذوذات في مخطط كهربية القلب وتوقف قلب عند إعطائه مع الكوينين أو الكينيدين في آن واحد.

E. مبيد المتقسمات الدموية: الكوينين والكوينيدين Quinine and Quinidine

يتداخل الكوينين ومركبه المتجاذب Stereoisomer، الكوينيدين، في بلورة جزئي الهيم مؤدياً إلى موت طفيلي المتصورة داخل الكرية الحمراء. يحتفظ بهذين الدوائين في حالات حدوث أحماج شديدة وكذلك للقضاء على ذراري المتصورات المقاومة للأدوية الأخرى مثل الكلوروكوين. يعطى الكينين قموياً ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويستطيع اختراق المشيمة والوصول إلى الجنين، وتقص قلونة البول لإطراحه. إن التأثير الضائر الرئيسي للكوينين هو التسمم بالكينين Cinchonism وهو متلازمة تسبب الغثيان والقيء والطنين الدوار. تكون هذه التأثيرات عكوسة، ولا تعد سبباً لإيقاف الدواء، ولكن يجب إيقاف تناول الكينين إذا كانت نتيجة اختبار كومبس إيجابية لأنه عندها يكون قد حدث فقر دم انحلائي، ومن بين التداخلات الدوائية مع الكينين نذكر: زيادة فعالية الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي وارتفاع مستويات الديجوكسين عند إعطائه بشكل متزامن مع الكينين. يتراجع امتصاص الكوينين عند وصفه مع مضادات الحموضة المحتوية على الألومنيوم. والكوينين دواء سام للجنين.

كل ذراري المتصورات ما عدا المتصورات المنجلية الفاوية للكوكروكين
Chloroquine
المتصورات المنجلية الفاوية للكوكروكين
Quinine plus Pyrimethamine- sulfadoxine or Doxycycline or Clindamycin
Alternate: Mefloquine
الوقاية فقط من نكس المصع بالتصورات البيضية والنشيطية
Primaquine
الوقاية من داء الملاريا
المناطق الجغرافية المسببة للكوكروكين
Chloroquine
المناطق الجغرافية المسببة للكوكروكين
Mefloquine
منع المصع
Chloroquine or Mefloquine

الشكل 12.36

بعض الخيارات العلاجية الشائعة المستعملة
في معالجة داء الملاريا والوقاية منه.



الشكل 13.36

ملخص عن داء المثقبيات.

F. مبيد المتقسّات الدموية: أرتيمييزينين Artemisinin

يشق هذا الدواء من نبات Qinghaosu والذي يستعمل في الطب الصيني لعلاج الحمى والملاريا منذ أكثر من ألفي عام. ويتوفر هو أو أحد مشتقاته لعلاج الحالات الشديدة أو المعقدة على الأدوية المتعددة والتي تسببها المتصورات المنجلية. تمارس تأثيرها المضاد للملاريا عبر إنتاج الجذور الحرة ضمن الجوفيات الاغذائية للمتصورة بعد تحطيم حديد الهيم في الجسور الإندوبيروكسيدية وذلك ضمن الكرية الحمراء المخموجة. يعتقد أيضاً بأنها ترتبط بشكل تشاركي Covalently انتقائي ببعض بروتينات المتصورة مؤدية إلى تحريمها. تتوافر منه مستحضرات تعطى عن طريق الفم، المستقيم أو الحقن الوريدي، ولكن قصر عمره النصفى يعوق استخدامه في المعالجة الوقائية. يستقلب في الكبد وي طرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء. تتضمن التأثيرات الجانبية: الغثيان والقيء والإسهال ومع هذا فالدواء آمن بشكل واضح، يمكن أن تحدث سمية عصبية أو تطاول بالفترة QT عند أخذ جرعات عالية جداً من الدواء.

G. مبيد المتقسّات والبوغات الدموية: بيريميثامين Pyrimethamine

يستخدم مضاد الفولات، البيريميثامين، كمضاد للمتقسّات الدموية على نحو متواتر وذلك لإحداث شفاء كامل. كما أن له تأثيراً مضاداً للبوغات في معي البعوض عندما يتلته مع دم الإنسان النوي. هذا الدواء يثبط الإنزيم المرجع لثنائي هيدرو الفولات في المتصورة وذلك بتركيز دوائية أخفض من تلك المثبطة للإنزيم نفسه الموجود في الثدييات، وإن هذا التثبط يحرم المتصورة من رباعي هيدرو الفولات، وهو العامل التميم اللازم للتركيب الحيوي للبروتينات والبيريميدينات والحدوث تحولات بنوية لحموض أمينية معينة. بعد هذا الدواء فعلاً لوحده ضد المتصورات المنجلية، ويستخدم أيضاً بالاشتراك مع السلفوناميد ضد المتصورات البردائية والقوسيات القديمة. عند حدوث فقر دم عرطل مع البيريميثامين فيجب معاكسته بـ Leucovorin. يبين الشكل 12-36 بعض الأساليب العلاجية المستخدمة في الملاريا.

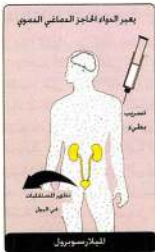
IV. المعالجة الكيميائية لداء المثقبيات Trypanosomiasis

يشير تعبير داء المثقبيات إلى اثنين من الأمراض المزمنة والمميتة الناجمة عن عدة أنواع من طفيليات المثقبيات Trypanosoma، وهما: مرض النوم الإفريقي ومرض النوم الأمريكي (الشكل 13-36). إن العزويات المسببة لداء النوم الإفريقي هي المثقبيات البروسية الكامبية T. brucei والمثقبيات البروسية الوردية T. b. rhodensiensis، حيث تعيش وتتمو بديانة في الدم ثم تهاجم الجملة العصبية المركزية مسببة التهاباً في الدماغ والنخاع الشوكي مما يؤدي إلى النومة Lethargy وهي العرض الوصفي للمرض. وفي النهاية يحدث النوم المستمر. أما داء شاغاس (داء النوم الأمريكي) والذي يحدث في أمريكا الجنوبية، فيكون نتيجة الإصابة بالمثقبيات الكرونية T. cruzi.

A. الميلارسوبرول Melarsoprol

وهو زرنخ ثلاثي النكاف. مشتق من أوكسيد الهيراسليل Mersalyl Oxide، وينحصر استعماله في معالجة أحماع المثقبيات - وخاصة في المرحلة المتأخرة مع إصابة الجملة العصبية المركزية - وهو قاتل لهذه الطفيليات.

1. آلية الفعل، يتفاعل الدواء مع زمرة السلفهيدريل للمواد المختلفة بما فيها



الشكل 14.36
طريقة إعطاء وإطراح الميلارسوبرول.



الشكل 16.36
طريقة إعطاء وإطراح البنتاميدين.

الإنزيمات في كل من العضو الممرض والمضيف. قد تكون إنزيمات الطفيلي حساسة أكثر من إنزيمات الثديي (المضيف). وهناك دليل على أن خلايا الثدييات يمكن أن تكون أقل نفوذية للدواء وبالتالي تستطيع أن تتجنب تأثيراته السمية. وقد تتجم مقاومة المتقيبات للدواء عن نقص نفوذته لها.

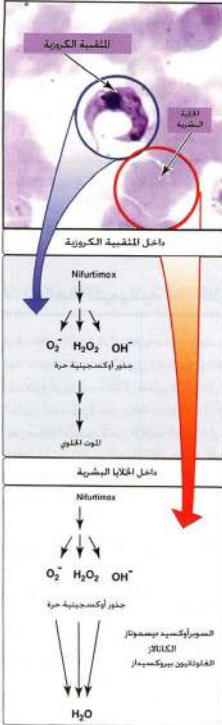
2. **الحرائك الدوائية**، يعطى الدواء عادة بشكل وريدي وبطيء بواسطة إبرة رقيقة. وذلك رغم امتصاصه من السبيل المعدي المعوي. يجب الانتباه إلى عدم تسريبه للأنسجة المحيطة لأنه مهيج ومخرش جدا. تظهر التراكيز المناسبة القائلة للمتقيبات في السائل الدماغي الشوكي، وذلك بخلاف البنتاميدين الذي لا يدخل إلى السائل الدماغي الشوكي. ولهذا فإن الميلارسوبرول هو الدواء المختار لعلاج المتقيبات البروسية الروسية التي تغزو الجملة العصبية المركزية بسرعة، إضافة إلى التهاب الدماغ والسحايا الناتج عن المتقيبات البروسية الغامبية. يؤكد المضيف الدواء بسهولة إلى مركب زرنخي خماسي التكافؤ غير سام نسبياً. إن العمر التنضفي للدواء قصير جداً ويطرَح في البول بسرعة (الشكل 14-36).

3. **التأثيرات الضائرة**، إن السمية العصبية المركزية هي التأثير الجانبية الأكثر خطراً للميلارسوبرول. ويمكن أن يظهر الاعتلال الدماغي بعد جرعة الدواء الأولى مباشرة، وهو يزول عادة، ولكنه قد يكون قاتلاً أحياناً. قد تحدث تفاعلات فرط التحسس أيضاً، ويمكن تحدث الحمى بعد حقن الدواء. من الممكن تخفيف الاضطرابات الهضمية كالقيء الشديد والألم البطني بامتناع المريض عن الطعام والشرب خلال إدخال الدواء وبعد ساعات عديدة من إعطائه. يمنع إعطاء الدواء عند المرضى المصابين بالانفلونزا، لوحظ حدوث قشر دم انحلافي عند المرضى المصابين بعوز غلوكور G6PD.

B. ايزيثيونات البنتاميدين Pentamidine isthionate

إن البنتاميدين هو دواء فعال ضد ضروب أخماج الأوالي، بما فيها المتقيبات، كالمتقيبات البروسية الكامبية حيث يستخدم لمعالجة المرحلة الدموية والوقاية منها. لهذا النوع من المتقيبات. ومع ذلك، فيعض المتقيبات مثل الكروزية، مقاومة له. البنتاميدين أيضاً فعال في علاج الفطار البرعمي الجهازى والأخماج الناتجة عن المتكس الرثوي الجيروفيسي (كان يعرف سابقاً بالمتكس الكاريني، وإن التسمية العالية تشير إلى الحيوانات التي يصيبها هنا الطفيلي). [ملاحظة: مع أن المتكس الكاريني هو فطر بالأساس، لكنه غير حساس للعلاج بمضادات الفطور. ويفضل في معالجة هذا الخمج مشاركة التريميتوبريم مع السلفاميتوكسازول. والبنتاميدين هو الدواء المختار لعلاج ذات الرئة بالمتكس الكاريني عند فشل الاستجابة للعلاج بالتريميتوبريم والسلفاميتوكسازول، وهو لا يزال يستعمل أيضاً لعلاج ذات الرئة تلك عند المرضى الذين يتحسسون من السلفانوميدات، ولقد حصل هذا الدواء على مكانة مرموقة لعلاج ذات الرئة بالمتكس الكاريني بسبب ازدياد نسبة حدوثها عند الأشخاص المنطيين مناعياً مثل المرضى المصابين بالإيدز.] ويعد البنتاميدين دواءً بديلاً للستيبيوغلوكونات في معالجة أخماج اللايشمانيا.

1. **آلية الفعل**، تركز المتقيبات البروسية هذا الدواء بواسطة جملة التقاط، معتمدة على الطاقة وشديدة الألفة للدواء. [ملاحظة: تترافق المقاومة مع عدم قدرة



الشكل 16.36

توليد الجذور الأوكسجينية الحرة بواسطة الـ nifurtimox.

المنقبية على تركيز الدواء. ومع أن آلية الفعل غير معروفة، فهناك إثبات يدل على ارتباط الدواء بـ DNA الطفيلي وتداخله في عمله تركيب RNA والفسفوليبيد والبروتينات.

2 **الحرائك الدوائية:** تعلى المحاليل الطازجة عضلياً أو عن طريق الإزذاذ (الشكل 15-36). ملاحظة:، نتجنب الطريق الوريدي بسبب حدوث تأثيرات جانبية شديدة كالهبوط الحاد في ضغط الدم وتسرع القلب. يتركز الدواء ويخزن في الكبد والكلى لفترة طويلة من الزمن. ولا يكون فعالاً في مرحلة التهاب السحايا والدماغ من داء المنقببات بسبب عدم قدرته على الدخول للسائل الدماغي الشوكي. كما أنه لا يستقلب، ويطرح ببطء شديد عبر البول. نصف عمره الحيوي حوالي 5 أيام.

3 **الحرائك الضائرة:** قد يحدث تدهور خطير في الوظيفة الكلوية، ولكنه يزول عند إيقاف الدواء. وتتضمن التفاعلات الضائرة الأخرى هبوط الضغط والدوامة (الدوخة) والطفح والسمية لخلايا بيتا في المعنكة.

C. نايفيرتيموكس Nifurtimox

يستخدم فقط في علاج الأحماع الناجمة عن المنقببات الكروماتية (داء شاغاس)، وقد أظهرت معالجة الطور المزمن لهذه الأحماع نتائجاً مبهمة. [ملاحظة: إن نايفيرتيموكس هو دواء مثبط وليس شاف.] وبسبب كونه مركباً أرومياً عطرياً فإنه يخضع لعملية إرجاع ويولد في النهاية جذوراً أوكسجينية داخل خلوية مثل جذور فوق الأوكسيد وبيروكسيد الهيدروجين (الشكل 16-36). هذه الجذور الفعالة سامة لطفيلي المنقببات الكروماتية بسبب افتقاره لإنزيم الكاتالاز Catalase. [ملاحظة: إن خلايا الثدييات محمية جزئياً من هذه الجذور بسبب وجود إنزيمات مثل الكاتالاز وغلوتاثيون بيروكسيداز وفوق أوكسيد ديسموتاز.] يعطى الدواء فمويًا، ويتمص بسرعة ويستقلب إلى منتجات غير معروفة يتم إخراجها في البول. يشيع حدوث التأثيرات الضائرة بين المسنين وخاصة عند إعطاء الدواء لفترات طويلة. تشمل التأثيرات السمية الرئيسية تفاعلات فرط التحسس المباشرة كالتآق، وتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة كالتهاب الجلد والبرقان، قد تكون الاضطرابات الهضمية شديدة بحيث تسبب نقصاً في الوزن، ويشيع نسبيًا اعتلال الأعصاب المحيطية، وقد تحدث اضطرابات في الجملة العصبية المركزية CNS. وبالإضافة لما سبق، فقد يتم تثبيط التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا.

D. سورامين Suramin

يستخدم السورامين بشكل أساسي في المعالجة الباكراة وفي الوقاية خصوصاً من داء المنقببات الإفريقي. الدواء فعال جداً ويتطلب عدة إنزيمات من بينها تلك التي تتدخل في استقلاب الطاقة (مثل الفلغميسول فوسفات ديهيدروجيناز)، ويبدو أن هذه الآلية هي الأكثر ارتباطاً بالفعالية المبهمة للمنقببات. يجب حقن الدواء وريدياً، يرتبط السورامين ببروتينات المصورة ويبقى في المصورة زمناً طويلاً. ويتراكم في الكبد وخلايا الأنابيب القريب في الكلية. وبسبب شدة التأثيرات الجانبية، فتتوجب العناية الفائقة بالمريض وخاصة إذا كان واهناً. تشمل التأثيرات الضائرة، ورغم عدم شيوعها، الغثبان والقيء (للذين يزيدان المريض ضعفاً) والصدمة ونجائب الوعي والشرى الحاد والمشاكل العصبية بما فيها المذل (شواش الحس) paresthesia

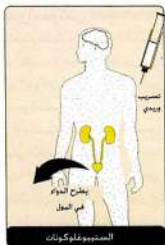
والضوف من الضياء ووذمة الأجمان وضرط الحس في اليدين والتقدمين. البيلة البروتينية شائعة نوعاً ما، أما إذا حدثت بيلة الأسطوانات (وجود أسطوانات في البول) والبيلة الدموية، فيجب إيقاف المعالجة.

E. بنزنيديازول Benznidazole

هو مشتق نيتروإيميدازول يشبه تركيب البروتين والحمض الريبي النووي في خلايا المثقيبات الكروزية. وهو خيار بديل لمعالجة الطورين الحاد والمتوسط من داء شاغاس، ولكن المعالجة بالبنزنيديازول لا تتفوق من حيث الفعالية أو السمية على النافييريموكس. إلا أن البنزنيديازول مستطاب للوقاية من الأحماج الناجمة عن المثقيبات الكروزية عند المريض المتلقي الذي تنقل إليه خلايا جذعية مولدة للدم إذ أن المعالجة عند المعطي لهذه الخلايا ليست فعالة دائماً.

V. المعالجة الكيميائية لداء اللايشماني

توجد ثلاث أنماط لداء اللايشماني: الجلدية، المخاطية الجلدية، والحشوية. [ملاحظة: عند حدوث النمط الحشوي (الطحال والكبد) فإن الطفيلي يتواجد في المجرى الدموي ويستطيع أن يسبب مشاكل خطيرة.] تنتقل اللايشماني من الحيوانات إلى البشر (وبين البشر أنفسهم) عبر عضة ذبابة الرمل Sandfly. يثبت التشخيص برؤية الطفيلي في الخزعات المأخوذة من الآفات الجلدية أو الحشوية. تعد معالجة أحماج اللايشماني والمثقيبات من الأمور الصعبة لأن فائدة الأدوية المستخدمة تنحصر بتأثيراتها السمية ومعدلات فشل المعالجة بها. وأحد الأدوية المستخدمة في المعالجة التقليدية هي مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ مثل: ستيبوغلوكونات الصوديوم. كما ويعطى الأمفوتريسين B والبنيتاميدين كعلاج بديل. وقد وجد أيضاً أن دواء الألوبيرينول قد يكون فعالاً في المعالجة حيث يستقلب إلى مركب سام بواسطة الشكل اللاسوطي للطفيلي.



الشكل 17.36

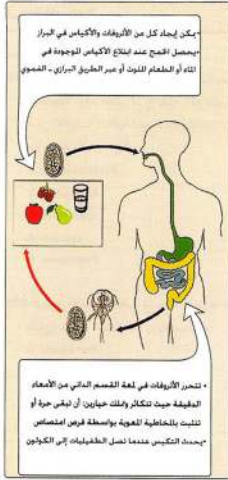
طريقة إعطاء وإطراح الستيبيوغلوكونات.

A. دورة حياة المتعضية المسببة للايشماني:

تنتقل ذبابة الرمل المخموجة الشكل البدئي السوطي للطفيلي للايشماني، حيث يتغله البالعات بسرعة ويتحول فيها مباشرة إلى الشكل اللاسوطي الذي يتكاثر ويقتل الخلية، ثم تتلع من قبل بالعات أخرى، وهكذا تستمر دورة حياة الطفيلي.

B. ستيبوغلوكونات الصوديوم Sodium Stibogluconate

هذا الدواء غير فعال في الزجاج، لذلك يعتقد أن إرجاعه إلى مركب أنتيمواني ثلاثي التكافؤ أمر ضروري حتى يصبح فعالاً. لم تتضح حتى الآن آلية فعله بدقة، ولكن وجدت أدلة على أنه يشبه تحلل السكر في الطفيلي عند تفاعل الفوسفوركتوكيناز. يجب إعطاؤه حقناً بسبب عدم القدرة على امتصاصه فمياً. يتوزع هذا الدواء في العيز خارج الوعائي. استقلابه ضئيل ويترشح في البول (الشكل 17-36). تشمل التأثيرات الجانبية: الألم مكان الحقن والاضطرابات الهضمية واللائنظيميات القلبية. يجب مراقبة الوظائف الكلوية والكبدية بشكل دوري.



الشكل 18.36

دورة حياة الجيارديا لامبليبا.

VI. المعالجة الكيميائية لداء المقوسات

هذا الداء هو من أشيع الأحماج التي تصيب الإنسان، وينجم عن المقوسات القديية *Toxoplasma Gondii* التي تنتقل إلى الإنسان عن طريق تناول اللحم المخوم نيئاً أو مطبوخاً بشكل غير كاف، ويمكن أن ينتقل الطفيلي من الحامل إلى جنينها. القملط هي الحيوانات الوحيدة التي تطلق الكيسات البيضية *Oocysts* والتي يمكنها إحماج الحيوانات الأخرى إضافة إلى الإنسان. المعالجة المختارة هي البيريمتامين، المضاد لحمض الفوليك. كما أن المشاركة بين السلفاديازين والبيريمتامين فعالة أيضاً. يعطى *Leucovorin* غالباً للوقاية من عوز حمض الفوليك. بينما تكون المضادات الأخرى للتركيب الحيوي لحمض الفوليك مثل التريمتوبريم والسلفاميثوكسازول عديمة الفعالية في علاج داء المقوسات. [ملاحظة: يجب إتفاف تناول البيريمتامين عند أول ظهور للطفح، لأن فرط الحساسية لهذا الدواء قد تكون شديدة.]

VII. المعالجة الكيميائية لداء الجيارديا

الجيارديا هي الطفيلي الأكثر تشخيصاً في الولايات المتحدة، وتمر دورة حياة هذا الطفيلي بمرحلتين فقط، هما: الأتروفة ثنائية النواة ذات أربعة أهداب، والكيسة رباعية النواة والمقاومة للدواء (الشكل 18-36). يدخل الطفيلي عادة عن طريق مياه الشرب الملوثة. تتواجد الأتروفات في المعى الدقيق وتقسّم بواسطة الانشطار الثنائي، تخرج الكيسات المتشكلة أحياناً مع البراز. وعلى الرغم من أن بعض الإصابات لأعرضية، فإنه قد يحدث إسهال شديد والذي قد يكون خطيراً جداً في المرضى المثعبين مناعياً. العلاج المختار هو الميترونيدازول لمدة خمسة أيام. أحد الأدوية البديلة هو التينيدازول وهو فعال مثل الميترونيدازول ضد الجيارديا ولكن شوط العلاج أقصر (يعطى بمقدار غرامين دفعة واحدة). نتروزوكسانيد هو مشتق من نتروثيازول ويشبه بنهوي الأسبرين، وقد تمت الموافقة على استعماله لمعالجة داء الجيارديا. نتروزوكسانيد فعال بشكل معاش للميترونيدازول، ولكن شوطه العلاجي أقصر بيومين منه.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب الصحيح: E تتوافق الأعراض مع حدوث فقر دم الحثالي كون المريض رجلاً ومن حوض المتوسط هما عاملان مرتبطان بعور G6PD. البريماكوين هو الأكثر احتمالاً لأن يصيب فقر دم الحثالي عند هؤلاء الأشخاص.

1.36 رجل عمره 36 سنة ذو أصول لبنانية يعالج من مالاريا المتصورات النشيطة، وقد تطور لديه تعب، ألم ظهري، وبول ذو لون قاتم. أي من الأدوية التالية المضادة للمتصورات هو المسؤول عن إحداث مثل هذه الأعراض؟

- A. Pyrimethamine
- B. Artemisinin
- C. Chloroquine
- D. Quinine
- E. Primaquine

الجواب الصحيح: B. تعود الأعراض السابقة إلى متلازمة cinchonism والتي تحدث بشكل وصفي عند إعطاء quinins أو quinidine.

2.36 أي من الأدوية التالية تسبب سميتها التأثيرات الجانبية التالية: طنين، دوام، اضطراب رؤية وصداع؟

- A. Primaquine
- B. Quinine
- C. Pyrimethamine
- D. Chloroquine
- E. Sulfadoxine

الجواب الصحيح: A إن الأرميزينين هو الدواء المنصوح به كمضاد لفقر الدم النحلي للمهتدة للحبة والمتعددة المقاومة. حيث أن هذا الطفيلي مقاوم للكليروكوين والكينين كما أنه لا يتأثر بالبريماكين أو الستيفوغلوكونات.

3.36 أي من الأدوية التالية ينصح به لعلاج البرداء المتجلية الشديدة والمقاومة للأدوية المتعددة؟

- A. Artemisinin
- B. Chloroquine
- C. Quinine
- D. Sodium Stibogluconate
- E. Primaquine

الجواب الصحيح: A لدى المريض إنسان بالجابريا وبغض الميزونيدازول الدواء المختار لعلاج يده أنه أصيب بالحمى عند شربه للماء الملوث بالطفيلي لا تعد الأدوية الأخرى فعالة في علاج هذا الحمى.

4.36 شاب عمره 22 سنة، وكثير السفر، يشتكي من إسهال وتعب، أظهر فحص العينات البرازية متعضيات ثنائية النوى ذات أربع سياتل. أي من الأدوية التالية يعتبر فعالاً في علاج هذا النوع من الأحماج؟

- A. Metronidazole
- B. Quinidine
- C. Pentamidine
- D. Sulfadoxine
- E. Stibogluconate

1. نظرة عامة

هناك 3 مجموعات رئيسية من الديدان الخامجة للإنسان وهي الممسودات والمقنونات والشريطيات. تستهدف مضادات الديدان (مثل حال جميع الأنظمة العلاجية المستخدمة لمقاومة الأحماج) أهدافاً استقلابية موجودة في الطفيلي وتكون هذه الأهداف إما غائبة أو موجودة بشكل مختلف عند الإنسان الثوي. يبين الشكل 2-37 نسب حدوث أحماج الديدان.

II. الأدوية المضادة للممسودات Nematodes

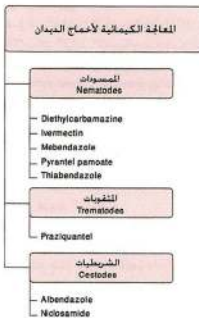
الممسودات هي ديدان حبلية متطاولة تملك جهازاً هضمياً كاملاً بما فيه الفم والشرج وتسبب أحماجاً معوية إضافة إلى الأحماج الدموية والنسجية.

A. ميبيندازول Mebendazole

هو مركب بنزيميدازولي صناعي، فعال ضد طيف واسع من الممسودات، وهو الدواء المختار في معالجة أحماج الديدان السوطية (المسلكة شعرية الرأس) والديدان الدبوسية (السرمة الدودية) والديدان الشخصية (الفتاكة الأمريكية والمقنونات العفجية) والديدان المستديرة (الصفراخراطيني) أو الأسكاريس. يؤثر الميبندازول عن طريق تحاده وتداخله في تركيب التيببات المجهرية للطفيلي وكذلك بإنقاصه لالتقاط وقصص الغلوكوز. تطرح الطفيليات المتأثرة بالدواء مع البراز. الميبيندازول تقريباً غير متحلل في المحاليل المائية، ويمتص قليل من الجرعة الفموية للدواء (المضوغة) من قبل الجسم ما لم يؤخذ الدواء مع وجبة غنية بالدهن. ولذلك يخلو الدواء تقريباً من التأثيرات السمية على الرغم من شكوى المريض أحياناً من ألم بطني وإسهال. وهو مضاد استقلاب عند الحوامل بسبب إحدائه تأثيرات سمية ومشوهة للجنين عند حيوانات التجربة (الشكل 3-37).

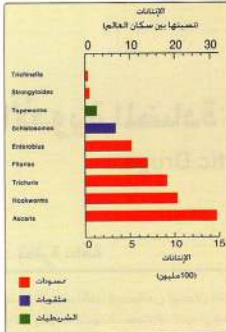
B. بيرانتيل باموات Pyrantel pamoate

هذا الدواء فعال مع الميبيندازول في معالجة الأحماج الناجمة عن الديدان المستديرة والدبوسية والشخصية (الشكل 4-37). يمتص الدواء بكميات قليلة عند إعطائه فمويًا وله تأثيرات على السبيل المعوي. ويعمل الدواء كحاصر لزوال الاستقطاب في الوصل العصبي العضلي مؤدياً إلى تفعيل دائم للمستقبلات النيكوتينية عند الطفيلي، وتكون النتيجة طرح الدودة المشلولة عبر السبيل المعوي للمضيف. وتشمل التأثيرات الضائرة الخفيفة الغثيان والقيء والإسهال.



الشكل 1.37

ملخص لمضادات الديدان.



الشكل 2.37

نسب حدوث أحماج الديدان عبر العالم.

Abendazole
Ivermectin
Mebendazole



مضاد استقطاب
خلال الحمل

الشكل 3.37

يمنع إعطاء الألبيندازول والأيفرمكتين والميبندازول خلال الحمل.

C. ثيابندازول Thiabendazole

الثيابندازول مركب بنزيميدازولي صناعي آخر، فعال ضد داء الأسطوانيات Strongyloidiasis الناجم عن دودة الأسطوانية البرازية (الديدان الخيطية Threadworm) وضد المرحلة اليرقية الهاجرة الجلدية (الطفح الزاحف) والمرحلة الباكورة من داء الشعيريات (الشعرية الحلزونية؛ الشكل 4-37). وكماهي البنزيميدازولات الأخرى يؤثر أيضا على التكدس النيببي المجهرى، يمتص بسهولة بعد إدخاله فمويا بسبب عدم انحلاله تقريبا بالماء، يضاف للدواء جذر هيدروكسيل في الكبد ويطرح في البول. التأثيرات الضائرة الأكثر مصادفة هي: دوام وقمه وغثيان وقشي، ولقد سجلت حالات من الأعراض العصبية المركزية. كما سجل عدد من حالات الوفاة بين الأشخاص الذين أصيبوا بحمامى متعددة الأشكال ومتلازمة ستيفن جونسون نتيجة لتناول هذا الدواء. يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل.

D. أيفرمكتين Ivermectin

هو الدواء المختار في معالجة داء كلابيات الذئب (عمى النهر) الناجم عن ديدان كلابيات الذئب المتتوية ويستخدم أيضا لعلاج المرحلة اليرقية الهاجرة الجلدية والديدان الأسطوانية. يستهدف هذا الدواء مستقبلات قنوات الكلور و يحدث فرط استقطاب gated Cl⁻ channel receptors وبالتالي يزداد دخول الكلور ويحدث فرط استقطاب بسبب شلل الدودة. يعطى الدواء فمويا، ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي وليس له تأثيرات فارماكولوجية عصبية مركزية. وهو مضاد استقطاب عند المصابين بالتهاب السحايا حيث يكون الحاجز الدموي الدماغي أكثر نفوذية وبالتالي تظهر تأثيرات عصبية مركزية وهو مضاد استقطاب أيضا عند الحامل (الشكل 3-37). يمكن أن يسبب قتل الخيشتيات الدقيقة تفاعلا معانثا لتفاعل مازوتي (حمى، صداع، دوام، وسن، هبوط الضغط).

E. داي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine

يستخدم هذا الدواء لعلاج داء الخيشتيات بسبب قدرته على شل اليرقات الدقيقة وبالتالي جعلها عرضة للآليات الدفاعية المناعية لجسم الثدي، وهو دواء فعال عند مشاركته مع الألبيندازول في علاج الفخرية البنكروفثية (داء الفيل) ويمتص بسرعة عند إعطائه فمويا مع وجبات ويطرح بشكل رئيسي في البول. يتطلب قلاء البول أو سوء الوظيفة الكلوية إتصاص الجرعة. تحدث التأثيرات الضائرة بشكل رئيسي نتيجة حساسية المضيف للعضيات المقتولة، تتعلق شدة الأعراض الضائرة بالمحتوى الطفيلي الموجود في المعى وتتضمن حرارة ونعما واندفاعات وآلام عضلية وآلاما مفصالية وصداعا ويحدث لدى معظم المرضى زيادة في الكريات البيض، يمكن أن تغطي مضادات الهستامين أو الستيرويدات تعصبين بعض هذه الأعراض. يلخص الشكل 4-37 الأحماج الرئيسية التي تحدث نتيجة للمسودات والعلاجات المستخدمة للقضاء عليها.

III. الأدوية المستعملة في علاج المثقوبات Trematodes

المثقوبات هي ديدان مبسطة تشبه الورقة تكتسب تسميتها من النسيج الذي تحمجه، فيمكن تصنيفها إلى مثقوبات كبدية أو رئوية أو معوية أو دموية (الشكل 5-37).

A. برازيكوانتيل Praziquantel

تعالج أحماج المثقوبات بشكل عام بدواء البرازيكوانتيل وهو الدواء المختار في معالجة جميع أشكال المنشقات وأحماج المثقوبات بالإضافة إلى أحماج الشريطيات مثل داء الكيسات المذنبة. يعمل هذا الدواء على زيادة نفوذية الغشاء الخلوي للكاسيوم وبالتالي تقلص وشلل الطفيلي، يمتص بسهولة بعد إعطائه فمويا وينتشر إلى داخل



الشكل 4.37

ميرزات أحماج المسودات الشائعة ومعالجتها.

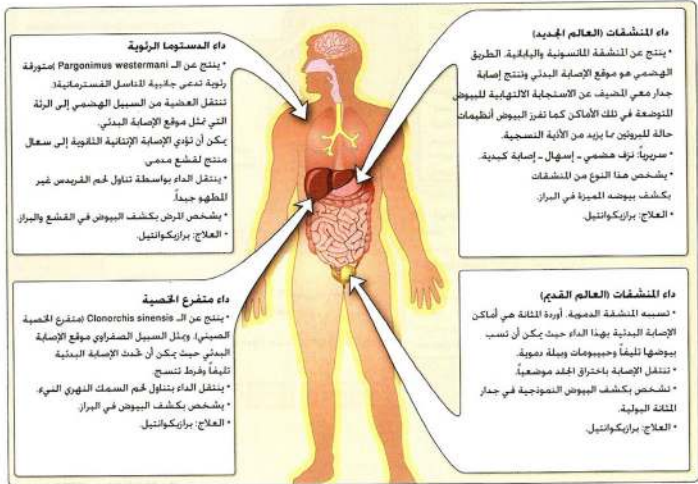
السائل الدماغي الشوكي وتتواجد مستويات عالية منه في الصفراء. يستقلب القسم الأكبر منه عن طريق الأكسدة وبالتالي يصبح عمره النصفى قصيراً. المستقلبات غير فعالة وتطرح في البول والصفراء. تشمل تأثيراته الضائرة الوسن والدُوم والصدث والتمه بالإضافة إلى الاضطرابات الهضمية. ولا ينصح بإعطاء الدواء للعوامل أو المرضعات. لقد سجلت حالات من التداخلات الدوائية التي حدثت فيها زيادة استقلاب الدواء وذلك عند مشاركته مع الديكساميثازون والفينيتوين والكاربامازيبين. يؤدي السيميثدين إلى زيادة مستويات البرازيكونانثيل لأنه يثبط جملة إنزيمات السيوكروم P450. وهو مضاد استقلاب في داء الكيسات المذنبة العيني لأن تخرب الطفيلي يلحق أضراراً هائلة بالعين المضابة.

IV. الأدوية المضادة للشريطيات Cestodes

تتصف الديدان الشريطية (الشريطيات الحقيقية) بجسم مئسط ومجزأ وملصق بأعضاء المضيف (الشكل 6-37). وتقتصر الشريطيات مثل المتقويات إلى اللحم والسبيل الهضمي طيلة دورة حياتها.

A. النيكلوزاميد Niclozamide

السواء المختار في علاج معظم أحماج الديدان الشريطية. يعود تأثيره إلى تثبيط عملية الفسفرة اللاهوائية ل ATP في متقدرات خلايا الدودة مما ينتج طاقة قابلة



للاستعمال على شكل ATP. قد يتبهد أيضاً الاستقلاب الهوائي. هذا الدواء قاتل لرأس الشريطيات وقطيعها، ولكنه غير قاتل للبيوض. ينبغي إعطاء أحد المليات قبل النيكلوزاميد فموياً وذلك لطرح جميع القطع الميتة من الأمعاء وبالتالي منع هضم وابتلاع البيوض وتحررها والتي قد تؤدي إلى داء الكيسات المذنبة. كما ويجب الامتناع عن اجتناب الكحول قبل يوم من إعطاء النيكلوزاميد.

B. الألبندازول Albendazole

هو مركب بنزيميدازولي يثبط تركيب النيبيبات المحيرية وقبط الغلوكوز لدى المسودات، وتطبيقه العلاجي الرئيسي في علاج أخماج الشريطيات مثل داء الكيسات المذنبة (الذي تسببه دودة الشريطية المسلحة) وداء الكيسة المائية (الذي تسببه المشوكة الحبيبية). يمتص بشكل متغير عبر إعطائه فموياً ويتحسن هذا الامتصاص بوجود وجبة غنية بالدهم. يخضع لاستقلاب أولي واسع النطاق مشكلاً مركب سولفوكسيد فعال وي طرح هذا الدواء مع مستقبلاته بشكل رئيسي عن طريق البول. الأعراض الجانبية خفيفة وعابرة كالصداع والغثان عندما يستخدم في

داء الكيسات المذنبة

- ينتج عن يرقات الـ *Taenia solium* (الشريطية المسلحة أو شريطية الخنزير).
- تؤدي الإصابة إلى داء الكيسات المذنبة في الدماغ والعين ما يسبب (صمغاً - صمغاً - إقباعاً).
- يتولد هذا الداء عن تناول البيوض القادمة من براز بشري.
- التشخيص بالـ CT أو بالمزرعة.
- العلاج: برانتيكوانتيل - ألبندازول *Albendazole* وأو جراحه.

داء الشريطيات

- خذته يرقات *Taenia saginata* الشريطية العرلاء (أو شريطية البقر) تصيب هذه الدودة بشكل أساسي العبي ولا تسبب كيسات مذنبة. ويكون معظم المصابين لا عرضيين.
- ينتقل الداء عبر اليرقات في لحم البقر غير المطهو جيداً.
- يتم التشخيص بنحري قطع الحديدان في البراز.
- العلاج: نيكولوزاميد *Niclosamide*.

العوساء

- ينتج عن *Diphyllobothrium latum* (شريطية الأسماك أو العوساء العريضة) قد يصل طولها عند البالغين في الأمعاء إلى 15 متراً.
- ينقل الداء عبر اليرقات في لحم الأسماك غير المطهوه جيداً.
- التشخيص بكشف البيوض للموزة في البراز.
- العلاج: نيكولوزاميد *Niclosamid*.

داء المشوكة

- ينتج هذا الداء ايهسمى أيضاً بالكيسة العفارية عن المشوكة المحببية *Echinococcus granulosus* (الشريطية عند الكلاب). يحدث الخصج كيسات مائية كبيرة في الرئة والكبد والدماغ وقد خذت تفاعلات تأقية جاء مستحضرات الكيسة في حال نرق الكيسة.
- خذت الإصابة بعد دخول البيوض من براز الكلب إلى الجهاز الهضمي بينما مثل الخرفان وسيطاً في سلسلة الإصابة.
- تشخص بالـ CT أو بخزعة المكان الصاب وتعالج بنشق جراحی لهه والأمينازول.

داء الشريطيات

- نتج الإصابة عن الـ *Taenia solium* البالغة. إن العبي هو المكان البدئي للإصابة حيث يمكن لتطفيل أن يحدث إسهالاً بينما تكون معظم الأخماج لا عرضية.
- تنتقل الإصابة بتناول اليرقات في لحم الخنزير غير الطازج أو غير تناول بيوض الشريطيات.
- التشخيص بكشف أجزاء الشريطيات في البراز.
- العلاج: نيكولوزاميد *Niclosamid*.

العلاج قصير الأمد (1-3 أيام) لعلاج أحماج المسودات، بينما يحمل علاج الكيسة المائية (لمدة ثلاثة أشهر) خطر حدوث سمية كبدية وبشكل نادر نذرة المحييات ونقص الكريات الشامل، وبترافق العلاج الدوائي لداء الكيسات العصبي مع حدوث استجابة النهائية تجاه المنتجات الطفيلية الميتة في الجملة العصبية المركزية. يؤدي هذا لحدوث أعراض تشتمل الصداع والإقياء وارتفاع الحرارة والاختلاجات وتبدل الحالة العقلية. من الأفضل ألا يعطى الدواء أثناء الحمل (الشكل 3-37)، ولا للأطفال تحت عمر سنتين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب الصحيح: C. تنسجم الأعراض والموجوبات المرضية مع داء الكيسات المائية العصبية. ويعتبر الألبندازول الدواء المختار لعلاج مثل هذا المرض. بينما لا تعتبر الأدوية الأخرى فعالة ضد الأشكال البرفانية للديدان الشريطية.

1.37. رجل عمره 48 سنة من المكسيك يعاني من الصرع وأعراض عصبية أخرى، ولدى فحص العينة البرازية تم كشف بيوض الشريطية المسلحة. وأظهر الرنين المغناطيسي للدماغ كيسات عديدة بعضها متكلس. أي من الأدوية التالية يمكن أن تقيد هذا المريض؟

- A. Ivermectin
- B. Pyrantel pamate
- C. Albendazole
- D. Diethylcarbamazine
- E. Niclozamide

الجواب الصحيح: E. البرازيكوانتينيل هو الدواء الرئيسي لعلاج أحماج الديدان الشريطية والثقوبات وبالرغم من أن الألبندازول فعال لعلاج داء الكيسات المائية ولكنه غير فعال ضد الثقوبات ولا يوجد أي دليل على إصابة المريض بداء الكيسات المائية. النيكولوزاميد فعال في علاج الديدان الشريطية ولكنه لا يملك أية فعالية ضد الثقوبات المجرية.

2.37 مريض عمره 56 سنة ومن جنوب أفريقيا شخص له داء المنشقات مع وجود بيوض الشريطية المسلحة. أي من الأدوية المضادة للديدان التالية تعتبر فعالة لعلاج الظمجين معاً؟

- A. Albendazole
- B. Ivermectin
- C. Mebendazole
- D. Niclozamide
- E. Praziquantel

الأدوية المضادة للحمات الراشحة (الفيروسات)

١. نظرة عامة

الفيروسات هي طفيليات داخل خلوية مجبرة، وتنتقل إلى الجدار والغشاء الخلويين ولا تنفذ أي عمليات استقلابية. يستخدم التكاثر الفيروسي الكثير من الآليات الاستقلابية للمضيف ولذلك فقلة هي الأدوية الانتقائية التي تمنع الانتساخ الفيروسي دون إحداث أذية في جسم الثدي. وتتعدد الأمور أكثر في الحديث عن معالجة الأحماع الفيروسية إذ أن الأعراض السريرية تظهر متأخرة خلال سير المرض في وقت تكون فيه معظم الجزيئات الفيروسية قد تم انتساخها، [يختلف هذا عن ما يحدث في الأحماع الجرثومية حيث عادة ما تحدث الأعراض السريرية في نفس وقت التكاثر الجرثومي].^١ وبذلك فإن فعالية الأدوية التي تحصر تكاثر الفيروسات محدودة، إلا أن بعض مضادة الفيروسات مفيدة كعلاج وقائي، إن مجموعات فيروسية قليلة (بما فيها تلك المجموعات التي تسبب الأحماع المذكورة في هذا الفصل) تستجيب لمضادات الفيروسات المتوافرة حالياً. يبين الشكل 1-38 هذه الأدوية مصنفة حسب تأثيرها على الفيروسات الممرضة.

٢. معالجة الأحماع الفيروسية التنفسية

تتضمن الأحماع التنفسية الفيروسية القابلة للعلاج كلاً من أحماع فيروسات الإنفلونزا نمط A و B والفيروس التنفسي المخلوي Respiratory Syncytial Virus (RSV). [ملاحظة: التمتع هو الإسلوب المفضل للإنفلونزا A، ولكن تستخدم الأدوية المضادة للفيروسات عندما يكون المريض متحسناً على اللقاح أو عند عدم قدرة اللقاح على تغطية أنماط مناعية معينة للفيروس أو عندما تحدث الجائحة بين أفراد غير ممنوعين ومعرضين للخطورة وفي مكان مغلق (مثال: دور رعاية المسنين)].^٢

A. مثبطات النورامينيداز Neuraminidase inhibitors

تحتوي الفيروسات المغاطية والتي تسبب الإنفلونزا إنزيم النورامينيداز، والذي يعتبر أساساً في دورة حياة هذا النوع من الفيروسات. يمكن أن يثبط إنزيم النورامينيداز الفيروسي بشكل انتقائي عبر مضاهئات حمض Sialic مثل: أوسيلتاميفير Oseltamivir وزاناميفير Zanamivir حيث تمنع هذه الأدوية تحرر الجسيمات الفيروسية الجديدة وانتشارها من خلية لأخرى، وخالها مضاهئات الأدمانتين Adamantine analogs والتي ستناقش لاحقاً، فيعتبر الأوسيلتاميفير والزاناميفير دواءين فعالين لعلاج فيروسات الإنفلونزا من نمط A و B، كما أنهما لا يؤثران سلباً على الاستجابة المناعية للقاح الإنفلونزا A. تستطيع مثبطات النورامينيداز أن تقي من الإصابة بالضعف عند إعطائها قبيل التعرض، ويكون لها تأثير جيد على شدة ومدة الأعراض عند إعطائها خلال الأربع والعشرين أو الثمانين ساعة من بدء الإصابة بالضعف الفيروسي.



الشكل 1.38

ملخص للأدوية المضادة للفيروسات.



الشكل 2.38

طريقة إعطاء واستقلاب الأوسيتاميفير والزاناميفير.

1. **آلية الفعل:** تستعمل فيروسات الإنفلونزا إنزيمات نورأمينيداز نوعية، تدخلها في الغشاء الخلوي للمضيف، بفرض تحرير الجسيمات الفيروسية المتشكلة حديثاً. الأوسيتاميفير والزاناميفير هما مضاهتان في المرحلة الانتقالية لكثرة الحمض السيلالي ويثبطان فعالية الإنزيم، تتجمع الجسيمات الفيروسية على السطح الداخلي للغشاء الخلوي للخلية المضيفة.

2. **الحراك الدوائية:** الأوسيتاميفير طليعة دوائية فعالة عن طريق الفم، ويحلّمه بسرعة عبر الكبد ليتحول إلى شكله الفعال. أما Zanamivir فليس فعالاً عن طريق الفم، ويعطى إما إنشاقاً أو داخل الأنف. كلا الدواءين يطرحان دون تبدل في البول (الشكل 2.38).

3. **التأثيرات الضارة:** إن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً لـ Oseltamivir هي الانزعاج الهضمي والغثيان والذئان من الممكن تجاوزهما بإعطاء الدواء مع الطعام. إعطاء Zanamivir لا يسبب العرضين السابقين لأنه يعطى مباشرة عبر الطرق التنفسية، ولكن الذي يحدث هو تهيج في السبيل التنفسي، الأمر الذي يجبرنا على تجنب إعطائه لمرضى الربو أو COPD لأن التنشج القصبي قد يحدث وقد يكون مميتاً. لا يسبب إعطاء الدواءين أية تداخلات دوائية مهمة مع أدوية أخرى.

4. **المقاومة:** لقد سجل حدوث طفرات في الإنزيم عند المرضى البالغين المعالجين بهذه الأدوية المثبطة له، ولكن هذه الطفرات تجعل الفيروس ذا فعالية خمجية ضعيفة مقارنة بالفيروس الأصلي.

B. مثبطات إزالة الغلاف الفيروسي

ينحصر الطيف العلاجي لمثبطات الأدمانتين Adamantine كالأمانتادين Rimantadine والريمانتادين في علاج الخمج بالإنفلونزا A فقط، حيث أظهر هذان الدواءان بأنهما فعالان بشكل متساو في كل من العلاج والوقاية من هذا الإنتان. فعلى سبيل المثال، يعتبر هذان الدواءان فعالين بنسبة 70-90 بالمئة في الوقاية من الخمج عند البدء في المعالجة قبيل (أو عند) التعرض للفيروس. وكذلك، فإن كلا الدواءين يخفضان مدة وشدة الأعراض الجهازية إذا أعطيا خلال 48 ساعة من التعرض للفيروس (الشكل 3.38). لا يؤثر أي منهما سلبياً على الاستجابة المناعية للقاح الإنفلونزا A، ويمكن أن يعطى أحدهما كعلاج داعم بعد أخذ اللقاح حيث يؤمن الحماية ريثما يتم إنتاج الأضداد (غالباً يحتاج هذا لمدة أسبوعين عند البالغين الأصحاء). وتكون المعالجة مفيدة بشكل خاص عند مرضى الخطورة العالية والذين لم يتم تلقيحهم، وكذلك عند حدوث الجائحات. [ملاحظة: إن Amantadine هو دواء فعال أيضاً في علاج بعض حالات داء باركنسون (انظر ص 101)].

1. **آلية الفعل:** يعمل هذان الدواءان على إيقاف وظيفة البروتين المطرفي Matrix Protein M2 الموجود في الغشاء الخلوي الفيروسي والذي يعمل كقناة لتسارده الهيدروجين. وتتبع أهمية هذه القناة من دورها في إحداث الاتصام بين الغشاء الخلوي الفيروسي والغشاء الخلوي للمضيف الذي يؤدي في النهاية إلى تشكل جسيمات داخل خلوية Endosomes (تحدث بألية الأندخال الخلوي Endocytosis). [الوسيط الحامضي في الجسيمات داخل الخلوية هو شرط أساسي لحدوث إزالة الغلاف الفيروسي]. كما يمكن لهذه الأدوية أن تتداخل في منع تحرير جسيمات فيروسية جديدة من الخلية المخرجة.

2. **الحراك الدوائية:** يمتص كلا الدواءين بشكل جيد عبر الفم. يتوزع الـ Amantadine في أنحاء الجسم وينفذ بسهولة إلى الجملة العصبية المركزية CNS.



الشكل 3.38

تأثير الأمانتادين على تحسن أعراض مرضى الإنفلونزا A.



الشكل 4.38

طريقة إعطاء واستقلاب كل من الأمانتدين والريمانتدين.

بينما لا يستطيع Rimantadine عبور الحاجز الدموي الدماغي. لا يستقلب بشكل كبير ويطرح في البول وقد يتراكم ليصل إلى مستويات سمية عند المرضى المسنين بقصور كلوي. يستقلب Rimantadine بشكل كبير عن طريق الكبد ويطرح في البول هو ومستقلباته (الشكل 4-38).

3. **التأثيرات الضائرة:** غالباً ما يترافق إعطاء Amantadine مع حدوث تأثيرات جانبية في الجملة العصبية المركزية، حيث تحدث أعراض عصبية صفري كالآرق والدوخة والتهزع، كما قد تحدث تأثيرات أشد خطورة مثل الإهلاسات والصرع. يجب أن يعطى الدواء بحذر عند وجود اضطرابات نفسية، أو تصلب عصيدي دماغي، أو سوء وظيفة كبدية، أو صرع. Rimantadine يسبب ارتكاسات عصبية أقل لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي بشكل كافٍ. كلا الدواءين يسببان عدم تحمل هضمي، ويجب استعمالهما بحذر عند الحوامل والمرضعات حيث وجد أن لهما تأثيرات سامة ومشوشة للأجنة عند الفئران.

4. **المقاومة:** يمكن أن تتطور المقاومة بسرعة عند حوالي 50% من الأشخاص المعالجين، وتستطيع الذراري المقاومة أن تنتقل بسرعة إلى المخالطين. تنتج المقاومة عن تغير في أحد الحموض الأمينية للبروتين المطرق M2. قد تحدث مقاومة متصالبة بين كلا الدواءين.

C. ريبافايرين Ribavirin

هو دواء صناعي مماثل للفانوزين، وفعال ضد طيف واسع من فيروسات RNA و DNA، لى سبيل المثال، يستخدم الريبافايرين لعلاج أحماج الولدان والأطفال الصغار المصابين بفيروسات RSV. [لا يستطب استعماله عند البالغين.] كما أنه فعال في علاج التهاب الكبد C المزمن وذلك عندما يستخدم بالمشاركة مع الإنترفيرون α -2b. وكذلك يمكن للدواء أن يخفف الوفيات وحالات الانسمام الفيروسي للدم عند الإصابة بحمى لاسا Lassa fever.

1. **آلية الفعل:** لقد درست آلية الفعل Ribavirin فقط في حالة الإصابة بفيروسات الإنفلونزا. يتحول الدواء أولاً إلى مشتقات 5'-فوسفات (5-phosphate derivatives) (المركب الرئيسي هو المعقد ريبافايرين-ثلاثي الفوسفات) والتي تمارس فعاليتها المضادة للفيروسات عبر تثبيط تشكيل GTP. مما يمنع إتمام تشكل mRNA وتثبيط إنزيم RNA-dependent RNA polymerase. [ملاحظة: الفيروسات الأنفية والمعوية مقاومة بشكل نسبي لهذا الدواء، لأنها تحتوي على mRNA مشكل مسبقاً، دون أن تكون بحاجة لتكوين mRNA في خلايا المضيف والضروري لبدء التخمج.]

2. **الحرائل الدوائية:** هذا الدواء فعال عند إعطائه فموياً أو وريدياً، ويزداد امتصاصه عند تناول وجبة غنية بالدهن معه. يستخدم Ribavirin بشكل إرذاذي لعلاج حالات معينة من الأحماج الفيروسية التنفسية مثل RSV. أظهرت الدراسات حول توزيع الدواء عند الثدييات الرئيسية احتياسه في كل النسيج ما عدا الدماغ. يطرح الدواء ومستقلباته عن طريق البول (الشكل 5-38).

3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات الجانبية عند الإعطاء الفموي أو الالغالي ل Ribavirin فقر دم عابر معتمد على الجرعة وارتضاع البيليروبين. ويعتبر إعطاؤه عن طريق الإرذاذ آمناً بشكل عام، على الرغم من احتمال تدهور الوظيفة التنفسية بسرعة عند الولدان بعد البدء به، ولذلك تعتبر المراقبة أساسية هنا عند البدء بتطبيقه. ويمنع استعماله عند الحامل بسبب تأثيراته المشوشة للأجنة عند حيوانات التجربة (الشكل 5-38).



الشكل 5.38

طريقة إعطاء واستقلاب الريبافايرين.

وتعتبر الارتكاسات التحسسية العادة وقصور الكبد من التأثيرات الجانبية النادرة.

4. التداخلات الدوائية: يؤثر الدواء على استقلاب الكبد لبعض الأدوية، وقد سجلت حالات من التراكم السمي للتوفيفلين عند إعطائهما معاً. كما قد تعزز الإنترفيرونات تثبيط نقي العظم عند إعطائها مع أدوية مثبطة أخرى لنقي العظم مثل Zidovudine.

B. لاميفيودين Lamivudine

هو مضاهئ للساينوزين وهو مثبط لإنزيمين: بوليمراز الـ DNA لفيروس التهاب الكبد ب HBV DNA Polymerase وإنزيم المنتسخة العكسية Reverse Transcriptase لفيروس عوز المناعة المكتسب (HIV). ويجب أن يُفسَّر هذا الدواء عبر إنزيمات خلايا الضيف إلى الشكل ثلاثي الفوسفات الفعّال والذي يثبط بشكل تنافسي إنزيم HBV DNA Polymerase بتراكيز تأثيراتها مهملة على إنزيم DNA polymerase البشري. وكما هو الحال مع الكثير من مماثلات النيكلويد، فإن العمر النصفى داخل الخلية للشكل ثلاثي الفوسفات هو أطول بعدة ساعات من عمره النصفى في البلازما. الأثر الذي يسمح بإعطاء عدد أقل من الجرعات، وتترافق المعالجة طويلة الأمد بهذا الدواء بانخفاض مستويات الـ DNA لفيروس HBV وتحسن الواسمات الكيميائية الحيوية وتراجع الالتهاب الكبدي. يمتص Lamivudine بشكل جيد عبر الفم ويتوزع بشكل واسع، و يبلغ العمر النصفى البلازمي حوالي تسع ساعات، يطرح حوالي 70% من هذا الدواء دون تغير عبر البول، ويعتبر تخفيض الجرعة ضروريا عند وجود قصور كلوي معتدل (تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/د). يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد، ونادراً ما يحدث صداع أو دوخة.

C. أديفوفير Adefovir

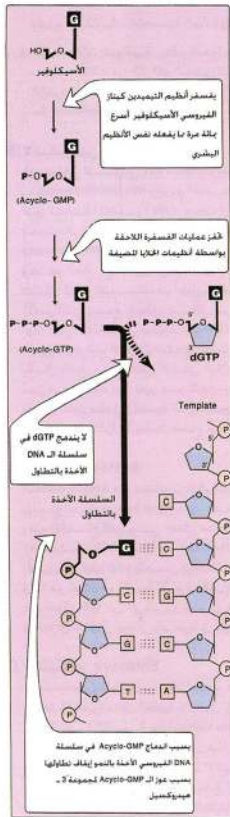
Adefovir dipivoxil هو مضاهئ نيكلويديدي يُفسَّر إلى Adefovir diphosphate الذي يندمج بدوره في DNA الفيروسي. وهذا يقود إلى توقف تركيب المزيد من DNA ومنع الانتساخ الفيروسي. يعطى هذا الدواء مرة واحدة في اليوم ويطرح في البول (46% بشكته الفعّال). تتأثر التصفية بالوظيفة الكلوية، يحدث انخفاض بالتحميل الفيروسي Viral load وتحسن في وظائف الكبد عند المرضى المعالجين بـ Adefovir. وكما هو الحال مع الأدوية الأخرى، فإن إيقاف الدواء يؤدي إلى تفاقم التهاب الكبد عند حوالي 25% من المرضى. ويبدو أن هذا الدواء لا يسبب تداخلات دوائية مهمة. ويجب أن يستعمل بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية.

D. إنتيكافير Entecavir

هو مضاهئ للغانوزين، وقد اعتمد في معالجة التهاب الكبد الفيروسي B. بعد حدوث الفسفرة داخل الخلية والتحول إلى مركب ثلاثي الفوسفات، يتنافس الأخير مع الركيزة الطبيعية deoxyguanosine triphosphate الموجودة في إنزيم المنتسخة العكسية الفيروسي. ولقد وجد أن هذا الدواء فعّال في معالجة ذراري HBV المقاومة لـ Lamivudine. يحسن هذا الدواء الالتهاب والتليف الكبدي، ويعطى مرة واحدة في اليوم ويحتاز Entecavir كلاً من الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي. يستقلب قسم قبل جداً منه، ويجب أن يتم تقييم الوظيفة الكلوية بشكل دوري، ويجب أيضاً إيقاف تناول الأدوية التي تملك تأثيرات كلوية سمية. ويجب أن يراقب المرضى عن قرب ولعدة أشهر بعد إيقاف المعالجة بسبب احتمال حدوث التهاب كبدي شديد.

E. تيلبيفيودين Telbivudin

هو مضاهئ للثامبيدين، ويمكن استعماله في معالجة التهاب الكبد الفيروسي ب، وخلافاً للاميفيودين والأديفوفير، فإن التيلبيفيودين غير فعّال ضد HIV وغيره من



الشكل 9.38

طريقة اندماج الأسايكلوفير مع سلسلة الـ DNA الفيروسي المنتسخة، مسبباً توقفها.

الفيروسات. تتم شفرة الدواء داخل الخلية إلى ثلاثي فوسفات والذي بإمكانه إما أن يناهض الثايميدين ثلاثي الفوسفات داخلي المنشأ على الارتباط بـ DNA، أو أنه يرتبط بـ DNA الفيروسي حيث يعمل هنا على إيقاف إمالة سلسلة DNA. يعطى الدواء فموياً مرة في اليوم مع أو بدون الطعام، يطرَح الدواء دون تبدل بواسطة الرشح الكبي، ولم يكشف له أي مستقلب، يجب ضبط الجرعة في قصور الكلية. إن المشاركة بين الثيليفيودين واللاميفيودين ليست أكثر فعالية من الثيليفيودين لوحده.

IV. معالجة أخماج الفيروسات الحلثية

تسبب الفيروسات الحلثية مجموعة واسعة من الأمراض - مثل قرحات البرد cold sores والنهاس الدماغ الفيروسي والأخماج التناسلية (وهذه الأخيرة من الأخماج المهددة للأطفال حديثي الولادة). تمارس الأدوية الفعالة ضد هذه الفيروسات تأثيرها أثناء الطور الحاد للحمى الفيروسي ودون أن يكون لها أي تأثير خلال الطور الكامن. وفيما عدا Fomiviren و Foscarnet، فإن جميع هذه الأدوية هي من معاشلات البيورين أو البيرييميدين ويعملان عن طريق تثبيط تركيب DNA الفيروسي.

A. أسايكلوفير Acyclovir

هو النموذج الرئيسي لمضادات فيروسات الحلأ. وتوقعته أكبر بكثير من Vidarabine ضد الفيروسات الحلثية. ومن بين الفيروسات التي تستجيب للعلاج به: فيروس الحلأ البسيط من النمط الأول والثاني (HSV-1 و HSV-2) وفيروس الحماق المنطوق Varicella-zoster وبعض أنماط فيروس إبشتاين-بار المسببة لبعض الأخماج. إنه العلاج المختار في التهاب الدماغ الفيروسي الحلثي البسيط HSV Encephalitis، وهو أكثر فعالية من Vidarabine من حيث إطالة معدل الشفاء. إن أكثر الاستخدامات الشائعة للأسايكلوفير هو علاج أخماج الحلأ التناسلي، كما يعطى بشكل وقائي للمرضى إيجابيين المصل قبل زرع نقي العظم وبعد زرع القلب لحمايتهم أثناء تلقيهم للعلاج المثبطة للمناعة بعد عمليات الزرع.

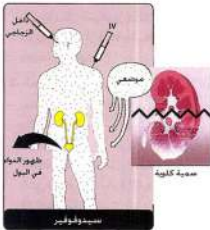
1. آلية الفعل، الأسايكلوفير هو معادل للفانوزين ويفتقر لجزء سكري حقيقي ويتعرض للفسفرة الأحادية بواسطة إنزيم يرمزه فيروس الحلأ ويدعى Thymidine Kinase (الشكل 9-38). ولهذا فإن أكثر الخلايا المستهدفة هي تلك المخموجة بالفيروس، ومن ثم يتحول الشكل أحادي الفوسفات إلى ثنائي ثم ثلاثي عن طريق إنزيمات الخلية المضيفة. وبعد ذلك، يناهض الأسايكلوفير ثلاثي الفوسفات مع ديوكسي الفانوزين ثلاثي الفوسفات كركيزة أساسية لإنزيم DNA Polymerase حيث يندمج في سلسلة DNA مسبباً توقف تركيب هذه السلسلة بشكل مبرك (الشكل 9-38). إن الارتباط غير العكوس بين مَشْرَع primer السلسلة الحاوية على الأسايكلوفير وإنزيم بوليمراز DNA يعطل هذا الإنزيم، إن الدواء قليل الفعالية ضد إنزيمات المضيف.

2. الحرائك الدوائية، يمكن أن يعطى هذا الدواء فموياً أو وريدياً أو بشكل موضعي. [إن فعالية تطبيق الدواء موضعياً هي أمر مشكوك فيه]. ويتوزع الدواء بشكل جيد عبر الجسم بما فيه السائل الدماغي الشوكي. ويستقلب بشكل جزئي إلى مركبات عاطلة. ويتم الإطراح عبر البول عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأليوبي (الشكل 9-38). ولذلك يتراكم هذا الدواء عند مرضى القصور الكلوي. Valacyclovir (وهو قابل إسنار) ذا توافق حيوي أكبر بكثير من Acyclovir، حيث يحمله هذا الإستر بسرعة إلى أسايكلوفير ويبلغ مستويات دموية قريبة جداً من تلك التي يتم الحصول عليها عند إعطاء الأسايكلوفير عبر الطريق الوريدي.

3. التأثيرات الجانبية: تعتمد هذه التأثيرات على طريق الإعطاء. فعلى سبيل المثال، قد يحدث تهيج في مكان التطبيق الموضعي، وقد يعاني المريض من صداع، إسهال،



الشكل 10.38 طرق إعطاء واستقلاب الأسيكلوفير



الشكل 11.38 طرق إعطاء واستقلاب السيدوفوفير

غثيان وقيء بعد إعطائه فموياً. يشاهد أحياناً اضطراب عابر في الوظيفة الكلوية عند المرضى المنخفضين وللذين يتلقون جرعات عالية من الدواء عبر الحقن الوريدي، ويمكن أن تسبب الجرعة العالية من Valacyclovir اضطرابات هضمية وقرقرية نقص الصفائح الخثرية عند المرضى المصابين بالإيدز.

4. المقاومة: عند بعض الذراري الفيروسية المقاومة وجد تغير في تركيب كل من thymidine kinase و DNA polymerase وخاصة عند المرضى المثبطين مناعياً. قد تحدث مقاومة متصالية لبعض الأسيكلوفيرات الأخرى. [ملاحظة: بعد الفيروس المضخم للخلايا CMV من الفيروسات المقاومة لأنه يفتقر لإنزيم Thymidine Kinase الفيروسي.]

B. سيدوفوفير Cidofovir

يستعمل لعلاج التهاب الشبكية و CMV عند مرضى الإيدز. وهو مضاهف نيكليوتيدي لاسايتوزين، لا تعتمد سُمُفرته على الإنزيمات الفيروسية، ويقوم بتثبيط تركيب DNA الفيروسي. الإطراح البطيء لمستقلباته داخل الخلية الفعالة يسمح بإطالة الفترة الفاصلة بين الجرعات وبالتالي عن القتطرة الوريدية الدائمة المستخدمة لتسريب Ganciclovir. ويتوافر بأشكال صيدلانية معدة للحقن الوريدي والحقن داخل الجسم الزجاجي (بين العدسة والشبكية) وللتطبيق الموضعي. يسبب هذا الدواء سمية كلوية شديدة (الشكل 11-38)، وهو مضاد استقلاب عند المرضى الذين لديهم اضطرابات كلوية أو عند وجود أدوية لها تأثير سمي على الكلى كمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. وقد يحدث نقص معدلات وحمض استقلابي وانخفاض ضغط داخل المقلة. يجب إعطاء Probenecid مع Cidofovir للتخفيف من خطر سميتها الكلوية، ولكن Probenecid نفسه يسبب بعض التأثيرات الجانبية غير المرغوبة كالانذغاعات والصدراع والحمى والغثيان. لقد انخفض انتشار الإصابة بأخماج CMV عند المثبطين مناعياً بشكل ملحوظ بعد البدء بالمعالجة ذات الفعالية العالية المضادة للفيروسات القهقرية Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ونتيجة لذلك فقد ترجعت أهمية Cidofovir في علاج هؤلاء المرضى.

C. فوميفيرسين Fomivirsen

هو Antisense Oligonucleotide فعال ضد mRNA لفيروس CMV. ويحصر استعماله عند مرضى التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا الذين لا يتحملون الأدوية الأخرى أو فشلوا معالجتهم بها. ويعطى بعد إيقاف Cidofovir بحوالي أسبوعين إلى أربعة أسابيع وذلك لتقليل السمية الناتجة. الدواء معد للحقن داخل الجسم الزجاجي، ومن تأثيراته الجانبية الشائعة التهاب القرنية، التهاب الجسم الزجاجي وتغيرات في الرؤية.

D. فوسكارنيت Foscarnet

خلافاً لمعظم الأدوية المضادة للفيروسات، فإن الفوسكارنيت ليس من مشابهاة البيورين أو البيريميدين، وإنما هو فوسفونوفورمات (مشتق من البيروفوسفات) ولا يحتاج إلى تفعيل بالكيناز الفيروسي (أو البشري). ولهذا الدواء فعالية واسعة مضادة للفيروسات في الزجاج. ويستخدم لعلاج التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا عند المرضى المثبطين مناعياً وأخماج الحلاّ البسيط والحلاّ النطاقي المقاومة للأسيكلوفير. يعمل الفوسكارنيت عن طريق التثبيط العكوس لبوليمراز RNA و بوليمراز DNA وبالتالي التأثير على تركيب DNA و RNA الفيروسي. إن المسؤل عن وجود فيروسات مقاومة هو الطفرات التي تطال بنية إنزيم البوليمراز. [أمن غير الشائع حدوث مقاومة متصالية بين الفوسكارنيت و Ganciclovir أو Acyclovir.] يعتص هذا الدواء فموياً بشكل سين و لذلك فيجب أن يعطى حقناً وريدياً، كما يجب



الشكل 12.38

طرق إعطاء واستقلاب الفوسكارنيت



الشكل 13.38

طريقة إعطاء واستقلاب الغانسيكلوفير



الشكل 14.38

طريقة إعطاء واستقلاب كل من البنسيفيكلوفير والفامسيكلوفير.

أن يعطى بشكل متواتر خوفاً من حدوث النكس عندما تنخفض المستويات البلازمية. ينتشر الدواء في كامل الجسم، ويدخل أكثر من 10% منه إلى المتركب العظمي حيث يتحصر منه ببطء شديد. يطرح الدواء الأصلي في البول عبر الترشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 12-38). تتضمن التأثيرات الجانبية: السمية الكلوية، فقر الدم، الغثبان والحمى، كما ويشاهد أيضاً نقص الكالسيوم والمغنيزيوم (شاردتين ثنائيي الشحنة) نتيجة الاستخلاب Chelation. وبالإضافة لذلك فقد سجلت حالات حدثت فيها لانظيمات قلبية، سرع، نقص بوتاسيوم ونقص أو فرط الفوسفات.

E. غانسايلكوفير Ganciclovir

هو مضامض للأسايلكوفير ولكنه ذو فعالية أكبر منه بحوالي 20-8 مرة في علاج الفيروس المضخم للخلايا CMV - الخجج الفيروسي الوحيد الذي يستخدم هذا الدواء لعلاج. وهو متوافر حالياً لعلاج التهاب الشبكية بـ CMV عند المرضى المثبطين مناعياً وكعلاج وقائي لـ CMV عند المرضى الخاضعين لعمليات الزرع.

1. آلية الفعل: كما هو الحال مع الأسايلكوفير، يتم تفعيل الغانسايلكوفير عبر تحوله إلى نيكليوزيد ثلاثي الفوسفات بواسطة الإنزيمات الفيروسية والخلوية، حيث يعتمد السبيل الفعلي على الفيروس. وبما أن فيروس CMV يشترط لإنزيم Thymidine Kinase فهو يشكّل النيكليوزيد ثلاثي الفوسفات عبر طريق آخر. يقوم النيكليوتيد بتثبيت إنزيم بوليمراز DNA بشكل تنافسي ويقوم بالاندماج مع سلسلة DNA مسبباً تناقص سرعة إطالتها.

2. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الدواء وريدياً، ويتوزع في كامل أنحاء الجسم بما فيه السائل الدماغي الشوكي CSF، يطرح في البول عن طريق الترشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 13-38)، ولذلك فهو يتراكم عند مرضى قصور الوظيفة الكلوية (مثل الأسايلكوفير). Valganciclovir هو فليل إستر Valyl ester لـ Ganciclovir، وله مثل Valcyclovir فعالية حيوية قموية ممتازة لأن الحملة السريعة التي تتم في الأمعاء والتكبد بعد الإعطاء الفموي تقود للوصول لمستويات عالية منه في البلازما.

3. التأثيرات الضائرة: تتضمن نقص عدلات شديد معتمد على الجرعة. (قد تؤدي المعالجة المشتركة مع Zidovudine أو Azathioprine أو Mycophenolate Mofetil إلى زيادة نقص العدلات)، الغانسايلكوفير مسرطن ومشوه للأجنة عند حيوانات التجربة.

4. المقاومة: لقد اكتشفت ذراري مقاومة من الفيروس المضخم للخلايا احتوت على مستويات قليلة من ثلاثي فوسفات الغانسايلكوفير.

F. بنسيفيكلوفير وفامسيكلوفير Penciclovir and Famciclovir

البنسيفيكلوفير هو مشتق نيكليوزيدي غوانوزيني لا حلقي، فعال ضد HSV-1 و HSV-2، ويطلق فقط بشكل موضعي (الشكل 14-38) ويعرض لتفسرة الأحادية بواسطة إنزيم Thymidine Kinase الفيروسي، وتكمل الأنظيمات الخلوية تشكيل النيكليوزيد ثلاثي الفوسفات والذي يثبط إنزيم بوليمراز DNA في HSV. ولـ Penciclovir ثلاثي الفوسفات عمر نصفي داخل خلوي أطول بحوالي 30-20 مرة من العمر النصفي لـ Acyclovir ثلاثي الفوسفات. يمتص هذا الدواء بشكل زهيد عند تطبيقه موضعياً ويحتمل بشكل جيد. تنقص مدة الألم ويعجل الشفاء بمقدار نصف يوم بمقارنة مع الأشخاص المعالجين بالفنل. أما الفامسايلكوفير فهو مضامض لا حلقي آخر 2^2 -ديوكسي غوانوزين، وهو طليعة دوائية تتحول بعد استقلابها إلى Penciclovir فعال. طيفه المضاد للفيروسات مشابه لطيف Ganciclovir ولكنه يعطى فقط لمعالجة أحماج الحلا النطاقي الحادة. هذا الدواء فعال عند إعطائه عبر الطريق الفموي (الشكل

14-38). تتضمن التأثيرات الجانبية الصداع والغثيان. ولقد أظهرت الدراسات التجريبية على الحيوانات زيادة نسبية حدوث السرطانات الغدية الثديية وحدثت سمية خصوصية.

G. فيدارابين (ara-A)

هو واحد من أقوى مضاهئات النيكليوزيد، واسمه الكيميائي (arabinofuranosyl adenine). ولكن سرعان ما استبدل مسريرياً بالأسايكوفير الأكثر فعالية وأماناً منه. وعلى الرغم من فعاليته المضادة لـ HSV-1 و HSV-2 و VZV فإن استعماله ينحصر في علاج التهاب القرنية الحثلي والوقسي Vaccinea Keratitis، وعلاج التهاب القرنية والملتحمة بـ HSV. [ملاحظة: يتوافر هذا الدواء على شكل مرهم عيني فقط.] يتحول معائل الأدينوزين هذا داخل الخلية إلى معائل 5-ثلاثي الفوسفات Triphosphate 5' (ara-ATP) والذي يثبط تركيب DNA الفيروسي. لقد اكتشف أن بعض ذراري HSV المقاومة لديها أنظيم بوليمراز DNA ذو تركيب مغاير.

الدواء	آلية الفعل	الفيروسات أو الأمراض المتأثرة
Acyclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات الأسايكوفير والذي يثبط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط - داء المنطقة - الفيروس للخضم للحلأيا
Amantadine	تعطيل قناة البروتين M2 الشاربية وقدرتها على تعديل باهام الحيز داخل الخلوي	الانفلونزا A
Cidofovir	تثبيط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الفيروس للخضم للحلأيا، يستطب فقط في التهاب الشبكية الفيروسي
Famciclovir	مثل آلية البنسيكوفير	الحلأ البسيط، داء المنطقة
Foscarnet	تثبيط كل من أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي وأنظيم الانتساخ العكسي عنه موقع ارتباط البيروفوسفات	الفيروس للخضم للحلأيا الحلأ البسيط للعند على الأسايكوفير، داء المنطقة العند على الأسايكوفير
Ganciclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات الغانسايكوفير	الفيروس للخضم للحلأيا
Interferon-α	خفيبر أنظيمات الخلية التي تتدخل في تركيب البروتين الفيروسي	التهاب الكبد B و C، فيروس الحلأ A الفيروس الخليمومي، عين كايوزي - ابيضاض الحلأيا للشعرة - الابيضاض النقي المزمن
Lamivudine	تثبيط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي والانتساخ العكسي	التهاب الكبد B (الحالات المزمنة)، فيروس عوز المناعة المكتسب، من النمط (1)
Oseltamivir	تثبيط أنظيم النوراميداز الفيروسي	الانفلونزا A
Penciclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات البنسيكوفير والذي يثبط بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط
Ribavirin	يتداخل مع الـ RNA الرسول الفيروسي	حمى لاسا، فيروس الهانغا، التلازمة الكلوية الحموية النزفية، التهاب الكبد C (الحالات المزمنة) مشاركة مع الانترفيرون ألفا، الفيروسات الخلية التنفسية عند الولدان والأطفال
Rimantadine	مثل الامانتادين	الانفلونزا A
Valacyclovir	مثل الأسايكوفير	الحلأ البسيط، داء المنطقة، الفيروس للخضم للحلأيا
Vidarabine	يثبط تركيب الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط أو 2، داء المنطقة، ينحصر استعمالها في معالجة التهاب القرنية الحثلي عند المرضى المخططين مناعياً
Zanamivir	يثبط أنظيم النوراميداز الفيروسي	الانفلونزا A

الشكل 15.38

ملخص عن الأدوية المضادة للفيروسات.

H. تريفلوريدين

هو مماثل نيكليوزيدي بيريميديني مغلور، ويشبه بنويو إلى حد بعيد الثايميدين، والفارفان الوحيد بينهما هو استبدال مجموعة ميثيل في حلقة البيريديدين في الثايميدين بمجموعة ثلاثي فلوروميثيل. وحالما يتحول الدواء إلى ثلاثي فوسفات فإنه يعتقد بأنه يثبط بشكل تنافسي اندماج الثايميدين ثلاثي الفوسفات مع DNA الفيروسي، ويرتبط بدرجة أقل مع DNA الفيروسي مؤدياً إلى تركيب DNA معطوب والذي يجعل الفيروس غير قادر على التناسخ. إن تريفلوريدين وحيد الفوسفات هو مثبط غير عكوس لإنزيم thymidine synthase الفيروسي، ويعتبر هو عموماً الدواء المختار لمعالجة التهاب المثمة والقرنية بـ HSV والتهاب القرنية الظهاري الناكس. ولأن الشكل ثلاثي الفوسفات من التريفلوريدين يمكنه أن يندمج إلى درجة ما مع DNA الخلوئي فإن الدواء يعتبر ساماً جداً إذا ما أعطي بالطريق الجهازي، ولذلك فهو يطبق فقط بشكل موضعي كمحلول في العين، العمر النصفى 12 دقيقة تقريباً مما يتطلب إعطاء متكرراً للدواء. تتضمن التأثيرات الجانبية تخرشاً عابراً للعين ووذمة في الأجنان. يلخص الشكل 15-38 بعض الأدوية المضادة للفيروسات.

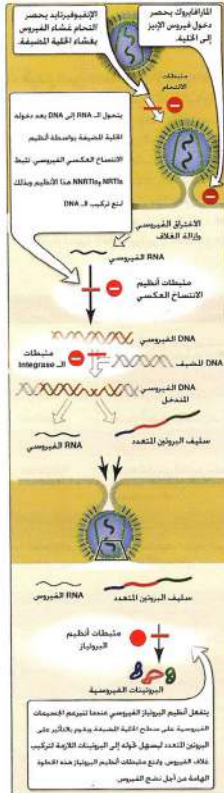
V. نظرة عامة حول معالجة مرض الإيدز

قبل البدء باستخدام Zidovudine لعلاج مرض الإيدز عام 1987، كانت معالجة أحماج فيروس عوز المناعة المكتسب تركز على إنقاص نسبة حدوث الأحماج الانتهازية المسؤولة عن معدل المراضة والوفيات المرتفع عند مرضى الإيدز أكثر من تركيزها على تثبيط تكاثر الفيروس نفسه. أما الآن، فقد تم فهم دورة حياة الفيروس (الشكل 38-16) وطبق نظام علاجي عالي الفعالية يعتمد على المشاركة بين أدوية تثبط انتساخ الفيروس وتحافظ لدرجة ما على القدرة المناعية للمريض. ويسمى هذا النظام العلاجي بـ HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (الشكل 38-17). هناك ثلاثة مجموعات من الأدوية المضادة لانتساخ الفيروس، كل منها يستهدف واحداً أو أكثر من العمليات الحيوية الفيروسية؛ وهي: مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية للنيكلوتيد والنيكلوزيد (NRTIs)، ومثبطات إنزيم المنتسخة العكسية غير النيكلوزيدي (NNRTIs)، ومثبطات إنزيم البروتياز، ومثبطات الدخول، ومثبطات إنزيم Integrase. وتقود التوصيات العالية للمعالجة البدئية إعطاء دواءين NRTIs مع دواء من مثبطات البروتياز أو NNRTIs. ويعتمد اختيار المعالجة المشاركة المناسبة على (1) تجنب استعمال دواءين من مشابه النيكلوزيدي ذاته، (2) تجنب التداخل بين السمية وخصائص النمط الوراثي والشكلي للفيروس، (3) عوامل تتعلق بالمريض كعروض المرض ووجود أمراض أخرى، (4) تأثير التداخلات الدوائية، و (5) سهولة التقيد والالتزام بالنظام العلاجي المقعد. وإن أهداف العلاج هي: إصلاص تثبيط الانتساخ الفيروسي لذروته، واستعادة الوظيفة المناعية والمحافظة عليها، وإنقاص معدلي المراضة والوفيات المرتبطان بالإيدز، وتحسين نوعية الحياة.

VI. أدوية NRTIs المستعملة لعلاج الإيدز

A. نظرة عامة حول NRTIs

1. آلية الفعل: هي مماثلات للبريوزيدات الأصلية (النيكلوزيدات والنيكلوتيدات المحتوية على البريوز)، والمفتقرة لمجموعة 3-هيدروكسيل. وتفسفر حالماً تدخل الخلية بواسطة العديد من الأنظيمات الخلوئية إلى المائل الموافق ثلاثي الفوسفات والذي يندمج بشكل تنافسي في DNA الفيروسي بواسطة إنزيم المنتسخة العكسية. ويسبب غياب مجموعة 3-هيدروكسيل، فلا يتشكل الرباط 3-8 ثنائي إستر الفوسفات بين ثلاثي فوسفات النيكلوزيدي وسلسلة DNA الأخذة بالنمو. الأمر الذي يؤدي لتوقف تطاول سلسلة DNA. وعلى الرغم من ضعف ألفة هذه الأدوية لإنزيم بوليميراز DNA في كثر من الخلايا البشرية بالمقارنة مع ألفتها لأنظيم الانتساخ



A	
<p>الأدوية المتوافرة حالياً</p> <p>مشتقات النظيم الانتعاش العكسي ديكسوكوربيدة، النيكلويدية</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Abacavir ● Didanosine ● Emtricitabine ● Lamivudine ● Stavudine ● Tenofovir ● Zidovudine 	
<p>مشتقات النظيم الانتعاش العكسي غير الديكسوكوربيدة</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Delavirdine ● Efavirenz ● Nevirapine ● Etravirine 	
<p>مشتقات النظيم البروتياز</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Atazanavir ● Darunavir ● Fosamprenavir ● Indinavir ● Lopinavir ● Nelfinavir ● Ritonavir ● Saquinavir ● Tipranavir 	
<p>مشتقات الانحماز</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Enfuvirtide ● Maraviroc 	
<p>مشتقات الانتيفيراز</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Raltegravir 	
B	
<p>المشاركة العلاجية</p> <p>دوائين مشتقين لأنظيم الانتعاش العكسي نيكلويديين أو نيكلويديين</p> <p>+</p> <p>دواء مشتق لأنظيم البروتياز مثلاً: ريتونافير</p> <p>دوائين مشتقين لأنظيم الانتعاش العكسي نيكلويديين أو نيكلويديين</p> <p>+</p> <p>دواء مشتق لأنظيم الانتعاش العكسي غير النيكلويديين</p>	

الشكل 17.38

المعالجة عالية الفعالية (HAART) المضادة للفيروسات الفعورية.



الشكل 18.38

طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الجانبية السمية للزايديوفويدين (AZT).

العكسي الفيروسي، إلا أنه يبدو أن إنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري غاماً عرضة لاستهدافه من قبل هذه الأدوية عند وصولها للتراكيز العلاجية.

2. **الجراراك الدوائية:** تطرح هذه الأدوية بشكل رئيسي عبر الكلية وجميعها يتطلب ضبط الجرعة، ما عدا الأباكافير الذي يستقلب بواسطة ديهيدروجيناز الكحول وترانسفيراز الغلوكورونيل. كما أن ضبط الجرعة ضروري عندما تتخفف تصفية الكرياتينين إلى ما دون 50 مل/د.

3. **التأثيرات الضائرة:** يعتقد أن سبب الكثير من الانسمامات الحاصلة عند المعالجة بأدوية NRTIs هو تثبيط إنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري في أنسجة معينة. وكعادة عامة، فإن مركبات dideoxynucleosidases مثل stavudine و didanosine و zalcitabine أقل أضراراً من بوليمراز DNA الميتوكوندري وتؤدي إلى مثل انسمامات مثل اعتلال الأعصاب المحيطية والتهاب البنكرياس وزيادة شحم الجسم. يجب الحذر عند إعطاء أكثر من دواء واحد من هذه المجموعة خوفاً من حصول سميات مشتركة Overlapping Toxicities. وتتوافق كل أدوية NRTIs عدا Abacavir و Lamivudine مع إمكانية حدوث سمية كبدية معينة تتضمن حدوث حمض لبني وضخامة كبدية وتشحم كبدي.

4. **التداخلات الدوائية:** نظراً لكون إطراح هذه الأدوية كلياً وليس هناك الكثير من التداخلات الدوائية ما عدا مع الزايدوفويدين والتينوفوفير (انظر أدناه).

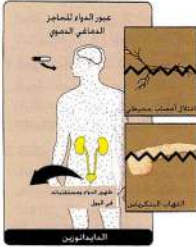
5. **المقاومة:** إن حدوث المقاومة تجاه أدوية NRTIs معروف جيداً، وإن الطفرات الأكثر شيوعاً هي طفرة الكودون الفيروسي 184 التي تمنح الفيروس مقاومة عالية نحو اللايميفودين، ولكن الأهم من ذلك أنها تستعيد الحساسية نحو الزايدوفويدين والتينوفوفير. يمكن أن تحدث مقاومة متصالية ومعاكسة تأثير بين أدوية من نفس المجموعة (تايميدين، ساينوزين، غوانوزين، أدنوزين) ولذلك يمنع استعمال أدوية من نفس المجموعة في نفس الوقت (مثلاً: زايدوفويدين وستافيدوين).

B. زايدوفويدين (AZT) Zidovudine

تم اعتماده في عام 1987، وهو أول دواء الخمج + HIV، وهو مماثل للبريميدين 3'-azido-2'-deoxythymidine ويعرف باسم Zidovudine. يستخدم لعلاج الأطفال والبالغين وللوقاية من انتقال الخمج إلى الجنين أثناء الحمل عند الحوامل المصابات. كما ويوصى به كعلاج وقائية عند الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بـ HIV. يمتص الدواء بشكل جيد بعد إعطائه عن طريق الفم، وإذا أخذ مع الطعام فإن تركيز الذروة peak ستكون منخفضة مع العلم بأن المقدار الكلي للدواء الممتص لا يتأثر. ويعتبر عبوره للحاجز الدماعي الدوائي ممكناً. للدواء عمر نصفي يقدر بحوالي الساعة، أما العمر التصفوي داخل الخلوي فهو ثلاث ساعات تقريباً. يقترن التسمم الأعظم من الدواء مع الحمض الفلوكوروني في الكبد ومن ثم يطرَح في البول (الشكل 18-38). إن هذا الدواء سام لنقي العظم على الرغم مما يبدو عليه من التوعية. كما يحدث الصداع بشكل شائع. تنعز سمية (AZT) عندما ينخفض إقترانه بالحمض الفلوكوروني وذلك عند مشاركته مع أدوية مثل: Cimetidine و Indomethacine و Lorazepam و Acetaminophen و Probenecid. يجب أن نتجنب إعطائها أو تعطيتها بحذر عند المرضى المعالجين بالـ AZT. ويجب ألا يعطى Stavudine Ribavirin مع AZT وذلك لأنهما يتقلبان بواسطة نفس السبيل داخل الخلوي الذي يتعمل به AZT.

C. ستافيدوين Stavudine (d4t)

وهو مضاهئ للتايميدين Thymidine Analog، ويوجد رابط مضاعف بين ذرتي الكربون 2' و 3' في جزئ السكر. إنه مشتق قوي ل إنزيمات خلوية مثل بوليمراز DNA من نوع β و γ وبالتالي يؤدي إلى إنقاص تركيب DNA في الجسيمات الميتوكوندرية، مسبباً السمية. يمتص الدواء بشكل كامل تقريباً



الشكل 19.38

طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الجانبية السمية للدايدانوسين.

عند إعطائه عبر الوريد دون أن يتأثر بوجود الطعام، كما يعبر الحاجز الدماعي الدموي. ويشرح حوالي نصف الدواء الأصلي في البول، ويؤثر سوء الوظيفة الكلوية سلباً على تصفيته، إن اعتلال الأعصاب المحيطية هو الانسمام السريري الأكثر شيوعاً إلى جانب زيادة شعوم الجسم وقرط شعوم الدم.

D. ديدانوسين (ddI) Didanosine

Didanosine أو ddI هو الدواء الثاني المستعمل في معالجة الخمج بـ HIV-1، وهو يفتقر لمجموعتي 5 و 3 هيدروكسيل. عقب دخوله الخلية المضيفة يتحول ddI جيوياً إلى ثلاثي فوسفات دايديوكسي أدينوزين (ddATP) من خلال سلسلة من التفاعلات التي تتضمن فسفرة ddI وبعد ذلك إضافة جذر أميني إلى dideoxyadenosine أحادي الفوسفات ومن ثم فسفرة الأخير مرة ثانية، ومثل AZT، يتدمج ddATP الناتج في سلسلة DNA مسبباً إيقاف تطاول السلسلة، وبسبب عدم استقراره في الوسط الحمضي، فإن الامتصاص يكون أفضل ما يمكن عندما يعطى في الصيام. يعبر الدواء إلى السائل الدماغي الشوكي ولكن بشكل أقل من AZT. يظهر حوالي 55% من الدواء الأصلي في البول (الشكل 19-38). الانسمام بالدواء يتظاهر بشكل رئيسي بحدوث التهاب بتكرياس قد يكون مميماً ويتطلب مراقبة الأميلاز المصلي. أما الانسمام الذي يحد من للجرعة فهو اعتلال الأعصاب المحيطي، ولا ينصح بإعطاء Zalcitabine معه لأنه يسبب نفس التأثيرات الجانبية.

E. تينوفوفير (Tenofovir) Tenofovir

هو أول دواء مضاهٍ للنكليوتيد استعمل في معالجة مرضى الإيدز، وتركيبه: acyclic nucleoside phosphate analog of adenosine 5'-mono phosphate. يتحول بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى ثنائي الفوسفات الذي يثبط إنزيم المنتسخة العكسية لفيروس HIV. ومع أنه تحدث المقاومة المتصالية مع أدوية NRTIs الأخرى إلا أن بعض الذراري المقاومة لـ AZT تمسجيب لهذا الدواء، يجب أن يعطى Tenofovir مع الطعام لأن ذلك يزيد توافره الجيوبي. عمره النصفي طويل مما يسمح بجرعة يومية واحدة. يشرح الدواء عن طريق الرشح الكبي والإفراز الفعال ومعظمه لا يخضع لأي تغير. يجب مراقبة كرياتينين المصل بشكل مستمر، ويجب ضبط الجرعة في القصور الكلوي. تحدث الشكايات الهضمية بشكل متكرر وتتضمن: الغثيان والإقياء والإسهال (الشكل 21-38). إن Tenofovir هو NRTI الوحيد الذي يسبب تداخلات دوائية مهمة، حيث إذا أعطي مع ddI فإنه يزيد تركيزه إلى درجة تتطلب تخفيض جرعة ddI، إلا أنه لم يعد يتسح بالمشاركة بينهم. Tenofovir ينقص تركيز Atazanavir الفعالة مما يتطلب تعزير جرعة هذا الأخير بـ Ritonavir (ص 452).

F. لاميفيودين (3TC) Lamivudine

هو (2-deoxy-3-thiacytidine; 3TC) يستخدم في معالجة HIV بالمشاركة مع AZT مع الحرص على عدم مشاركته مع مثابها السايثوزين الأخرى بسبب تعاكس التأثير بينهما، إنه يعمل على إيقاف تركيب السلسلة الطليعية لـ DNA الفيروسي ويثبط إنزيم المنتسخة العكسية لكل من HIV و HBV، دون أن يكون له أي تأثير على تركيب DNA في الجسيمات الكونبرية أو على الخلايا السليفة في نقي العظم، وله توافر جيوبي جيد عند إعطائه فوياً، ويعتمد في إطراره على الكليتين، كما أن تحمله جيد.

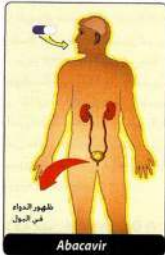
G. إيميتريسيبتابين (Emtricitabine) Emtricitabine

هو مشتق ظوري لـ Lamivudine، يثبط إنزيم المنتسخة العكسية لفيروس HIV و HBV.



الشكل 20.38

طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الضارة السمية للتينوفوفير.



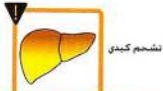
الشكل 21.38

طريقة إعطاء ومصير الأباكافير



الشكل 22.38

تفاعلات فرط الحساسية تجاه الأباكافير



الشكل 23.38

بعض التأثيرات الضائرة لمشابهات النكليوزيد.

ولقد تبين في إحدى التجارب السريرية الصغيرة أن فعاليته تماثل على الأقل فعالية Lamivudine في علاج مرضى HIV. وهو دواء فعال فموياً، وتوافره الحيوي الوسيطى 93%. عمره النصفى في البلازما 10 ساعات وداخل الخلايا 99 ساعة، ويطرح بشكل رئيسي في البول دون أي تغيير. وهو لا يؤثر على إنزيمات جملعة CYP450، وليس له أية تداخلات دوائية هامة. من أشيع تأثيراته الجانبية الصداع والإسهال والتقيء والطفح. يسبب هذا الدواء فرط تصبغ في الراتحين والأخمصين، وقد يترافق مع حدوث حماض لبني، وتشجع كبد، وضخامة كبدية. قد يسبب سحب الدواء عند مرضى الإيدز تفاقماً في حالة التهاب الكبد.

H. زالسيتابين Zalcitabine (ddc)

هو أول مشابه للسابتوزين تم تطويره، ولكنه سحب من الأسواق بسبب سميته الشديدة.

I. أباكافير Abacavir

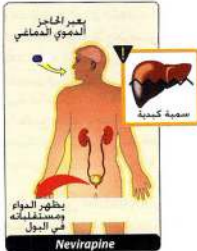
هو مضامئ للغوانوزين. قد يكون له مقاومة متصالبة مع دزار مقاومة AZT و 3TC. يمتص هذا الدواء بشكل جيد عن طريق الفم، وتظهر مستقبلاته في البول (الشكل 21-38). ويستقلب معظم الدواء عبر تفاعلات غير معتمدة على جملعة السيستوكروم P450. ولقد اكتشفت له مشتقات لحمض الكاربوكسيلي وأخرى مقترنة بالحمض الغلوكورونسي. من التأثيرات الجانبية الشائعة الاضطرابات الهضمية والصداع والدوخة. يحدث عند حوالي 5% من المرضى ارتكاس فرط حساسية يتظاهر بحمى دوائية واحد أو أكثر من الأعراض التالية: طفح، أعراض هضمية، وضائقة تنفسية (الشكل 22-38). ويجب أن لا يعاد إعطاء الدواء للأشخاص الذين تحسسوا عليه سابقاً خوفاً من تطور ارتكاس تحسسي شديد وسريع الظهور قد يؤدي إلى الموت، هناك اختبار مورثي لـ HLA اعتمد حديثاً من أجل كشف المرضى الذين يحتمل أن يحدث لديهم هذا الارتكاس. الشكل 23-38 يظهر بعض الارتكاسات الضائرة الشائعة لممانات النكليوزيد.

VII. أدوية NNRTIs المستعملة في علاج الإيدز

Nonucleoside reverse transcriptase inhibitors هي مثبطات غير تنافسية ذات انتقائية عالية لإنزيم المنتسخة العكسية لفيروس HIV-1. فهي ترتبط مع الإنزيم في موقع قريب من الموقع الفعال فيه، فتعزز على حدوث تغيرات تركيبية تؤدي إلى تثبيط الإنزيم. وهي لا تتحاج للتصين من قبل الإنزيمات الطولية، ومن ميزاتها الرئيسية عدم تأثيرها على العناصر المكونة للدم عند المضيف وعدم حدوث مقاومة متصالبة مع أدوية NRTIs. لهذه المجموعة من الأدوية خصائص مشتركة مثل حدوث مقاومة متصالبة مع بعضها، وتداخلات دوائية، وكثرة حدوث الارتكاسات التحسسية بما فيها الطفح.

A. نيفيرابين Nevirapine (NVP)

يستخدم هذا الدواء بالمشاركة مع الأدوية الأخرى لعلاج أحماج HIV-1 عند الأطفال والبالغين. ونظراً لسميته الكبدية الشديدة فيجب ألا يبدأ به عندما يكون تعداد الخلايا التائية CD4 أكثر من 250 خلية/ملم³ عند النساء أو 400 خلية/ملم³ عند الرجال. يمتص الدواء بشكل جيد عن طريق الفم ولا يتأثر امتصاصه بوجود الطعام أو مضادات الحموضة، ونظراً لتولعه بالدسم فإنه ينتقل إلى الجنين وحليب الأم ويتوزع بشكل كبير في الأنسجة بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي. إطراح



الشكل 24.38

طرق إعطاء واستقلاب وسمية النيففابرين

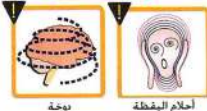


الشكل 25.38

طرق إعطاء واستقلاب الأيفافيرينز



يمنع إعطائه في الحمل



دوخة

أحلام اليقظة

الشكل 26.38

التأثيرات الضائرة للأيفافيرينز

هذا الدواء معتمد على استقلابه، حيث يتم إخراج القسم الأعظم منه في البول على شكل مستقلبات هيدروكسيلية مقترنة بالحمض الغلوكوروني (الشكل 38-24). يزيد Nevirapine من استقلاب العديد من الأدوية مثل مانعات الحمل الفموية والكيتوكونازول والميتادون والميترونيدازول والتوكويدين والثيوفالين والوارفارين. إن أكثر التأثيرات الجانبية مشاهدة هي الطفح، الحرارة، الصداع، ارتفاع إنزيمات الكبد، وأحياناً تأثيرات جلدية شديدة تتضمن متلازمة ستيفن جونسون وتحلل البشرة التقرخي السام. ومن هنا من الضروري جداً معايرة الجرعة (أو إنقاصها) كل أسبوعين للحد من الارتكاسات البشورية الخطيرة.

B. ديلافيردين (DLV) Delavirdine

لم يخضع هذا الدواء للتجارب السريرية المكثفة كما خضع لها النيففابرين ولا ينصح باستخدامه كدواء بديل حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشورية الأمريكية. يمتص هذا الدواء بسرعة عند إعطائه عبر الفم ولا يتأثر بوجود الطعام، ويستقلب بشكل كبير، وتطرح كميات صغيرة جداً من الدواء الأصلي، ويتناقص إطراره الطريقتان البولي والبرازي. إنه يثبط الاستقلاب الدوائي المعتمد على المسايوكروم P450 بما في ذلك الجملة التي تستقلب مثبطات البروتياز. يزيد الفلوكسيتين والكيتوكونازول من المستويات المصلية لهذا الدواء على عكس الفينيتوين والفينوباربيتال والكاربامازيبين التي تنقص تركيزه بشكل كبير. الطفح هو التأثير الجانبية الأكثر شيوعاً.

C. إيفافيرينز (EFV) Efavirenz

تؤدي المعالجة به إلى زيادة عدد الخلايا CD4 وإنقاص الحمل الفيروسي بشكل أفضل من المعالجة التي تضم مثبطات البروتياز مع أدوية NRTI. وهو لذلك الدواء NNRTI المفضل حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشورية الأمريكية. يتوزع هذا الدواء بشكل جيد عقب إعطائه فمويًا، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي (الشكل 38-25)، ويعزز تناول وجبة غنية بالدهن معناه من توافره الحيوي. يرتبط معظم الدواء (99%) بروتينات البلازما عند وصوله للمستويات العلاجية. ويعطى لمرة واحدة في اليوم بسبب نصف عمره الحيوي الطويل والبالغ 40 ساعة. يستقلب هذا الدواء بشكل كبير إلى أشكال غير فعالة. يحفز Efavirenz جملة السيوكروم P450 بشكل قوي مما قد ينقص تركيز أدوية تستقلب بواسطة هذه الجملة. معظم التأثيرات الجانبية هي تأثيرات عصبية مركزية يتحملها المرضى كحدوث الدوخة والصداع وأحلام اليقظة وفقد التركيز (الشكل 38-26)، ويقدر بأن حوالي نصف المرضى يعانون من التأثيرات المذكورة سابقاً والتي تتراجع بعد عدة أسابيع. أما الاندفاعات فهي التأثير الشائع الآخر ويحدث بنسبة 25%. تعتبر الارتكاسات التحسسية الشديدة، والمهددة للحياة من الأمور النادرة، ويمنع إعطاء هذا الدواء للمرأة الحامل.

انظر الصفحة 455 للاطلاع على Entravirine دواء الجيل الثاني من NNRTI.

VIII. مثبطات إنزيم بروتياز ال HIV

لقد غيرت هذه الأدوية من المسير المدمر لمرض الإيدز. فخلال سنة من البدء بالعلاج بها في عام 1995 حصل انخفاض في عدد وفيات الإيدز في الولايات المتحدة ومن ثم استقرت المنحنيات عند أعداد معينة (الشكل 27-38).

A. نظرة عامة

إن لهذه الأدوية الفعالة ميزات مشتركة تميز خصائصها الدوائية.



الشكل 27.38

عدد حالات ووفيات الإيدز في الولايات المتحدة الخلفية تشير إلى السنوات التي دخلت فيها المشاركة العلاجية ضد الفيروسات القهقرية إلى الاستعمال الشائع.

1. **آلية الفعل:** جميع الأدوية في هذه المجموعة من المثبطات العكسية لإنزيم HIV Aspartyl Protease - وهو الإنزيم الفيروسي المسؤول عن انشطار البروتين المتعدد الفيروسي إلى عدد من الإنزيمات الأساسية (إنزيم المنتسخة العكسية Reverse Transcriptase، البروتياز و integrase) وإلى العديد من البروتينات البنيوية. تبدي مثبطات إنزيم البروتياز ألفة لإنزيمات فيروسية HIV-2 و HIV-1 أكبر بألف مرة على الأقل مما تبديها تجاه الإنزيمات البشرية المقابلة مثل الرينين و Cathepsin E/D. وهذا ما يشير لسُميتها الانتقائية. ويؤدي التثبيط إلى توقف إنضاج الجزيئات الفيروسية وبالتالي إنتاج جسيمات فيروسية Virions غير قادرة على الإخماج. وقد أدت معالجة Antiretroviral Naïve Patients (وهو مصطلح يشير إلى المرضى الذين لم يتلقوا أي معالجة للإيدز) بدواء واحد من مثبطات إنزيم البروتياز ودواءين من مجموعة NRTIs حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية إلى تخفيض الحمل الفيروسي البلازمي إلى مستويات قليلة جداً (صعبة الكشف) عند 60 إلى 95% من المرضى. إن فشل المعالجة تحت هذه الظروف هو على الأغلب نتيجة عدم التزام المريض بالمعالجة.

2. **الحرائك الدوائية:** إن التوافر الحيوي لمعظم مثبطات أنزيم البروتياز ضعيف. إن تناول وجبة غنية بالدهن يزيد من التوافر الحيوي لبعض هذه الأدوية مثل Saquinavir و Nelfinavir بينما ينقص تناول الأخيرة (الوجبة الدسمة) من التوافر الحيوي لأدوية أخرى مثل Indinavir وقد لا يؤثر على بعضها الآخر. وتعتبر جميع مثبطات البروتياز ركائز لأنظمة CYP3A4 من جملة السيتوكروم P450 كما هو الحال مع مثبطات البروتياز البشرية والتي تستقلب بواسطة أنظمة أخرى في جملة P450. تستقلب هذه الأدوية بشكل كبير، ولذا فإن كميات قليلة من الدواء الأصلي تطرح في البول دون تغيير. لا حاجة لتعديل الجرعة عند وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية. يتأثر توزيع هذه الأدوية بحقيقة أنها تشكل ركيزة أساسية للبروتين السكري P الموجود في مصغرة تعمل على إخراج العديد من الأدوية، ومن هنا يتحدد دخولها إلى الدماغ بسبب وجود هذه المضخة في الخلايا البطانية للشعيرات الدموية الدماغية ترتبط جميع هذه الأدوية ببروتينات البلازما وخاصة ألفا-1-Glycoprotein الحمضي. ولهذا أهمية سريرية لأن مستويات البروتين الأخير تزداد كاستجابة للرضوض والجراحة.

3. **التأثيرات الضائرة:** من التأثيرات الشائعة: تشوش الحس (خدر وتمل) غثيان، قيء، وإسهال (الشكل 28-38). وقد يحصل اضطراب في استقلاب السكريات والدهن مثل حدوث الداء السكري وارتفاع غلسميريدات الدم الثلاثية ومرض كولسترول الدم. يؤدي الإعطاء الطويل الأمد إلى إعادة توزيع الدهن فتتراجع السماكة الشحمية للأطراف وتزداد في البطن وعند قاعدة العنق في الخلف (حذبة الجاموس؛ الشكل 28-38) ويتضخم الثديان. وقد تكشف هذه التغيرات الفيزيائية المرض بأنه مصاب بالإيدز.

4. **التداخلات الدوائية:** هي من المشاكل الشائعة عند المعالجة بمثبطات إنزيم البروتياز وذلك لأنها ليست فقط ركائز لأنظمة CYP وإنما هي أيضاً مثبطات لها ويتراوح تأثيرها المثبط بين Ritonavir الأكثر تثبيطاً و Saquinavir الأقل تثبيطاً. ولذا يتسبب حدوث التداخلات الدوائية، وإن الأدوية التي تعتمد على الاستقلاب لإيقاف فعلها قد تتراكم إلى مستويات سمية. ومن الأمثلة على التداخلات الدوائية الخطيرة لأدوية يعتمد استعمالها مع مثبطات البروتياز: انحلال العضلات المتخلطة

الشكل 28.38

بعض التأثيرات الجانبية لمثبطات بروتياز HIV.





الشكل 29.38

تراكم الشحوم عند قاعدة الرقبة لدى مريض يعالج بدواء مثبط لأنزيم البروتياز.

بسبب سيمفاستاتين أو لوفاستاتين، زيادة التسكين من ميدازولام وتريازولام، النزف من الوارفارين والتثبيط التنفسي من فينتانيل (الشكل 30-38). التداخلات الدوائية الأخرى التي تتطلب تعديل الجرعة والحذر أثناء الاستعمال تتضمن الوارفارين والسيلدينافيل والفينيتوين (الشكل 31-38). بالإضافة لذلك، يمكن محفزات إنزيمات CYP أن تسبب نقص التراكيز البلازمية لأنزيم البروتياز إلى مستويات منخفضة مؤدية إلى فشل المعالجة، ومن هنا يجب تجنب إعطاء أدوية مثل ريفامبين، الباريتوراك وكاربامازيبين. يجب أن يبدي الطبيب انتباهاً كبيراً مثل هذه التداخلات الدوائية المؤذية والخطيرة.

5 المقاومة: تحدث المقاومة نتيجة التراكم التدريجي للطفرات في مورثة البروتياز. تؤدي الطفرات الأولية إلى إنقاص قدرة الفيروس على الإنسحاق، ولكن مع تراكم الطفرات تظهر جسيمات فيروسية مقاومة بشكل كبير جداً. تؤدي التراكيز القليلة لظهور سريع للذاري المقاومة.

B ريتونافير (RTV) Ritonavir

هذا الدواء لم يعد يستعمل كمثبط بروتياز مفرد، وإنما يستعمل كعزز أو محسن للحرث الدوائية لمثبطات البروتياز الأخرى. وهو مثبط قوي لـ CYP3A، وإن إعطاء مع ritonavir (بجرعات منخفضة) تزيد النواظر الحيوي لهذا الأخير مما يسمح بالمعاودة بين الجرعات. إن مستويات Gmin الأعلى للمثبط البروتياز الذي تم تعزيزه تساعد أيضاً في منع تطور المقاومة. وبالتالي فإن مثبط البروتياز الذي تم تعزيزه هو الدواء المفضل في الإرشادات العلاجية لإدارة الضدمات الحسية والبشرية الأمريكية. يستعمل الدواء ويطرح بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي. عمره النصفى حوالي 3-5 ساعات. يسبب هذا الدواء تداخلات دوائية كثيرة لأنه يثبط جملة السيتوكروم P450. كما يحفز هذا الدواء استقلابه بشكل ذاتي. من أكثر التأثيرات شوعاً: الغثيان والقيء والإسهال والانتميل.

C ساكوينافير (SQV) Saquinavir

يعطى مع جرعة منخفضة من Ritonavir بهدف زيادة توافره الحيوي، والذي يزيد أيضاً عند تناوله مع وجبة غنية بالدهن. يطرح بشكل رئيسي بواسطة استقلابه عبر الطريق الصفراوي. ويجب إعطائه عدة مرات في اليوم لأن عمره النصفى هو 12-7 ساعة. ويجب قدر الإمكان أن تتجنب إعطاء الأدوية التي تزيد استقلابه مثل: ريفامبين، ريفابوتين، نيفيرابين وإيفافيرينز. من أشيع التأثيرات الجانبية: الصداع، التعب، الإسهال، الغثيان. اضطرابات معدية ومعوية أخرى. لقد لوحظت زيادة مستويات إنزيمات الترانس أماناز المصلية وخاصة عند مرضى التهاب الكبد B أو C.

D إندينافير (IDV) Indinavir

يمتص بشكل جيد عند إعطائه فموياً، وهو أقل أدوية هذه المجموعة ارتباطاً بالبروتين (60%). تعتبر حموضة المعدة من الشروط الهامة لحدوث الامتصاص والذي ينقص عند أخذ الدواء مع الوجبات، ولكن يسمح بأخذ وجبة خفيفة قليلة الدهن معه. يتغلب Ritonavir على هذه المشكلة، وقد يسمح بنظام جرعة تؤخذ مرتين في اليوم. يعتمد في إطراره على الاستقلاب والتصفية الكبدية، ولذلك يجب أن تخفض الجرعة عند وجود قصور كبدى. وللدواء عمر نصفى هو الأقصر بالمقارنة مع مجموعته ويقدر بـ 1.8 ساعة. يحتمل الدواء بشكل جيد لكن مع حدوث الاضطرابات المعدية المعوية والصداع المعتاد. يسبب هذا الدواء بشكل خاص حصيات كلوية وفرط بيلورين الدم، ومن هنا فإن الإمهاء الكافية مهم لإنقاذ الإصابة بداء الحصيات الكلوية، فعلى المريض أن يشرب 1.5 لتر من الماء على الأقل كل يوم. بعد عود توزع الدهن من

مثال	صنف الدواء
كوتنين	مضادات الانطيمات
إرغوتامين	مشللات الأوعية
ريفامبين	أدوية مضادة للعدوى
تريازولام	بنزوديازيبينات
فلونيدازولون	مضاد حيوي إنشائبي
سفنوك شابر فليس جين	مواد شحمية
لوفاستاتين	مشللات الأوعية المبرمج لـ HMG CoA
سيمفاستاتين	المحفرات
فينتانيل	



مشللات إنزيم البروتياز

الشكل 30.38

مجموعة الأدوية التي لا يستتبع إعطاؤها مع مثبطات إنزيم البروتياز.

المشاكل المزعجة عند تناول هذا الدواء.

E. نيفينافير (NfV) Nelfinavir

هو منبهط غير بيتيدي لإنزيم البروتياز. ويمتص بشكل جيد ولا يحتاج لشروط صارمة فيما يتعلق بتناول الطعام والسوائل، فغالباً ما يعطى هذا الدواء مع الطعام. يخضع نيفينافير للاستقلاب بواسطة إنزيمات CYP. ينتج المستقلب الرئيسي للدواء عبر إنزيم CYP2C19، ولهذا المستقلب تأثير مكافئ للدواء الأصلي ولكنه يبنغ فقط 40% من المستويات المصلية للدواء الأصلي. نيفينافير هو منبهط البروتياز الوحيد الذي لا يمكن تعزيز تأثيره بالريتونافير لأنه لا يستقلب بشكل كبير بواسطة CYP3A. العمر النصفي للدواء 5 ساعات، أشيع تأثيراته الجانبية هي الإسهالات والتي يمكن السيطرة عليها بإعطاء Loperamide. ومثل بقية أدوية مجموعته، يثبط Nelfinavir استقلاب العديد من الأدوية مما يتطلب تغيرات في جرعة بعضها أو منع مشاركتها معه.

F. فوسامبرينافير (FAPV) Fosamprenavir

هو طليعة دوائية تستقلب إلى amprenavir بعد الإعطاء الفموي. وله عمر نصفي بلازمي طويل يسمح بإعطاء الجرعة كل يومين، كما أن إعطاءه مع الريتونافير يزيد مستوياته البلازمية وينقص الجرعة اليومية الكلية. الفوسامبرينافير والريتونافير الذي يعززه هما من أفضل منبهطات البروتياز حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والإنسانية الأمريكية. من تأثيراته الجانبية الشائعة: الغثيان، القيء، الإسهال، التعب، شواش الحن والصداع. وبكيفية أفراد مجموعته يستطيع هذا الدواء أن يثبط استقلاب أدوية أخرى مما يؤدي إلى ضرورة تعديل جرعتها أو منع إعطائها معه.

G. لوبينافير (LPVr) Lopinavir

وهو مماثل للبيتيد من منبهطات إنزيم البروتياز. وهو منبهط بروتياز مفضل استناداً إلى إدارة الخدمات الصحية والإنسانية الأمريكية. وله توافر حيوي ضعيف جداً ولكنه يتعزز بوجود جرعة قليلة من Ritonavir في مستحضره الصيدلاني، [ملاحظة: المركب الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة يعرف باسم Lopinavir] الاضطرابات الهضمية وفقرت الشحوم الثلاثية في الدم هما التأثيران الضئيران الأكثر شيوعاً لهذا الدواء إلى جانب التشنجات الأخرى المتعلقة بكونه منبهطاً للبروتياز. وبكباقي أفراد مجموعته الدوائية يمكن لهذا الدواء أن يثبط استقلاب أدوية أخرى مما يتطلب تعديل جرعتها أو منع استخدامها معه. يجب أن تتجنب إعطاء المحفزات الإنزيمية وكذلك تقبّع شعير القديس جون لأنهما ينقصان التراكيز البلازمية للدواء. يحتوي المحلول النموي على الكحول ومن هنا قد يسبب إعطاء ديسولفيرام أو الميثرونيدازول معه تأثيرات غير مرغوبة.

H. أتازانافير (ATV) Atazanavir

إنه يثبط بروتياز HIV، مع أنه بعيد بنوياً عن منبهطات إنزيم البروتياز الأخرى. وبالمشاركة مع الريتونافير فإنهما منبهط البروتياز الوحيدان اللذان يعطيان بجرعة وحيدة يومياً. ويمتص بشكل جيد عن طريق الفم، ويزيد تناول الطعام من امتصاصه وتوافره الحيوي. يرتبط قسم كبير من الدواء ببروتينات البلازما (80%) ويستقلب بواسطة التحول الحيوي المحفز بإنزيم CYP3A4. يطرح بشكل رئيسي عبر الصفراء، ومع أن عمره النصفي يقدر بحوالي 7 ساعات، فإنه يعطى لمرة واحدة في اليوم. والدواء منبهط تنافسي لإنزيم الغلوكوكورونيل ترانسفيراز، ولهذا فإن فرط بيليروبين الدم السليم واليرقان من التأثيرات الجانبية المعروفة. يطيل الأتازانافير من الفترة

مثال	صنف الدواء
Warfarin	مضادات التخثر
Phenytoin	مضادات الاختلاج
Voriconazole	مضادات الفطور
Ribabutin	مضادات التخفترات
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	أدوية خلل الانتصاب
Atorvastatin	خافضات الشحوم
Methadone	مخدرات



منبهطات البروتياز

الشكل 31.38

الأدوية التي تتطلب تعديل الجرعة أو الحذر أثناء استعمالها مع أي منبهط للبروتياز.

PR ويبيط نظم القلب. ينقص هذا الدواء من خطر حدوث فرط شحميات الدم، ولكن من غير المعروف ما إذا كان أقل إحداثاً لمقاومة الإنسولين والحثل الشحمي من بقية مثبطات البروتياز. وهو مثبط قوي لجملة CYP3A4 ومسؤول عن الكثير من التداخلات الدوائية. يمنع إعطاء هذا الدواء مع مثبطات مضخة البروتون. وتجب الباعدة بين جرعته وبين جرعة حاصرات H2 ومضادات الحموضة لمدة 12 ساعة على الأقل.

أ. تيرانافير (TPV) Tipranavir

يشبّط بروتياز HIV في الفيروسات التي تتقاوم مثبطات البروتياز الأخرى، يمتص جيداً عندما يؤخذ مع الطعام، عمره النصفى ست ساعات، ويجب أن يؤخذ مرتين في اليوم بالمشاركة مع الريتانوفير. كما أن له تأثيراً فريداً حيث يحث الساييتوكروم P450 بالإضافة لكونه ركيزة بحيث يختلف عن مثبطات البروتياز الأخرى. التأثيرات الجانبية مماثلة لمثبطات البروتياز الأخرى ما عدا إمكانية حدوث التهاب كبدي شديد وقاتل وقد يحدث نادراً نزف داخل الفصع مهيت أو غير مهيت. ويعاني معظم المرضى من مرضة مستبطنة. إن هذا الدواء مفيد كعلاج منقذ عند المرضى الذين تحدث لديهم مقاومة لأدوية متعددة.

ب. دارونافير (DRV) Darunavir

هو آخر مثبط للبروتياز تمت الموافقة عليه، وهو فعال ضد بروتياز HIV المقاوم للمثبطات الأخرى. يمتص جيداً عندما يؤخذ مع الطعام، والعمر النصفى للإطراح النهائي 15 ساعة عندما يعطى مع ريتونافير. يستقلب الدواء بشكل كبير بواسطة إنزيمات CYP3A وهو مثبط لها أيضاً. التأثيرات الجانبية مشابهة لمثبطات البروتياز الأخرى بالإضافة إلى حدوث طفح جلدي. التقارير الباكرا بينت انخفاض خطر حدوث فرط شحوم الدم، ولكن من غير المعروف ما إذا كان هذا الدواء أقل إحداثاً لمقاومة الإنسولين والحثل الشحمي كما يحدث مع مثبطات البروتياز الأخرى. الدواء مفيد كعلاج منقذ عند المرضى الذين تحدث لديهم مقاومة لأدوية متعددة، كما أن هناك دراسات قيد الإجراء حول فعاليتها عند المرضى الذين لم يعالجوا من قبل.

يقدم (الشكل 38-32) ملخص عن الأدوية المثبطة لإنزيم البروتياز.

IX. مثبطات الدخول Entry Inhibitors

أ. إنفوفيرتايد (Enfuvirtide)

يعد Enfuvirtide أول الأدوية الجديدة المضادة للفيروسات القهقرية والمعروفة بمثبطات الدخول. Enfuvirtide هو مثبط التحام. وحتى يدخل الفيروس إلى الخلية المضيفة، يوجب أن يلتصق غشائه مع غشاء تلك الخلية عبر سلسلة من التبدلات البنيوية في البروتين gp41 السكري العابرة للغشاء gp41. والدواء عبارة عن ببتيد مكون من 36 حمضاً أمينياً والذي يرتبط ب gp41 مانعاً حدوث التغيير البنيوي المذكور. يستخدم الدواء بالمشاركة مع الأدوية الأخرى لعلاج المرضى الذين عولجوا مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساخ الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة. ولأنه ببتيد، فيجب إعطاؤه تحت الجلد. ولذلك فمعظم التأثيرات الجانبية والتي تحدث عند كل المرضى تقريباً تعود لعملية الحقن متضمنة: الألم والحماص

الأدوية	الآثار الجانبية الرئيسية وبعض الأمور الواجب إبلاغها عند استخدامها
Atazanavir	غثيان، عدم ارتياح بطني، صداع، انخفاض حاد في
Darunavir	غثيان، عدم ارتياح بطني، صداع، انخفاض حاد في
Fosamprenavir	غثيان، إسهال، فرط نشاط حاد، انخفاض حاد في
Indinavir	فرط نشاط حاد، انخفاض حاد في وظائف الكلى،
Lapinavir	الاضطرابات العصبية، فرط شحوم الدم، متلازمة
Nelfinavir	إسهال، غثيان، تضيق بطني، انخفاض حاد في
Ritonavir	إسهال، غثيان، فرط نشاط حاد، انخفاض حاد في
Saquinavir	إسهال، غثيان، عدم ارتياح بطني، انخفاض حاد في
Tipranavir	غثيان، إسهال، انخفاض حاد في وظائف الكلى،

الشكل 32.38

ملخص عن الأدوية للمجموعة X المضادة للإنزيم البروتياز (ملاحظة: يوجد بشكل صيدلاني يحتوي عليه اللوسينافير والرنتونافير وذلك كي يثبط البروتياز). استقلاب اللوسينافير وبالتالي العمل على زيادة المستويات البلازمية للأخير.

و) (التساوة) وتشكل العقيدات. ويتوقف 30% من المرضى عن تناول الدواء بسبب تلك التأثيرات. ويجب أن يعاد إلى حالته الطبيعية بإضافة الماء قبل إعطائه. وهو دواء غالي الثمن.

B. مارافايروك Maraviroc

هو مثبط الدخول الثاني. وبما أنه يمتص فموياً بشكل جيد فإنه يحضر على شكل مضغوطات فموية. إنه يحصر المستقبل المتمم CCR5 الذي يعمل مع gp41 على تسهيل دخول فيروس الإيدز عبر الغشاء إلى الخلية. الفيروس قد يملك المستقبل المتمم CCR5 أو المستقبل المتمم CXR4 أو كلاهما. هناك اختبار لتحديد التوجه tropism يفيد في تمييز CCR5 عن CXR4 بالإضافة إلى التمييز بين الفيروسات المتحول المختلطة والثابتة. يفيد الدواء في معالجة للفيروسات التي تملك CCR5 فقط. يستقبل الدواء بإنزيمات P450 ويجب تخفيض الجرعة عند تناول مثبطات البروتياز. الدواء جيد التحمل عموماً.

X. مثبطات إنزيم الإنتيجراز Integrase Inhibitors

A. رالتيفرافير (RAL) Raltegravir

هو أول أدوية المجموعة الجديدة المضادة للفيروسات القهقرية والمعروفة بمثبطات الإنتيجراز. يثبط الدواء بشكل نوعي الخطوة الأخيرة في تكامل نقل DNA الفيروسي إلى DNA في الخلايا البشرية. للدواء عمر نصفي يقدر بنسبة ساعات ولذلك يمكن إعطاؤه مرتان يومياً. سيول استقلابه يتضمن إضافة حمض غلوكوني بتواسط UGT2A1. ولذلك لا تحدث تداخلات دوائية مع محفزات ومثبطات وركائز CYP450. الدواء جيد التحمل، أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً هي الغثيان والصداع والإسهال. يستعمل الدواء بالمشاركة مع المثبطات الأخرى للفيروسات القهقرية في معالجة المرضى الذين تلقوا علاجاً مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساح الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة.

ملاحظة إضافية: إترافايرين هو أول دواء من جيل NNRTI. وهو فعال ضد الكثير من ذراري فيروس الأيدز المقاومة للجيل الأول من NNRTI. إن ذراري فيروس الأيدز التي لديها طفرة مقاومة K103N للجيل الأول من NNRTI هي حساسة بشكل كامل للإترافايرين. يعطى عبر الفم، يتوزع الدواء بشكل جيد وتوافره الحيوي أفضل عندما يؤخذ مع وجبة دسمة. ومع أن عمره النصف حوالى 40 فإنه يعطى مرتين يومياً. يستقلب الدواء بشكل واسع إلى منتجات عاطلة. وهو محفز قوي لـ P450 ولذلك يجب زيادة جرعات الأدوية التي تعتبر ركائز لـ P450 عندما تعطى معه. وما عدا ذلك فإن الدواء جيد التحمل وليس له التأثيرات العصبية المركزية المشاهدة مع الأيفافايرينز. كما أن تصنيفه في الحمل يقع في المجموعة B. ويستلجب الدواء، لمعالجة المرضى الذين تلقوا علاجاً مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساح الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.38 شاب عمره 30 سنة مصاب بالإيدز يعالج بنظام HAART. وبعد 4 أسابيع من المعالجة، جاء إلى قسم الإسعاف مشكياً من حمى ومفصح وانزعاج هضمي. أي من الأدوية التالية هو الأكثر احتمالاً لأن يسبب هذه الأعراض؟

- .Zidovudine A
- .Nelfinavir B
- .Abacavir C
- .Efavirenz D
- .Darunavir E

2.38 لأي من الأدوية التالية تعود هذه التأثيرات الجانبية الشائعة: العرواءات، الحرارة والألام العضلية؟

- .Acyclovir A
- .Ganciclovir B
- .Osetamivir C
- .Interferon D
- .Ribavirin E

3.38 امرأة إيجابية HIV، شخص لديها التهاب شبكية بالفيروس المضخم للخلايا ووضعت على نظام HAART محتو على Zidovudine. أي من الأدوية التالية المضادة لـ CMV من المحتمل أن تسبب المزيد من تثبيط نقي العظم إلى جانب Zidovudine؟

- .Acyclovir A
- .Ganciclovir B
- .Amantadine C
- .Foscarnet D
- .Ribavirin E

4.38 شاب عمره 25 سنة شخص لديه إصابة بمرض الإيدز، ولكن بعد أسبوع من المعالجة اشتكى من صداع وهياج وكوابيس. أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يسبب هذه الأعراض؟

- .Efavirenz A
- .Indinavir B
- .Lamivudine C
- .Nevirapine D
- .Stavudine E

الجواب الصحيح: C. يتميز فرط الحساسية التي يسببها abacavir بالحساسية والطفح والارتعاج الهضمي وتعد حدوث هذه الأعراض بحدوث إيقاف العلاج وعدم جديته ثابته.

الجواب الصحيح: D. يسبب الإنترفيرون أعراضاً مشابهة للإنفلونزا كالعرواءات والحمى والتآلم العضلية بعد الحقن المعالجة بالأسيتيلسلفاميدون قبل البدء به تخفص من هذه التأثيرات غير المرغوبة الأوية الأخرى لا تسبب هذه التأثيرات الحادة.

الجواب الصحيح: B. إن ganciclovir هو مثبط لنقي العظم ومشاركته مع zidovudine تزيد من خطر نقص القعدات وفقر الدم. Foscarnet فعالية مضادة لـ CMV ولكنه لا يبطئ نقي العظم الأوية الأخرى غير فعالة في معالجة أحماء CMV.

الجواب الصحيح: A. تعتبر الأعراض العصبية المركبة من مراراً المعالجة بـ efavirenz وخاصة عند البدء بها، وتضم تقريباً عند 50% من المرضى العالقين تخف هذه الأعراض عند الاستمرار بالمعالجة بـ efavirenz. أما الأوية الأخرى فمن غير المحتمل أن تسبب أعراضاً عصبية مركبة.

1. نظرة عامة

يُقدر بأن 25% من سكان الولايات المتحدة يشخص لهم السرطان أثناء الحياة، مع وجود 1.3 مليون حالة مشخصة جديدة كل سنة، ويشفى أقل من ربع هؤلاء المرضى إما بالجراحة أو المعالجة الشعاعية الموضعية. أما معظم الباقيين فسيتلقون معالجة كيميائية جهازية في وقت ما أثناء سير المرض وستؤدي عند نسبة قليلة منهم (حوالي 10%) ممن لديهم تشخيصات معنية إلى شفاء تام مع رجوع لمدة طويلة. ولكن عند معظم المرضى سيسبب العلاج الكيميائي فقط تراجعا في المرض، وفي النهاية ستقودهم الاختلالات أو الانتكاسات إلى الموت. إن معدل البقاء على قيد الحياة لخمس سنوات عند مرضى السرطان هو إجمالا 65%، وبذلك يصنف السرطان بأنه السبب الثاني للموت بعد الأمراض القلبية الوعائية والتي تحتل المرتبة الأولى. (يبين الشكل 1-39 الأدوية المضادة للسرطان والتي ستناقش لاحقا في هذا الفصل.)

II. مبادئ المعالجة الكيميائية للسرطان

تسعى هذه الأدوية لإحداث سمية خلوية قاتلة أو موت خلوي مبرمج للخلايا السرطانية بغرض إيقاف ترقى الورم، ويوجه العلاج عموما نحو DNA أو ضد المواضع الاستقلالية الهامة لانقسام الخلية—مثلا، يمكن الحد من توافر البيورينات والبيريميدينات والتي تعتبر الوحدات البنائية في تركيب DNA أو RNA (الشكل 2-39). وبشكل نظري، يجب أن تتدخل هذه الأدوية فقط في العمليات الاستقلالية الخلوية الخاصة بالخلايا الخبيثة. ولكن وللأسف، معظم هذه الأدوية المتوافرة حديثا لا تتمتع بال نوعية الكافية لتميز الخلايا النشوئية. بل تتدها لتؤثر على كل الخلايا الأخذة بالانقسام والتكاثر، الطبيعية والشاذة معا. ولهذا فلكل الأدوية المضادة للورام منحت جرعة-استجابة منحدر من أجل كل من التأثيرات العلاجية والسمية.

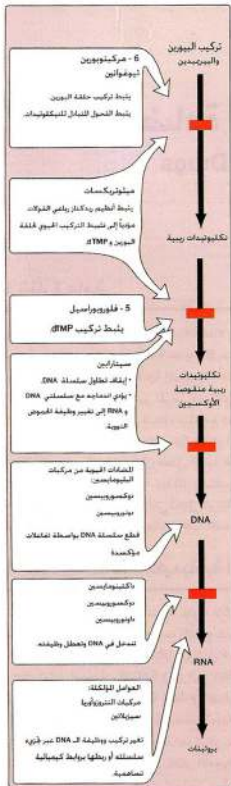
A. خطط المعالجة

1. **هدف المعالجة:** إن الهدف النهائي للمعالجة الكيميائية هو إحداث الشفاء (أي، بقيا طويلة الأمد خالية من المرض). ويتطلب الشفاء الحقيقي استئصال كل خلية تنشوئية. وإذا لم تستطع تحقيق الشفاء، فيصعب الهدف من المعالجة هو السيطرة على المرض (إيقاف السرطان من التضخم والانتشار) من أجل إطالة البقاء



الشكل 1.39

ملخص لأدوية المعالجة الكيميائية.



الشكل 2.39

أصلقة عن آلية تأثير الأدوية المضادة للسرطان على توافر طلائع كل من DNA و RNA. dTMP = ديوكسي ثيميدين أحادي الفوسفات

والحفاظ على حياة ملبية للمريض متعاشياً مع السرطان كمرض مزمن، وفي كلتا الحالتين، يتم في البداية إنقاص كتلة الخلايا السرطانية Neoplastic Cell Burden أو اختزال حجمها (Debulked) بواسطة الجراحة وأو التشعيع، ومن ثم تطبيق المعالجة الكيماوية أو المناعية أو المشتركة بين هاتين المعالجتين (الشكل 3-39). في المراحل المتقدمة، يكون احتمال السيطرة على السرطان ضئيلاً ويكون الهدف التخفيف (أي، تخفيف الأعراض وتجنب حدوث السمية المهددة للحياة). وهذا يعني أن أدوية العلاج الكيماوي قد تستعمل لتخفيف الأعراض الناجمة عن السرطان وتحسين نوعية الحياة، حتى ولو لم يظل الدواء البقيا.

2. **استجابات المعالجة:** تستطب المعالجة الكيماوية عندما ينتشر الورم ويصبح غير قابل للاستئصال الجراحي، كما تستخدم كمعالجة داعمة للتضاع على النفاثات السرطانية المجهرية بعد المعالجة الجراحية أو الشعاعية. تدعى المعالجة الكيماوية إطالة الهجوع فتدعى بالمعالجة الكيماوية للصيانة.

3. **حساسية الورم ودورة النمو:** إن نسبة الخلايا الورمية الموجودة في حالة الانقسام والتكاثر النسبية (Growth Fraction) تؤثر على حساسيتها لمعظم الأدوية الكيماوية. فأكثر الخلايا متأثراً هي تلك التي تنقسم بسرعة، أما الخلايا بطيئة الانقسام فهي الأقل تأثراً. وبشكل عام فإن الخلايا غير المنقسمة (الموجودة في الطور Go، الشكل 4-39) تتجوعادة من التأثيرات السمية للعديد من تلك الأدوية.

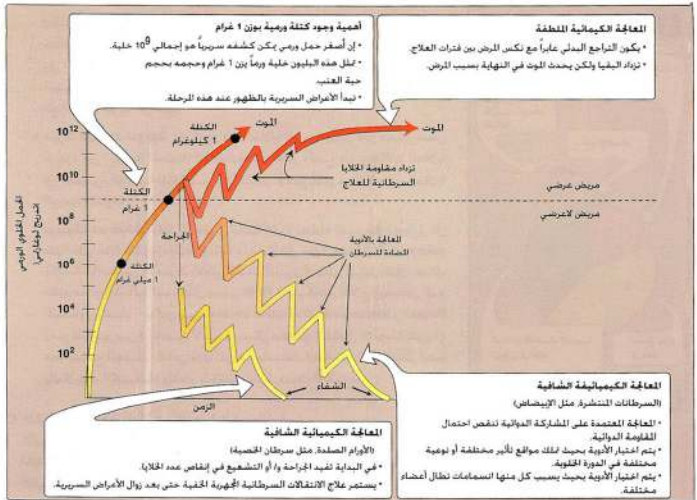
a. **الأدوية النوعية للدورة الخلوية:** تمر كل من الخلايا الطبيعية والورمية بدورة النمو والتكاثر (الشكل 4-39)، ولكن قد يختلف عدد الخلايا الموجودة في كل مرحلة من مراحل الدورة في الأنسجة الطبيعية عنه في الأنسجة التثوية. ويقال عن الأدوية الكيماوية التي تؤثر فقط على الخلايا الأخذة بالانقسام بأنها نوعية للدورة الخلوية cell-cycle specific. وتسمى الأدوية الأخرى أدوية لانتوعية للدورة الخلوية cell-cycle nonspecific (الشكل 4-39). ومع أن الأدوية اللانتوعية تملك عموماً سمية أكبر ضد الخلايا الأخذة بالانقسام، فهي أيضاً مفيدة في معالجة الأورام التي تكون فيها نسبة الخلايا المنقسمة منخفضة جداً.

b. **معدل نمو الورم:** إن معدل النمو في الزجاج لمعظم الأورام الصلبة مرتفع في البداية، ولكن مع ازدياد حجم الورم يأخذ هذا المعدل بالتناقص (الشكل 3-39) والنسب هو عدم توفر الأوكسيجين والمواد المغذية نتيجة التوعية الدموية غير الكافية. إن إنقاص حجم الورم بواسطة الجراحة والمعالجة الشعاعية يحرض غالباً الخلايا المتبقية على زيادة معدل تكاثرها، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة حساسيتها للأدوية الكيماوية.

B. أنظمة المعالجة وبرامجها

غالباً ما تعطى الأدوية اعتماداً على مساحة سطح الجسم مع محاولة تخصيص نظام المعالجة بما يلائم كل مريض.

1. **لوجاريتم القتل Log kill:** يتم تدمير الخلايا السرطانية من قبل أدوية المعالجة الكيماوية بعد مرورها بحرائك الطور الأول، مما يعني أن جرعة معينة من الدواء تستطيع أن تدمر نسبة ثابتة من الخلايا. ويطلق على هذه الظاهرة مصطلح Log Kill. فعلى سبيل المثال، يوضع تشخيص الأبيضاض الدموي عندما يكون تعداد خلايا الأبيضاض حوالي 10^5 ، فإذا أدت المعالجة إلى قتل بنسبة 99.999% فهذا يعني أنه قد بقي 0.001% من الـ 10^5 أو 10^1 خلية، ويعرف ذلك بـ **five-log kill**



الشكل 3.39

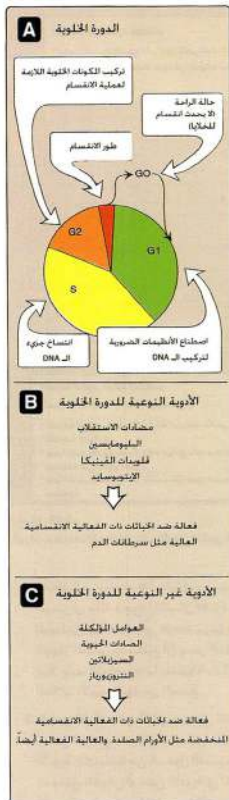
تأثيرات مختلف المعالجات على الحمل الخلوي السرطاني عند مريض افتراضي.

(انخفاض بمقدار 10^9 خلية). ويصبح المريض عند هذه النقطة لا عرضياً ، أي أن المرض في حالة هجوع (الشكل 3-39). بالنسبة لمعظم الأحمال الجرثومية، يؤدي انخفاض Five-log (أي 100.00 مرة) في عدد العضيات المجهرية إلى الشفاء لأن الجهاز المناعي يستطيع أن يدمر الخلايا الجرثومية المتبقية. أما الخلايا الورمية فلا يتم التخلص منها بسهولة ولذلك نحتاج لمعالجة إضافية لاستئصال جميع الخلايا الأبيضاضية من الجسم.

2. **الحميات الدوائية:** تجد بعض الخلايا الورمية (الأبيضاضية أو غيرها) في بعض النسيج كالجهاز العصبي ملاذاً أمناً حيث تمنع حصاراً التفل بعض الأدوية الكيميائية من الدخول للتسيج، ولذلك يحتاج المريض إلى تشعيع المحور الدماغى الشوكي أو حقن الأدوية في المسافة داخل العنكبوتية للتخلص من الخلايا الأبيضاضية في هذا المكان. وبشكل مشابه قد لا تستطيع الأدوية العبور إلى أماكن معينة في الأورام الصلبة.

3. **بروتوكولات المعالجة:** إن المعالجة الكيميائية المشتركة أكثر نجاحاً من تلك المعتمدة على دواء واحد في علاج السرطانات المستجيبة للأدوية الكيميائية.

• المشاركات الدوائية: غالباً ما تتم المشاركة بين أدوية سامة للخلايا مختلفة كميّاً في السمية والمواقع الجزيئية وآليات التأثير وذلك بالجرعات الكاملة لتلك الأدوية.



الشكل 4.39

تأثيرات الأدوية المضادة للسرطان على دورة نمو خلايا الثدييات.

ويؤدي هذا إلى استجابة بمعدلات عالية نتيجة التأثيرات السامة للخلايا المضافة Additive أو المعززة Potentiated ونتيجة للسميات غير المتداخلة لخلايا المضيف. وفي المقابل، فإن الأدوية التي تملك سمية مشابهة محددة للجرعة، كتنبيط النقي والسمية الكلوية والسمية القلبية، يمكن أن تعطى مع بعضها بشكل آمن مع إنقاص جرعة كل منها.

b. مميزات المشاركات الدوائية: (1) تأمين قتل الخلايا الورمية بأكثر قدر ممكن ضمن حدود من السمية المحتملة؛ (2) فعالية ضد مجال واسع من سلالات الخلايا في الجمهرة الورمية المتخالفة، و (3) تأخير أو منع تطور سلالات من الخلايا الورمية المقاومة.

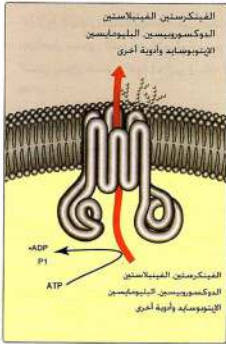
c. بروتوكولات العلاجية، لقد تم تطوير أنظمة كثيرة لعلاج السرطان، ويطبق كل منها على حالة تشيوية معينة. وغالباً ما يُشار لكل منها بلفظة أولية Acronym (كلمة مؤلفة من الأحرف الأولى لكلمات أخرى)؛ فعلى سبيل المثال، هناك نظام معالجة شائع الاستخدام يسمى POMP - يستخدم لعلاج ابيضاض الدم اللبائبي الحاد - يتكون من: Vincristine Oncovin و Methotrexate و Prinethol (ميركاتوبورين). تعطى الأدوية بشكل منقطع (بفاصل 21 يوماً تقريباً) مما يسمح للجهاز المناعي لدى المريض باستعادة فعاليته، الذي يتأثر أيضاً بالعلاجات الكيميائية، وبذلك تنخفض نسبة حدوث الأحماع.

C. المشاكل المرافقة لعلاج بالأدوية الكيميائية

الأدوية المضادة للسرطان هي ذيفانات تحمل تهديداً قاتلاً للخلايا، ولذا فمن غير المفاجيء أن تُطوّر بعض الخلايا آليات دفاعية مدروسة لتحمي نفسها من هذه الذيفانات الكيميائية. بما فيها أدوية العلاجية الكيميائية.

1. **المقاومة**: تملك بعض الخلايا التشيوية (مثل خلايا الميلانوما) مقاومة متأصلة (طبيعية) لمعظم الأدوية المضادة للسرطان، بينما قد تملك أنواع أخرى منها مقاومة مكتسبة ضد التأثيرات السمية للخلايا عبر حدوث طفرات وخاصة بعد إعطاء الدواء بجرعات أقل من المثلى وبلددة طويلة. ويمكن تقليص تطور المقاومة الدوائية بتطبيق معالجة مشاركة دوائية منقطعة ومكثفة وقصيرة الأمد. كما أن المشاركات الدوائية فعالة أيضاً ضد مجال واسع من الخلايا المقاومة في جمهرة الورم. وهناك آليات مختلفة مسؤولة عن إحداث المقاومة الدوائية، وقد نوقش كل منها بشكل منفصل لدى الحديث عن كل دواء على حدة.

2. **المقاومة للأدوية المتعددة**: إن المسؤول عن مقاومة الأدوية المتعددة هو الانتقاء التدريجي لمورثة مضخمة ترمز بروتينا عامراً للفساء (غلايكوبروتين-P المسؤول عن التفوذنية: الشكل 5-39). وتتجم هذه المقاومة عن الضخ خارج الخلوي المعتمد على ATP وذلك بوجود الغلايكوبروتين P. وقد تحدث أيضاً مقاومة متصالبة بعد استعمال أدوية غير متشابهة بنويوا. فعلى سبيل المثال، الخلايا التي تقاوم التأثيرات السامة لـ Vinca Alkaloids هي أيضاً مقاومة لـ Dactinomycin والمضادات الحيوية الأنتراسايكلينية والكولشيسين، والعكس صحيح. جميع هذه الأدوية هي مواد ترتب بشكل طبيعي ولكل منها حلقة عطرية كارهة للماء، ولها شحنة إيجابية في النويوس المتوسط. [ملاحظة: يوجد البروتين السكري p بمستويات قليلة في معظم أنسجة الخلايا ولكن بمستويات عالية ضمن خلايا الكلية والكبد والبنكرياس والأمعاء الدقيقة والكولون والغدة الكظرية، ويُفترح أن وجود هذا البروتين هو المسؤول عن المقاومة المتأصلة ضد العلاج الكيميائي والمساعدة في السرطانات



الشكل 5.39

الحرى السنة للبروتين السكري P العبارة للغشاء تشكل قناة مركزية تخضع الأديوية خارج الخلية بالاعتماد على الـ ATP.



الشكل 5.39

مقارنة بين قدرة الأديوية الكيميائية على إحداث تثبيط نقي العظم.

الغدية. يمكن للتراكيز العالية لبعض الأديوية (كالفيراباميل) أن تثبط هذه المضخة، وبذلك تتداخل في الضخ خارج الخلية لهذه الأديوية المضادة للسرطان. وللأسف، فإن لهذه الأديوية تأثيرات دوائية جانبية ضائرة. يبحث العلماء حالياً عن حاصرات مضخة خاملة دوائياً.

3. **السمية:** إن المعالجة الكيميائية الهادفة إلى قتل الخلايا الورمية المنقسمة بسرعة تؤثر على الخلايا الطبيعية ذات معدل الانقسام المرتفع (مثل: خلايا مخاطية الفم ونقي العظم والمخاطية المعدية المعوية والأشعاع) مساهمة في التظاهرات السمية للمعالجة الكيميائية.

a. **التأثيرات الضائرة الشائعة:** معظم أديوية المعالجة الكيميائية لها مشعر علاجي ضيق، ويسبب المعالجة بكل هذه الأديوية يحدث (بدرجة قليلة أو كبيرة): قيء، التهاب الفم وخاصة (تساقط الأشعاع). ويسيطر على الإقياء بإعطاء مضادات القيء، بعض الانسمامات كتنبيط النقي (الذي يؤدي لحديث الأحماج) من التأثيرات الجانبية الشائعة لكثير من هذه الأديوية (الشكل 39-6). بينما تنحصر بعض التأثيرات الأخرى بأديوية معينة؛ مثل حدوث الانسمام القلبي مع Doxorubicins، والتليف الرئوي مع Bleomycin. تختلف مدة هذه التأثيرات فيما بينها، فالخاصة تأثير جانبي عابر أما الانسمامات القلبية والرئوية والمثانة فهي غير عكوسة.

b. **تخفيف التأثيرات الضائرة:** يمكن تخفيف بعض التأثيرات السمية من خلال إجراءات تتضمن إعطاء الأديوية الواظية للخلايا، أو تسريب الدواء موضعياً (مثال: ساركوما في الذراع)، أو أخذ جزء من نقي العظم قبيل المعالجة الهجومية ومن ثم إعادة زرعها بعدها، أو إحداث إدرار شديد للوقاية من الانسمامات المثانية. ويمكن وبشكل فعال معاكسة فقر الدم العرطل الحاصل بعد العلاج Methotrexate بإعطاء حمض الفوليتيك (5-fromyltetrahydrofoic acid أو Leucovorin؛ انظر أدناه). كما يمكن حالياً معاكسة نقص العدلات الناتج عن المعالجة بالعديد من الأديوية المضادة للسرطان بإعطاء العامل الإنساني الحاد لسلسلة الخلايا المحببة (Filgrastim).

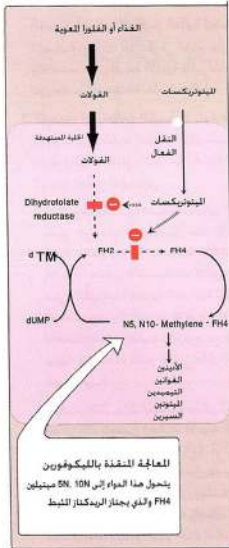
4. **الأورام المعرضة بالمعالجة:** يمكن أن تنشأ أورام بعد عشرة سنوات أو أكثر من شفاء الورم الأصلي بالمعالجة المضادة للسرطان، وذلك لأن معظم هذه الأديوية مولدة للطفرات Mutagens (مثل ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد). [ملاحظة: تعتبر الأورام المعرضة بالمعالجة الكيميائية من المشاكل الخاصة بالمعالجة بالعوامل المؤكسدة Alkylating Agents].

III. مضادات الاستقلاب

إن الأديوية المضادة للاستقلاب تشبه بنيوياً المركبات الطبيعية الموجودة في الخلايا، وتعمل بشكل عام على إيقاف تفرع ثلاث النيكليوتيد البيرييميدينية والبيورينية إما عبر تثبيط تركيبها أو التناقص معها عند تركيب DNA و RNA. وتمارس تأثيراتها الأعظمية السامة للخلايا بشكل نوعي على الطور S (وبالتالي على الدارة الخلية).

A. ميثوتريكسات Methotrexate (MTX)

يلعب فيتامين حمض الفوليك دوراً مركزياً في تفاعلات استقلابية مختلفة مسؤولة عن نقل وحدات الكريون الواحد one-carbon units وهو ضروري لانقسام وتكاثر



الشكل 7.39

آلية تأثير الميثوتريكسات وفائدة إعطاء اللوكوفورين معه.

الخلايا. الميثوتريكسات يشبه من حيث البنية حمض الفوليك، وهو يعمل كمعكس لفتامين حمض الفوليك بتثبيته لإنزيم Dihydrofolate Reductase (DHFR) – الإنزيم الذي يحول حمض الفوليك إلى شكله الفعال (والشكل التيمي) tetrahydrofolic (FH4).

1. آلية الفعل: يتم الحصول على حمض الفوليك إما من المصادر الغذائية أو يتم إنتاجه من قبل الفلورا المعوية، ومن ثم يتم إرجاعه بعد امتصاصه إلى tetrahydrofolic acid وذلك بواسطة DHFR المعتمد على nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (الشكل 7-39). يدخل MTX إلى الخلية بواسطة عمليات النقل الفعال والذي يتواسط بشكل طبيعي دخول N⁶-methyl-FH4. وقد يستطيع الدواء الدخول دون الحاجة للنقل الفعال عندما يوجد بتركيز عالية. وللميثوتريكسات (MTX) ألفة كبيرة فريدة تجاه إنزيم DHFR مما يسمح له بتثبيته بشكل فعال. ومثلما يحدث لـ Tetrahydrofolate (MTX) داخل الخلية إلى بولي غلوتاميد Polyglutamated (العملية الكيميائية التي تؤدي إلى احتباس الدواء داخل الخلايا بسبب ازدياد الشحنة السالبة) فيستطيع أن يثبط أيضاً DHFR. وبهذا التثبيط تقعد الخلية تعائم الفولات الأمر الذي يقود إلى نقص إنتاج المركبات التي يعتمد اصطناعها الحيوي على هذه التعائم. وتتضمن هذه المركبات: نيكليوتيدات الأدينين والغوانين والثيميدين والحموض الأمينية الميثيونين والسيرين، ومع ذلك فإن نفاذ الثيميدين هو التأثير الأكثر وضوحاً. وتكون النتيجة تثبيط تركيب DNA و RNA والبروتينات، مما يؤدي إلى حدوث الموت الخلوي (الشكل 7-39). والمسبيل الوحيد لمعكسة تثبيط DHFR هو توافر ألف صنعت من الركيزة الطبيعية dihydrofolate (FH2). انظر الشكل 7.39). أو إعطاء Leucovorin والذي يتجاوز الإنزيم المحصور ويزود الجسم بالفولات. [ملاحظة: إن Leucovorin، أو حمض الفولينيك folinic acid، هو شكل من FH4 يحمل مجموعة N¹⁰-formyl]. إن MTX هو نوعي للطور S من الدورة الخلوية.

2. المقاومة: إن الخلايا غير المنقسمة تكون مقاومة لـ MTX، وربما يعود السبب إلى العوز النسبي لإنزيمات DHFR و/أو Thymidylate Synthase و/أو Glutamylating Enzymes. لقد لوحظ انخفاض في مستويات MTX Polyglutamate في الخلايا المقاومة وقد يكون ذلك ناجماً عن انخفاض تشكله أو زيادة تقويضه. تنتج مقاومة الخلايا التنشؤية عن تضخيم (إنتاج نسخ إضافية) للمورثة التي ترمز لـ DHFR، مما يؤدي إلى زيادة مستويات هذا الإنزيم، أو عن نقص ألفة الإنزيم لـ MTX، أو بسبب تناقص ضخ MTX لداخل الخلية، بسبب حدوث تغير في النقل الذي يتواسطه الحامل carrier-mediated Transport المسؤول عن إدخال الدواء للخلية، أو بتنتيجة وجود مستويات قليلة من MTX polyglutamate بسبب تناقص تركيب أو زيادة تدركه.

3. الاستعمالات العلاجية: MTX فعال غالباً بالمشاركة مع أدوية أخرى ضد الأيضاض اللمفاوي الحاد، والكوريوكارسينوما، ولحموما بوركيت عند الأطفال، وسرطان الثدي، وسرطانات الرأس والعنق، كما أنه لوحده بجرعات المنخفضة فعال في علاج أمراض التهابية معينة مثل الصدف الشديد والتهاب المفاصل الرثيائي وداء كرون. جميع المرضى المعالجين بـ MTX يجب أن يخضعوا للمراقبة خوفاً من حصول السمية.



الشكل 8.39
طريقة إعطاء وإطراح الميثوتريكسات.

4. الحرائك الدوائية

a طريق الإعطاء والتوزع: يمتص MTX بشكل متغير بالجرعات المنخفضة عبر السبيل الهضمي، ويمكن أن يعطى حقناً عضلياً أو وريدياً أو في المسافة تحت العنكبوتية (الشكل 8-39). [ملاحظة: MTX لا يستطيع اختراق الحاجز الدماعي الدموي، ولذلك يعطى في المسافة تحت العنكبوتية (داخل القرباب) وبذلك يتمكن من تدمير الخلايا التنشؤية المحتمية داخل في الجملة العصبية.] ولقد وجدت تراكيز عالية من الدواء في الظهارة المعدية والكبد والكلية بالإضافة لسائل الحين وسائل الانصباب الجنيني، كما يتوزع MTX في الجلد أيضاً.

b المصير: كما سبق ذكره، يستقلب MTX إلى مشتقات Polyglutamate، ولهذا التحول الاستقلابي أهمية كبيرة لأن هذه المشتقات، التي تثبط أيضاً DHFR، تبقى ضمن الخلية حتى ولو غاب الدواء في الوسط خارج الخلوي. وهذا يخالف حال MTX الصريف داخل الخلية والذي سرعان ما يغادر الخلية حالماً تتناقص مستوياته خارج الخلية. يتعرض MTX في حال وجوده بمستويات عالية إلى الإرجاع في الموقع-7 فيتشكل مشتق ذو فعالية أقل كمضاد للاستقلاب، فهو أقل انحلالاً في الماء، ومن الممكن أن يسبب بيلة بللورية، ولذلك فمن المهم الحفاظ على قنوية البول وإمالة المريض جيداً لتعاشي السمية الكلوية. يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته بشكل رئيسي عبر البول، وقد وجدت آثار منه ومن مستقلبيه في البراز نتيجة الإطراح المعوي الكبدية.

5. التأثيرات الضارة

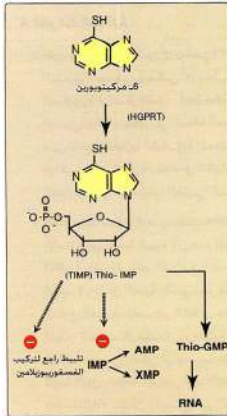
a الانسمامات الشائعة: إلى جانب الغثيان والقيء والإسهال، فإن أكثر الانسمامات شيوعاً تحدث في النسيج المتجددة باستمرار: حيث يسبب MTX التهاب الفم، وتثبيط نقي العظم، وحمامى، واندفاعات، وشرى، وحاصة Alopecia. ويمكن أن تتم الوقاية من بعض هذه التأثيرات أو معاكستها بإعطاء Leucovorin (الشكل 7-39) الذي يُقبط بشكل أفضل من قبل الخلايا الطبيعية بالمقارنة مع الخلايا الورمية. يجب أن تبقى جرعات Leucovorin في حدودها الدنيا لتجنب التداخل المحتمل مع فعل MTX المضاد للأورام.

b الأذية الكلوية: على الرغم من عدم شيوعها أثناء المعالجة التقليدية، فإنها من اختلاطات الجرعات العالية من MTX ومستقلباته 7-OH، والتي يمكن أن تترسب في التبيبات الكلوية. يمكن الوقاية من حدوث الأذية الكلوية بقلونة البول وتقييمه المريض جيداً.

c الوظيفة الكبدية: يجب أن تراقب الوظيفة الكبدية لأن الاستخدام طويل الأمد لـ MTX يؤدي إلى حدوث التشمع.

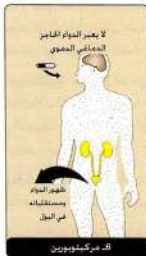
d الانسمام الرئوي: هو اختلاط نادر، ويحدث عند الأطفال الموضوعين على MTX فيسبب السعال والزلة والحمى والزرأق. وتشاهد ارتشاحات على صورة الصدر البسيطة. وهذه السمية عكوسة تتراجع عند إيقاف الدواء.

e الانسمامات العصبية: تحدث عند حقن الدواء في المسافة تحت العنكبوتية (داخل القرباب)، وتتضمن تخريش السحايا تحت الحاد، صلابة النقشرة، الصداع، والحمى. وقد يحدث نادراً سرع أو اعتلال دماغ أو شلل سفلي. لقد شوهدت



الشكل 9.39

آلية تأثير 6- مركبثيوبورين.



الشكل 10.39

طريقة إعطائه وإطراح 6- مركبثيوبورين.

تأثيرات جانبية عصبية دامت لفترة طويلة كصعوبة التعلم عند الأطفال الذي أعطوا هذا الدواء بواسطة الحقن في المسافة تحت العنكبوتية.

1. **موانع الاستطباب:** لقد أثبت أن هذا الدواء مشوه للأجنة ومجهض Abortifacient عند حيوانات التجربة، ولهذا فيجب عدم إعطائه أثناء الحمل [ملاحظة: يستخدم الميتوتريكسات MTX مع ميزوبستول لتحريض الإجهاض].

B. 6-مركبثيوبورين (6MP) 6-Mercaptopurine

6-MP هو مضاهي ثيولي للهايبوكزانين. ولقد كان كل من 6-MP و 6-thioguanine من أوائل مضاهيات البيورين التي أثبتت فعاليتها في علاج الأمراض التنشؤية. [ملاحظة: يمارس الأزابورين، وهو مثبط مناعي، تأثيراته السامة للخلايا بعد التحول إلى 6-MP]. يستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي للمحافظة على هجوع الابيضاض اللمفاوي الأرومي الحاد. كما أن مضاهيه، الأزابورين، فعالا في علاج داء كرون.

1. آلية الفعل

a. تشكيل النيكليوتيد: حتى يمارس هذا الدواء تأثيره المضاد للابيضاض، يتوجب عليه أن يعبر إلى الخلايا الهدف حيث يتحول فيها إلى مماثل نيكليوتيدي هو 6-mercaptopurine-ribose phosphate (أكثر ما يعرف باسم 6-Thioinosinic Acid أو 9-39). تتم إضافة ribose phosphate عبر إنزيم HGPRT hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase.

b. تثبيط تركيب البيورين، إن العديد من العمليات الاستقلابية تتدخل في التركيب الحيوي للبيورين، ولذلك تتأثر التحولات المتبادلة بمماثل النيكليوتيد: TIMP. ويستطيع TIMP، شأنه شأن GMP و AMP و IMP، أن يثبط الخطوة الأولى من طريق اصطناع حلقة البيورين (التي يتواسطها إنزيم غلوتاميل فوسفوريبوزيل يروفوسفات أميجوترانسفيراز). كما ويثبط TIMP تشكيل AMP و xanthinuric acid من Inosinic Acid.

c. الاندماج في الحموض النووية: يتحول TIMP إلى TGMP (ثيوغوانين مونوفوسفات) والذي يندمج في RNA بعد فسفرته إلى ثنائي وثلاثي الفوسفات. كما أن مماثلات الحمض الريبي منقوص الأوكسجين المتشكلة تندمج في DNA وهذا يؤدي إلى إنتاج سلاسل غير وظيفية من DNA و RNA.

2. **المقاومة:** يتراافق حدوث المقاومة مع 1) عدم القدرة على التحول الحيوي لـ 6-MP إلى النيكليوتيد الموافق بسبب نقص مستويات HGPRT (مثال: في تاذر ليش نهان عوز لهذا الإنزيم)، 2) زيادة نزع الفوسفور، أو 3) زيادة استقلال الدواء إلى حمض الثايوبوريك thioric acid أو مستقلبات أخرى.

3. **الحرائك الدوائية:** إن امتصاص الدواء عبر الطريق الفموي ناقص وغير منتظم. يتوزع الدواء في الجسم بشكل واسع ما عدا السائل الدماغي الشوكي (الشكل 10-39). يمكن أن ينقص التوافر الحيوي لـ 6-MP باستقلاب المرور الأولي

6-Mercaptopurine



Allopurinol

الشكل 11.39
إمكانية التداخل الدوائي بين الألوبورينول
و-6-مركبتوبورين.

في الكبد؛ ويستقلب 6-MP في الكبد إلى مشتقه 6-methylmercaptapurine أو إلى حمض الثايوريك (مستقلب غير فعال). [ملاحظة: يُحَفِّزُ التفاعل الأخرى بواسطة إنزيم Xanthine Oxidase]. بما أن Allopurinol (وهو مثبط لإنزيم Xanthine Oxidase) يستخدم بشكل واسع لإنقاذ فرط حمض البول في الدم عند مرضى السرطان المعالجين كيميائياً، فمن المهم إنقاص جرعة 6-MP بنسبة 75% عند هؤلاء المرضى لتجنب تراكم الدواء وتفاقم الانسمامات (الشكل 11-39). يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عبر الكلية.

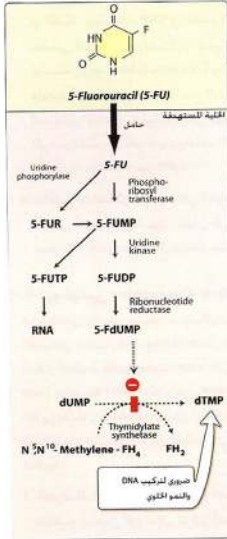
4. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط نقي العظم هو الانسمام الرئيسي. وقد يحدث لدى المرضى أيضاً نقص شهية، غثيان، قيء، وإسهال. لقد سجلت حالات حدثت بها انسمامات كبدية على شكل يرقان عند حوالي ثلث المرضى البالغين.

C. 6-ثيوغوانين (6-TG) 6-Thioguanine

هو مضاد بيوريني يستخدم بشكل رئيسي لعلاج الالتهاب الدموي الحاد غير اللمفاوي بالمشاركة مع Cytarabine و Daunorubicin. ويجب أن يتحول هذا الدواء داخل الخلية، مثلما يحدث لـ 6-MP، إلى TGMP (والذي يدعى أيضاً 6-thioguanilic acid) بواسطة HGPRT. ثم يتحول TGMP إلى ثيوغوانوزين ثنائي وثلاثي الفوسفات اللذين يتبطان الاضطئاع الحيوي لخلقة البيورين وسفيرة GMP إلى ثنائي فوسفات الغوانوزين، ويندمج الشكل النيكلوتيدي لـ 6-TG في DNA مما يؤدي إلى توقف الدورة الخلوية.

1. **الحرائك الدوائية:** الامتصاص الفموي لـ 6-TG (مثل 6-MP) هو ناقص وغير منتظم، ويصل الدواء إلى تركيز أعظمي في البلازما في غضون 2-4 ساعات بعد سوء الهضم. عندما يعطى 6TG فإنه يخضع لإضافة 8-methyl بواسطة إنزيم thionine methyltransferase فيتحول إلى مركب 2-amino-6-methylthiopurine (TPMT) الذي يظهر في البول. فعند المرضى الذين تكون فعالية TPMT لديهم منخفضة أو متوسطة تتراكم لديهم تراكيز أعلى من مستقلبات الثيوغوانين السامة للخلايا بالمقارنة مع المرضى ذوي الفعالية الطبيعية لهذا الإنزيم. يؤدي ذلك إلى تثبيط عال لنقي العظم بشكل غير متوقع ومع حدوث خباثات ثانوية. إن حوالي ثلاثة بالمئة من البيض والسود لديهم إما حذف متماثل للواقع أو طفرة في مورثة TPMT. ويقدر أن عشرة بالمئة من المرضى قد يكونون معرضين لخطورة زائدة للسمية بسبب الحذف متخالف الواقع أو طفرة TPMT؛ ولذلك يوصى بإجراء تمييط لـ TPMT قبل العلاج. وبشكل أقل، يتم تشكيل كل من 6-thioxanthine و 6-thiouric أيضاً بفعل الفواناز. ولأن ناتج نزع الأمين، 6-thioanthine، هو مستقلب عاطل، فإن 6-TG قد يعطى لوحده مع allopurinol بدون أي تخفيض في الجرعة.

2. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط نقي العظم هو التأثير الضائر المرتبط بالجرعة. ولا ينصح بإعطاء 6-TG كعلاج للصيانة أو بشكل مستمر وطويل الأمد بسبب خطورة حدوث السمية الكبدية.



الشكل 12.39

آلية تأثير 5- فلوروراسيل.

D. فلودارابين Fludarabine

هو مضاهئ نيكليوتيدي بيوريني (5-phosphate of 2-fluoroarabine arabinoside) وهو دواء فعال في معالجة الليمفوما المزمن، وقد يحل محل Chlorambucil (الدواء الحالي المختار لعلاج الورم). كما ويعتبر فعالاً أيضاً لعلاج الليمفوما بالخلايا المشعرة ولمفوما لاهودجكن بطيئة النمو. إن الفلودارابين هو مقلبة دوائية، ولذلك يتم نزع الفوسفات في البلازما ليتشكل 2-F-araA والذي يُصَبَّط من قبل الخلية وتعاد فسفرته من جديد (في البداية بواسطة 2-Deoxycytidine Kinase). وعلى الرغم من أن آلية السامة للخلايا غير محددة بدقة فيعتقد بأن الشكل ثلاثي الفوسفات يقوم بالاندماج مع DNA و RNA مؤدياً إلى نقص تركيبهما في الطور S ويؤثر على وظيفتهما. وتترافق المقاومة مع نقص القبط لداخل الخلية، وعوز إنزيم Deoxythymidine Kinase، ونقص الألفة تجاه إنزيم DNA polymerase، وآليات أخرى. يعطى الدواء حقناً عبر الوريد لأنه إذا أعطي فمويماً فإن البكتريا المعوية تقوم بنزع السكر وبالتالي إنتاج مستقلب شديد السمية ويسمى Fluorouracil، يطرح جزء منه عن طريق البول. بالإضافة للغثيان والقىء والإسهال، يحدث تثبيط للثدي وهو التأثير السمي المحدد للجرعة. قد تحدث حبراراة ووذمة، وأنسمام عصبي شديد وخطير، كما سجلت حالات من الاعتلال الدماغي المترقي والعمى والموت عند إعطائه بجرعات عالية.

E. كلادربين Cladribine

هو 2-Chlorodeoxyadenosine، مضاهئ بيوريني آخر، يخضع لتفاعلات تشبه تلك التي حدثت للفلودارابين وبالتالي فيجب أن يتحول إلى نيكليوتيد حتى يمارس تأثيره السام للخلايا. ويندمج مع النهاية 3 لتجزئ DNA عميقاً بذلك تطاول سلسلته. كما ويؤثر أيضاً على إصلاح DNA وهو مثير قوي لإنزيم Ribonucleotide Reductase. تحدث المقاومة تجاهه بأليات مشابهة لتلك التي تحدث مع Fludarabine ومع ذلك فلا تحدث مقاومة متصافية. إن هذا الدواء فعال ضد الأورام التالية: الليمفوما بالخلايا المشعرة، الليمفوما اللمفاوي المزمن، ولمفوما لاهودجكن، كما ويملك بعض الفعالية عند استخدامه لعلاج التصلب المتعدد. يعطى بشكل تسريب مستمر لمدة واحدة. يتوزع في الجسم بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي (CSF). من تأثيراته الجانبية الشائعة تثبيط النقي الشديد والعمى. كما سجلت حالات من اعتلال الأعصاب المحيطية. إن هذا الدواء مشوه للأجنة.

F. 5- فلورويوراسيل 5-FU 5-Fuorouracil

هو مضاهئ للبيريميدين، وفيه ذرة فلورين ثابتة حلت محل ذرة الهيدروجين في الموقع 5 من حلقة اليوراسيل. يتداخل الفلورين في تحول Deoxyuridylic Acid إلى Thymidylic وبالتالي يحرم الخلية من Thymidine وهو أحد الركائز المهمة في عملية التركيب DNA. ويستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في معالجة الأورام الصلبة بطيئة النمو (مثل سرطانات الكولون والمستقيم، الثدي، المبيض، البنكرياس والمعدة). إن المعالجة الداعمة ب levamisole (وهو من الأدوية المضادة للديدان) تحسن البقيا لدى بعض مرضى سرطان الكولون. كما يستخدم 5-FU في معالجة السرطانة قاعدية الخلايا السطحية بطبقته موضعياً.

1. آلية الفعل: يملك 5-FU فعالية مضادة للتشوش الخلوي. ويدخل الخلية عبر نظام نقل معتمد على الحامل ويتحول إلى النيكليوتيد منقوص الأوكسجين الموافق (5-fluoro-5-IdUMP: 5-deoxyuridine monophosphate) (الشكل 12-39) الذي يتنافس مع اليوريدين



الشكل 13.39

طريقة إعطاء وإطراح 5-فلورويوراسيل.

منقوص الأوكسجين أحادي الفوسفات على إنزيم Thymidylate Synthase. يعمل 5-IdUMP كركيزة كاذبة ترتبط مع الإنزيم سابق الذكر وتميعه N^6, N^2 Methylene Tetrahydrofolate Acid (Leucovorin) لتشكيل معقد ثالثي غير قابل للاستمرار في التفاعلات، وهذا بدوره يؤدي إلى نقص تركيب DNA نتيجة عوز التيميدين وبالتالي التوجه نحو النمو الخلوي غير المتوازن والموت الخلوي في الخلايا سريعة الانقسام. [ملاحظة: يعطى Leucovorin مع 5-FU لأن تميم الفولات المرجح ضروري في تثبيط Thymidylate Synthase. إن إضافة هذا التميم يزيد فعالية 5FU ليشكل معقداً ثالثياً وينتج تأثيراً معاكساً للبيريميدين. مثلاً، تتضمن المعالجة المثالية لسرطان الكولون والمستقيم المتقدم حالياً كلا من 5-FU/leucovorin و Irinotecan]. يندمج 5-FU أيضاً مع RNA وقد اكتشفت مستويات منخفضة منه في DNA. في الحالة الأخيرة، يقوم إنزيم Glycosylase بإزالة 5-FU مما يؤدي إلى أذية الـ DNA. إن 5-FU ينتج تأثيراً مضاداً لسرطان في الطور 5 من الدورة الخلوية.

2. **المقاومة:** تحدث المقاومة عندما تقعد الخلايا القدرة على تحويل 5-FU إلى شكله الفعال (5-IdUMP)، أو عندما تتبدل مستويات Thymidylate Synthase أو تزيد.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء حقناً وريدياً بسبب سميته الشديدة على السبيل المعدي المعوي، كما يطبق موضعياً في حالة سرطان الجلد (الشكل 13-39). يعبر الدواء بشكل جيد إلى كل النسيج بما فيها السائل الدماغى الشوكي، ويستقلب بشكل سريع في كل من الكبد والرتة والكلى، ويتم تحويله في النهاية إلى fluoro-B-alanine الذي يطرح في البول، أو إلى CO_2 الذي يطرح مع هواء الزفير. يجب أن تعدل جرعة 5-FU عند وجود سوء في الوظيفة الكلوية، إن زيادة معدل استقلاب هذا الدواء من خلال ارتفاع مستويات dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) يمكن أن تنقص من التوافر الحيوي له. كما أن مستوى DPD يختلف بين الناس بنسبة ستة أضعاف، وإن معرفة فعالية DPD عند المريض ستسمح بإعطاء جرعات أكثر ملائمة من 5-FU.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات كثيرة الحدوث: الغثيان، القيء، الإسهال، الحاصة، ترحاح شديدة في مخاطبة الفم والسبيل المعدي المعوي، تثبيط نقي العظم (بالجرعات الوريدية الكبيرة/البلعات الوريدية)، والقمة. وقد تبين أن الفسولات القوية بالألوبورينول تنقص السمية القوية. ويشاهد اعتلال جلدي (يتظاهر بتقشر جلد الراحين والأخصمين على قاعدة حمامية) يدعى متلازمة اليد والقدم بعد التسريب لمدة طويلة.

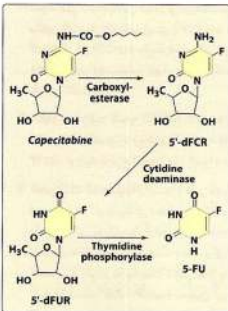
G. كايبيستابين Capecitabine

وهو دواء فسوي مبتكر مؤلف من كاربامات الفلورويبيريميدين Fluoropyrimidine Carbamate، وقد أثبتت فائدته في علاج سرطان الثدي الانتقالي المقاوم لأدوية الخط الأول (مثل Anthracyclines و Paclitaxel)، كما ويستخدم حالياً في علاج سرطان الكولون والمستقيم.

1. **آلية الفعل:** الكايبيستابين يحد ذاته غير سام، ولكنه يخضع بعد امتصاصه لسلسلة من التفاعلات الإنزيمية، آخرها حملته إلى 5-FU. تحفز هذه الخطوة بواسطة إنزيم Thymidine Phosphorylase - وهو إنزيم يتركز بشكل رئيسي في الأورام (الشكل 13-39). ومن هنا نستنتج أن الفعالية السامة للخلايا لهذا الدواء هي تقسمها تلك التي يتمع بها 5-FU، وهي نوعية للورم. إن أهم إنزيم يتم تثبيطه بواسطة 5-FU (وبالتالي بواسطة الكايبيستابين) هو Thymidylate Synthase.

الشكل 13.43

السبيل الاستقلابي لنحول الكايبيستابين إلى 5-فلورويوراسيل.





الشكل 15.39

طريقة إعطاء وإطراح السينتارابين.

2. **الجرانك الدوائية:** امتصاص الكايسايتابين جيد بعد الإعطاء الفموي، ويستقلب بشكل واسع إلى 5-FU (كما وصف أعلاه) ومنه إلى Fluoro-β-alanine و CO₂. تطرح مستقلبته بشكل رئيسي عبر البول أو عبر الزفير على شكل CO₂.

3. **التأثيرات الضائرة:** إنها مشابهة لتلك التي تحصل عند إعطاء 5-FU ولكن مع سيطرة السميات المتعلقة بالسبيل الهضمي، يجب أن يستعمل الكايسايتابين بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية أو الكلوية. ويمنع إعطاؤه عند الحوامل والمرضعات. يجب أن يراقب المرضى الذين يتناولون الكومارين (مضاد التخثر) بقباس عوامل التخثر، كما تراقب مستويات الفينيتوين عند الذين يتناولونه.

H. فلوكسيوريدين Floxuridine

صيفته 2'-ديوكسي-5-فلورويوريدين، وهو مضاهٍ لـ 5-FU. وعندما يعطى بالحقن السريع داخل الشريان فإنه يستقلب بسرعة في الكبد إلى 5-FU وينتج تأثيرات مضادة للاستقلاب. التأثير الرئيسي هو التداخل في تركيب DNA، ويثبط بشكل أقل تشكيل RNA. يتم إفراز هذا الدواء بدون تبدل، وفي البول كما هي حال الفلورويوراسيل والبولة وألفا-فلورو-بيتا-الانين. الفلوكسيوريدين فعال في التدبير التظلمني للسرطانات الغدية في السبيل الهضمي المنقولة إلى الكبد. التأثيرات الضائرة الشائعة هي الغثبان والإثباء والإسهال والتهاب الأمعاء والتهاب القم وحمامى موضعة.

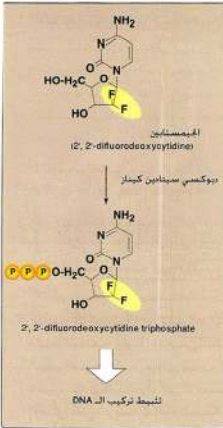
أ. سايتارابين (ara-C) Cytarabine

تركيبه الكيميائي هو Cytosine Arabinoside أو ara-C، وهو مضاهٍ لـ 2'-ديوكسي سايتيدين الذي يحل فيه D-arabinose محل ثمالة الريبوز الطبيعية. يعمل هذا الدواء كعضاد للبيريميدين، أما استعماله السريري الرئيسي فهو في علاج الابيضاض النقوي الحاد بالمشاركة مع 6-TG و Daunorubicin.

1. **آلية الفعل:** يدخل ara-C الخلية بآلية يتوسطها حامل، ويتوجب عليه مثل مضادات البيورين والبيريميدين الأخرى أن يتعرض للفسفرة بواسطة إنزيم ديوكسي سايتيدين كيناز وإنزيمات نيكلويتيد كيناز الأخرى بشكل متعاقب حتى يتكون الشكل النيكليوتيدي (Cytosine Arabinoside Triphosphate: ara-CTP) السام للخلايا. إن ara-CTP مثبط فعال لإنزيم DNA بوليميراز. كما يندمج النيكليوتيد في DNA النووي ويستطبع إنهاء تطاول السلسلة. ولذلك فهو نوعي للطور S (ومن ثم للدورة النطوية).

2. **المقاومة:** قد تنجم المقاومة لـ ara-C عن خلل في عملية النقل، أو تغير في فعالية الإنزيمات المسفيرة (وخاصة Deoxycytidine Kinase)، أو عن زيادة كمية نيكليوتيد dCTP، أو زيادة نزع الأمين من الدواء وتحوله إلى ara-C.

3. **الجرانك الدوائية:** الدواء غير فعال عند إعطائه فموياً لأن إنزيم Cytidine Deaminase الموجود في مخاطية الأمعاء والكبد يقوم بنزع الأمين من الدواء وتحويله إلى يوراسيل أرابينوزيد (ara-U) غير السام للخلايا. ولأجل هذا يعطى الدواء حقناً وردياً حيث ينتشر في أنحاء الجسم، ولكنه لا يعبر إلى الجملة العصبية المركزية بكميات تكفي لعلاج الابيضاض السحائي (الشكل 39-15) إلا أنه في هذه الحالة الأخيرة يمكن أن يعطى حقناً في المسافة تحت العنكبوتية. توجد مستحضرات جديدة تحرر ببطء في الجملة العصبية المركزية، ويخضع ara-C بشكل كبير لنزع أمين تأكسدي في الجسم متحولاً إلى ara-U - وهو مستقلب عامل دوائياً. يطرح كل من ara-C و ara-U في البول.



الشكل 16.39
آلية تأثير الجيمسيتابين

4. **التأثيرات الضائرة:** من أكثر الانسمامات المراقبة لهذا الدواء: الغثيان، القيء، الإسهال، وتثبيط النقي الشديد (نقص المحببات بشكل رئيسي)، وقد يحدث سوء وظيفة كبدية أحياناً. وقد يحدث اعتلال المادة البيضاء الدماغية أو شلل عند إعطائه بجرعات عالية أو حقناً في المسافة تحت العنكبوتية.

جيمسيتابين Gemcitabine

هو مضاهئ للنيكليوزيد: ديوكسمي سايتيدين، يستخدم كخط أول في معالجة السرطانة الغدية البنكرياسية المتقدمة موضعياً أو المنتقلة. كما أنه فعال ضد سرطان الرئة غير صغير الخلايا وأورام أخرى عديدة.

1. **آلية الفعل:** إن هذا الدواء هو ركيزة لإنزيم Deoxycytidine Kinase والذي يفسر الدواء إلى Difluorodeoxycytidine Triphosphate (الشكل 16-39) الذي يثبط تركيب DNA عبر اندماجه في مواضع تحتوي على السيتوزين في سلسلة DNA المتشكلة. تقترح الأدلة أن إصلاح DNA لا يتم هنا بسرعة، وتخفض مستويات النيكليوتيد الطبيعي dCTP لأن الجيمسيتابين يتنافس مع الركيزة النيكليوزيدية الطبيعية على إنزيم Deoxycytidine Kinase. ويثبط هذا الدواء إنزيم Ribonucleotide Reductase المسؤول عن توليد ديوكسمي نيكليوزيد ثلاثي الفوسفات المطلوب في تركيب DNA.

2. **المقاومة:** من المحتمل أن يكون سبب المقاومة هو عدم قدرة الدواء على التحول إلى نيكليوتيد نتيجة حدوث تغير في تركيب إنزيم Deoxycytidine Kinase، أو نتيجة إنتاج الخلايا السرطانية لمستويات متزايدة من Deoxycytidine الداخلي الذي يتنافس على الإنزيم السابق فيتغلب على التثبيط.

3. **الحرائك الدوائية:** يحقن الجيمسيتابين وريدياً، ويتعرض لعملية نزع أمين متحولاً إلى Difluorodeoxyuridine غير السام للخلايا ثم يطرح في البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط النقي هو الانسمام المحدد للجرعة بالنسبة لهذا الدواء. تتضمن الانسمامات الأخرى: الغثيان، الإقياء، الحاصة، الإندفاع الجلدي، وحدوث الأعراض المشابهة للإنفلونزا. من الأمور الشائعة أيضاً الارتفاع العابر لإنزيمات ناقلاات الأمين في المصل، والبهلة البروتينية، والبهلة الدموية.

IV. المضادات الحيوية

يعود التأثير السام للخلايا لهذه الأدوية إلى تفاعلها مع DNA التي تؤدي إلى تعطيل وظيفة DNA. وبالإضافة للاندخال فإن قدرتها على تثبيط إنزيم الثيوأيزوميراز بتوابعه (I و II) وإنتاج الجذور الحرة تلعب أيضاً دوراً رئيسياً في تأثيراتها السامة للخلايا. وجميع هذه الأدوية هي أدوية لإنعوية لدورة الخلية.

A. داكيتنومايسين Dactinomycin

يطلق عليه الكيمائيون الجوبيون الأكتينومايسين D، وهو أول مضاد حيوي استخدم في علاج الأمراض التنشؤية. ويستخدم بالمشاركة مع الجراحة والفيينكريستين لعلاج ورم ويلمز، ومع MTX في علاج الكوريوكارسينوما الحمية. كما تستجيب له بعض أغران الأنسجة الضامة.



الشكل 17.39

طريقة إعطاء وإطراح الداكتينوميكسين.

1. **آلية الفعل:** ينحشر الدواء في الهيازة الصغيرة للجزيون المزدوج بين أزواج أسس الفوانين والسايوتوزين في الـ DNA فيشكل معدداً ثابتاً هو-Dactinomycin. DNA. ويتداخل الدواء بشكل رئيسي مع إنزيم بوليمراز الـ RNA المعتمد على DNA. كما أنه بالجراجات العالية يعوق تركيب الـ DNA. وقد يسبب الدواء انكسارات في السلسلة المفردة، ربما نتيجة تأثيره على إنزيم Topoisomerase II أو بسبب توليده للجذور الحرة.

2. **المقاومة:** تحدث بسبب زيادة ضخ الدواء إلى خارج الخلية عبر البروتين السكري-P. وقد يلعب إصلاح الـ DNA دوراً في إحداث المقاومة.

3. **الجرانك الدوائية:** يعطى الدواء حقناً وريدياً، ويتوزع إلى العديد من الأنسجة دون أن يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي (الشكل 17-39)، ويستقلب بشكل ضعيف في الكبد، وي طرح معظم الدواء الأصلي مع مستقلباته عبر الصفراء والباقي عبر البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسمام المحدد للجرعة هو تثبيط نقي العظم. الدواء مثبط للمناعة أيضاً. وتتضمن التأثيرات الأخرى: الغثيان، القيء، الإسهال، التهاب الفم والحاصة. ويؤدي تسرب الدواء خارج الوعاء أثناء الحقن إلى مشاكل خطيرة. يؤدي هذا الدواء إلى التحسس للتلشيع، ولذلك فقد يحدث التهاب في الأماكن التي تعرضت لمعالجة شعاعية مسبقة.

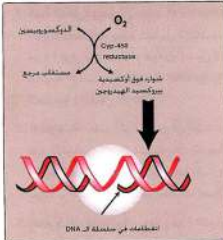
B. دوكسوروبيسين والدونوروبيسين Doxorubicin and Daunorubicin

يصنف الدواءان تحت زمرة المضادات الحيوية الأنتراسايكلينية. إن الدوكسوروبيسين هو معامثل الداونوروبيسين المعرض للهدر كسلة. أما Idarubicin فهو معامثل 4-demethoxy للدونوروبيسين. ويوجد دواء آخر يسمى Epirubicin. تختلف تطبيقات هذه الأدوية بالرغم من تماثلها البنوي وتشابه آليات تأثيرها. ويعد الدوكسوروبيسين أحد أهم الأدوية المضادة للسرطان والمستخدمة بشكل واسع، ويستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة الساركومات والكارسينومات المختلفة، بما فيها الثدي والرئة، إلى جانب الابيضاض اللمفاوي الحاد والمقمومات. أما الدونوروبيسين والأيداروبيسين فيستعملان في معالجة الابيضاضات الحادة.

1. **آلية الفعل:** للأنتراسايكلينات ثلاثة آليات رئيسية قد تختلف حسب نوع الخلية، ولكنها جميعها فعالة في الطورين S و G₂.

a. **الاندخال في جزيي DNA:** تتدخل هذه الأدوية بشكل غير نوعي بين أزواج الأسس المتجاورة وترتبط بهيكل سكر-فسفات الذي يشكل العمود الفقري لـ DNA. وبالنتيجة يتشكل التشابك ويثبط تركيب DNA و RNA. ويستطيع هذا الاندخال أن يؤثر سلبياً على تفاعلات تلك الارتباط/وأعادة الاتحاد لسلاسل DNA فانقة الالتفاف والتي يتوسطها إنزيم Topoisomerase II وبالتالي تحدث عيوب في DNA غير قابلة للإصلاح.

b. **الارتباط بالأغشية الخلوية:** يغير هذا الارتباط من عمليات النقل المرتبطة بتفعيل الفوسفاتيديل إينوزيتول.



الشكل 18.39

يتفاعل الدوكسوروبيسين مع
جزئته الأوكسجين فيفتح شوارد فوق
أوكسيد تسبب انقطاع الـ DNA وحيد
السلسلة.

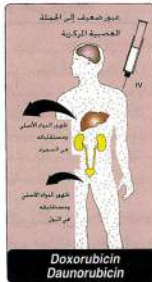
c. توليد الجذور الأوكسجينية، يحفز إنزيم Cytochrome P450 Reductase (الموجود في أغشية نوى الخلايا) إرجاع الأنتراسايكلينات إلى جذور حرة شبه كوينونية، وهذه بدورها ترفع الأكسجين الجزيئي منتجة شوارد فوق أوكسيدية وبيروكسيد الهيدروجين المسؤولين عن قطع السلسلة المفردة لـ DNA (الشكل 18-39). إن الأنسجة التي فيها غالبية كبيرة من Superoxide Dismutase أو Glutathione Peroxidase تستطيع أن تحمي نفسها من تأثيرات الجذور الحرة. إن الأورام والتسج القلبي فقيرة عموماً بـ Superoxide Dismutase، كما أن التسج القلبي يفتقر إلى الكاتالاز وبالتالي لن يستطيع إزالة بيروكسيد الهيدروجين. ولذلك فإن أكسدة الشحم قد تفسر السمية القلبية للأنتراسايكلينات.

2. **الحرائك الدوائية:** يجب أن تعطى جميع هذه الأدوية حقناً وريدياً لأنها تتعمل في السبيل الهضمي. ويعد التسرب خارج الوعاء من المشاكل الخطيرة التي قد تؤدي إلى التخرخ التسمجي. ترتبط الأنتراسايكلينات بروتينات البلازما وبمكونات الأنسجة الأخرى، ويكون انتشارها في الجسم واسعاً، ولكنها لا تستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي أو الخصيتين. تخضع هذه الأدوية كلها لاستقلاب كبدي واسع، والطريق الصفراوي هو الطريق الرئيسي للإطراح، ولذلك يجب أن تعدل الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية (الشكل 19-39). ويحصل بعض الإطراح عن طريق الكلى، ولكن لا حاجة لتعديل الجرعة عند وجود سوء وظيفة كلوية. وبما أن أدوية الأنتراسايكلينات ذات لون أحمر داكن، فقد تصبغ الأوردة ظاهرة حول موضع التسريب. كما تلون هذه الأدوية البول باللون الأحمر.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن التأثير الجانبى الأكثر خطورة هو الانسمام القلبي اللاعكوس والمعتمد على الجرعة، وينجم عن توليد جذور حرة وأكسدة للشحم، وهو أكثر شوعاً عند العلاج بالدانوروبيسين والدوكسوروبيسين بالمقارنة مع الأيداروبيسين أو الإبيروبيسين، يزيد تشعب الصدر من نسبة حدوث السمية القلبية. أما إضافة Trastuzumab إلى بروتوكولات المعالجة مع الدوكسوروبيسين والإبيروبيسين فتزيد من خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني. وقد نجح إعطاء دواء خالب للحديد هو Dexrazone في الوقاية من حدوث السمية القلبية للدوكسوروبيسين. [ملاحظة: لقد أثبت مستحضر جديد للدوكسوروبيسين Liposomal-Encapsulated Doxorubicin] فعالية في إحداث درجة أقل من السمية القلبية بالمقارنة مع المستحضرات الاعتيادية. [وكما يحدث مع الداكتينومايسين، يسبب كل من الدوكسوروبيسين والدانوروبيسين تثبيطاً عابراً للثني، والتهاب فم، واضطرابات هضمية. وقد شاهد ازدياد في تصبغ الجلد، ومن المعتاد أن تحدث حاصات شديدة. ومن الشائع حدوث مقاومة لأدوية متعددة، إلا أنها أقل شوعاً مما يحدث مع القلوئيات النباتية.

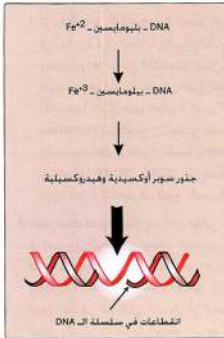
C. بليومايسين Bleomycin

هو مزيج من الببتيدات السكرية المختلفة والخالية للححاس والتي تسبب (مثل المضادات الحيوية الأنتراسايكلينية) قطع سلسلة DNA عبر تفاعلات مؤكسدة. إن البليومايسين نوعي للدورة الخلوية ويسبب توقف دورة التكاثر عند الطور G₂. ويستخدم البليومايسين بشكل رئيسي في معالجة سرطانات الخصية بالمشاركة مع الفينيلاستين والإينوبوسايد. وتقترب معدلات الاستجابة إلى 100% عند إضافة السيزر بلاين إلى نظام المعالجة. البليومايسين فعال في علاج سرطانات الخلايا الشائكة واللمفومات، ولكنه ليس شافياً لها.



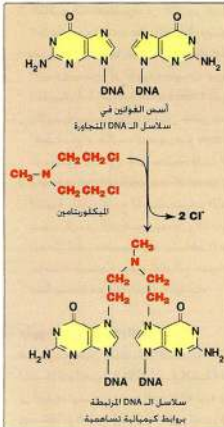
الشكل 19.39

طريقة إعطاء ومصير الدوكسوروبيسين
والدانوروبيسين.



الشكل 20.39

البيروميسين يحدث انقطاعات في سلسلة DNA بواسطة عملية تأكسدية.



الشكل 21.39

ألكلة أسس الفوانين في DNA مسؤولة عن التأثير السام للميكلوبيريتامين.

1. **آلية الفعل:** يبدو أن معقد DNA-bleomycin-Fe²⁺ يخضع لعملية تأكسدية ينتج عنها Bleomycin-Fe³⁺، وهنا تتفاعل الإلكترونات المتحررة مع الأوكسجين لتشكيل جذور حرة (فوق أوكسيد أو هيدروكسيل) والتي تهاجم بدورها الروابط الفوسفورية ثنائية الإستر لجزء الـ DNA مؤدية إلى تكسير السلسلة وحدثت الزوغازات الصغيفة (الشكل 20-39).

2. **المقاومة:** على الرغم من أن آليات حدوث المقاومة لم تتسرسر بعد، فلقد لوحظ عبر التجارب ازدياد مستويات إنزيمات Bleomycin Hydrolase (أو deamidase) و Glutathione-S-Transferase، كما أن ازدياد ضخ الدواء لخارج الخلية قد يساهم في إحداث المقاومة، وكذلك عمليات إصلاح الـ DNA.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء عبر العديد من الطرق منها: تحت الجلد، الحقن العضلي، الحقن الوريدي، والحقن داخل الأوجاف Intracavitary. وترتفع مستويات الإنزيم المعطل للبيروميسين (وهو من نوع هيدرولاز) في العديد من الأنسجة (الكبد والطحال) وتتنخفض في الرئة وتكون معدومة في الجلد (الأمر الذي يفسر السمية الدوائية في هذه الأنسجة). يطرح معظم الدواء دون تغير في البول من خلال الرشح الكبي، ولذا فمن الواجب تعديل الجرعة عند المرضى الحصابين بقصور كلوي.

4. **التأثيرات الضائرة:** الانسداد الرئوي هو من أكثر التأثيرات خطورة، فالأمراض الرئوية تتروى من الخراخر والسعال والارتشاحات إلى إمكانية حدوث تليف قائل (رئة البيروميسين). كما أن الإصابة بالحاصة والارتكاسات الجلدية المخاطية من الأمور الشائعة، ومن الشائع أن نرى تغيرات ضخامية في الجلد وزيادة التصبغات في أيدي المرضى المعالجين بهذا الدواء. كما تحدث الحرارة والغرواءات بنسبة عالية عكس التفاعلات التأقية الخطيرة والتي تحدث بنسبة قليلة. من النادر حدوث تثبيط نقي العظم.

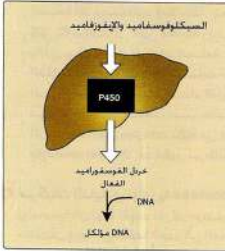
٧. العوامل المؤلكة

تتمارس العوامل المؤلكة تأثيراتها السامة للخلايا عبر الارتباط بشكل تساهمي مع مجموعات محبة للنوى موجودة في المكونات المتعددة الخلية. إن ألكلة جزيء DNA هي العملية الأساسية السامة للخلايا والمسؤولة عن قتل الخلايا الورمية. إن الأدوية المؤلكة لا تتميز بين الخلايا الأخذة بالتكاثر وتلك التي في حالة الراحة ولكنها أكثر سمية لتلك المتقسمة بسرعة كبيرة. وتستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة سرطانات صلبة ولغاوية متعددة. وبالإضافة لكونها سامة للخلايا، فهي أدوية مطفرة ومسرطنة وربما تؤدي إلى سرطان ثانوي مثل الأبيضاض الحاد.

A. ميكلوبيريتامين Mechllorethamine

تم تطوير هذا الدواء خلال الحرب العالمية الأولى ويعرف باسم غاز الخردل Vesicant (الخرذل الأزوتي Nitrogen Mustard). أدت قدرته المسببة لنقص الخلايا اللمفاوية إلى استعماله في علاج السرطانات اللمفاوية. وهو يدعى الدواء ثنائي الوظيفة (Bifunctional Agent) وذلك لأنه يرتبط بشكل تشاركي ويتفاعل عند موقعين منفصلين. يستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في علاج لمفوما هودجكن وبعض الأورام الصلبة.

1. **آلية الفعل:** يُنقل الميكلوبيريتامين إلى داخل الخلية حيث يتشكل وسيطاً متفاعلاً يؤكّل النيتروجين N⁺ ثمانية الفوانين في إحدى أو كلا سلسلتى جزيء DNA (الشكل



الشكل 22.39

تفعيل جملة السيتوكروم P450 بواسطة من
السايكلوفوسفاميد والإيفوسفاميد.

21-39). تؤدي هذه الأتكلة إلى ارتباط ثلاث الفوائين في سلاسل DNA بروابط تساهمية و/أو نزع البيورين مما يسهل تحطيم سلسلة DNA. قد تسبب الأتكلة أيضاً طفرات ناجمة عن سوء الترميز. ومع أن الأتكلة تحدث في كل من الخلايا المتناسخة وتلك التي في حالة الراحة (أي أنه غير نوعي للدارة الخلوية)، فإن الخلايا الورمية المتكاثرة تبقى ذات حساسية أكبر خاصة تلك اللاتي في الطورين G1 و S.

2. **المقاومة:** تعزى المقاومة إلى نقص نفوذية الدواء إلى داخل الخلية وازدياد الارتباط مع الثيولات مثل الغلوتاثيون وتسريع عمليات إصلاح جزيئات الـ DNA.

3. **الحرائك الدوائية:** إن هذا الدواء مركب غير ثابت ولذلك يجب أن يحضر محلوله قبيل إعطائه، كما أنه عامل مسبب للبقع والتقرحات Blistering Agent. ويعطى فقط حقناً وريدياً. لأن هذا الدواء ذو تفاعلية، فمن النادر أن يطرح.

4. **التأثيرات الضائرة:** وتتضمن: الغثيان والقيء الشديدين (تأثير عصبي مركزي) [ملاحظة: نستطيع تخفيف هذين العرضين بإعطاء Ondansetron (أو Granisetron أو Palonosetron) مع Dexmethasone قبل إعطاء الميكوريتامين]. كما يسبب الدواء تثبيطاً خطيراً لنقي العظم الأمر الذي يحد من استعماله. وقد تتعل بعض الأحماج الفيروسية الكامنة (كالحلأ التنطافي) بسبب تثبيط المناعة. ومن المشاكل الخطيرة تسرب الدواء خارج الوعاء الدموي وإذا حدث ذلك فيجب عندئذ حقن المنطقة بمحلول ثيوسلفات الصوديوم متعادل التوتر والذي يستطيع تعطيل الدواء.

B. سايكلوفوسفاميد وإيفوسفاميد

هما دواءان خردليان لهما نفس آليات التأثير والسمية تقريباً، ويتميزان عن غيرهما بإمكانية إعطائهما عن طريق الـ IV وبأن السمية الخلوية لا تظهر إلا بعد تحولهما إلى مستقلبات مؤتلفة والتي تتشكل بعد عملية إرجاع تنواسطها جملة السيتوكروم P450. وللدواءين طيف سريري واسع حيث يستخدمان، بشكل مفرد أو ضمن نظام علاجي، في علاج أنواع مختلفة من الأمراض الورمية كلفوما بوركيت وسرطان الثدي. يستعمل السايكلوفوسفاميد أيضاً، بجرعاته القليلة، في علاج أمراض غير ورمية المتلازمة النفروزية والتهاب المفاصل الرثياني المعند.



الشكل 23.39

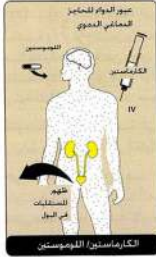
طريق إعطاء ومصير السايكلوفوسفاميد.

1. **الآلية التأثير:** السايكلوفوسفاميد هو من أكثر العوامل المؤلثة استخداماً. يتم تحويل كل من السايكلوفوسفاميد والإيفوسفاميد حيويًا بعد دخولهما إلى الجسم إلى مركبات هيدروكسيلية وسيطة عبر جملة السيتوكروم P450 (الشكل 22-39). وبدورها تتعرض هذه الوسائط إلى تحطيم لبعض روابطها لتشكيل المركبات الفعالة دوائياً وهي خردل الفوسفوراميد والأكرويلين، ويعتبر تفاعل خردل الفوسفوراميد مع جزيء الـ DNA الخطوة المسؤولة عن السمية الخلوية للدواء.

2. **المقاومة:** تنجم عن زيادة عمليات إصلاح جزيئات DNA المعيبة، ونقص النفوذية لدخل الخلية، وتفاعل الدواء مع الثيولات (كالغلوتاثيون). ولا تحدث المقاومة المتصالبة بشكل دائم.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى كل من الدواءين، خلافاً لمعظم العوامل المؤلثة، عبر الطريق الفموي (الشكل 23-39). تطرح كميات قليلة من الدواء الأصلي في البراز (بعد النقل الصفراوي) أو في البول بواسطة الرشح الكبي.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن تثبيط نقي العظم (وخاصة الكريات البيض) والتهاب المثانة التنزي (الذي قد يؤدي إلى تليف المثانة) هما من أهم الاستساعات لكلا الدواءين (بعد الحاصة والغثيان والقيء، والإسهال). وقد عزى التهاب المثانة التنزي إلى وجود الأكرويلين في البول عند إعطاء السايكلوفوسفاميد وإلى المستقلبات



الشكل 24.39

طريقة إعطاء ومصير الكارماستين واللوموستين

السامة للأينوسفاميد [ملاحظة: يتم تخفيف هذه المشكلة بإمهاء المريض بشكل كافي بالإضافة إلى حقن MESNA وريدياً (Sodium 2-mercaptoethane sulfonate) والذي يبطل مفعول المركبات السامة. تتعق الأسامات الأخرى عن التأثير على الخلايا المنتجة germ cell كحدوث انقطاع الطمث والضمور الخصوي وانعدام المنى والعمق. لقد شوهد الداء الوريدي الانسدادي في الكبد عند حوالي 25% من المرضى. كما سجلت نسب عالية تقريبا من الأسامات العصبية عند المرضى المعالجين بجرعات عالية من Ifosfamide وربما يكون السبب هو مستقلة Chloroacetaldehyde. قد تظهر سرطانات ثانوية بعد سنوات من المعالجة.

C. مركبات النايتر وسواوري Nitrosoureas

يوجد دواءان لهذه المجموعة: كارموستين Carmustine ولوموستين Lomustine وهما متقاربان بنيويًا. ويمكنهما العبور إلى الجملة العصبية المركزية ولذلك فهما يستعملان بشكل رئيسي في معالجة الأورام الدماغية، ولهما استعمال محدود في أورام الأخرى. [ملاحظة: الستربتوزوسين Streptozocin هو دواء آخر من هذه المجموعة يمارس تأثيره السام بشكل اصطفائي على خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس ولذلك فهو يستخدم في علاج الأورام المفرزة للإنسولين [Insulinomas].

1. **آلية الفعل:** تمارس هذه الأدوية تأثيرها السام عبر الألكلة التي تربط سلاسل الـ DNA بروابط تساهمية فتتطلب انتساخه وبالتالي تثبط تركيب كل من RNA والبروتينات. وعلى الرغم من أن الألكلة الـ DNA تحدث أيضا في الخلايا التي في حالة راحة، فإن السمية الخلوية لهذه الأدوية تظهر في الخلايا المنقسمة فقط. ولذلك تستطيع الخلايا غير المنقسمة أن تنجو من الموت عبر إصلاح الـ DNA. كما تثبط هذه المركبات أيضا عمليات إنزيمية رئيسية من خلال إضافة الكاربامويل إلى الحموض الأمينية في بروتينات الخلايا المستهدفة.

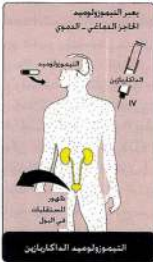
2. **القاومة:** وهي مجهولة السبب، ولكن يعتقد بأنها تنتج عن إصلاح جزيئات الـ DNA وتفاعل الأدوية مع الثيولات.

3. **الجرانك الدوائية:** على الرغم من التشابه البنوي بينهما، إلا أن الكارموستين يسرب وريدياً، بينما يعطى اللوموستين فمويًا. ويتوزع كلا الدواءين في العديد من الأنسجة (مع عبور كبير إلى الجملة العصبية المركزية) بسبب طبيعتهما المحبة للدهن. كما يخضعان لاستقلاب واسع، يستقلب اللوموستين إلى مركبات فعالة. والكلية هي الطريق الرئيسي للإطراح.

4. **التأثيرات الجانبية:** وتتضمن: تثبيط النقي المتأخر بسبب النتائج الاستقلالية ويتطور عند الاستعمال طويل الأمد فقر الدم اللاتنسجي ولا تتعلق كل من السمية الكلوية والتليف الرئوي بمدى المعالجة [ملاحظة: يؤدي استعمال Streptozotocin إلى حدوث الداء السكري].

D. داكاربازين Dacarbazine

يستعمل الداكاربازين في علاج الميلانوما، وهو دواء مؤكل يجب أن يخضع إلى تحول حيوي إلى المستقلب الفعال Methyltriazenoimidazole carboximide (MTIC) المسؤول عن فعالية الدواء كعامل مؤكل عبر تشكيل شوارد ميثيل كاربونيموم القادرة على مهاجمة المجموعات المحبة للألكيل في جزيء الـ DNA. وبذلك، وبشكل معاكس للأدوية المؤكلكة الأخرى، يعزى التأثير السام للخلايا للداكاربازين إلى قدرة مستقلباته على إضافة على إضافة الميثيل إلى جزيء الـ DNA في الموقع O^6 من الفوائين. يسرب الداكاربازين حقنًا عبر الوريد. ومن تأثيراته الضائرة الرئيسية الغثيان والقيء. ويحدث تثبيط النقي (نقص الصفائح الدموية ونقص العدلات) في مرحلة متأخرة من المعالجة.



الشكل 25.39

طريقة إعطاء ومصير التيموزولوميد والداكاربازين.

وقد تحدث سمية كبدية مع انسداد وعائي كبدية في المعالجات طويلة الأمد.

E. تيموزولوميد Temozolamide

إن معالجة أورام الدماغ صعبة، وقد تمت الموافقة مؤخراً على استعمال التيموزولوميد في علاج أورام الخلايا البديقية والتجمية غير المستعنة المعنفة على المعالجة. التيموزولوميد ذو صلة بالداكاربازين حيث أن كلا الدواءين يخضعان للتحويل حيوي إلى مستقلب فعال هو MTIC الذي ربما يكون مسؤولاً عن إضافة الميثيل إلى DNA في الموقع O^6 من الفوانين. ولكن خلافاً للداكاربازين فإن التيموزولوميد لا يحتاج جملة السايتركروم P450 في تحوله الحيوي الاستقلابي، وإنما يخضع إلى تحول كيميائي في pH الفيزيولوجية الطبيعية. بإمكان التيموزولوميد أيضاً أن يثبط إنزيم الإصلاح، O^6 -guanine-DNA-alkyltransferase. ومما يميز التيموزولوميد عن الداكاربازين هو قدرة الأول على عبور الحاجز الدموي الدماغي. يعطى التيموزولوميد عبر الطريق الفموي وهو ذو توافر حيوي ضمني ممتاز. يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عن طريق البول (الشكل 25-39). يؤخذ التيموزولوميد لمدة خمسة أيام متوالية ويعاد أخذه كل 28 يوم. أما تأثيراته السمية الرئيسية فهي مشابهة لتلك التي للداكاربازين: الثبات والإقياء، ويحدث تثبيط النقي (نقص الصفائح الدموية ونقص العدلات) في مرحلة متأخرة من المعالجة.

E. بعض العوامل المؤلثة الأخرى

يستخدم الميلفالفان Melphalan (مشتق من الضرذل الأزوتي ويحوي على الفينيل الأتئين) في علاج الورم النقوي المتعدد، وهو عامل مؤلث ثنائي الوظيفة، ويمكن أن يعطى ضمياً ولكن التراكم البلازمية تختلف من مريض لآخر بسبب التغيرات في الامتصاص والاستقلاب المعوي. يتم ضبط الجرعة بشكل دقيق من خلال مراقبة تعداد الصفائح وكريات الدم البيضاء. أما الكلورامبوسيل فهو عامل مؤلث آخر ثنائي الوظيفة يمكن أن يستعمل في الأبيضاض اللقفاوي المزمن. إن كلا الدواءين تأثيرات دموية سمية معتدلة مع إحداث إزعاج هضمي. هناك أيضاً البوسولفان Busulfan الفعال ضد ابيضاض الخلايا المحببة المزمن، ويعطى أيضاً عن طريق الفم، وهو عامل مؤلث ثنائي الوظيفة يمكن أن يثبط النقي، كما يمكن أن يسبب تقيئاً رئوياً عند المسنين. إن جميع هذه الأدوية، كبقية العوامل المؤلثة، يمكنها إحداث ابيضاض دم ثانوي.

VI. مثبطات النيبات المجهرية

مغزل الانقسام هو جزء من هيكل أكبر داخل الخلية (الهيكسل الخلوي) وهو أساسي من أجل حركة البنى الخلوية في الهيولى في خلايا حقيقيات النوى. يتكون مغزل الانقسام من الصفيحات والنيبيات المجهرية التي تتربك من بروتين التوبيولين Tubulin. والمغزل أساسي أيضاً من أجل الانقسام المتساوي لا DNA وتوزع على الخليتين المتشكلتين عند انقسام خلية حقيقية النواة. إن مواد عديدة مشتقة من النباتات يمكنها أن تعطل هذه العمليات، وتستخدم كأدوية مضادة للسرطان وذلك عبر التأثير على التوازن الحاصل بين الأشكال الملمرة وغير الملمرة للنيبيات المجهرية ومنه إحداث التأثير السام للخلايا.

A. فينكرستين Vincristine (VX) وفينبلاستين Vinblastine (VBL)

هما مركبان مرتبطان بنيوياً، مشتقان من نبات العناقبية Periwinkle Plant يدعى Vinca Rosea. ولأجل هذا يشار للدواءين باسم فلويدات ال Vinca (Vinca aldatoides). يوجد دواء جديد مشابه لهما من حيث البنية ولكنه أقل سمية هو الفينوريبيلين (VRB).



الشكل 26.39

آلية تأثير مثبطات النبيتات المجهرية.

Vinorelbine. تختلف الاستجابات العلاجية لقلويدات Vinca على الرغم من التشابه البنوي الكبير بينها. وهي بشكل عام تعطى بالمشاركة مع أدوية أخرى. يستخدم VX في علاج اليباض المفاوي الأرومي الحاد عند الأطفال وورم ويلمز وساركوما إيوبنغ وقفومات هودجكن ولاهودجكن بالإضافة إلى بعض الأورام التنشؤية سريعة النمو. [ملاحظة: الاسم التجاري VX له هو Oncovin، وهو الحرف O الموجود في نظام POMP المستخدم في علاج اليباض، وفي نظام MOPP المستخدم في علاج لمفوما هودجكن. ونظراً لانخفاض شدة VX على تثبيط نقي العظم فإنه يستخدم في عدد من البروتوكولات العلاجية الأخرى.] يعطى VBL مع البليومايسين والسيبريلاتين لعلاج سرطانة الخصية المنقولة، كما ويستخدم في علاج لمفومات هودجكن ولاهودجكن الجهازية. ويفيد VBL في علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم كعلاج وحيد أو مشرّكا مع السيبريلاتين.

1. آلية الفعل، إن VX و VBL دواءان نوعيان للدارة الخلوية ولطور الخولي التكاثري حيث أنهما يثبطان الانقسام في طور Metaphase. وإن ارتباطهما مع بروتين التثبيتات المجهرية، والتبويلين، والمعتمد على GTP، يثبط عملية بلمرة التوبويلين لتشكيل التثبيتات المجهرية وبدلاً من ذلك تتشكل تكدسات شبة بلورية مكونة من ثنائيات التوبويلين والدواء المؤثكل. وتكون النتيجة سوء وظيفة الجهاز المغزلي وتجميده في طور الـ Metaphase الأمر الذي يمنع هجرة الصبغيات وتكاثر الخلية (الشكل 26-39).

2. المقاومة: لقد أظهرت الخلايا المقاومة زيادة في ضخ VX و VBL و VRB عن طريق P-glycoprotein الموجود في الغشاء الخولي، كما أن التغييرات البنوية في تركيب بروتين التوبويلين قد تؤثر أيضاً على ارتباط قلويدات الفينكا.

3. الحرائك الدوائية، يؤدي التسريب الوريدي لهذه الأدوية إلى تأثيرات سمية للخلايا وموت خلوي سريعين، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث فرط حمض البول في الدم نتيجة أكسدة البيورينات (المتحررة من جزيئات DNA المتجزئة) إلى حمض البول. يتم تخفيف فرط حمض البول في الدم بإعطاء مثبط إنزيم الكزانين أوكسيداز Allopurinol. تتركز قلويدات الـ Vinca في الكبد حيث تستقلب بواسطة جملة السيتروكروم P450. يتم الإطراح عبر الصفراء والبراز. يجب تعديل الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية والانسداد الصفراوي.

4. التأثيرات الضائرة، يشترك كل من VX و VBL في بعض الانسمامات، مثل: التهاب الوريد أو التهاب النسيج الخولي بسبب تسرب الدواء المحقون خارج الوريد، بالإضافة إلى الغثيان والقيء والإسهال والحامسة. ولكنهما يختلفان في بعض التأثيرات الضائرة، حيث أن الفينيلاستين يثبط نقي العظم بشكل أكبر من VX بينما يترافق اعتلال الأعصاب المحيطية (تشوش الحس، فقدان المنعكسات وسقوط القدم والرنج) مع استخدام الـ (VX). يحدث الإمساك بشكل أكثر تواتراً مع الـ (VX) والذي يسبب أيضاً متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار. تسرع الأدوية المضادة للإختلاج مثل الفينيتوثن والفينوباريتال والكاربامازيبين من استقلاب الـ (VX)، بينما تعطى الأدوية الأزولية المضادة للفطور من هذا الاستقلاب ويعد نقص المحببات تأثيراً محدداً لجرعة الـ (VRB).

B. باكليتاكسيل ودوسيتاكسيل Paclitaxel And Docetaxel

الباكليتاكسيل (المعروف باسم: تاكسول) هو دواء نصف تركيبى، وهو الدواء الأول استعمالاً من عائلة الـ Taxane المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان، وقد أصبح متوافراً حالياً من خلال القيام بتعديلات كيميائية على سلفه الموجود في



الشكل 27.39

يثبت البالكيتاكسيل الستيرويدية الدقيقة ما يجعلها غير وظيفية (عاطلة).

إبر شجيرات القيقب (Yew Species)، حيث يؤدي تبديل السلسلة الجانبية إلى إنتاج الدوستيتاكسيل ذي الفعالية الأكبر. لقد أظهر البالكيتاكسيل فعالية جيدة في علاج سرطانات الثدي المتقدمة وسرطان الثدي المنتقل، كما تم الحصول على نتائج مرضية عند مشاركته مع السيزبلاتين لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا. يبدي الدوستيتاكسيل فوائد مذهلة مع تأثيرات جانبية أقل عند استخدامه في معالجة الحالات السابقة.

1. **آلية الفعل:** الدواء فعالان في الطور G₂M من الدورة الخلية، فهما يرتبطان بشكل عكوس بتحت الوحدة توبيولين-β، ولكنهما وخلافاً لفلويدات Vinca فهما يعززان بلصرة وثباتية البوليمير أكثر من تفككه (الشكل 27-39). ولذلك فهما يحرضان عملية البلصرة-وتزغ البلصرة نحو تشكيل نيبات مجهرية بكمية كبيرة وذات بنية كيميائية ثابتة ولكنها غير وظيفية، مسبباً بذلك منع الهجرة الصغية، ويؤدي هذا في النهاية إلى موت الخلية.

2. **المقاومة:** تتوافق المقاومة مع وجود البروتين السكري-P المضخم أو مع طفرة تطال تركيب التوبيولين.

3. **الحرثك الدوائية:** يسرب الدواء ويزيداً ولهما نفس الحرثك الدوائية، ويتوزعان بشكل كبير دون أن يعبر أي منهما إلى الدماغ ويستقلبان بواسطة جملة السيروتروم P450 ويترحان عبر الصفراء ولذلك فمن غير الضروري تعديل الجرعة عند وجود سوء وظيفة كلوية، ولكن يتوجب تعديلها عند حدوث سوء الوظيفة الكبدية.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسداد المحدد للجرعة لهذين الدواءين هو نقص العدلات. [ملاحظة: يجب ألا يعطى هذا الدواء للمرضى الذين يكون لديهم تعداد الكريات المتعدلة أقل من 1500 كرية/mm³] ويتم الوقاية من هذا التأثير الجانبى عبر إعطاء العامل الإنساني لسلمة المحببات Filgrastim. قد يتطور اعتلال الأعصاب المحيطة مع إعطاء أي من هذين الدواءين. وقد لوحظ حدوث بضع قلب غير عرضي عابر عند المعالجة بالبالكيتاكسيل، واحتباس السوائل عند إعطاء الدوستيتاكسيل ولذلك لا يستطب الدواء الأخير عند المرضى المصابين بالأمراض القلبية. قد تحدث الحاصة، ولكن من غير الشائع حدوث القيء أو الإسهال. يتوجب أن يعطى المريض المعالج بالبالكيتاكسيل جرعات مسبقة من الديكساميثازون Diphendramine وحاصرات الهيستامين H₂ خوفاً من حدوث تفاعلات فرط الحساسية (الزلة والشرى وهبوط الضغط).

VII. الهرمونات الستيرويدية ومعاكساتها

الأورام الحساسة للهرمونات الستيرويدية هي إما (1) مستجيبة للهرمونات حيث يتراجع الورم بعد تطبيق العلاج بالهرمون؛ (2) معتمدة على الهرمونات وهنا يتراجع الورم إذا أزيلت المنبهات الهرمونية؛ أو (3) تتضمن الأيتيين معاً. وتكون المعالجة الهرمونية في الأورام المستجيبة للهرمونات مطلقة غالباً، ما عدا في حالة استخدام التأثير السام للخلايا للكورتيكويدات السكرية (مثل البردنيزون Prednisone) في اللغمومات، أما التحريضات الهرمونية في الأورام المعتمدة على الهرمونات فيمكن إزالتها جراحياً (كما في استئصال الخصيتين عند المصابين بسرطان البروستات المتقدم) أو دوائياً (كما في سرطان الثدي الذي يمكن معالجته بالتاموكسيفين وهو المضاد الإستروجيني الذي يمنع تأثير الأستروجين المنبه لخلايا الثدي السرطانية). ولكي يؤثر الهرمون الستيرويدي على الخلية ينبغي أن تحتوي هذه الخلية على مستقبلات نوعية له (الشكل 28-39 A).

A. الريدنيزون Prednisone

هو مضاد التهاب ستيرويدي قشري تركيب قوي، ويملك صفات ستيرويدية قشرية معدنية أقل من الكورتيزول. لقد ظهرت فائدة هذا المركب في علاج اللمفومات بعدما تبين أن المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ والتي ترافق مع زيادة إفراز الكورتيزول يحدث لديهم نقص لمفاويات الدم وتراجع في الكتلة اللمفاوية. [ملاحظة: إن الكورتيزول بجرعاته العالية يسبب انحلال الخلايا اللمفاوية مؤدياً إلى ارتفاع قيم حمض البول في الدم بسبب تحرب اللمفاويات.] يستخدم الريدنيزول بشكل أساسي لإحداث هجوم عند مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وفي علاج لمفوما هودجكن ولاهودجكن.

1. **آلية الفعل:** إن الريدنيزون يحد ذاته غير فعال، وينبغي أولاً أن يرجع بإنزيم (11- β -هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز) إلى الريدنيزولون الذي يرتبط بدوره بمستقبل بحدرض إنتاج بروتينات معينة (الشكل 28-39).

2. **المقاومة:** ترافق المقاومة بغياب المستقبل البروتيني أو بطفرة تنقص ألفة المستقبل للهرمون. ومع أن المعقد مستقبل-هرمون يتكون في بعض الخلايا المقاومة، فإن مرحلة التعبير الجيني تتأثر ظاهرياً.

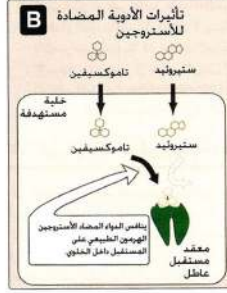
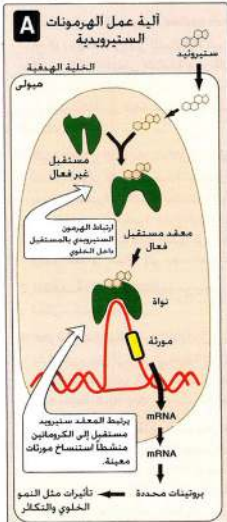
3. **الجراسك الدوائية:** يمتص الريدنيزون قوياً بسهولة، وهو كغيره من الكورتيكويدات السكرية يرتبط بالألبومين البلازمي والترانس كورتين، ويخضع لإضافة هيدروكسيل في الموقع 11 ليتحول إلى بريدنيزولون في الكبد. إن الريدنيزولون هو المركب الفعال وهو يخضع بدوره لإضافة غلوكورونيد ومن ثم يفرز في البول مع مركبه الأصلي.

4. **التأثيرات الضائرة:** يملك الريدنيزون العديد من التأثيرات الجانبية التي ترافق مع استخدام الكورتيكويدات السكرية. فهو يزيد فرصة التعرض للإنتان (سبب فله الكابت للمناعة) والقرحات والتهاب البنكرياس، كما يسبب ارتفاع سكر الدم وتشكل الساد والزرق وتخلخل العظام وتبدلات المزاج (شحم أو نفاس).

B. التاموكسيفين Tamoxifen

هو معاكس للإستروجين، وتشبه بنيته بنية الإستروجين الصناعي داي إيثيل ستيليبيستول Diethylstilbestrol ويستخدم (كخط أول) لمعالجة سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الإستروجينية. يملك التاموكسيفين فعالية إستروجينية ضعيفة ويصنف كمعدّل انتقائي لمستقبلات الإستروجين Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)، وهناك معدّل آخر كالتسابق تم اعتماده في علاج سرطان الثدي عند النساء بعد سن الضهي هو Toremifene. كما أنه يستخدم وقائياً لتخفيض احتمالات الإصابة بسرطان الثدي عند النساء ذوات الاستجابة المورثة للإستروجين وبالتالي التاموكسيفين لأكثر من 5 سنوات نظراً لتأثيراته المحتملة في تحريض أفات مؤهبة للخباثة Premalignant Lesions وذلك ظسبب خواصه الإستروجينية.

1. **آلية الفعل:** يرتبط التاموكسيفين بالمستقبل الإستروجيني لكن المعقد الناتج يكون غير فعال في النسخ. مما يعني فشله في حث الاستجابة المورثة للإستروجين وبالتالي لا يتم اصطناع RNA (الشكل 28-39 B) وتكون النتيجة نفاذ مستقبلات الأستروجين (تنظيم أدنى) ولجم التأثيرات المحفزة للنمو للهرمون الطبيعي الهمونات الطبيعية وعوامل النمو الأخرى على النمو. [ملاحظة: يتنافس الإستروجين مع التاموكسيفين، ولذلك يستخدم التاموكسيفين عند النساء قبل سن الضهي مع



الشكل 28.39

تأثير الهمون الستيرويدي المضادة للإستروجين.



الشكل 29.39

طرق إعطاء ومضبر التاموكسيفين.

أحد مشاهبات الهرمون المطلق لحثات الـ GnRH مثل Leuprolide الذي يؤدي لخفض مستويات الإستروجين. [ولا يتعلق تأثير التاموكسيفين بأي طور من أملاوار الدورة الخلوية.

2. المقاومة: تنتج المقاومة عن نقص إلفة الدواء للمستقبل أو وجود مستقبل غير وظيفي.

3. الحرائك الدوائية: التاموكسيفين فعال إذا أعطي فموياً. ويستقلب جزئياً في الكبد. تملك بعض المستقبلات صفات مشابهة في حين تملك مستقبلات أخرى صفات معاكسة. يطرح الدواء الأصلي مع مستقبلاته في الصفراء بشكل رئيسي ومن ثم إلى البراز (الشكل 29-39).

4. التأثيرات الضائرة: تشبه التأثيرات الجانبية للتاموكسيفين تلك الناتجة عن الإستروجين الطبيعي بما فيها الهبات الساخنة والغثان والقيء والطفح الجلدي والنزف المهبطي والتجيج (بسبب الارتفاع الخفيف في الفعالية الإستروجينية للدواء وبعض مستقبلاته). قد تضطر لإيقاف العلاج إذا حدث فرط كالسيوم الدم. وقد يزيد التاموكسيفين شدة الألم إذا انتقل الورم إلى العظم، كما أن له القدرة على إحداث سرطان بطانة الرحم. تشمل التأثيرات السمية الأخرى الصمات الضنرية والتأثير على الرؤية. [ملاحظة: لقد احتلت مثبطات الأروماتاز دوراً هاماً في معالجة سرطان الثدي نظراً لتأثيراتها الجانبية الأخف.]

C. مثبطات الأروماتاز Aromatase Inhibitors

يعتبر تفاعل الأروماتاز مسؤولاً عن الاصطناع خارج الكظري للإستروجين من الأندروستيستيرون والذي يحدث في الكبد والتسج الشحمي والعضلات والغدد ونسج الثدي بما فيها خبايا الثدي. وتعتبر هذه الأماكن مصدراً هاماً للإستروجين في مرحلة ما بعد الضهي. وتؤدي مثبطات الأروماتاز إلى إنقاص اصطناع الإستروجين عند المصابات.

1. Aminoglutethimide: كان هذا المركب أول مثبطات الأروماتاز استخداماً في علاج سرطان الثدي المنتقل عند النساء بعد سن الضهي. وقد أبدى قدرته على تثبيط كل من الاصطناع الكظري للبريغينيون (وهو أحد ملاح الإستروجين) من الكولسترول وكذلك الاصطناع خارج الكظري. وبما أن هذا الدواء يثبط أيضاً اصطناع الهيدروكورتيزون والذي يحرض ارتفاعاً معاوياً في إفراز الهرمون الموج الكظري كاضاً لإزالة التأثير المثبط السابق فإن هذا الدواء عادة ما يعطى مع الهيدروكورتيزون. وقد استبدل الدواء بمثبطات الأروماتاز الأحدث (انظر فيما بعد) بسبب خواصه غير الانتقائية وتأثيراته غير المرغوبة والحاجة لإعطاء الهيدروكورتيزون معه.

2. Anastrozole and Letrozole: هما مركبان غير ستيرويديان، وهما من مثبطات الأروماتاز الإيميدازولية. ولهما أفضلية في علاج سرطان الثدي بسبب: (1) أشد تأثيراً (فهما يثبطان تفاعل الأروماتاز بنسبة تفوق 96% مقارنة بـ Aminoglutethimide الذي يثبطها بنسبة أقل من 90%)، (2) هما أكثر انتقائية من Aminoglutethimide، (3) لا تحتاج لإضافة الهيدروكورتيزون، (4) لا تحرض سرطان بطانة الرحم، (5) وهي خالية من التأثيرات الأندروجينية التي تحدث في سياق استخدام مثبطات الأروماتاز الستيرويدية. وبالرغم من أنها أدوية خط ثان بعد التاموكسيفين في علاج سرطان الثدي المعتمد على الهرمونات في أمريكا فإنها تعد أدوية خط أول

في بعض البلدان لعلاج سرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس. وهي فعالة فموياً وتسبب كبتاً كاملاً تقريباً لاصطناع الإستروجين وتصفى بشكل رئيسي بالاستقلاب الكبدى.

3. Exemestane: مثبط ستيرويدي غير عكوس للأروماتاز ويمتص جيداً بالطريق الفموي وذو توزيع واسع في الجسم ويستقلب كبدياً بجملة CYP3A4 الإنزيمية ولم تذكر له تداخلات دوائية، ونظراً لطرح مستقبلاته في البول فيجب ضبط جرعاته عند المرضى بالصور الكلوي، تضم تأثيراته السمية بشكل رئيسي الغثيان والتعب والتهبات الساخنة والعد وتبدلات الأشعار.

D. البروجستينات

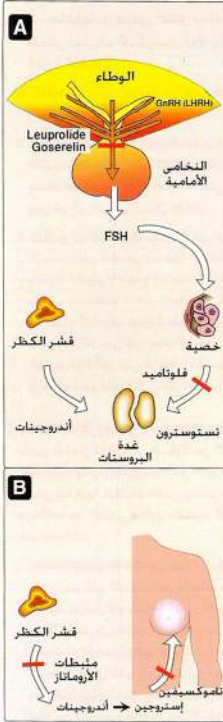
لقد كان Megestrol Acetate سابقاً أكثر البروجستينات استخداماً في علاج التشنؤات البطانية الرحمية والتبدية الانتقائية والحساسية للهرمونات، وهو فعال فموياً. وتقرآن به الأدوية الأخرى عند إجراء التجارب السريرية عليها. ومع ذلك فقد حلت محله مثبطات الأروماتاز.

E. Goserelin و Leuprolide

يُفرز الهرمون المطلق للموجات القندية (GnRH) Gonadotropin-Releasing Hormone بشكل طبيعي من الوطاء ويحرض النخامسى الأمامية لإفراز الهرمونات الموجهة القندية وهي الهرمون الملوتن LH وهو المنبه الرئيسي لإفراز التستوسترون من الخصية) والهرمون الجريبي FSH الذي ينيه إفراز الإستروجين). ويعتبر كل من المركبين الصناعيين الألبتيديين Leuprolide و Goserelin من مشابهاة GnRH. ومكشباهاة LH فهي تأخذ مكانه على مستقبله في النخامسى مؤدية إلى إزالة تأثيره وبالتالي تثبيط تحرر الـ FSH والـ LH انخفاض كل من الأندروجين والإستروجين (الشكل 30-39). إن الاستجابة لـ Leuprolide في سرطان البروستات تكافئ تلك المشاهدة في استئصال الخصية أو الخصيتين الجراحي إضافة إلى تراجع الؤرم وتحسن الألم العظمي. كما أن لهذين الدواءين بعض الفائدة في علاج النساء اللاتي لديهن سرطان ثدي متقدم قبل سن اليأس. وقد حل هذان الدواءان بشكل واسع محل الإستروجينات في علاج سرطان البروستات. يتوافر Leuprolide بأشكال: 1) مستحضرات بطيئة التحرر، 2) تحت جلدية، و 3) حقن عضلية بطيئة التحرر وذلك لعلاج سرطانة البروستات المنتقلة. في حين يستخدم Goserelin acetate بشكل غرسات ضمن الفضلات، وقد ترتفع مستويات الأندروجين في البداية، ثم تنخفض لتصل إلى المستويات الإخصائية. تشمل التأثيرات الجانبية العنانة والتهبات الساخنة والوهيج الؤرمي وكلها ضئيلة إذا ما قورنت بتلك المشاهدة في سياق المعالجة بالإستروجين.

F. الإستروجينات

استخدمت الإستروجينات فيما مضى لعلاج سرطان البروستات مثل داي إيثيل ستيلبيسترول Diethylstilbestrol وإيتينيل إستراديول Ethinylestradiol، ولكن قد حلت محلها بشكل كبير مشابهاة GnRH نظراً لتأثيراتها الجانبية القليلة. تثبط الإستروجينات نمو النسيج البروستاتي من خلال إحصار تركيب LH وبالتالي إنقاص اصطناع الأندروجين في الخصية، وبالتالي فهي تؤثر على الأؤرم المعتمدة على الأندروجين. ولكن الإستروجينات قد تسبب مشكلات خطيرة كالمصمات الخثرية واحتشاء القلب والسكتات وارتفاع كالسيوم الدم، كما تسبب التثدي والعنانة عند الرجال.



الشكل 30.39

تأثيرات بعض مضادات السرطان على الجهاز العصاوي. A في معالجة سرطان البروستات. B في معالجة سرطان الثدي بعد سن اليأس. GnRH (LHRH) الهرمون المحرر للغونادوتروبين (الهرمون المحرر للهرمون الملوتن).

Bicalutamide - Nilutamide - Flutamide .G

هي مضادات أندروجينية صناعية غير ستيرويدية، تستخدم في معالجة سرطان البروستات، وتتنافس مع الهرمون الطبيعي على الارتباط مع مستقبل الأندروجين وتمنع حدوث تبادل المواقع على النواة (الشكل 30-39). يستقلب Flutamide إلى مشتق فعال مضاف له الهيدروكسي ويرتبط بمستقبل الأندروجين. ويحصر Flutamide تأثيره الستوستيروني المثبط لإفراز موجهة الغدد التناسلية، ويعطى دوماً مع Leuprolide أو Goserelin اللذين يقومان بإزالة تحسس المحور الوطائسي النخامي. وتعطى هذه المضادات الأندروجينية فيوماً. [ملاحظة: يعطى الفلوتاميد 3 مرات يومياً فيما يعطى الآخران مرة واحدة يومياً.] تتم تصفية هذه الأدوية كلياً وتشمل التأثيرات الجانبية التثدي والانزعاج الهضمي، وقد يسبب الفلوتاميد قصوراً كبدياً في حين قد يسبب الفلوتاميد اضطرابات بصرية.

VIII. الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

لقد غدت الأضداد وحيدة النسيلة حلاً هاماً لتطوير المعالجة المضادة للسرطان والأمراض الأخرى غير التنشؤية بسبب كونها موجهة لأهداف محددة وقلة تأثيراتها الجانبية وهي تنتج عن اللمفاويات B (من الفئران أو الهامستر المنعجن) وترتبط باللمفاويات B الحية في النسيج الورمي، ثم يمكن للخلايا الهجينة الناتجة أن تتناسل بشكل مستقل، وستعطي كل نسيلة بدورها أعداداً موجهة ضد نموذج مستضدي محدد. لقد ساعدت تقنية التآشب على اصطناع أضداد بشرية مما مكن من تجاوز المشاكل المناعية التي كانت تحدث سابقاً لدى استخدام أضداد الفئران، حيث تتوافر حالياً عدة نماذج من الأضداد في أمريكا لعلاج السرطان، وستنكم عن Rituximab و Trastuzumab و Bevacizumab و Cetuximab. وهناك أيضاً Gumerozumab Ozogamicin وهو ضد وحيد النسيلة مقترن بسم نياتي ويرتبط ب CD33— وهو مستقبل في سطح خلايا اللوكيميا عند 80% من المرضى بالابيضاض النقوي الحاد. وكذلك هناك Alemtuzumab الفعال في علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن بالخلايا B والذي لم يعد يستجيب للأدوية الأخرى. وأخيراً Tositumomab¹³¹ المستعمل في لمقوما لاهودجكن الناكسة.

A. Trastuzumab

يشاهد فرط تعبير للبروتين المستقبل لعامل النمو البشري البشري العابر للغشاء Transmembrane Human Epidermal Growth Factor-Receptor Protein 2 (HER2) عند 30-25% من مريضات سرطان الثدي الانتقالي. Trastuzumab هو مادة مؤشبة Recombinant عن DNA وهو ضد بشري وحيد النسيلة موجه بشكل خاص نحو الجزء Domain خارج الخلية للمستقبل (HER2) والذي يمتلك فعالية بروتين كيناز متأصلة. يعطى الدواء عادة مع Paclitaxel ويستطيع إحداث تراجع في سرطان الثدي والانتقالات في نسبة قليلة من المرضى. [ملاحظة: يوجد على الأقل خمسون من إنزيمات تيروسين كيناز التي تتواسط النمو أو الانتقسام الخلوي من خلال فسفرة بروتينات الإشارة، ولها دور في تطور العديد من التشوهات بأليات غير معروفة.] يرتبط Trastuzumab بمواقع HER2 في سرطان الثدي ويثبط تكاثر الخلايا التي تحتوي على تعبير مفرط للبروتين HER2 ويثبط إنقاص عدد الخلايا في الطور S.

1. **آلية الفعل:** إن آلية عمله ما زالت غير واضحة كعضاد للسرطان وقد اقترحت عدة آليات منها التنظيم الأذنى لمستقبلات HER2، أو تحريض سمية خلوية معتمدة على الأضداد، أو نقص اصطناع الأوعية بسبب التأثير على عامل النمو البطاني الوعائى، وتتجه الجهود حالياً نحو تحديد المرضى المصابين بالأورام الذين قد يستفيدوا من الدواء.
2. **الحرثك الدوائية:** يعطى الدواء وريدياً وهو لا يجتاز الحاجز الدموي الدماغي.
3. **التأثيرات الضائرة:** إن أشد التأثيرات الجانبية خطورة هي قصور القلب الاحتقاني، وتزداد السمية سوءاً عند إعطائه مع Anthracycline. ويجب الحذر الشديد عند إعطائه للمرضى الذين لديهم سوء وظيفة قلبية سابق. تضم التأثيرات الضائرة الأخرى حمى وعرواءات تتعلق بالتسريب الدوائي، وكذلك؛ صداع، دوار، غثيان، قيء، ألم بطني، ألم ظهري. ولكن هذه التأثيرات يمكن تحملها. يجب توخي الحذر عند استعمال الدواء عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية تجاه البروتين الموجود في مبيض الهامستر الصيني أو للكحول البنزلي (حيث يمكن استخدام الماء المعقم بدلاً من محلول قائل للجراثيم لإعداد الحقنة).

Rituximab B

لقد كان هذا المركب أول الأضداد وحيدة النسيلة استخداماً في علاج السرطان، وهو مصنع بالهندسة الوراثية ومخلط موجه ضد المستضد CD20 على سطوح الخلايا B السليمة والخبيثة. يلعب CD20 دوراً في تفعيل بدء الدورة الخلوية وتمييزها وهو موجود (تقريباً) في جميع الخلايا B - في لمفوما لاهودجكن ولكنه لا يوجد في الخلايا النقوية الأخرى، وقد تبين الدور الفعال لهذا الدواء في علاج اللمفوما التالية لزرع الأعضاء وكذلك في الالتهاب المزمن.

1. **آلية الفعل:** يرتبط الجزء Fab في Rituximab بالمستضد CD20 على الخلايا B، في حين يقوم الجزء Fc بتعزيز الوظيفة المناعية بما فيها المناعة الخلطية والسمية الخلوية للخلايا B. يستخدم هذا ضد عيادة مع أدوية أخرى مضادة للسرطان مثل السايكلوفوسفاميد والدوكسوروبيسين و VX والبريديزون (CHOP).

2. **الحرثك الدوائية:** يسرب الدواء وريدياً ويسبب نفاذاً سريعاً لخلايا B (الطبيعية والخبيثة)، ولم يعرف بعد مصير هذا الدواء.

3. **التأثيرات الضائرة:** قد تكون التأثيرات الجانبية الشديدة مهمة. من المهم تسريبه ببطء، فقد يحدث هبوط الضغط والتشنج القضي والوذمة الوعائية. وعادة ما تحدث الحمى والعرواءات عند التسريب لأول مرة وخصوصاً عند المرضى الذين لديهم مستويات كبيرة من الخلايا الليمفية الجائلة في الدم بسبب التفعيل السريع للمتممة والذي يؤدي إلى تحرر العامل المنخر للورم TNFα والإنترلوكينات، ويمكن للمعالجة المسبقة بالداي هينيل هيدرامسين والأسيتامينوفين والموسعات القصبية أن تخفف من هذه المشاكل. وقد تحدث لانظميات قلبية أيضاً. وقد ذكر حدوث متلازمة انحلال الورم خلال 24 ساعة المرافقة لإعطاء الجرعة الأولى من Rituximab وتنتشر بقصور كلوي حاد (قد يتطلب تحاللاً) وارتفاع بوتاسيوم الدم ونقص كالسيوم الدم وارتفاع البولة

الدموية وارتفاع فوسفاتاز الدم. أما نقص الكريات البيض والصفائح والعدلات فقد ذكر حدوثها في أقل من 10% من الحالات.

C. بيقاسيزوماب Bevacizumab

يعد هذا الضد وحيد التسييلة الأول في صنف جديد من مضادات السرطان تدعى: العوامل المضادة لنمو الأوعية، ويستخدم كخط أول في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي ويعطى مع 5-FU، وهو يسرب وريدياً، ويرتبط بعامل النمو الوعائي البطاني ويمنعه من تحريض تشكل الأوعية الدموية الجديدة والتي بدونها لا تحصل التشوهات على الأوكسجين والمواد الغذائية الأساسية والضرورية لنموها وتكاثر خلاياها. إن أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً هي ارتفاع الضغط والتهاب الفم والإسهال، ثم هناك النزف المعوي والبيئة البروتينية وقصور القلب ونادراً انتقاب الأمعاء وانفتاح الجروح الملتئمة والسكتة.

D. سيتوكسيماب Cetuximab

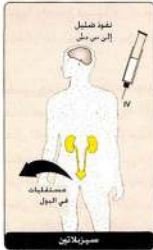
وهو ضد وحيد التسييلة مخلّط Chimeric آخر، اعتمد حديثاً في علاج سرطان الكولون والمستقيم، ويعتقد أنه يعمل كمضاد للتشوهات باستهدافه لمستقبل عامل النمو البشري على سطوح الخلايا السرطانية وبالتالي تداخله مع نموها، وهو عاده ما يستخدم مع Trinitectan، ويعطى كغيره من الأضداد وريدياً، وقد يسبب صعوبة في التنفس وانخفاضاً في الضغط في بداية المعالجة به، وكذلك أمراضاً رئوية خالية، وأحياناً حمى وطفحاً وإمساكاً وألماً بطنياً.

IX. أدوية العلاج الكيميائي الأخرى

A. معقدات تناسق البلاتينيوم Platinum Coordination Complexes

لقد كان السيزبلاطين Cisplatin أول مركبات هذه المجموعة، ولكن حل محله الكاربوبلاتين Carboplatin بسبب تأثيراته السمية الكثيرة، وهما متشابهان من حيث آلية التأثير ولكنهما يختلفان على نحو كبير في الفعالية والحراك الدوائية ونمط التوزع والجرعات السمية. يملك السيزبلاطين سمية كلوية متأثرة مع التشمع والأدوية الكيميائية الأخرى. إن Oxaliplatin هو مشابه للكاربوبلاتين. ولقد كان للسيزبلاطين تطبيقات واسعة في علاج الأورام الصلبة (الصلدة) مثل السرطانة الخصوية الانتقالية (مشركاً مع VBL واليليومايسين) وسرطانة المبيض (مشركاً مع السايكلوفوسفاميد) وسرطانة المثانة (لوحده). أما الكاربوبلاتين فيستخدم عندما لا يمكن إماهة المريض على نحو كبير (حيث أن الإماهة مطلوبة عند استخدام السيزبلاطين)، أو إذا كان لدى المريض سوء وظيفة كلوية أو كان عرضة للسمية العصبية أو الأذنية، بينما يبدي الأوكزيبلاطين فعالية معتازة ضد سرطان المستقيم والكولون.

1. آلية الفعل: تشبه بألية تأثيرها العوامل المؤتلفة. يوجد السيزبلاطين في الوسط البلازمي عالي الكلور بشكل جزيئات معتدلة تدخل الخلية وتفقد الكور في الوسط منخفض الكلور، ومن ثم ترتبط بالموقع N7 من الفونين على DNA مؤدية إلى تشكيل روابط متصالبة بين وداخل أجزاء الطاق، ويؤدي هذا التأثير السام



الشكل 31.39 طرق إعطاء ومصبر السيزيبلاتين.

إلى تثبيط كل من تضاعف DNA واصطناع RNA. ويشكل مماثل للأجزاء التي تستبدل الكلورايد في بنية الكاربوبلاتين يتم استخراجها بوساطة العلمة لتشكيل المركب الفعال. يمكن أن يعطى التأثير السام الخلية في أي مرحلة من دورتها، إلا أن أكثر الخلايا عرضة لأفعالها هي تلك التي تكون في الطور S و G1. يمكن لكلا الدواءين أن يرتبطا بالبروتينات والمركبات الأخرى الحاوية على مجموعات الثيول (SH).

2. **المقاومة:** تنقص حساسية الخلايا لهذه الأدوية إذا احتوت على مستويات عالية من الغلوتاثيون أو زيادة في معدل ترميم DNA أو بوجود الميتالوثيونين (بروتين غني بمجموعات SH) كما تتجم المقاومة عن نقص التقيط الخلوي للدواء. إن المقاومة المتصالية بين السيزيبلاتين والكاربوبلاتين ليست ثابتة، ولا توجد مقاومة ضد الأوكزيبيلاتين.

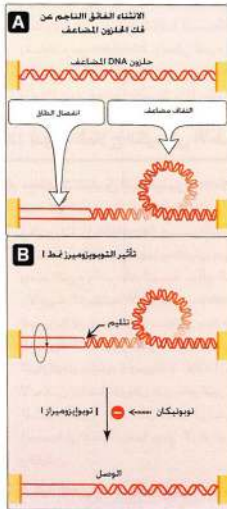
3. **الحرائك الدوائية:** تعطى هذه الأدوية وريدياً ضمن المحلول الملحي، ويمكن إعطاؤها ضمن البريتوان في سرطان المبيض وضمن الشرايين من أجل الوصول إلى أعضاء معينة. يرتبط أكثر من 90% من السيزيبلاتين تساهمياً ببروتينات البلازما في حين تكون نسبة ارتباط الكاربوبلاتين منخفضة جداً وتكون تراكيز الدواء أعلى ما يمكن في الكبد والكلية والمعي والخصية والمبيض، بينما يعبر القليل منها إلى السائل الدماغى الشوكي. يعد الطريق الكلوي الطريق الأساسي للإطراح (الشكل 31.39).

4. **التأثيرات الضائرة:** يحدث فيه شديد ومستمر خلال الساعة الأولى على الأقل من إعطاء السيزيبلاتين وربما يستمر لخمسة أيام، ولكن عادة ما تكون المعالجة بمضادات القيء (قبل إعطائه) مفيدة. لقد كانت السمية الرئيسية التي تحدد استخدامه هي الأذية الكلوية المتعلقة بانجرعة والتي تشمل الأنبوب المتعرج البعيد والأنبوب الجامع. يمكن التخفيف من ذلك بالإمهاء والإدرار الهجوميين. وقد يحدث نقص مغنزيوم وكالسيوم الدم. [ملاحظة: من الضروري إصلاح مستويات الكالسيوم قبل المغنزيوم]. ومن التأثيرات الأخرى: السمية المتضمنة نقص السمح بالتأثيرات العالية والمثمين والتثبيط الخفيف لنقي العظم والسمية العصبية (تتميل + فقدان الحس العميق). أما الشفاعلات الجلدية فتتفاوت من طلع جلدى إلى تآق. وتزداد خطورة السمية الكلوية والأذنية عند المرضى الذين يتناولون أيضاً علاجاً بالأمينوغليكوزيدات. ويعكس السيزيبلاتين فإن الكاربوبلاتين يسبب فقط غثباناً وقيئاً خفيفين ولا يسبب سمية كلوية ولا أذنية ولا عصبية ولكن تأثيره الأساسي يتمثل في تثبيط نقي العظم.

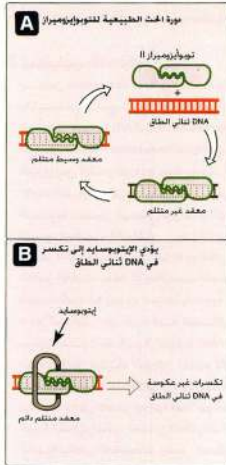
B. إيرينوتيكان وتوبوتيكان و Topotecan و Irinotecan

هي مشتقات نصف صناعية من Camptothecin الذي يعتبر أقدم منها وأشد سمية. ولهما بنية معقدة متعددة الحلقات تحتوي على حلقة اللاكتون الهامة لفعالية المركب. يستخدم التوبوتيكان في سرطان المبيض المنتشر عند فشل العلاج البدئي، وكذلك في سرطان الرئة صغير الخلايا، بينما يستخدم الأيرينوتيكان كخط أول مع 5-FU و Leucovorin لعلاج سرطانات الكولون والمستقيم.

1. **آلية الفعل:** إن هذه الأدوية نوعية للطور (S) وهي تثبط التوبوايزوميراز ا



الشكل 32.39 التأثيرات التوبوايزوميراز DNA النمط A.



الشكل 33.39
آلية تأثير الإيتوبوسايد.

الضروري من أجل تضاعف DNA في الخلايا البشرية (الشكل 29-32). وبخلاف Etoposide الذي يثبط التوبوايزوميراز II (انظر فيما بعد) فإن التوبوتيكان كان أول الأدوية المستخدمة سريريا كمثبط للتوبوايزوميراز. يتشكل SN-38 (المستقلب الفعال للأرينوتيكان) عبر شطر رابطة الكاربامات بين جزء الكامبتوتيسين وسلسلة الدايبايبيريدينو الجانبية بتوسط كاربوكسيل إستر. إن SN-38 أقوى بـ 1000 مرة تقريباً من الأرينوتيكان كمثبط للتوبوايزوميراز. تعمل إنزيمات التوبوايزوميراز على تخفيف مقدار الانفتاح في سلسلة الـ DNA من خلال إحداث تكسرات عكوسة في الطاق المسرد. وإذا ارتبط أي من التوبوتيكان أو SN-38 بمعقد إنزيم-DNA فإنه يمنع التكسرات في الطاق المفرد.

2. **المقاومة**، يمكن تفسير المقاومة بعدة آليات منها القدرة على نقل الدواء خارج الخلية، نقص القدرة على تحويل الأرينوتيكان إلى مستقلب SN-38 فعال، أو تنظيم سلمي أو طفرة تطلراً على التوبوايزوميراز.

3. **الجراسك الدوائية**، يسرب التوبوتيكان والأرينوتيكان وريدياً، إن إماهة حلقة الـ DNA تكون تعطيل نشاط هذه المركبات، ويطرح الدواء ومستقلباتها عبر البول ولهذا ينبغي تعديل الجرعة عند انخفاض الوظيفة الكلوية.

4. **التأثيرات الضائرة**، إن التأثير السمي الذي يستدعي تحديد الجرعة في التوبوتيكان هو تثبيط نقي العظم وخصوصاً على مستوى العدلات، ولهذا يجب مراقبة التعداد الدموي المحيطي بشكل متكرر عند المرضى المعالجين بهذا الدواء. [ملاحظة: ينبغي عدم تناول هذا الدواء عند المرضى ذوي التعداد الأقل من 1500 خلية معدلة/لمعة وإلا فقد يحدث الإبتان وربما الموت]. وقد تحدث أيضاً اختلاطات دموية كنفص الصفائح وفقر الدم، وكذلك تأثيرات خارج دموية بما فيها الإسهال، الغثيان، الإقياء، الحاصة، والصداع، كما يحدث التثبيط التقوي في سياق العلاج بالأرينوتيكان بينما يمكن أن يكون الإسهال شديداً ويحتاج لإعطاء اللويراماميد.

C. إيتوبوسايد (VP-16) Etoposide

إن الإيتوبوسايد ومشابهه تينيبوسايد (Teniposide) هما مشتقان صناعيان للفلويد النباتي Podophyllotoxin وهما يحصران الدورة الخلوية بين الطور S المتأخر و G2. أما مكان تأثيرهما الرئيس فهو التوبوايزوميراز II ويؤدي ارتباطهما بالمعد إنزيم-DNA إلى جملة قايلاً للشطر بشكل عابر ومعرضاً للتكسرات المخربة للبيئة ثنائية الطاق لـ DNA (الشكل 33-39). تحصل المقاومة لمثبطات التوبوايزوميراز إما بسبب وجود مركب P-glycoprotein المقاوم لعدة أدوية أو بسبب حدوث طفرة في الإنزيم. إن أهم استخدامات هذا الدواء هي سرطانة الخلايا الشوفانية في الرئة، وفي سرطانة الخصية (مشركاً مع السيزيلاتين والبلوماميسين). أما تينيبوسايد فيستخدم كخط ثان في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد. يمكن أن يعطى الإيتوبوسايد فموياً أو وريدياً أما التينيبوسايد فلا يعطى إلا وريدياً، وكلاهما يرتبط بشدة بروتينات البلازما ويتوزع في أنحاء الجسم، ولكن عبورهما إلى السائل الدماغي الشوكي قليل، ومع ذلك فقد أبدى التينيبوسايد تأثيراً ضد الأورام الدقيقة والنورويلاستوما. تتحول المستقلبات إلى غلوكورونيدات وسلفات وتطرح في البول، وتؤدي الأدوية التي تحرض جملة السايبتوكروم P450 إلى تسريع استقلاب التينيبوسايد. تثبيط النقي (وخصوصاً على مستوى الكريات البيض) هو السمية الرئيسية المحددة للجرعة لكلا الدوائين. قد يتطور لدى المرضى الذين عولجوا سابقاً بالإيتوبوسايد ابيضاض دموي، أما

التأثيرات السامة الأخرى فتضم: حاصة، تفاعلات تأقية، غثيان، إقياء.

D. إيماتينيب Imatinib

يستعمل imatinib mesylate في معالجة فترات اشتداد المرض في سياق الإصابة بالابيضاض النقوي المزمن، وكذلك في الأورام السدوية (أورام اللحمية) في الأنثوب الهضمي Gastrointestinal Stromal (GIST) Tumors وهو يعمل كمثبط لإشارة التنبؤ الجيني Signal Transduction Inhibitor ويفيد بشكل خاص في تثبيط نشاط إنزيم التيروسين كيناز الازمي. حيث يوجد إنزيم كيناز BCR-ABL اللامنظم في خلايا الابيضاض عند جميع المرضى تقريبا بابيضاض الدم النقوي المزمن. أما في الأورام السدوية لتسبيل الهضمي فإن عدم انتظام ظهور التيروسين كيناز يترافق مع عامل النمو. إن قدرة الإيماتينيب على إشغال جيب إنزيم الكيناز من شأنها أن تمنع فسفرة التيروسين على ركيزته وبالتالي فهو يثبئ المراحل التالية التي تؤدي إلى تكاثر الخلية. يملك الإيماتينيب أفضلية على الإنترفيرون α بأنه يمكن أن يعطى فمويا، كما أنه يحدث استجابة دموية أسرع من مما يحدثه إعطاء الإنترفيرون α مع السايترابين، إن دراسة النسائل الخلوية تشير إلى أن المقاومة قد تحدث بسبب حدوث تضخم في مورثة BCR/ABL أو بزيادة ضخ الدواء لخارج الخلية الناجمة عن ازدياد البروتين المقاوم للأدوية المتعددة. يمتص الدواء فمويا بنسبة جيدة ويخضع للاستقلاب من قبل جملة السيتوكروم P450 التي تحولها إلى مركبات متعددة والتي تتضمن مركبا فعالا هو أحد مشتقات N-demethyl. يتم الإطراح عبر البراز بشكل رئيسي. تتضمن التأثيرات الجانبية انحباس السوائل والوذمة والسمة الكبدية ونقص الصفائح ونقص العدلات والغثيان والإقياء.

E. جيفيتينيب (Iressa) Gefitinib

يستهدف هذا الدواء مستقبل عامل النمو البشري. ويوصى به لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذي تقشل معه العلاجات الأخرى، وهو يؤثر عند 10-20% من المصابين بهذا السرطان. ويستخدم هذا الدواء بمفرده في المعالجة. ويمتص بعد إعطائه فمويا، ويخضع لاستقلاب واسع في الكبد من قبل الإنزيم CYP3A4 من السايتروكروم P450. وقد تم تحديد 5 مستقلبات له على الأقل، وواحد منها يملك فعالية مضادة للورم ذات قيمة، ويترشح مع مستقلباته بشكل رئيسي عن طريق البراز. أهم تأثيراته الجانبية هو الإسهال والغثيان والاندفاعات الجلدية الشبيهة بالعد. وهناك تأثير نادر ولكنه شديد ومميت هو الداء الخلالي الرئوي الذي يتظاهر بسعال ورلة تنفسية حادة.

F. بروكاربازين Procarbazine

يستخدم في علاج داء هودجكن وسرطانات أخرى. ويتوازن بسرعة ما بين البلاسما والنسائل الدماغية الشوكي بعد إعطائه فمويا أو حقنا. وينبغي له أن يخضع لنسلة من تفاعلات الأكسدة ليعمارس تأثيره السام للخلايا الذي يسبب تثبيط اصطناع DNA والبروتين. يترشح الدواء الأصلي مع مستقلباته عبر الكلية. تثبيط نقي العظم هو التأثير السمي الرئيسي له، ومن الشائع حدوث غثيان وقيء وإسهال. كما أنه ذو سمية عصبية حيث يؤدي إلى أعراض تتراوح من النعاس إلى الإهلاسات والتنميل. بما أنه يحرض طريق المونومين أوكسيداز فيجب تحذير المرضى الذين يتناولون الأطعمة الحاوية على التيرامين (كالجبنه المعتقة والجمعة والنبهذ) كما إن استهلاك الكحول يؤدي إلى تفاعلات شبيهة بالنااتجة عن الديسولفيرام. إن

البروكاربازين دواء مطلق وماسخ، وقد يتطور ابيضاض دم غير لمفاوي عند المرضى المعالجين بهذا الدواء.

G. ل-أسباراجيناز L-Asparaginase

يتوسط هذا الإنزيم نزع الأمين من الأسباراجين محولاً إياه إلى حمض الأسبارتيك والأمونيا. إن الشكل المستعمل منه في المعالجة الكيميائية مشتق من البكتريا ويستعمل في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي العاد عند الأطفال مشرطاً مع VX والبريدنيوزون. تعتمد آلية عمله بأن بعض الخلايا التشنؤية تحتاج مصدراً خارجياً للأسباراجين بسبب قدرتها المحدودة على اصطناع الكميات الضرورية من هذا الحمض الأميني الضروري لنموها ووظيفتها. يعمل ل-أسباراجيناز على حلحلة أسباراجين الدم وبذلك فهو يحرم الخلايا الورمية من هذا الغذاء الذي تحتاجه في اصطناع البروتين (الشكل 39-39). تنشأ المقاومة للدواء بسبب ازدياد قدرة الخلايا الورمية على اصطناع الأسباراجين. يجب إعطاء الإنزيم إما وريدياً أو عضلياً لأنه يتخرب بالإنزيمات الهضمية. تتضمن التأثيرات السمية طيفاً من تفاعلات فرط الحساسية (نظراً لكونه بروتيناً غريباً) وقد يحدث نقص في عوامل التخثر، واضطرابات كبدية، والتهاب بنكرياس، وصرع، وسبات بسبب الاسمعام بالأمونيا.

H. الإنترفيرونات Interferons

لقد صُنفت الإنترفيرونات البشرية إلى 3 نماذج: α و β و γ وذلك بناءً على قدرتها المستضدية. يتم إنتاج الإنترفيرونات α من قِبل الكريات البيضاء بشكل أساسي، أما الإنترفيرونات β فيتم إنتاجها من قِبل الخلايا اللمفاوية T، والإنترفيرونات γ يتم إنتاجها من قِبل الخلايا المصورة لليف في النسيج الضام. ولقد مكنت تقنية DNA المؤسب عند الجراثيم من الحصول على كميات ضخمة من الإنترفيرونات النقية بما فيها نوعا الإنترفيرون ألفا: α -2a و α -2b (واللذان يستخدمان في علاج أمراض تشنؤية. يستعمل الإنترفيرون α -2b حالياً في علاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة والايبيضاض النقوي المزمن وغرن كابوزي المرافق لمرض الإيدز. بينما يفيد الإنترفيرون α -2b لعلاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة والميلانوما وغرن كابوزي عند مرضى الإيدز والملقوما الجريبية.

1. آلية العمل: تفرز الإنترفيرونات من الخلايا المنتجة لها، ومن ثم تؤثر على مستقبلات موجودة على خلايا أخرى وبالتالي تكون الإنترفيرونات المرتبطة غير متحلة. يتنافس الإنترفيرون ألفا وبيتا معاً على الارتباط، ولذلك فهما يرتبطان على المستقبل نفسه نظرياً أو على مستقبلين متجاورين، بينما يرتبط الإنترفيرون غاما على مستقبل مختلف. بعد ارتباط الإنترفيرون تحدث سلسلة من التفاعلات المعقدة داخل الخلية تتضمن اصطناعاً إنزيمياً وتثبيت تكاثر الخلايا وتعديل البالعات وزيادة السمية على الخلايا اللمفاوية. ومع ذلك فالآلية الدقيقة التي تؤثر فيها الإنترفيرونات كمواد سامة للخلايا لا تزال غير معروفة.

2. الحرائك الدوائية: تمتص الإنترفيرونات جيداً إذا حقنت في العضل أو تحت الجلد كما يتوافر الإنترفيرون α -2b بشكل وريدي. تخضع الإنترفيرونات إلى تصفية كلية وانحلال أثناء إعادة الامتصاص، أما الاستقلاب الكبدى فهو أصغرى.



الشكل 39.39

تأثير الأسباراجين سينتاز في الخلايا الورمية والطبيعية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.39 مريض مصاب بسرطان الكولون يعالج بـ 5-FU واللوكوفورين (Leucovorin (N^5,N^{10} -Methylene Tetrahydrofolate). إن التفسير المنطقي لإعطاء التميم الإنزيمي هو كونه أساساً من أجل:
- تحويل 5-FU إلى (FdUMP) Fluorodeoxyuridylic Acid.
 - الوقاية من حدوث فقر الدم الناتج عن المعالجة بـ 5-FU.
 - تثبيط Thymidylate Synthase بـ FdUMP.
 - إطالة التأثير المضاد للورم لـ 5-FU.

- 2.39 حدث نقص عدلات عند مريض يخضع لعلاج كيميائي للسرطان. أي من الأدوية التالية يمكن أن يؤدي إعطاؤه إلى تسريع تحسن تعداد العدلات:
- Leucovorin A.
 - Filgrastim B.
 - Prednisone C.
 - Vitamin B 12 D.

- 3.39 الإمهاء و/أو الإدراز يمكن أن يمنعا السمية الكلوية المرافقة لـ:
- Cisplatin A.
 - Chlorambucil B.
 - Tamoxifen C.
 - Gemcitabine D.
 - Methotrexate E.

- 4.39 مريض يعالج بالألوپورينول للسيطرة على ارتفاع حمض اليول في الدم الناتج عن العلاج الكيميائي. أي مما يلي يجب تخفيض جرعته من أجل منع السمية؟
- 5-Fluorouracil A.
 - 6-Mercaptopurine B.
 - 6-Thioguanine C.
 - Fludarabine D.
 - Cytarabine E.

الجواب الصحيح: C. يشكّل Thymidylate synthase مركباً ثنائياً مع N^5,N^{10} -methylene tetrahydrofolic acid والثانسي فإن تيمم الأيزم ضروري حتى يصبح 5-FU مؤثراً. ولو أنه بعد مستقلاً وحيد النكليوسيد (FdUMP)، وهو لا يلعب دوراً في تحويل 5-FU إلى FdUMP. بسمت 5-FU ففرد كمبير الأوهامات، كما أن تيمم الأيزم لا يؤثر على الجرائك الدوائية لـ 5-FU.

الجواب الصحيح: B. إن Filgrastim هو عامل منبه لنمو المستعمرات الجيبة عند الإنسان والذي يمكن أن يؤثر على الخلايا المكونة للدم hematopoietic كما ينمها التكاثر وهو ينظم إنتاج العدلات في نقي العظم وبالتالي فهو يعاكس نقص العدلات عند المرضى الذين يخضعون لعلاجه كيميائية للسرطان كما أن اللوكوفورين وهو المشتق من N^5,N^{10} tetrahydrofolic acid، والغينامين B12 وبالرغم من أنهما قد يملكان تأثيراً في علاج فقر الدم فليس لهما تأثير على زيادة تعداد العدلات. أيضاً فالبريميرون غير مؤثر.

الجواب الصحيح: A. ففرد المستيريلاتين من الأدوية السابقة يسبب سمية كلوية.

الجواب الصحيح: B. يستقلب 6-سيركلوبورين إلى 6-ثيوبوريك أسيد بالكرانئين أوكسيدياز، وإن منع هذا التفاعل بالألوپورينول قد يحول كميات أكبر من مضادات المستيفل إلى السيميل العصبي بينما يخضع 6 ثيوبورين لاستقلاب أقل بطريق الكرانئين أوكسيدياز، وبهذا فهو لا يتأثر بالألوپورينول. وكذلك بالنسبة للفلوورارابين الذي لا يستقلب بهذا الطريق لأنه لا يخضع لنزع أمين بالألوپورين دي أميناز والذي يهدد مطلقاً ليتم الاستقلاب بالكرانئين أوكسيدياز. أما الدواءان الآخران فهما من مركبات البيريدين ولهذا فهما لا يتحولان إلى حمض اليول.

١. نظرة عامة

لقد أصبحت أهمية الجهاز المناعي في حماية الجسم من العوامل الأجنبية الضارة معروفة جيداً، لكن هذه الحماية قد تقود إلى مشكلات خطيرة أحياناً، فضلاً ربما يؤدي الطعم المغاير Allograft (أي المأخوذ من نسيج أو عضو لشخص آخر مختلف وراثياً عن الشخص الأصلي) إلى استجابة مناعية مؤذية قد تسبب رفض النسيج المزروع، لقد غدت زراعة الأعضاء والأنسجة (كالكلية والقلب ونقي العظام) إجراء روتينياً نظراً لتحسن التقانات الجراحية والتطعيم النسيجي، كما توافرت الأدوية التي أصبح بمقدورها أن تثبط بشكل انتقائي رفض النسيج المزروع، وحماية المريض في الوقت نفسه من أن يصبح مضعفاً مناعياً (الشكل 1-40). بينما لم تكن الأدوية القديمة اصطناعية، فالكثيراً ما كان يتعرض المرضى للإنان نتيجة تثبيط دعامتي المناعة الأساسية في الجسم (التواسطة بالخلايا والتواسطة بالأضداد أو الخلطية). إن الغاية الأساسية اليوم من المعالجة الكابتة للمناعة هي لتبديل وظيفة الخلايا للمفاوية وذلك باستخدام الأدوية أو الأضداد المضادة للبروتينات المناعية. ونظراً لسميتها الشديدة عندما تستخدم كمعالجة وحيدة فعادة ما تستخدم الأدوية الكابتة للمناعة بشكل متشارك وجرعات قليلة. (ملاحظة تستخدم المعالجة الكابتة للمناعة أيضاً في علاج أمراض المناعة الذاتية؛ مثال: تستطيع الستيرويدات السخطرة على التهاب الكبد والكلى الحاد). تتألف الأنظمة العلاجية المثبطة للمناعة عادة من اثنين أو أربعة أدوية تختلف آليات تأثيرها بحيث تمنع تفعيل الخلايا التائية على عدة مستويات. يمكن وصف شلال التفعيل المناعي بنموذج ثلاثي الإشارة. الإشارة الأولى تتألف من الخلايا التائية التي تحرض معقد المستقبل CD3 بواسطة مستضد على سطح خلية مقدمة للمستضد. الإشارة الثانية، وتسمى التنبيه مشترك، تحدث عندما تنضم CD80 و CD86 الموجودة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد إلى CD28 على الخلايا التائية. كلا الإشارتين الأولى والثانية تفعلان سبيل تنبيح داخل خلوية، أحدها سبيل كالسيوم-كالمينوبيرون والذي يستهدفه كل من السايكلوسبورين والتاكروليموس. تقوم هذه السبيل بتحريض إنتاج السايتوكينات مثل IL-2 و IL-15 و IL-154 و CD25. ثم يرتبط IL2 ب CD25 (الذي يعرف بمستقبل IL2) على سطح خلايا تائية أخرى لتفعيل التوجه الخاصة بالتدبيرات للراباماسين فتتشكل الإشارة الثالثة التي تنبه تكاثر الخلايا التائية. ويمكن تصنيف الأدوية المثبطة للمناعة بحسب آلية تأثيرها: (1) أدوية تتداخل في إنتاج وعمل السايتوكينات، (2) أدوية تعطل الاستقلاب الخلوي مانعة بذلك تكاثر اللمفاويات، (3) أضداد وحيدة أو متعددة النسيلة تقوم بإحصار الجزئيات السطحية للخلايا T.

الأدوية الكابتة للمناعة

المنظمات الانقائية لاصطناع ووظيفة السيٲوكينات

Cyclosporine
Sirolimus
Tacrolimus (FK506)

كابتات المناعة المضادة للاستقلاب

Azathioprine
Mycophenolate mofetil
Mycophenolate sodium

الأضداد

Alemtuzumab
Anti-thymocyte globulin
Basiliximab
Daclizumab
Muramomb-CO3 (CkT3)

الستيرويدات القشرية

Methylprednisolone
Prednisolone
Prednisone

الشكل 1.40
الأدوية الكابتة للمناعة.

II. المثبطات الانتقائية لوظيفة وإنتاج السايكولين

السايتوكين	التأثيرات
IL-1	• يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية • يحذب الخلايا والبلاعات
IL-2	• يحرض تكاثر خلايا CD4+ • يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية
إنترفيرون-γ	• يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية والبلاعات • يمنع إظهار جزيئات MHC • يزيد إنتاج IL-2
TNF-α	• تأثير سام ضد خلايا الليمف • يحرض إفراز السايكولين في الخلية الالتهابية

الشكل 240

ملخص لبعض السايكوكينات المختارة.

السايتوكينات هي بروتينات إشارة، محللة، وغير موجهة لمستضدات معينة، ترتبط بمستقبلات على سطوح أنواع مختلفة من الخلايا، ويشمل مصطلح (السايتوكينات) كلاً من الإنترلوكينات والإنترفيرونات (IFNs) والعوامل المنخثرة للورم (TNFs) والعوامل المحيدة للنمو Transforming Growth Factor والعوامل المحرصة لنمو المستعمرات، ومما يجدر ذكره في هذا السياق هو الإنترلوكين-2 الذي يحرض تكاثر الخلايا المساعدة T (Antigen-Primed T cells) وبالتالي إنتاج كميات أكبر من الإنترلوكين-2 والإنترفيرون-γ وβ و TNF (الشكل 2-40). تقوم هذه السايكوكينات بمجموعها بتشجيع الخلايا القاتلة الطبيعية والبلاعات والخلايا T السامة والمفويات، لهذا فإن الأدوية التي تتداخل مع إنتاج أو فعالية الإنترلوكين-2 (مثل المايكالكوسبورين) سوف تؤثر بشدة على الاستجابة المناعية وبالتالي تنقص رفض الطعم.

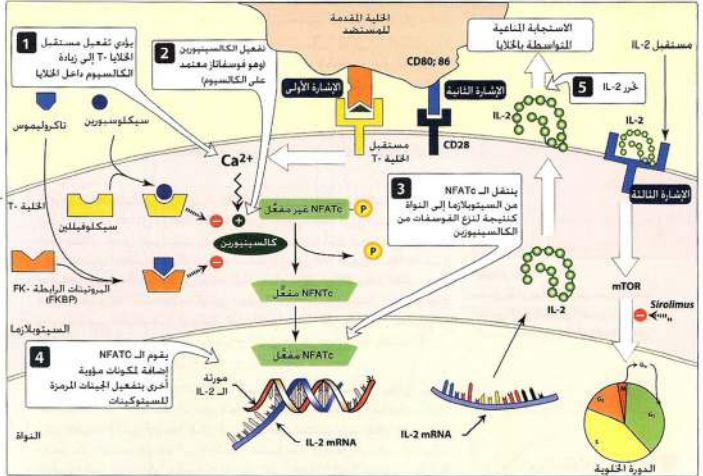
A. سايكوسبورين Cyclosporin

السايكوسبورين (CsA) هو ببتيد حلقي مؤلف من 11 حمضاً أمينياً (العديد منها أضيف له الميثيل عند الترووجين البيبتيدي)، وهو مستخلص من فطور التربة، ويستخدم لتسرع رفض الزرع المغايرة (الكلى والكبد والقلب). ومع أنه يمكن استخدامه بمفرده إلا أن تأثيره في الوقاية من الرفض العاد يزداد عندما تعطى معه الكورتيكوستيرويدات السكرية ومضاد استقلاب كانايكوفينولات موهبتيل ضمن نظام علاجي ثنائي أو ثلاثي. إن CsA هو بديل لليمونوتركسات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي الفعال والتشديد، كما أنه مفيد لمرضى الصدف المعدن غير المستجيب للعلاجات الأخرى.

1. **آلية التأثير:** يكبت السايكوسبورين اصطفاثاً التفاعلات المناعية المتوسطة بالخلايا، بينما تثبط المناعة الخلطية بتراكيز أقل بكثير من الدواء. يرتبط الدواء بعد دخوله إلى الخلية T بمركب سايكوفيلين Cyclophilin (والذي عادة ما يسمى Immunophilin) مشكلاً معقداً يرتبط بدوره بالكالسينيورين Calcineurin (الشكل 3-40). ويعد المعقد المسابق مسؤولاً عن عملية نزع الفسفور من العامل النووي الهيبولي للخلايا التائية المفعلة Cytosolic Nuclear Factor Activated T cell (NFATc)، ولكن المعقد عندما يرتبط، بالسايكوسبورين يحدو عاجزاً عن إنجاز هذا التفاعل، فلا يستطيع الدخول للنوات وتطعيم التفاعلات اللازمة لتكوين عدد من السايكوكينات بما فيها IL-2. وتكون النتيجة نقص IL-2 وهو المنبه الكيميائي الرئيسي لزيادة عدد المفويات T.

2. **الجراسك الدوائية:** يمكن لـ CsA أن يعطى فوياً أو تسريباً وريدياً. يختلف الامتصاص الفموي من شخص لآخر، وربما نتج ذلك عن استقلابه بواسطة جملعة السايكروكروم P450 (نمط CYP3A4) في السبيل الهضمي. تتواجد 50% من كمية الدواء في الجسم ضمن مكونات الدم، وتتوضع نصف الكمية السابقة في الكريات الحمر بينما يتواجد أقل من 1/10 منها في اللفويات. يستقلب CsA بشكل واسع ويدشي في الكبد (بواسطة الجملعة CYP3A4). (ملاحظة: لقد سجلت تداخلات دوائية عديدة لدى إعطاء ركائز دوائية أخرى للجملعة الإنزيمية السابقة في الوقت نفسه مع CsA). لم يتم التأكد من أن أياً من المستقلبات الـ 25 CsA يمتلك أدنى فعالية أم لا، تلوح المستقلبات بالطريق الصفراوي، بينما تظهر كميات ضئيلة من الدواء الأصلي في البول.

3. **التأثيرات الضائرة:** العديد من التأثيرات الجانبية لـ CsA تعتمد على الجرعة، ولهذا فمن المهم مراقبة مستوياته في الجسم. وتعد السمية الكلوية التأثير



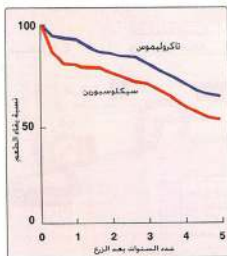
الشكل 3.40

آلية تأثير السابتوكينوسين والتاكروليموس - IL-2 - إنترلوكين 2 - NFATc2 (Cytosolic nuclear factor of activated T cells) (العامل الخلوئي النووي للخلايا T المفعلة) - mTOR وجهة الرباباميسين في الثدييات.

الجانسي الأكثر شيوعاً وأهمية له، فمن الضروري إذاً مراقبة الوظيفة الكلوية، وقد يؤدي إنقاص جرعة CsA إلى تراجع السمية الكلوية في معظم الحالات، مع أن السمية الكلوية قد تكون غير عكوسة عند 15% من المرضى. (ملاحظة: قد تزداد السمية الكلوية بإعطاء CsA مع أدوية أخرى تسبب أيضاً سوء وظيفة كلوية مثل الأمينوغليكوزيدات، ومضادات الالتهاب كالديكوفيناك والتابروكسين والسوليتنوك، ومثبطات مضخة البروتون مثل السيميتدين والرانيتيدين.) السمية الكلوية قد تحدث أيضاً، ولهذا يجب تقييم الوظيفة الكلوية دورياً. الأحمال شائعة عند المرضى المعالجين بـ CsA وقد تكون مهددة للحياة، وأغلبها أحمال فيروسية من مجموعة الحلا والفيروس المضخم للخلايا، كما قد تحدث للمفوما عند جميع مرضى زرع الأعضاء بسبب المستوى الصافي من التثبيط المناعي. قد تحدث تفاعلات تآقية لدى الإعطاء حقناً. تتضمن التأثيرات السمية الأخرى ارتفاع الضغط وارتفاع شحوم الدم وارتفاع بوتاسيوم الدم (لذلك من المهم عدم استخدام المدرات الموفرة للبوتاسيوم عند هؤلاء المرضى) والرجفان والشعراية وعدم تحمل السكر وفرط تنسج اللثة.

B. تاكروليموس (Tacrolimus) (TAC)

هو ماكروليد معزول من فطر التربة، وقد ثبتت فائدته في منع رفض الكلية أو الكبد المزروع ويمعطى مع الكورتيكوستيرويدات السكرية و/أو مضاد مستقبل. إن هذا الدواء



الشكل 4.40

معدل بقاء يعادل خمس سنوات عند مرضى الزرع الكلوي القهري والمعالجين بالسايكلوسبورين أو التاكروليموس.



الشكل 5.40

آلية تأثير السيروليموس: mTOR الجزيء المستهدف للراباميسين (وهو السيروليموس نفسه)

مفضل على CsA ليس فقط بسبب فاعليته وإقصائه لتوب الرفض (الشكل 4-40) ولكن أيضا لأن جرعات صغيرة من الكورتيكويدات السكرية يمكن استعمالها معه وبالتالي تتجنب التأثيرات الجانبية كثيرة الحدوث المرافقة لاستخدام الكورتيكويدات السكرية. تمت الموافقة على استعمال مرهم من الدواء من أجل التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد والذي لا يستجيب للمعالجات التقليدية.

1. آلية الفعل؛ يبدي التاكروليموس تأثيره الكابت للمناعة بنفس آلية CsA ما عدا أنه يرتبط بمركب Immunophilin آخر هو FKBP-12 (FK-binding protein) (الشكل 40-6).

2. الحرائك الدوائية؛ يمكن إعطاء TAC فمويًا أو وريديًا، ويفضل الطريق الفموي، ولكن كما هو الحال مع CsA فالامتصاص الفموي لـ TAC غير ثابت وغير كامل مما يتطلب تعديل الجرعات. ينخفض الامتصاص إذا أخذ الدواء مع الوجبات ذات المحتوى العالي من الدسم أو السكريات. إن TAC أقوى بـ 10-100 مرة من CsA، ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتركز في الكريات الحمر. ومثل CsA، يخضع TAC لاستقلاب كبدي بجملة CYP3A4 الإنزيمية، ولذلك فهو يحدث نفس التداخلات الدوائية. لقد أظهر واحد علي الأقل من مستقبليات TAC تأنيهاً كابتاً للمناعة. إن الإطراح الكلوي سنئيل جداً، بينما يكشف الدواء الأصلي ومعظم مستقبلياته في البراز.

3. التأثيرات الضائرة؛ يبدو أن التأثيرات السمية الكلوية والعصبية (رجفان، صرع، إهلاسات) هي أشد عند المرضى المعالجين بـ TAC مقارنة مع المعالجين بـ CsA، ولكن الضبط الدقيق للجرعة يمكن أن يقلص هذه المشكلة. وبعد تطور داء سنكري معتمد على الإنسولين بعد الزرع مشكلة خاصة عند المرضى السود والإنسيان، وتتشابه بقية التأثيرات الجانبية له مع تلك التي لـ CsA إلا أنه لا يسبب شعراية ولا فرط تسخ لثة. وبالمقارنة مع CsA فإن TAC له أيضا سمية قلبية قليلة الحدوث كارتفاع الضغط وارتفاع شحوم الدم وكلاهما شائع عند مرضى زرع الكلية. لقد ذكرت تفاعلات تآقية تجاه سواغات الأشكال المعدة للحقن. أما التداخلات الدوائية فمماثلة لتلك الموصوفة لـ CsA.

C. سيروليموس Sirolimus

هو ماكروليد تم اعتماده حديثاً، ويستخلص من تخمرات العفن في التربة. كان يدعى سابقاً، ومما زال يدعى في بعض الأحيان، بالراباميسين (Rapamycin). وقد تمت الموافقة على استعماله في زرع الكلية مع CsA والكورتيكويدات السكرية مما يسمح بخفض جرعات تلك الأدوية وبالتالي خفض شدة سميتها. إن المشاركة بين السيروليموس SRL و CsA هي مشاركة آزرية بشكل واضح لأن SRL يعمل في مرحلة لاحقة على شلال التفعيل المناعي. ولتحد من التأثيرات الجانبية طويلة الأمد لمتبلب الكالسينيورين فغالبا ما يستخدم SRL في بروتوكول سحب متبلب الكالسينيورين عند المرضى الذين تجاوزوا فترة ثلاثة أشهر بعد الزرع بدون حدوث رفض. إن فعل SRL المضاد للتكاثر يقترح وجود فائدة له في مجال أمراض القلب، حيث يمكن إدخال شبكات مغلقة بـ SRL ضمن الجملة الوعائية لتنشيط عود تضيق الأوعية الدموية من خلال نقصان تكاثر الخلايا البطانية. يمتلك SRL إضافة لتأثيراته الكابتة للمناعة قدرة على تثبيط تكاثر الخلايا البطانية للطعم وبالتالي منع حدوث مرض وعائي في الطعم.

1. آلية التأثير؛ يرتبط كل من TAC و SRL بالبروتين الرابط FK الهيبولي نفسه، ولكن بدلا من تشكيل معقد مع الكالسينيورين يرتبط SRL مع الوجهة الخامسة بالذئبات للراباميسين mTOR فيؤثر على الإشارة الثالثة، والآخر هو إنزيم سيرين-ثريونين كيناز. [ملاحظة: تعد بروتينات TOR ضرورية

للعديد من الوظائف الخلوية مثل تقدم الدورة الخلوية وترميم DNA كما تقوم بدور منظم في عملية الترجمة البروتينية. [إن ارتباط SRL مع mTOR يحصر تقدم الدورة الخلوية للخلايا T المفعله من المرحلة G1 إلى المرحلة S وبالتالي يتوقف تكاثر هذه الخلايا (الشكل 5-40).] وبخلاف الـ C6A فإن كلا من TAC و SRL لا يرجع تأثيرهما إلى خفض إنتاج الـ IL-2 ولكن إلى تثبيط الاستجابات الخلوية لـ IL-2.

2. **الحرائك الدوائية:** يتوازر الدواء فقط للاستخدام الترموي، ومع أنه سريع الامتصاص إلا أن الوجدات عالية المحتوى من الدم تنقص امتصاصه. SRL له عمر نصفي طويل بالمقارنة مع C6A و TAC. ومن الضروري إعطاء جرعة تحميل عند بداية بدء العلاج. وكما هو الحال مع C6A و TAC فإن SRL يستقلب بواسطة النظير CYP3A4 وربما يتداخل مع نفس الأدوية التي يتداخل معها الدواء السابق. SRL يزيد أيضا التراكم الدوائي لـ C6A، ويجب مراقبة المستوى الدموي لكلا الدواءين من أجل تجنب التأثيرات السمية المؤذية لهما. يطرح الدواء الأصلي ومستقبلاته بشكل أساسي في البراز.

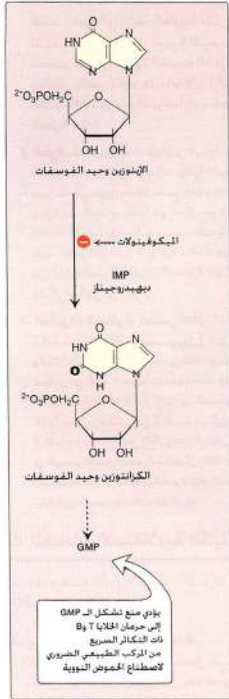
3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة لـ SRL ارتفاع شحوم الدم (كوليسترول وثلاثي غليسيرول) التي قد تحتاج إلى علاج. إن المشاركة بين SRL و C6A أكثر سمية للكلى من C6A لوحده بسبب التداخل الدوائي بينهما، ولذلك تعلى في البدء جرعات منخفضة. ومع أن مشاركة TAC مع SRL تبدو أقل سمية للكلى فإن SRL لا يزال يزيد السمية الكلوية لـ TAC، ويجب مراقبة مستويات الدواءين بإحكام. من التأثيرات غير المرغوبة الأخرى: صداع، غثيان، إسهال، ارتفاع ضغط، نقص الكريات البيض بالدم، نقص صفيحات الدم. لوحظ ضعف في شفاء الجروح عند استعمال SRL عند المرضى البدينين وعند السكريين، وقد يسبب ذلك مشكلة مباشرة بعد العملية الجراحية للزرع وعند المرضى الذين يتناولون الستيرويدات القشرية.

III المضادات الاستقلابية الكابتة للمناعة

تستخدم هذه الأدوية عادة بالمشاركة مع الكورتيكوستيرويدات السكرية ومثبطات الكالسيومورين: C6A و TAC.

A. أيزاثيوبيرين Azathioprine

الأيزاثيوبيرين هو أول دواء يستعمل بشكل واسع في زرع الأعضاء، وهو مطيعة دواء يتحول إلى 6-ميركاتبوتيبورين (6-MP) أولاً، ومن ثم إلى نوكليوتيد الموافق (حمض ثيوإينوزينيك Thioinosinic Acid). تعزى التأثيرات الكابتة للمناعة للأيزاثيوبيرين إلى هذا المائل النكليوتيدي. ونظراً للتكاثر السريع للمفاويات خلال الاستجابة المناعية واعتمادها على الاصطناع المتجدد (de novo) للبيورينات والضروري لانقسامها، فإنها الخلايا التي تتأثر بشكل رئيسي بالفعل السمي للأيزاثيوبيرين. [ملاحظة: يملك الدواء تأثيراً خفيفاً في كبت الاستجابة المناعية المزمعة.] إن سميته الرئيسية خارج الجهاز المناعي هي كبت نقي العظم. ويمكن أن تكون الاستجابة بنقص الكريات البيض الدموية أشد عند استخدامه المتواضع مع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين أو الكورتيكوستيروكسازول عند مرضى زرع الكلية. يقوم الألبوبورينول، والذي يستعمل لعلاج النقرس، بتثبيط استقلاب الأيزاثيوبيرين، ولذلك يجب خفض جرعة الأيزاثيوبيرين بمقدار 75-80 بالمائة. كما ذكرت حالات من الغثيان والإقياء. (انظر ص 460 التي تناقش آنية التأثير والمقاومة والحرائك الدوائية لـ 6-MP).



الشكل 6.40

آلية فعل المايكوفينولات.

B. مايكوفينولات موفيتيل (MMF) Mycophenolate mofetil

حل المايكوفينولات موفيتيل محل الأيزثيوبيرين في معظم الأحيان بسبب أمانه وفعالته في إطالة عمر الطعم المزروع، وقد استعمل بنجاح في عمليات زرع القلب والكلى والكبد. ويسبب كونه مركبا إستريا فإنه يُحلّمه بسرعة في السبيل الهضمي إلى حمض المايكوفينوليك (MPA) الذي يعد متبطا قويا وعكوسا وغير تناضحي لإنزيم Inosine Monophosphate Dehydrogenase مما يحصر تركيب الغوانوزين فوسفات من جديد. ولهذا فهو مثل 6-MP يمنع التكاثر السريع للخلايا T و B من مادته الأساسية (الحموض النووية: الشكل 7-40). (ملاحظة: تفقّر للمقاويات إلى السبيل الاحتياطي لإصطناع البورين وإنما تعتمد علي تركيبه المتجدد *de novo*). يمتص حمض المايكوفينوليك بسرعة وبشكل كامل تقريبا بعد تناوله عن طريق الفم، ويرتبط بشدة مع ألبومين البلازما (بنسبة تقوى 90%) وكذلك تفعل مستقبلاته المضاف لها حمض الغلوكورونيك، ولكن لم تذكر تداخلات دائية ناجمة عن إزاحته للمركبات المرتبطة بالألبومين. يطرّح الغلوكورونيد بشكل رئيسي عبر الكلى. وتشمل التأثيرات الجانبية: إسهال، غثيانا، إقياء، ألما بطنيا، نقص الكريات البيض في الدم، وفقر دم، الجرعات الأعلى من MMF (8/3 يوم). قد تراكمت مع خطورة أعلى لحدوث خمج بـ CMV. [ملاحظة: إن MPA أقل إحداثا للطفرات والتسرطن من الأيزثيوبيرين.] قد ينقص امتصاص الدواء بإعطاء مضادات الحموضة العاوية على المفترزم أو الأوميتوم وكذلك الكوليستيرامين.

C. مايكوفينولات الصوديوم المخلّف معميا

ضمن الجهود لتقليل من التأثيرات الهضمية المرتبطة بـ MMF فقد تم تطوير مايكوفينولات الصوديوم المخلّف معميا (EC-MPS). الدواء الفعال MPA محتوي ضمن مستحضر مديد التحرر معد لتحرر في درجة pH المعتدلة في الأمعاء الدقيقة. إن EC-MPS بمقدار 720 ملغ و MMF بمقدار 1000 ملغ يحتويان على كميات مكافئة من MPA. في دراسات المرحلة الثالثة، وجد أن المستحضر الجديد مكافئ لـ MMF في الوقاية من نوب الرفض الحاد عند مرضى زرع الكلى. ولكن معدل حدوث التأثيرات الهضمية الضائرة كان مماثلا لذلك الذي في MMF.

IV الأضداد Antibodies

يلعب استخدام الأضداد دوراً هاماً في إطالة فترة بقاء الطعم، ويتم تحضيرها إما بتمنيع الأرانب والأحصنة بالخلايا المفاوية البشرية (تركيب مزيج من الأضداد عديدة النسائل والموجهة ضد عدد من المستضدات المفاوية)، أو بتقنية التهجين (تركيب أضداد وحيدة النسيلة ضد مستضد محدد بذاته). (ملاحظة يتم تركيب المواد المهجنة بإحداث رابط بين الخلايا المنتجة للأضداد النافرية والخلايا الخبيثة العية *immortal* الموجودة في البلازما: الشكل 7-40). يتم اصطفاء وتسييل الخلايا المهجنة ومن ثم تحدد نوعية النسائل تجاه الأضداد. يلي ذلك زرع النسائل ذات الفائدة من أجل تحضير كميات كبيرة مفيدة سريري من الأضداد المرغوبة. كما يمكن استخدام تقنية DNA المؤشب لاستبدال جزء من التسلسل المورثي عند الفئران بعادة وراثية بشرية، وبالتالي إضفاء الصفة البشرية على الأضداد المتشكلة مما يخفف من خواصها المستضدية. (لقد اتفق على أن تتضمن أسماء الأضداد وحيدة النسيلة عبارة *muro*) إذا كان مصدرها الفئران (*Murine = Mouse*) وحرفي (ix) أو (iz) إذا كانت محولة لتصبح شبيهة بالبشرية (*Hu-manized*) (الشكل 7-40). بينما تحدد اللاحقة *(mat)* (أضداد وحيدة النسيلة) صنف الدواء. ومع أن الأضداد عديدة النسائل رخيصة الثمن نسبياً فهي أيضاً متنوعة وقليلة النوعية وذلك بعكس الأضداد وحيدة النسيلة التي تتميز بكونها متجانسة ونوعية.



الشكل 7.40

الاصطلاحات المعتمدة لتسمية الأضداد

وحيدة النسيلة. (ملاحظة: سمي الـ

Muronab قبل أن يتفق على جعل الأحرف

الثلاث الأخيرة في أسمائها mab.]

A. الغلوبولينات المضادة للخلايا الليمفية

الخلايا الليمفية هي خلايا تتطور في الليموس وتعمل كطلائع للخلايا T. يتم تحضير الأضداد المضادة لها بتمنيع الأرانب أو الأحصنة البالغة الكبيرة بخلايا لمفاوية بشرية ولذلك فهي عديدة النماثل، وتستخدم بشكل رئيسي مع كابتات المناعة الأخرى لعلاج الطور فوق الحاد من رفض الطعم، وقد تستعمل لمعالجة نوب الرفض الشديدة أو الرفض الحاد المعند على الستيروئيدات القشرية. إن مستحضرات الغلوبولين عديد النماثل المضاد للخلايا الليمفية والمستخرجة من الأرانب هي أكثر استعمالاً من المستحضرات المستخرجة من الأحصنة نظراً لفعاليتها الأكبر. ترتبط الأضداد بسطح الخلايا اللمفاوية T الجائلة في الدوران والتي تخضع بعدئذٍ لعدة تفاعلات مثل التخریب المتواسط بالمنعمة والسمية المتواسطة بالخلايا والموت البرموج Apoptosis والتهلي Opsonization. ومن ثم تتم بلعمة الخلايا المرتبطة بالأضداد في الكبد والطحال مما يسبب نقص اللمفاويات واضطراب استجابات الخلايا T. تعطى الأضداد عضلياً أو بالانسريب الوريدي البطيء، ويمتد نصف عمرها من 3-9 أيام. وبما أن المناعة الخلطية (المتواسطة بالخلايا B) تبقى فعالة فهنك أن تتشكل الأضداد تجاه هذه المواد باعتبارها بروتينات خارجية عن الجسم. (ملاحظة: تخف هذه المشاكل مع استخدام الأضداد المحولة بشريا Humanized). وتتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى عرواءات وحمى وتنقص الكريات البيض وتنقص الصفائح والأضماج بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) أو الفيروسات الأخرى والطفح الجلدي.

B. ميوروموناب (Muronab-CD3 (OKT3))

مركب ضدي وحيد النسيلة فأري المنشأ مصنع بتقنية التهجين وموجه تجاه المستضد الغليكوبروتيني CD3 في خلايا T البشرية، ويستعمل في علاج الرفض الحاد للكلية المزروعة وكذلك في تفاعلات الرفض الحاد للقلب أو الكبد المزروعين والمعدنة على الستيروئيدات وفي إنسلاف الخلايا T الموجودة في النقي العظمي للمعطي في عمليات زرع النقي.

1. آلية الفعل: يؤدي الارتباط بالبروتين CD3 إلى تعطيل وظيفة اللمفاويات T بسبب منع وصول المستضد إلى مقر التعرف Recognition Site على الخلية. كما تستفيد الخلايا T الجائلة في الدوران وبالتالي تنقص مشاركتها في الاستجابة المناعية وبما أن الميوروموناب-CD3 يؤثر في موقع مستضدي واحد فقط فإن التثبيط المناعي يكون أقل من ذلك المشاهد عند استخدام الأضداد عديدة النماثل. تعود مقادير الخلايا T إلى طبيعتها بعد 48 ساعة من إيقاف المعالجة.

2. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الضد وريدياً، ويؤدي ارتباطه الأولي بالمستضد إلى تفعيل عابر للخلية T ومن ثم تحرر السايوتوكين (عاصفة السايوتوكين Storm) وذلك ضمن المعتاد أن تسبق المعالجة به بإعطاء الميثيل پردنيزولون وداي فينهدرامين وأسياتامينوفين لتخفيف متلازمة تحرر السايوتوكين.

3. التأثيرات الضائرة: قد تحدث تفاعلات شبيهة بالثاق Anaphylactoid، وقد تحدث متلازمة تحرر السايوتوكين بعد الجرعة الأولى، وتدرج الأعراض من خفيفة شبيهة بالإنتفونزا إلى مهددة للحياة وتفاعلات شبيهة بالصدمة ومن الشائع حدوث حمى شديدة وأحياناً أعراض عصبية مركزية مثل الصرع والاعتلال الدماغى والوذمة الدماغية والتهاب السحايا العقيم والصداع، وقد يزداد حدوث الأضماج (مثل الإصابة بـ CMV). إن الميوروموناب-CD3 مضاد استقلاب عند الذين لديهم قصة صرع أو قصور قلب غير معاوض والعوامل والمرضعات، ويسبب هذه التأثيرات الجانبية وزيادة تحمل الغلوبولين الليمفوسى ومعاكسات الإنترلوكن-2 إن فإن Muromonab-CD3 أصبح نادر الاستعمال اليوم.

C. مضادات مستقبل الأنتروكين 2

لقد تم التغلب على قدرة الأضداد القأرية وحيدة التسييلة على توليد المستضدات وقصر عمرها النصفي البلازمي وذلك من خلال استبدال معظم الحموض الأمينية المتسلسلة بأخرى بشرية بوساطة الهندسة الوراثية. يمكن القول بأن Basiliximab دواء مختلط Chimerized لأنه يتألف من بروتين فأري بنسبة 25% وبشري بنسبة 75%، بينما يعد Daclizumab بشرياً حيث أنه بروتين بشري بنسبة 90%. ويستخدم كلا المركبين للوقاية من الرفض الحاد للكلية المزروعة وهما يستخدمان مع CsA والستيرويدات القشرية. إلا أنهما لا يستخدمان لمعالجة الرفض الأخذ بالحدوث.

1. **آلية الفعل:** كلا المركبين مضاد للأضداد CD25 ويرتبط بالسلسلة α لمستقبل IL-2 على الخلايا T الفعلة، ولهذا فهما يؤثران في تكاثر هذه الخلايا. ويعد Basiliximab أقوى بعشر مرات من Daclizumab كحاصر لتكاثر الخلايا T المحرض ب IL-2. إن حصر هذا المستقبل يوقف قدرة أي مستضد على تفعيل مجموعات الخلايا T.

2. **الجراسك الدوائية:** يعطى كلا المركبين وريدياً، ويبلغ نصف العمر الحيوي لـ Daclizumab حوالي 20 يوماً ومدة حصر المستقبل 120 يوماً، وتعطى عادة 5 جرعات منه أولها خلال 24 ساعة قبل الزرع والأربعة التالية خلال 14 يوماً بعده. أما Basiliximab فيبلغ نصف عمره الحيوي حوالي 7 أيام، وتعطى عادة جرعتان منه، أولها قبل ساعتين من عملية الزرع والأخرى بعدها بأربعة أيام.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن كلا الدواءين جيد التحمل، وأهم تأثيراتهما السمية هي الهضمية. ولم تذكر حالات تشكلت فيها أضداد مهمة سريريا تجاههما، كما لم تذكر تأثيرات مسرطنة لهما.

B. اليمتوزوماب Alemtuzumab

هو ضد وحيد التسييلة معدل بشرياً وموجه ضد CD52 ويمارس فعله بإحداث نقص كبير في الخلايا التائية من الدوران المحيطي، وقد يستمر هذا التأثير لمدة سنة. وقد تمت الموافقة على استعمال الدواء في معالجة ابيضاض الخلايا B للمضايقة المزمن. وبالرغم من عدم الموافقة على استعماله في زرع الأعضاء إلا أنه يستعمل في الكثير من مراكز الزرع بالمشاركة مع SRL ومع جرعات منخفضة من مثبطات الكالسيوم ويريون في الأنظمة العلاجية الخالية من الستيرويدات القشرية. النتائج الأولية واعدة مع معدل رفض منخفض في نظام علاجي خال من البريدنيزولون. تتضمن التأثيرات الجانبية متلازمة تحرر السايوتوكين بالجرعة الأولى، مما يتطلب إعطاء مسبق للأستيامتيفونين والداي فينهدرامين والستيرويدات القشرية. التأثيرات الضائرة تتضمن نقص الكريات البيض وفقر الدم، ونادراً نقص الكريات الشامل. النتائج الباكرة لم تبد زيادة في الإنتانات الانتهازية أو للمفومات مع استعمال اليمتوزوماب بالرغم من قدرته على تثبيط المناعة. يبدي الشكل 40-8 ملخصاً للأدوية الرئيسية المثبطة للمناعة.

V. الستيرويدات القشرية الكظرية

لقد كانت الستيرويدات القشرية أول مركبات دوائية استخدمت ككابتات متناعية سواء في زرع الأعضاء أو الاضطرابات المتناعية الذاتية المختلفة، وهي ما تزال حتى الآن الدعامة الأساسية في تخفيف نوب الرفض المتناعي، إن أكثر المركبات استخداماً في مجال زرع الأعضاء هو البردنيزون أو المثلل بردينيزولون بينما يستخدم البردنيزون أو

العواء	الفعال	التأثيرات الضائرة
<p>مستخد</p> <p>← -</p> <p>مستقبل الخلية-T</p>	<p>Alemtuzumab</p> <p>Antithymocyte globulins</p> <p>Muromonab-CD3</p>	<p>متلازمة جگر السابتوكين نقص منبهات نقص كريات شامل</p> <p>كبت مناعي عميق</p> <p>متلازمة فقر السيتوكين</p>
<p>← -</p> <p>كالمسبورين مفعول</p> <p>نزع فوسفات ال-NFATc</p> <p>فقرض مؤثرة IL-2</p> <p>IL-2</p>	<p>Cyclosporine</p> <p>Tacrolimus (FK506)</p> <p>حصر الكالسينيورين وتثبيط استنطاع ال-IL-2</p> <p>حصر الكالسينيورين وتثبيط استنطاع ال-IL-2</p>	<p>سمية كلوية - عصبية - كبدية</p> <p>سمية كلوية - عصبية - سكري</p>
<p>← -</p> <p>مستقبل IL-2</p>	<p>Basiliximab</p> <p>Daclizumab</p>	<p>اضطرابات عضمية</p> <p>اضطرابات عضمية</p>
<p>← -</p> <p>تتابع الدورة الخلية</p>	<p>Sirolimus</p> <p>Azathioprine</p> <p>Mycophenolate mofetil</p>	<p>فقرض شحوم الدم - نقص الصفائح ايضاض - صداع - غثيان</p> <p>نقص الصفائح - فقر الدم - تشنؤ تثبيط النقي العظمي - سمية كبدية</p> <p>اضطرابات عضمية: غثيان - إسهال ايضاض - أورام - زيادة الحساسية بالإسعال بالأعماج</p>
<p>← -</p> <p>تكاثر الخلية</p>		

الشكل 8.40

أماكن تأثير كابنات المناعة الشائعة. IL-2 = إنترلوكين 2 (Cytosolic nuclear factor of activated TCells = NFATc).

البردنيزولون وأمراض المناعة الذاتية. [ملاحظة: تستخدم هذه الأدوية بالمشاركة مع الأدوية التي نوقشت سابقاً في هذا الفصل في حالات الزرع.] تستخدم الستيرويدات إذا كُبتت حالات الرضض الحاد للطعوم الصلبة وكذلك في حالات الرضض المزمن Chronic Graft-Versus-Host Disease. كما أنها تقيد في عدد كبير من الأمراض المناعية الذاتية بما فيها التهاب المفاصل الرثياني المعقد والذآب الحمامي الجهازى والتهاب المفصل الصدغى الرثياني والربو. أما الألية الدقيقة التي تجعل الستيرويدات السكرية قادرة على كبت المناعة فما زالت غير واضحة حتى الآن. وأكثر الخلايا تأثراً هي للمفاويات T. تستطيع الستيرويدات أن تنقص بسرعة أعداد جمهرات Populations للمفاويات من خلال حلها Lysis أو تبديل توزيعها في الجسم Redistribution، ولدى دخولها إلى الخلايا ترتبط بمستقبلها ومن ثم يعبر المعقد إلى النواة وينظم عملية ترجمة DNA. ومن بين المؤثرات المتأثرة تلك المعنية بالاستجابات الإنتهاية. إن استخدام هذه الأدوية يترافق بكثير من التأثيرات غير المرغوبة فهي مثلًا معرضة لحدوث الداء السكري ويمكنها رفع كولسترول الدم وإحداث الساد وترقق العظام وارتفاع الضغط عند الاستخدام المديد، ولهذا فالجهود حثيثة الآن وموجهة للإقلال من أو حتى الاستغناء نهائياً عن استخدام الستيرويدات في المحافظة على الطعوم.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

الجواب الصحيح: C. يبدو أن هذا المريض ضعيفاً من رفض حاد للكلى الجديدة، وأفضل ما يمكن إعطاؤه في هذه الحالة هو مركب ضد الليمفوما. يحقق ذلك. أما زيادة جرعة الميثيل بردينيزون فيمكن أن تؤثر لكنها تعرض المريض للآثار الجانبية. بينما يستعمل السيكلوسبورين والسايكلوسبورين وفقاً لمنع تفاعلات الرفض الكليوي أي أنهما أقل فعالية في حال حدثت حمى الرفض وتلاوة على ذلك فإن المشاركة بين السيكلوسبورين والسايكلوسبورين تزيد من السمية الكلوية عما إذا استخدم السايكلوسبورين لوحده إما الأيزاثيوبرين فليس له فائدة تزيد عن الميكوفينولات.

- 1.40. أجرى رجل عمره 45 عاماً عملية زراعة كلية منذ 3 أشهر ووضع على علاج بالميثيل بردينيزون والسايكلوسبورين والميكوفينولات موفيتيل. ثم حدث لديه ارتفاع في قيم الكرياتينين كإشارة لحالة رفض محتملة. أي من الخطط العلاجية التالية يمكن إجراؤها؟
- A زيادة جرعة الميثيل بردينيزون.
B تحال دموي.
C المعالجة بالمورموناب، CD3.
D المعالجة بالسيكلوسبورين.
E المعالجة بالأيزاثيوبرين.

الجواب الصحيح: D تعد الاضطرابات العصبية المركزية كالصداع والرجفان tremor والصرع من الآثار الجانبية الشائعة للثاكروليموس. يستعمل كل من السايكلوسبورين والثاكروليموس والسيكلوسبورين بجملة الأوكسيميدان P450 المجموعة CYP3A4 وما أن الفينيتون يستطوع فترسخ هذه الإرتزات فتنبغي مراقبة المستويات الدموية لتلك الأدوية جيداً عند مثل هؤلاء المرضى أما المايكوفينولات موفيتيل فتأثيره الجانبية هضمية بشكل أساسي.

- 2.40 فتاة بعمر 23 سنة وتعاني من الصرع الكبير المعالج بالفينيتون ومرشحة لإجراء زرع كلية. أي من الأدوية التالية يمكنه تحريض الصرع عند هذه المريضة؟
- A Mycophenolate mofetil.
B Sirolimus.
C Cyclosporine.
D Tacrolimus.

الجواب الصحيح: E. قد يحدث للمرضى المعالجين بالسيكلوسبورين ارتفاع في كولسترول وغلبيسريدات الدم الثلاثية والتي يمكن تجنبها بالمعالجة بالمستلزمات. بينما لا يملك أي من الأدوية الأخرى هذا التأثير.

- 3.40 أي من الأدوية التالية المستخدمة لمنع رفض الطعم يمكنه إحداث ارتفاع في شحوم الدم؟
- A Azathioprine.
B Basiliximab.
C Tacrolimus.
D Mycophenolate mofetil.
E Sirolimus.

الجواب الصحيح: B يرتبط الثاكروليموس بـ FKBP-12 والذي يثبط بدوره الكالسينيورين ويؤثر في سلال التفاعلات المسؤولة عن اصطناع الإندوثيلين 2 (IL-2) والتي تؤدي إلى تكاثر اللمفاويات T. ومع أن المايكوفينولات موفيتيل تؤثر في تكاثر اللمفاويات T إلا أنه يفعل ذلك من خلال ارتباطه مع الموقع CD25 على مستقبل IL-2 أما البردينيزون فلا يؤثر فقط على تكاثر الخلايا T بل على B أيضاً ولهذا فهو غير خاص بوحدة منها. بينما يرتبط السيكلوسبورين بـ FKBP-12 لكنه لا يثبط الكالسينيورين. وأخيراً فإن المايكوفينولات موفيتيل يمارس دوره الكابت للصناعة من خلال تثبيط إنزيم إيبوزين مونوفوسفات ديهيدروجيناز وبالتالي فهو يحرم الخلايا من الغوانوزين الذي يعتبر بدوره مكوناً أساسياً في الحموض النووية.

- 4.40 أي من الأدوية التالية يختص بتثبيط الكالسينيورين في اللمفاويات T المفعلة؟
- A Daclizumab.
B Tacrolimus.
C Prednisone.
D Sirolimus.
E Mycophenolate mofetil.

41

الأدوية المضادة للإلتهاب

أ. نظرة عامة



الشكل 1.41

ملخص للأدوية المضادة للالتهاب.
COX = سايكلووكسيجيناز، الثمته في الصفحة التالية.

الالتهاب هو استجابة طبيعية تحمي الأنسجة من الأذيات المحدثة بالرضوض الفيزيائية والمواد الكيميائية الضارة والعوامل الميكروبية. يمثل الالتهاب دور الجسم الهادف إلى تعطيل أو تخريب العوامل الغازية وإزالة المواد المهيجة مما يتيح الفرصة لترميم أنسجته. عادة ما تتوقف العملية الالتهابية عند حدوث الشفاء التام. ولكن التحريض غير الملائم لجهاز المناعة قد يؤدي إلى التهاب كما في التهاب المفاصل الرثياني. في الحالة الطبيعية يمكن لجهاز المناعة أن يميز بين الذات والغير. أما في التهاب المفاصل الرثياني، فإن كريات الدم البيضاء تعتبر الغشاء الزليل (النسيج الذي يغذي الغضروف والعظم) جسماً غريباً وتبدأ هجوماً التهابياً. يؤدي تفعيل الكريات البيضاء إلى تفعيل اللقفاويات الثالثية (الجزء المتواسط بالخلايا من جهاز المناعة)، والتي تقوم بتجميع وتفعيل الوحيدات والبالعات، والتي بدورها تفرز في الجوف الزليل الساييتوكينات المحرصة على الالتهاب بما فيها العامل المتخر للأورام ألفا ($TNF-\alpha$) والإنترلوكين 1 ($IL-1$). تؤدي هذه الساييتوكينات إلى 1) زيادة الارتشاح الخلوي في البطانة بسبب تحرر الهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات الموسعة للأوعية؛ 2) وزيادة إنتاج البروتين الارتكاسي C من قبل الخلايا الكبدية (وهو موسم التهابي)؛ 3) زيادة إنتاج وتحرر الإنزيمات الحالة للبروتين (إنزيمات الكولاجيناز والميتالوبروتيناز) من قبل الخلايا الغضروفية (المسؤولة عن المحافظة على الغضروف) مؤدية إلى تحلل الغضروف وتضيق المسافة المفصالية؛ 4) زيادة نشاط كاسرات العظم (التي تنظم تحلل العظم) مؤدية إلى تآكلات بؤرية في العظم وتقص تعمدن العظم حول المفاصل؛ و 5) تظاهرات مرضية جهازية تشمل القلب والرئتين والكبد. وبالإضافة إلى تفعيل اللقفاويات الثالثية، تشارك اللقفاويات البائية في الالتهاب وتنتج العامل الرثياني (واسم التهابي) وأضداد ذاتية أخرى بهدف استمرار الالتهاب. تؤدي هذه الأليات الدفاعية إلى أذية نسجية مترقية تتمثل في أذيات وتآكلات في المفصل وعجز وظهني وآلم وانخفاض نوعية الحياة. تتضمن أدوية التهاب المفاصل الرثياني مضادات الالتهاب أو كابئات للمناعة تعديل العملية الالتهابية وانقاص شدتها بهدف إنقاص الالتهاب والآلم وإيقاف أو الإبطاء من تطور المرض. تتضمن الأدوية التي ستتم مناقشتها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وسايكلوكسيب (مثبط لإنزيم سايكلووكسيجيناز-2) والأستيماينوفين والأدوية المعدلة لسير المرض. كما ستتم مراجعة أدوية النقرس (الشكل 41-1).

II. البروستاغلاندينات

الأدوية المضادة للالتهاب

أدوية التهاب المفاصل

Abatacept
Adalimumab
Anakinra
Chloroquine
Etanercept
Gold salts
Infliximab
Leflunomide
Methotrexate
D-Penicillamine
Rituximab

أدوية النقرس

Allopurinol
Colchicine
Probenecid
Sulfinpyrazone

الشكل 1-41 (اتمة)

ملخص للأدوية المضادة للالتهاب.

تعمل جميع مضادات الالتهاب الالاستيرويدية (NSAIDs) من خلال تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات، ولهذا فإن فهم عمل هذه الأدوية يتطلب معرفة تأثيرات وكمية اصطناع البروستاغلاندينات في الجسم - وهي مشتقات لحموض الدسمة غير المشبعة ذات البنية الحلقيّة والعاوية على (20 ذرة كربون. [ملاحظة: تسمى هذه المركبات أحياناً بـ (Eicosanoids) حيث تدل Eicosa على 20 ذرة كربون.]

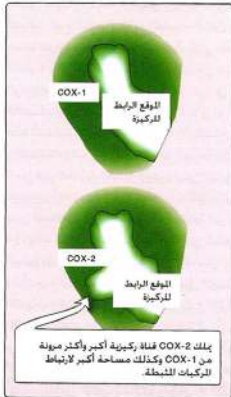
A. دور البروستاغلاندينات كوسائط موضعية (local mediators)

يتم إنتاج البروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة بها بكميات صغيرة في جميع الأنسجة عملياً. وهي عموماً تؤثر موضعياً في الأنسجة - أي حيث أنتجت، وتستقل بسرعة إلى منتجات غير فعالة في مقرات تأثيرها. ولهذا فإنها لا تتواجد بتركيز هامة في الدوران. يعد كل من الثرومبوكسان واللوكتوترينات و HPETES (Hydroperoxyeicosatetraenoic) و HETES (Hydroxyeicosatetraenoic) مركبات شحمية تصطنع من الطليعة نفسها للبروستاغلاندينات وتستخدم كسبل حيوية مختلفة.

B. اصطناع البروستاغلاندينات

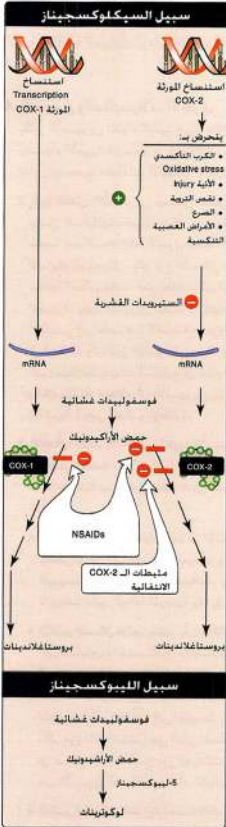
يعد الحمض الدهسي الأراكيدونيك ذي العشرين ذرة كربون الطليعة الرئيسيّة للبروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة. يعد أيضاً مكوناً للفسفولبيدات ضمن غشاء الخلية ورتيبياً في الفوسفاتيديل إينوزيتول والشحمية المقعدة الأخرى. يتحرمض الأراكيدونيك من الفوسفولبيدات النسيجية بواسطة الفوسفوليباز A2 وإنزيمات Acyl hydrolase الأخرى عبر سلسلة من التفاعلات المنظمة بالهرمونات ومنبهات أخرى. وهناك سبيلان رئيسيان لاصطناع البروستاغلاندينات من حمض الأراكيدونيك.

1. سبيل السايكلوكسجيناز؛ تصطنع جميع البروستاغلاندينات ذات البنية الحلقيّة (البروستاغلاندينات والثرومبوكسانات والبروستاسايكلينات) ضمن سبيل السايكلوكسجيناز. ويوجد نموذجان متشابهان للسايكلوكسجيناز: السايكلوكسجيناز 1 (COX-1) المسؤول عن اصطناع البروستانوئيدات، بينما يحدث السايكلوكسجيناز 2 (COX-2) زيادة إنتاج البروستانوئيدات والتي تحصل في حالات الالتهاب والمرض. توصف COX-1 بأنها إنزيمات (إنزيم حماية) تنظم العمليات الخلية العادية كحماية الخلايا المعدية والاستتباب الدموي Homeostasis وتراص الضيفات والوظيفة الكلوية. بينما تعدّ COX-2 مكوناً أساسياً في بعض الأنسجة كالدماع والكلية والعظام، وتزداد مقاديرها في الأماكن الأخرى في الحالات الالتهابية. يملك الإنزيمان تسلسلا في الحموض الأمينية متشابهاً بنسبة 60%، إلا أن مواقع ارتباط الركائز ومواقع التحفيز مختلفة قليلاً بينهما، فمثلاً يملك COX-2 قناة ريكيزية مرنة وكبيرة مقارنة مع COX-1 كما أنه يملك مقراً واسعاً يمكن للمثبطات أن ترتبط به (الشكل 41-2). [ملاحظة: إن الاختلافات البنوية بين COX-1 و COX-2 أتاحت المجال لظهور مثبطات COX-2 الاصطناعية]. وهناك ميزة أخرى لـ COX-2 هي أن وجودها في الأنسجة يتبط بالستيروئيدات القشرية السكرية (الشكل 41-3) والذي قد يظهر في سياق تأثيرها الهام كمضادات للالتهاب.



الشكل 2.41

الاختلافات البنوية في المواقع الفعالة للسايكلوكسجيناز COX-1 و COX-2



الشكل 3.41

اصطناع البروستاغلاندينات واللوكوترينات.

2. سبيل الليبوكسجيناز؛ يمكن أن تتبادل عدة إنزيمات ليبوكسجيناز عملها على حمض الأراكيدونيك لتعطي HPETE-5, HPETE-15, HPETE-12 والتي تعد مشتقات بيروكسيدية غير ثابتة تحول بدورها إلى المشتقات الهيدروكسيلية الموافقة (HET-ES) أو إلى لوكوترينات أو ليبوكسينات وذلك بحسب النسبج (الشكل 3-41). وتفيد الأدوية المضادة للوكوترينات مثل زيليتون Zileuton والزايفرلوكاست و Montelukast في علاج الربو التحسسي المعتدل إلى الشديد. (ص 324).

C. آلية عمل البروستاغلاندينات

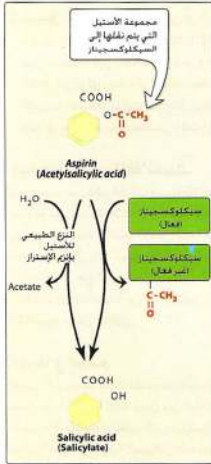
تتم العديد من تأثيرات البروستاغلاندينات من خلال ارتباطها بمجموعة متميزة متنوعة من المستقبلات العشائية الخلوية والتي تعمل بوساطة البروتينات G وهذه بدورها تنشط أو تثبط الأذليل سيكلاز أو تبه الفوسفوليبياز G. ويؤدي هذا إلى تحرض تشكل داي أسيل غليسروول والأينوزيتول 1, 4, 5 - ثلاثي الفوسفات (IP3). يتواسط كل من البروستاغلاندين PGF_2 و $IPGF$ واللوكوترينات والثروميوكسان A2 (TXA) تفاعلات معينة من خلال تفعيل استقلاب الفوسفاتيديل أبنوزيتول زيادة في الكالسيوم داخل الخلوي.

D. دورها في الجسم

تعمل البروستاغلاندينات ومستقبلاتها داخلية المتشأ كمرقيات إشارة موضعية تعدل من استجابة نطق معين من الخلايا، وتختلف تأثيراتها كثيراً بحسب الأنسجة المختلفة فمثلاً يؤدي تحرر الثرومبوكسان A2 من الصفائح إلى تحريض دخول عدد جديد منها في عملية التراص الصفيفي (وهي المرحلة الأولى في تشكل الخثرة). بينما تحدث مستوياته المرتفعة في أنسجة أخرى استجابة مختلفة، ففي العضلة المساء يؤدي إلى تقلص فيها. كما تصنف البروستاغلاندينات من بين الوسائط الكيميائية التي تتحرر في سياق العمليات الالتهابية والتحسسية.

III. الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية

تضم الـ NSAIDs مجموعة من المركبات المختلفة كيميائياً والمختلفة من حيث صفاتها الخافضة للحرارة والمسكنة للألم والمضادة للالتهاب. وتعمل بشكل أساسي من خلال تثبيطها لإنزيم السايكلوكسجيناز الذي يحضز المرحلة الأولى من الاصطناع الحيوي للبروستانويدات، ويؤدي هذا إلى تناقص اصطناع البروستاغلاندين مع ما يحمله ذلك من تأثيرات مرغوبة وغير مرغوبة. لقد أدى كشف المشاكل القلبية الوعائية الخطيرة المتعلقة بمثبطات COX-2 الانتقائية إلى سحب الروفيكوكسيب والفاليديكوكسيب من الأسواق (أما السيليكوكسيب فما يزال يستعمل عند مرضى التهاب المفاصل الريفاني). كما أن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية قد اشترطت تحديث تسمية الـ NSAIDs التقليدية والسيكوكسيب للتضمن ما يلي (1): تحذيراً من الأخطار المحتملة لحدوث الحوادث القلبية الوعائية الخثرية، واحتشاء العضلة القلبية، والسكتة الدماغية التي قد تكون مميتة؛ إضافة إلى تحذير من أن الخطر قد يزيد مع زيادة مدة الاستعمال وأن الحمايين بالأعراض القلبية الوعائية أو الذين لديهم عوامل خطورة هم معرضون أكثر للخطر؛ (2) تحذيراً بأن الاستعمال ممنوع في حالات الألم حول الجراحة في عمليات مجازة الشريان الإكليلي؛ (3) وملاحظة بأن هناك زيادة في حدوث الاضطرابات الهضمية الضائرة بما فيها النزف والتقرح وانتقاب المعدة أو الأمعاء والذي قد يكون مميتاً. هذه الحوادث قد تحدث في أي وقت من المعالجة وبدون أعراض سابقة. المسنون معرضون



الشكل 4.1

استقلاب الأسبرين وأسئلة

السايلوكسجيناز بواسطة الأسبرين.

لخطورة أكبر لحدوث الاضطرابات الهضمية. لقد ثبت فائدة الأسبرين عند في الوقاية الأولية والثانوية للحوادث الوعائية القلبية وهو أكثر استعمالاً لهذا الغرض من استعماله كمسكن للألم.

A. الأسبرين والساليسيلات الأخرى

يعتبر الأسبرين الدواء النموذجي لـ NSAIDs التقليدية وقد اقتصت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية رسمياً في عام 1939، وهو أكثرها استعمالاً، كما أنه الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهاب الأخرى.

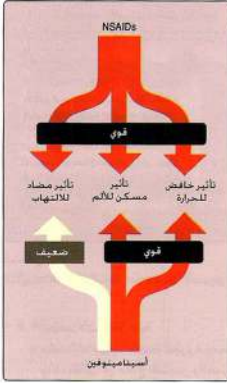
1. آلية الفعل: الأسبرين حمض عضوي ضعيف يتميز عن باقي الـ NSAIDs بكونه يوسّط السايكلوكسجيناز بشكل غير كوسٍ وبالتالي يزيل فعاليته (الشكل 4-1). بينما تعد الـ NSAIDs الأخرى جميعاً -بما فيها الساليسيلات- مثبطات عكوسة للسايكلوكسجيناز. يتم نزع الأستيل بسرعة من الأسبرين بأنظمة الاستيراز معطياً الساليسيلات التي تملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة. يعود التأثيران المضاد للالتهاب والخافض للحرارة للساليسيلات بشكل أساسي إلى حصرها لاصطناع البروستاغلاندين في مراكز التنظيم الحراري في الوطاء وأماكن التأثير المحيطية، وهي فوق ذلك ومن خلال إنقاص اصطناع البروستاغلاندينات تستطع أن تمنع تحسس المستقبلات الألمية للمنبهات الألية والكيميائية. ويعتقد أن الأسبرين يثبط أيضاً التنبهات الألية في المواضع تحت القشرية (وهي المهاد والوطاء).

2. الأفعال: تملك NSAIDs بما فيها الأسبرين ثلاثة تأثيرات علاجية رئيسية: إنقاص الالتهاب (مضادة للالتهاب) والألم (مسكنة) والحمى (خافضة للحرارة؛ الشكل 4-5). وكما سيذكر لاحقاً فإن جميع NSAIDs متساوٍ تقريباً في كل من هذه التأثيرات.

a. التأثيرات المضادة للالتهاب: بما أن الأسبرين يثبط نشاط السايكلوكسجيناز فهو ينقص تشكل البروستاغلاندينات وبالتالي يبدل تظاهرات الالتهاب التي تعمل البروستاغلاندينات فيها كوسائط. يثبط الأسبرين الالتهاب في المفاصل، ولكنه لا يوقف تطور الحالة المرضية ولا يؤدي إلى هذاتها.

b. التأثير المسكن للألم: يعتقد بأن PGE2 يزيد حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيستامين والوسائط الكيماوية الأخرى التي تتحرر موضعياً في الحدوثية الالتهابية. لذا ومن خلال إنقاص اصطناع PGE2 يمارس الأسبرين و NSAIDs الأخرى دورها المثبط لحمس الألم. تستخدم الساليسيلات بشكل أساسي لتخفيف الألم الخفيف إلى المتوسط والناشئ عن الاضطرابات العضلية الهيكلية أكثر من ذلك الناشئ عن البنى الحشوية. كما أن المشاركة بين المجموعتين فعالة في علاج الألم الناتج عن الخبثات. إن ديفلوبيزال أقوى بثلاث إلى أربع مرات من الأسبرين كمسكن ومضاد التهاب ولكنه لا يملك تأثيراً خافضاً للحرارة.

c. التأثير الخافض للحرارة: تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة إلى نقطة محددة في المركز الوطائي الأمامي المنظم للحرارة. ويمكن أن ينتج ذلك عن اصطناع PGE2 الذي ينتبه بدوره عندما تتحرر إحدى العوامل داخلية المنشأ الحديثة للحمى من الكريات البيضاء (مثل السايبتوكين) كاستجابة للإلتان أو فرط التحسس أو الخبثات أو الالتهاب. تقوم الساليسيلات بخفض حرارة الجسم عند المصابين بالحمى عبر منع اصطناع وتحرر PGE2. يعيد الأسبرين



الشكل 541

تأثيرات NSAIDs والأسيتامينوفين.

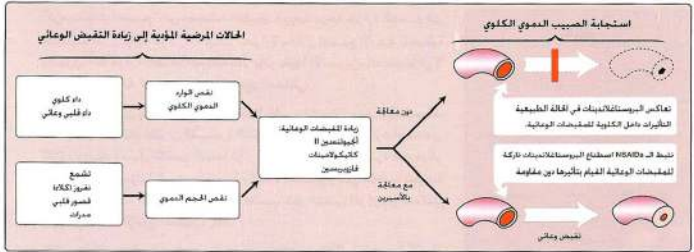
”ترموستات الجسم“ إلى وضعيته الطبيعية ويعيد درجة حرارة الجسم إلى طبيعتها بسرعة وذلك بزيادة تبديد الحرارة بخلل توسيع الأوعية المحيطة والتعرق. أما حرارة الجسم الطبيعية فلا يؤثر عليها الأسبرين. الديفلونيزال لا يتنفس الحمى لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.

d. **الأفعال التنفسية:** يزيد الأسبرين بالجرعات العلاجية التهوية السخنة. [ملاحظة: الساليسيلات تفك اقتران الفسفرة التأكسدية مما يؤدي إلى ارتفاع مقادير CO2 وازدياد معدل التنفس]. بينما تؤثر الجرعات العالية مباشرة على مركز التنفس البصلي مؤدية إلى فرط التهوية والقلء التنفسي والذي عادة ما تعاوضه الكلية بشكل كاف. أما الجرعات السمية فتسبب شلل التنفس المركزي والحماض التنفسي بسبب الإنتاج المستمر ل CO₂.

e. **التأثيرات الهضمية:** ينشط البروستاسيكلين (PGI₂) في الحالة الطبيعية الإفراز الحمضي للمعدة، بينما يثبه كل من PGE₂ و PGF_{2α} اصطناع المواد المخاطية الحامية لكل من المعدة والمعوي الدقيق، فيوجد الأسبرين يتوقف تشكل تلك المواد مما يؤدي إلى زيادة الإفراز الحمضي المعدي وتنقص الحماية المخاطية. وقد يسبب ذلك ضائقة شرسوفية وتقرحاً و/أو نزفاً. يمكن أن يفقد المريض حوالي 3-8 مل من الدم عبر الهراز يومياً باستخدام جرعات 1-4.5 غ من الأسبرين، وإن الأشكال الصيدلانية الدائرية *Buffered* والمغلقة معويًا *Enteric-Coated* ذات فائدة قليلة في التعامل مع هذه المشكلة. أما الأدوية التي تستعمل للوقاية من القرحة المعديّة والعفجية فتتضمن مشتق PGE₁ الميزوبروستول، ومثبطات مضخة البروتون (كالإيزوميبرازول والانسوزيرازول والأميسبرازول واليانتوبيرازول والرابيرازول) التي يمكن أن تستعمل لمعالجة القرحة التي تسببها NSAIDs وخاصة عندما يحتاج المريض تناول NSAIDs باستمرار. مضادات الهستامين H₂ (سيميتيدين وفاموتيدين ونيزاتيدين ورانيتيدين) تخفف عسر الهضم الناتج عن NSAIDs، ولكنها قد تفتح شكوى هضمية خطيرة، وقد لا تكون بمثل فعالية مثبطات مضخة البروتون لشفاء القرحة والوقاية من تشكلها.

f. **التأثيرات على الصفائح:** يعزز الترومبوكسان A₂ التراص الصفحي، أما PGI₂ فينتقصه. إن إعطاء جرعة منخفضة من الأسبرين (81-60 ملغ يومياً) يؤدي إلى تثبيط غير تكوّن في إنتاج الترومبوكسان الصفحي من خلال أسئلة السايكلوأكسجيناز. وبما أن الصفائح لا تحتوي نوى فهي لا تستطيع اصطناع إنزيم جديد، ويستمر نقص الترومبوكسان فيها طيلة فترة حياتها (البالغة 3-7 أيام). إن نقص TXA₂ ينقص تراس الصفائح (وهو المرحلة الأولى في تشكل العشرة)، وبالتالي يعطي تأثيراً مضاداً للتخثر وتطاولاً في زمن النزف. وأخيراً، فإن الأسبرين ينشط أيضاً السايكلوأكسجيناز في الخلايا البطانية مؤدية إلى تثبيط تشكيل PGI₂؛ ولكن الخلايا البطانية تملك نوى قادرة على إعادة تصنيع سايكلوأكسجيناز جديد. (PGI₂ يملك فعلاً مضاداً للصفائح).

g. **التأثير على الكلية:** تمنع مثبطات السايكلوأكسجيناز تركيب PGE₂ و PGI₂ التي تحافظ على الصبيب الدموي الكلوي وخصوصاً بوجود المقبضات الوعائية الجائلة في الدم (الشكل 41-6). يمكن أن يؤدي تناقص تركيب البروستاغلاندينات إلى احتباس الصوديوم والماء وربما يسبب ارتفاع البوتاسيوم وحدوث الوذمات عند بعض المرضى. وقد يحدث أيضاً التهاب كلية خلالي *Interstitial Nephritis* يأتي من أدوية NSAIDs ماعدا الأسبرين.



الشكل 6.41

التأثيرات الكروية الناجمة عن تثبيط الأسبرين لاصطناع البروستانغلاندينات.

3. الاستعمالات العلاجية

a. مضادة للالتهاب، خافضة للحرارة، ومسكنة للألم، تستعمل كل من الساليسيلات ومشتقاتها في علاج النقرس والحصى الرئوية والتهاب المفاصل التنكسي التهاب المفاصل الرثياني. كما أن الصداع وآلام المفاصل والآلام العضلية هي من الحالات الشائعة التي تتطلب تسكين الألم.

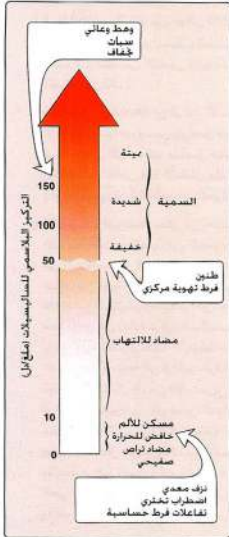
b. الاستخدامات موضعية، تستخدم الساليسيلات موضعياً في معالجة الثفن (مسماز القدم (Corn) والشسین Galluses) والتأليل. وتستخدم ساليسيلات الميثيل (Oil Of Wintergreen) خارجياً كمراهم جلدية مضادة للتخريش.

c. الاستخدامات القلبية الوعائية، يستعمل الأسبرين لتثبيط التراص الصفحي. وتستخدم الجرعات المنخفضة منه بشكل وقائي لـ (1) إنقاص الثوب الإقفارية العابرة المتكررة (TIAs) والسكتة؛ (2) إنقاص اختطار الوفيات عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد؛ (3) إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد غير المميت و/أو الوفاة عند الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق أو خناق صدري غير مستقر؛ (4) إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت المفاجئ عند المصابين بخناق صدري مستقر؛ (5) إنقاص الخطورة القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لبعض إجراءات إعادة التوعية.

4. الحرائك الدوائية

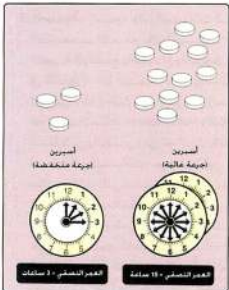
a. الإعطاء والتوزع، بعد الامتصاص الفموي، تمتص الساليسيلات غير المتشردة من المعدة والأمعاء الدقيقة بشكل منفعل (يزداد انحلال المضعوظات في الـ pH الأعلى للإعطاء). أما الامتصاص المستقيمي للساليسيلات فهو بطيء ولا يعول عليه ولكنه طريق مفيد عند الأطفال الذين يعانون من إقياءات. يجب تجنب إعطاء الساليسيلات عند الأطفال والمراهقين (أصغر من 15 سنة) المصابين بالحمق أو الأنفلونزا وذلك لتجنب حدوث متلازمة Reye. تعبر الساليسيلات (عبد الـ ديفلونيترال (Diffunisal) كلاً من الحاجز الدموي الدماغي والمشيمة وتمتص عبر الجلد السليم (وخاصة ميثيل ساليسيلات).

b. الجرعة، تبدي الساليسيلات تأثيراً مسكناً للألم بالجرعات المنخفضة؛ أما التأثير المضاد للالتهاب فلا يظهر إلا بالجرعات العالية (الشكل 41-7)، فمثلاً إن إعطاء



الشكل 7.41

تأثيرات السالييلات المعتمدة على الجرعة.



الشكل 8.41

تأثير الجرعة على العمر النصفي للأسبرين.

مضفوتين من الأسبرين بعبارة 325 ملغ ولأربع مرات يومياً ينقص الألم، بينما يؤدي إعطاء 12-20 مضفوفة يومياً إلى ظهور التأثير المضاد للالتهاب. إضافة إلى تسكين الألم. إن جرعة الوقاية طويلة الأمد من احتشاء العضلة القلبية هي 81-162 ملغ/يوم؛ أما في التهاب المفاصل الرثياني أو التنكسي فالجرعة البدئية 3 غ/يوم؛ وفي الوقاية من السكتة تعطى جرعة 325-60 ملغ/يوم؛ ويعطى المريض الذي يصاب باحتشاء عضلة قلبية حاد جرعة 162-325 ملغ من الأسبرين غير المغلف معويًا مضفًا وبتلغها فوراً.

c المصير Fate: يحلمه الأسبرين بالجرعات المنخفضة العادية (650 ملغ/يوم) إلى سالييلات وحمض الخل (Acetic Acid) بإتزان الإستراز الموجود في التسج والدم (الشكل 4-41). وتتحول السالييلات في الكبد إلى مركبات مقترنة Conjugates ومنحلة بالماء، وتتصرف بسرعة عبر الكلى وفق حرائك الرتبة الأولى first-order kinetics ويكون نصف عمرها المصلي في هذه الحالة 3.5 ساعة. أما إذا أعطيت جرعات أكبر كمضادات الالتهاب (<4 يومياً) بحيث يُشبع طريق الاستقلاب الكبدية فتشاهد هنا حرائك الرتبة صفر zero-order kinetics ويزداد نصف العمر ليبلغ 15 ساعة أو أكثر (الشكل 8-41). يتطلب إشباع الإنزيمات الكبدية علاجاً لعدة أيام وحتى أسبوع. وبما أن السالييلات هي حمض عضوي فهي تفرز في البول، وقد تؤثر على طرح حمض البول، وخاصة بجرعاتها المنخفضة التي تنقص إفراز حمض البول، بينما يزداد إفرازه بالجرعات العالية. يجب مراقبة كل من الوظيفة الكبدية والكلى بشكل دوري عند الذين يخضعون لمعالجة طويلة الأمد بجرعات عالية من الأسبرين، كما يجب تجنب الأسبرين عند المرضى الذين تتخض لديهم تصفية الكرياتينين إلى ما دون 10 مل/د.

5. التأثيرات الضائرة

a. التأثيرات الهضمية: إن التأثيرات الهضمية الأكثر شيوعاً للسالييلات هي الضائقة الشرسوفية والغثيان والقيء. كما تشاهد النزوف الهضمية المجهرية تقريباً عند جميع المعالجين بهذه الأدوية. [ملاحظة: بما أن الأسبرين مركب حمضي فهو غير مشحون في الباهاء المعدي، وبالتالي فهو يعبر بسرعة إلى الخلايا المخاطية حيث يتشرد (يكتسب شحنة سالبة) ويحتبس فيها ويصبح قادراً على إحداث أذية مباشرة وشديدة في الخلايا. ولهذا السبب ينبغي أخذه مع الطعام ومع كميات كبيرة من السوائل لمنع حدوث عسر الهضم. كما يمكن أخذه مع ميزوبروستول أو أحد مثبطات مضخة البروتون.]

b. التأثيرات الدموية: تؤدي الأسطة الأوكسدة لاسايكلوكسجيناز الصفيحي إلى إنقاص مستوى TXA₂ فيها وبالتالي تثبيط التراص الصفيحي وتطاول زمن النزف، ولهذا السبب يجب عدم أخذ الأسبرين لمدة أسبوع على الأقل قبل الجراحة. كما قد يتطلب إعطاء السالييلات خفض جرعة المميعات، ومن الضروري مراقبة المريض بعناية وتقديم المشورة له.

c. جهاز التنفس: تؤدي السالييلات بجرعاتها السمية إلى تثبيط التنفس وحدوث حماض تنفسي مع حماض استقلابي غير معاوضين.

d. العمليات الاستقلابية: الجرعات الكبيرة من السالييلات تفك اقتران الفسفرة التأكسدية وبالتالي فإن الطاقة التي تستخدم عادة في اصطناع ATP تتبدد على شكل حرارة، وهذا يفسر حدوث فرط حرارة الجسم الناتج عن السالييلات عندما تؤخذ بجرعات سمية.



الشكل 9.41

الأدوية التي تتداخل مع السالميسيلات.

6. فرط الحساسية: يتعرض حوالي 15% من المرضى الذين يتناولون الأسبرين إلى تفاعلات فرط الحساسية، وتتضمن الأعراض التحسسية الصريحة كلا من الشرى والتقيؤ القضيبي والوذمة الوعائية العصبية. أما الصدمة التأقية المميتة فهي نادرة.

7. متلازمة راي (Reye): إن تناول الأسبرين أو السالميسيلات الأخرى في سياق الإصابة بإنتان فيروسي يترافق مع زيادة احتمال حدوث متلازمة راي، وهي عبارة عن التهاب كبد صاعق مميت عادة، مع وذمة دماغية. وتصادف هذه الحالة بشكا خاص عند الأطفال، ولذلك ينبغي إعطائهم مركبات الأستامينوفين (أو الأيبوبروفين) كخافضات الحرارة بدلا من الأسبرين.

8. التفاعلات الدوائية: يمكن أن تحدث تأثيرات جانبية غير مرغوبة إذا أعطيت السالميسيلات مع العديد من المجموعات الدوائية. ولأن الأسبرين موجود في كثير من المستحضرات التي تباع دون وصفة، يتوجب نصح المرضى بقراءة اللصاقات للتأكد من كمية الأسبرين فيها وذلك لتجنب تناول جرعات مفرطة. يرتبط 90-95% من السالميسيلات بالبروتين، ويمكن أن يزاح من مواقع ارتباطه بالبروتين مما يؤدي إلى زيادة تركيز السالميسيلات الحرة، وبالعكس، فإن الأسبرين قد يزيح أدوية أخرى عالية الارتباط بالبروتين (كالوارفارين والفينيتوين وحض الفالبرويك) مؤديا إلى تراكيز حرة أعلى من الدواء الآخر (الشكل 9-41). يجب تجنب الاستعمال المزمّن للأسبرين عند المرضى الذين يتناولون البروبينيسيد أو السوفينبيرازون لأن هذين الدوائين يزيدان الإطراح الكلوي لحمض البول، بينما يعمل الأسبرين (>2 غ/يوم) على إنقاص التصفية الكلوية لحمض البول، يمنع استعمال الكيتوتولاك مع الأسبرين بسبب خطر حدوث النزف الهضمي وتثبيط ترماس الصفائح. وأخيرا فإن على المرضى الذين تناولوا لقاح الحمق الحي المضعف أن لا يتناولوا الأسبرين لمدة ستة أسابيع على الأقل بعد التلقيح وذلك لتجنب حدوث متلازمة راي.

9. في العمل: يصنف الأسبرين حسب تصنيف الـ FDA في المجموعة C خلال الثلثين الأول والثاني، وفي المجموعة D خلال الثلث الثالث. ونظرا لكون السالميسيلات تطرح في حليب الثدي فيجب تجنب الأسبرين خلال الحمل والإرضاع.

10. السمية: السمية بالسالميسيلات قد تكون خفيفة أو شديدة، يسمى الشكل الخفيف بـ التسمم بالسالميسيلات Salicylism وتتميز بالغثيان والقيء وفرط التهوية الواضح والصدرع والتخليط الذهني والدوخة والطنين (رنين أو هدير في الأذنين). أما السمية الشديدة بالسالميسيلات فتحدث مع الجرعات الكبيرة (الشكل 41-7) حيث يلي الأعراض السابقة عدم ارتياح Restlessness وهذيان De-irium وإهلاسات Hallucinations واختلاجات Convulsions وسبات Coma وحماض استقلابي وتنفسي ومن ثم الموت بالقصور التنفسي. ويعتبر الأطفال أكثر تعرضا لسمية السالميسيلات، حيث أن تناول حوالي 10 غ من الأسبرين (أو 5 غ من ميتيل سالييسيلات التي تستخدم كمهم مخرش مضاد) يمكن أن يسبب الموت عند الأطفال. إن معالجة التسمم بالسالميسيلات يجب أن تتضمن قياس التراكيز المصلية لها وقياس pH وذلك من أجل اختيار الطريقة الأفضل للمعالجة. ففي حالات التسمم الخفيف تكفي عادة المعالجة العرضية، كما تساعد زيادة باهاء البول على طرح السالميسيلات. أما الحالات الشديدة فتستلزم القيام بإجراءات إجبارية تتضمن إعطاء السوائل الوريدية وإجراء التحال (الدموي أو البيرتواني) والتقييم المتكرر للتوازن الشاردي والحمضي-القوي وتصحيحه. (ملاحظة: الديفولونيزال لا يسبب تسمما ساليسيليا.)

B. مشتقات حمض البروبيوني

الإيبوبروفن Ibuprofen هو أول دواء في هذه المجموعة استخداماً في الولايات المتحدة، ثم طرحت الأدوية الأخرى بما فيها النابروكسين والفينوبروفن والكتوتوبروفن والفلوريبايروفن والأوكسابروزين. وجميع هذه المركبات تمتلك صفات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة، كما أنها قد تؤثر على وظيفة الصفائح وتثبيط زمن النزف. ولها فائدة هامة في العلاج المديد للتهاب المفاصل الريفاني والتهاب العظم والمفصل Osteoarthritis (التهاب المفاصل التنكسي) وذلك نظراً لتأثيراتها الهضمية الأقل شدة من الأسبرين. إنها مثبطات عكوسة للسايكلوكسجيناز، ولهذا فهي كالأسبرين تثبط اصطناع البروستاغلاندينات وليس اللوكوترينات. وجميعها جيدة الامتصاص عندما تعطى فموياً وترتبط بشكل كامل تقريباً مع ألبومين المصل. [ملاحظة: يملك الأوكسابروزين أطول عمر نصفي بينها إذ يعطى مرة واحدة يومياً.] تخضع هذه الأدوية لاستقلاب كبدي وتطرح عبر الكلية. والتأثيرات الهضمية هي الأكثر شيوعاً، وتتراوح بين عسر الهضم dyspepsia والنزف. كما ذكرت اضطرابات شملت الجملة العصبية المركزية مثل الصداع والطنين والدوار.

C. مشتقات حمض الخل

تتضمن هذه المجموعة من الأدوية الإندوميثاسين والسولينديك Sulindac والإيتودولاك Etodolac، وجميعها مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة، وتعمل من خلال تثبيط عكوس للسايكلوكسجيناز، ولكنها عموماً لا تستخدم لخفض الحرارة. وعلى الرغم من قوة تأثير الإندوميثاسين المضاد للالتهاب فإن تأثيراته السمية قد حدثت من استعماله في علاج التهاب المفاصل النقرسي الحاد والتهاب الفقار المقسط والداء التنكسي للورك. أما السولينديك فهو طليعة دوائية غير فعالة وقريب جداً من الإندوميثاسين، وهو أقل فعالية منه، ولكنه يفيد في معالجة التهاب المفاصل الريفاني والتهاب الفقار المقسط، والداء التنكسي والنقرس الحاد، وتشبه تأثيراته الجانبية تلك الناتجة عن NSAIDs الأخرى (بما فيها الإندوميثاسين) ولكنها أخف. وأخيراً، يؤثر الإيتودولاك بشكل مشابه لـ NSAIDs الأخرى، ولكن تأثيراته الهضمية قليلة الحدوث.

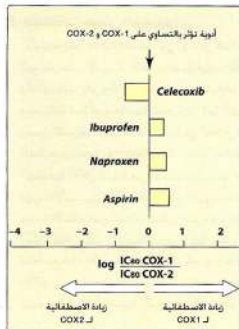
D. مشتقات الأوكسيكام Oxicam

يستعمل البيروكسيكام والميلوكسيكام لعلاج التهاب المفاصل الريفاني والتهاب الفقار المقسط، والتهاب العظم والمفصل التنكسي. ويتميزان بطول العمر التنكسي مما يسمح باستخدامهما مرة واحدة في اليوم. يطرح كل من الدواء الأصل ومستقلباته في البول. وتتصادف التأثيرات الهضمية عند حوالي 20% من المرضى المعالجين بالبيروكسيكام. يثبط الميلوكسيكام كلاً من COX-1 و COX-2 ولكنه يفضل الارتباط بـ COX-2، كما أن تأثيراته الهضمية أخف من البيروكسيكام عندما يعطى بجرعات منخفضة إلى معتدلة. أما إذا أعطي بجرعة كبيرة عندئذ تنزل الإصطنافية ويؤثر على COX-1 و COX-2. يطرح البيروكسيكام ومستقلباته في البول، بينما يطرح الميلوكسيكام بشكل مستقلبات (مع مقدار ضئيل من الدواء الأصلي) بنسب متساوية في البول والبراز.

E. الفينامات Fenamates

لا يملك حمض الميفيناميك Mefenamic Acid والـ Meclofenamate ميزات عن بقية الـ NSAIDs كمضادات للالتهاب وقد يكون الإسهال - الذي تحدثه أحياناً - شديداً كما قد تسبب آذية التهابية في الأمعاء وقد ذكرت حالات من فقر الدم الانحلالي.

F. الأحماض الخلية متخلفة الأريل



الشكل 10.41

الانتقائية النسبية لبعض NSAIDs الشائعة وذلك اعتماداً على لوغاريتم النسبة IC_{50} (وهي التركيز الدوائي اللازم لإحداث تثبيط بمقدار 80% للسايكلوكسجيناز).

يستخدم كل من دايكلوفيناك Diclofenac وتوليتين Tolmetin في المعالجة طويلة الأمد للإلتهاب المفاصل الريثاني والداء التنكسي والتهاب الفقار المقسط. دايكلوفيناك أشد تأثيراً من الإندوميثاسين والنابروكسين، وتتوافر منه أشكال عينية، كما يتراكم في السائل المفصلي، ويترشح هو ومستقبلاته بشكل رئيسي عبر الكلية. أما التوليتين فهو فعال كمضاد للتهاب ويخافض حرارة ومسكن للألم، وعمره النصفي خمس ساعات، ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99%. وتطرح مستقبلاته في البول. التأثيرات السمية لكلا الدواءين تشبه تلك المشاهدة في NSAIDs الأخرى. الكيتورولاك هو مسكن قوي ولكن تأثيره المضاد للإلتهاب معتدل، ويعطى عبر الفم أو بالحقن العضلي في معالجة الألم بعد الجراحة، ويطبق موضعياً في التهاب الملتحمة التحسسي، ويخضع لاستقلاب كبدي، ويترشح مع مستقبلاته في البول، ويستطب لتسكين قصير الأمد للألم المعتدل إلى الشديد لمدة أقصاها خمسة أيام حيث تعطى الجرعة الأولى وريدياً أو عضلياً في عيادة الطبيب أو في المستشفى، ولكن يجب تجنب استعماله عند الأطفال. أما حالات الألم الخفيف والحالات المزمنة فيجب أن لا تتجاوز الجرعة 40 ملغ/يوم، ويمكن للكيتورولاك أن يسبب قرحات هضمية مميته ونزفاً هضماً و/أو انقباضاً في المعدة أو الأمعاء.

G. نابوميون Nabumetone

يستطب نابوميون لعلاج الإلتهاب المفاصل الريثاني والداء التنكسي، وتأثيراته الجانبية قليلة. يستطب النابوميون في الكبد إلى مستقبلات فعالة تبدي فعالية مضادة للإلتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة للألم. ثم تستطب المستقبلات الفعالة في الكبد إلى مستقبلات عاطلة تطرح عبر الكلية. ولذلك يجب توخي الحذر عند استعمال هذا الدواء عند وجود انخفاض في وظيفة الكبد، كما يجب إعادة ضبط الجرعة عندما تنخفض تصفية الكرياتينين إلى ما دون 50 مل/د.

H. سيليكوكسيب Celecoxib

يملك انتقائية عامة لتثبيط COX-2 أكثر من COX-1 (الشكل 10-41). وفي الواقع فإنه لا يحد من COX-1 في الزجاج. ويعكس التثبيط السريع وغير العكوس الذي يحدثه الأسبرين لـ COX-1 فإن تثبيطه لـ COX-2 عكوس ويعتمد على الزمن، وينصح به في علاج التهاب المفاصل الريثاني والداء التنكسي ومعالجة الألم. كما أنه يعكس الأسبرين لا يثبط تراص الصفائح ولا يزيد زمن النزف. يملك الدواء فعالية مماثلة للـ NSAIDs في معالجة الألم وفي حال وجود خطر للإصابة بالحوادث القلبية الوعائية. كما أنه أقل إحدائاً للنزف الهضمي وعسر الهضم عندما يستعمل لوحده بدون الأسبرين؛ ولكن هذه الميزة تغيب عندما يستعمل مع الأسبرين. عند مرضى الخطورة العالية للقرحات (أي، قصة سابقة لداء القرحة الهضمية) فإنه قد يكون من الضروري استعمال مثبطات مضخة البروتون مع السيليكوكسيب والأسبرين لتجنب حدوث القرحات المعديّة.

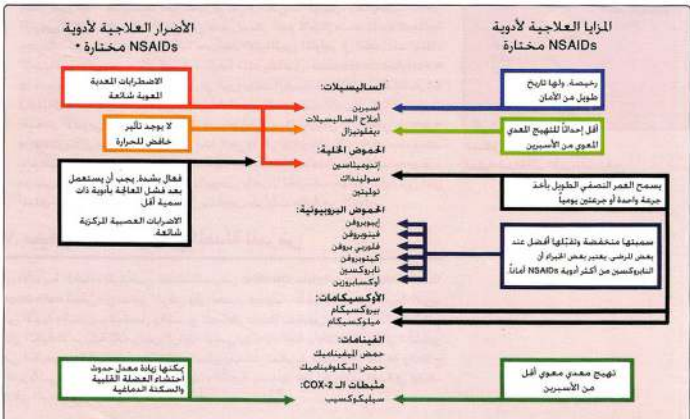
1. الحرائك الدوائية: يمتص السيليكوكسيب بسرعة ليصل إلى تركيز أعظمي في غضون 3 ساعات تقريباً، ويستطب بشكل واسع في الكبد بجملة السيستوكروم P450 (CYP2C9)، ويترشح في البراز والبول. عمره النصفي حوالي 11 ساعة ولذلك يؤخذ عادة مرة واحدة في اليوم ولكن الجرعة يمكن أن تقسم إلى جرعتين يومياً. يجب تخفيض الجرعة اليومية الموصى بها بمقدار النصف عند وجود قصور معتدل في الوظيفة الكبدية، ويجب تجنب استعمال الدواء في الأمراض الكبدية والكلوية الشديدة.

2. التأثيرات الضائرة، من أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً الصداع والألم البطني والإسهال وعسرة الهضم، يمنع إعطاء السيليكوكسيب عند المرضى المتحسين على السلفوناميدات، [ملاحظة: عند وجود قصة حدوث تحسس على دواء من زمرة السلفوناميدات فمن الأفضل استخدام NSAID لانهجي مع دواء مثبط لمخضة البروتون]. كما هي الحال مع NSAIDs الأخرى فقد تحصل سمية كلوية. يجب تجنب السيليكوكسيب عند مرضى القصور الكلوي المزمن والأمراض القلبية الشديدة والتقصير الكبدى وعند حدوث نقص الحجم. إن المرضى الذين أبدوا ارتكاسات عند معالجتهم بالأسبرين أو بـ NSAIDs غير الانتقائية قد تحدث لديهم ارتكاسات تأقية مماثلة بالنسيليكوكسيب. إن الأدوية المثبطة لجلمة السيبتوروم P450 من نوع CYP2C9 مثل الفلوكونازول والفلوفاستاتين والزايفرلوكاست قد تزيد المستويات الخصلية للسيليكوكسيب. ويملك السيليكوكسيب القدرة على تثبيط CYP2D6 مؤدياً إلى زيادة تراكيز بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا ومضادات الاكتئاب والأدوية المضادة للذهان.

يلخص الشكل 11-11 بعض مزايا ومساوئ مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

IV. أسيتامينوفين Acetaminophen

يثبط هذا الدواء تركيب البروستاغلاندين في الجلمة العصبية المركزية، وهذا ما يفسر تأثيره المسكن والخافض للحرارة، وتعود فعاليته المضادة للالتهاب الضعيفة إلى معارسته لتأثير الضعيف على إنزيم السايكلوأوكسجيناز الموجود في الأنسجة المحيطة. لا يؤثر الأسيتامينوفين على وظيفة الصفائح، ولا يسبب زيادة زمن التخثر الدموي.



الشكل 11.41

ملخص لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. * تلك هذه الأدوية، ما عدا الأسبرين. القدرة على زيادة حدوث احتشاء العضلة القلبية والسكتات الدماغية.

A. الاستعمالات العلاجية:

إن تأثيرات الدواء الخافضة للحرارة والمسكنة في نفس الوقت، تجعله بديلاً مناسباً للأسبرين عند مرضى الشكايات المعدية، أو الذين من غير المرغوب حدوث تطاول في زمن النزف لديهم، أو عندما لا يتطلب الأمر التأثير المضاد للالتهاب للأسبرين. الأستيامينوفين هو الدواء المختار كخافض للحرارة ومسكن لعلاج الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية أو الحماق [تذكر أن الأسبرين يزيد من خطر حدوث متلازمة راي]. الأستيامينوفين لا يعاكس عمل الأدوية المطارحة لحمض البول مثل النبروينيسيد والسولفينبيرازون، ولذلك يمكن إعطاؤه للمصابين ببدء القرص والمعالجين بتلك الأدوية.

B. الحرائك الدوائية:

يمتص الدواء بسرعة عبر السبيل الهضمي، ويخضع لعبور أولي هام في كل من خلايا لمعة الأمعاء، والخلايا الكبدية، وفي الظروف العادية، يتحول قسم كبير من الأستيامينوفين في الكبد إلى مستقلبات كبريتية أو مقترنة بالحمض الغلوكوني، بينما ترجع كمية زهيدة منه مشكلة مستقلة N-Acetylbenzoiminoquinone وهو مستقلب خطير وذو قدرة تفاعلية عالية، وخاصة مع مجموعات السلفهيدريل. ولذلك فعند إعطائه بجرعات عادية، يتفاعل المستقلب الأخير مع مجموعة السلفهيدريل الموجودة في الغلوتاثيون مشكلاً مركبات غير سامة (الشكل 13-41). يطرح الأستيامينوفين ومستقلباته في البول.

C. التأثيرات الضائرة:

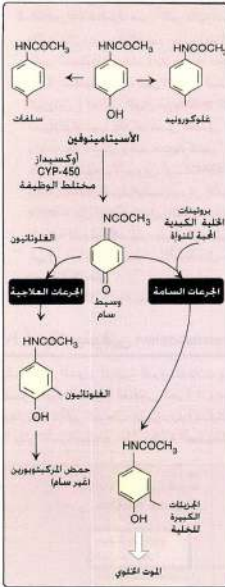
لا يسبب هذا الدواء أية تأثيرات جانبية هامة عند استخدامه بالجرعات العلاجية العادية. إلا أن الاندفاعات الجلدية والارتكاسات التحسسية قد تحدث الطفيفة بشكل قليل جداً. قد يحدث تغير عابر في تعداد الكريات البيض. وقد يحدث التثخن الأنثوبي الكليوي والسبات الناتج عن نقص سكر الدم كاختلاطات نادرة للمعالجة بجرعات كبيرة ولفترة طويلة. كما يستنفد الغلوتاثيون المتوافر في الكبد عند إعطاء الأستيامينوفين بجرعات كبيرة، ونتيجة ذلك يتفاعل N-Acetylbenzoiminoquinone مع مجموعات السولفهايدريل في البروتينات الكبدية مشكلاً روابط تشاركية (الشكل 12-41) وقد يؤدي إلى إحداث تثخن كبدى مهدد للحياة. كما قد يحدث التثخن الأنثوبي الكليوي. [ملاحظة: قد يتم إنقاذ حياة المريض إذا أعطي N-acetylcysteine خلال عشر ساعات من أخذ الجرعة الزائدة وذلك لأنه يحوي مجموعات سولفهايدريل يرتبط بها المستقلب السام.] يجب تجنب استعمال الأستيامينوفين عند مرضى القصور الكبدى الشديد. كما يوصى بإجراء اختبارات حمائر الكبد من أجل المراقبة الدورية عند المرضى الذين يتناولون جرعات عالية من الدواء.

V. مضادات الداء الرثياني المعدلة للمرض

إن الأدوية المضادة للرثياني المعدلة للمرض (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) تبطئ من سير المرض وقد تحدث هجوعاً، مانعة بذلك من حدوث المزيد من الأذية والتخريب للمفصل والنسج المصابة، عندما يشخص مريض بالداء الرثياني فإن الكلية الأمريكية للأمراض الرثوية توصي بدء المعالجة ب DMARDs خلال 3 أشهر من التشخيص (إلى جانب NSAIDs والستيرويدات القشرية منخفضة الجرعة والعلاج الفيزيائي والمهني). تبدأ المعالجة بهذه الأدوية بسرعة من أجل المساعدة في إيقاف ترقي المرض في المراحل الباكرة.

A. اختيار الدواء

لا يوجد دواء DMARD فعال وأمن عند كل مريض، فقد يكون من الضروري تجربة



الشكل 12.41

عملية استقلاب الأستيامينوفين.

عدة أدوية مختلفة، وكثير من الخبراء يبدؤون المعالجة المعدلة لسير المرض بواحد من الأدوية التقليدية كالميثوتريكسات أو الهيدروكسي كلوروكين وهي فعالة وجيدة التحمل عموماً وتأثيراتها الجانبية معروفة. ولكن عندما تكون الاستجابة لها غير كافية يتم استخدام أدوية DMARDs الجديدة مثل Anakinra و Lefunomide و مثبطات الـ TNF (Infliximab و Etanercept و Adalimumab). كما تعتبر المشاركة العلاجية آمنة وفعالة. وفي معظم الحالات تتم مشاركة الميثوتريكسات مع أحد أدوية DMARDs الأخرى. وعند المرضى الذين لا يستجيبون للمشاركة العلاجية بالميثوتريكسات + مثبطات TNF أو غيرها من المشاركات فنحنها يتم تجربة المعالجة بـ Abatacept و Rituximab. معظم هذه الأدوية يمنع استعمالها عند الحوامل.

B. ميثوتريكسات Methotrexate

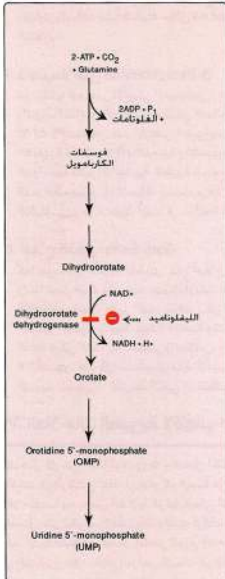
لقد أصبح هذا الدواء، الذي يستخدم لوحده أو كعلاجية مشاركة، الدعامة الأساسية في علاج مرضى التهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل الصدافي. حيث يعطى الميثوتريكسات من ظهور تآكلات جديدة في المفاصل المصابة. وتحدث الاستجابة لهذا الدواء غالباً خلال 3 إلى 6 أسابيع من بدء المعالجة. وربما تعود فعاليته الواسعة في علاج التهابات المفاصل المناعية الذاتية إلى كونه مثبطاً للمناعة. يمكن إضافة أدوية DMARDs أخرى مع الميثوتريكسات إذا كانت الاستجابة ضعيفة أو معدومة للجرعات القصوى من الميثوتريكسات. إن جرعات الميثوتريكسات المطلوبة لعلاج هذه الأمراض أخفض بكثير من تلك المستخدمة في المعالجة الكيميائية للسرطانات، إذ تعطى مرة في الأسبوع، وهذا ما يقلل من الآثار الجانبية. التقرحات المخاطية والغثيان هما من أكثر التأثيرات الجانبية الملاحظة عند استخدام الميثوتريكسات في علاج التهابات المفاصل الرثيانية. قد يحدث نقص خلوية (وخاصة نقص في تعداد الكريات البيض) وتشمع كبدي وأعراض متشعبة لذات الرئة عند استخدام الدواء لفترات طويلة. [ملاحظة: إن إعطاء Leucovorin مرة واحدة يومياً بعد إعطاء الميثوتريكسات يقلل من شدة التأثيرات الجانبية.] وخلافاً للمتعرف عليه، فقد حدثت تأثيرات جانبية غير متوقعة وبنسبة قليلة وذلك بعد مراقبة الدواء لفترة تزيد عن العشرين سنة، ومع ذلك ينصح بالمراقبة الدورية لعلامات الأحماض وتعداد الدم الكامل وإنزيمات الكبد.

C. ليفلوناميد Lefunomide

هو دواء معدل للمناعة يسبب يعطل الخلايا للمفاوية المناعية الذاتية من خلال تأثيره على إنزيم dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). يؤدي تثبيته الخلايا الثانية بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد إلى دفع الخلايا للمفاوية للبدء بالدخول لحلقة الانقسام والتكاثر. تتطلب المفاويات الفعلة الأخذة بالتكاثر تركيباً مستمراً لـ DNA من أجل تكاثرها. البيورين والبيريميدين هما اللبنات الأساسية لـ DNA. أما DHODH فهو ضروري من أجل تركيب البيريميدينات. يصبح الليفلوناميد مثبطاً عكوساً لأنزيم DHODH بعد خضوعه للتحويل الكيميائي (الشكل 13-41). وقد أثبتت فعاليته في علاج التهاب المفاصل الرثياني. إذ يبطئ ترفي الإصابة البنيوية ويخفف للألم والالتهاب المرافق. ويمكن استعمال الليفلوناميد لوحده أو كبديل للميثوتريكسات، كما قد يشارك معه.

1. الحرائك الدوائية: يمتص الدواء جيداً بعد إعطائه فمياً، ويرتبط بشكل كبير مع الألبومين (>90%). وعمره النصفى 14-18 يوماً. [نحتاج إعطاء جرعات تحميل، بسبب عمره النصفى الطويل.] يتحول الدواء بسرعة إلى مستقيباته الفعالة والتي تفرح في البول والبراز، كما تخضع هذه المستقيبات لإعادة تدوير مع الأملاح الصفراوية.

2. التأثيرات الضائرة: أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي الصداع والإسهال والغثيان.



الشكل 13.41

مكان تأثير الليفلوناميد

كما قد يحدث نقص وزن وارتكاسات تحسسية كالمتلازمة الشبيهة بالإنتولوزا واندفاعات جلدية وخاصة ونقص البوتاسيوم، وهو مشوه للأجنة عند حيوانات التجربة، فيمنع إعطاؤه عند الحوامل والنساء في سن الإنجاب. يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية لأنه يطرح بواسطة الكلية والصفراء. تتضمن المراقبة كلا من علامات الأحماج وتعداد الدم الكامل وإنزيمات الكبد.

D. هيدروكسي كلوروكوين

يستخدم في معالجة المalarيا أيضاً، ويستعمل لعلاج التهاب المفاصل الريثاني الباكر والخفيف وله تأثيرات جانبية قليلة نسبياً. عندما يستخدم لوحده فإنه لا يبطئ الأذية المفصليّة، ولذلك غالباً ما يشارك مع الميثوثريكسات. قد تتضمن آلية عمله تثبيها للفسفوليباز A2 والسرvas الصفحي وثباتية الأغشية إضافة إلى تأثيرات على الجهاز المناعي وفعالية مضادة للأكسدة. وقد يسبب الدواء سمية كلوية.

E. سلفاسالازين Sulfasalazine

يستخدم أيضاً باكراً في الداء الريثاني الخفيف بالمشاركة مع هيدروكسي كلوروكوين وميثوثريكسات. تبدأ فعاليته خلال 1-3 أشهر. ويرافق استعماله مع نقص في الكريات البيض.

F. د-بنيسلامين D-Penicillamine

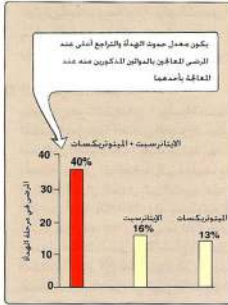
هو مشابه للحمض الأميني السيستين (cysteine)، وهو يبطئ ترقى التخرب العظمي والتهاب المفاصل الريثاني. يستعمل كعلاجية إضافية بوجود NSAID وستيروئيد فشري. إلا أنه لا يستعمل عند المرضى الذين يستعملون DMARD بسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة (كالاعتلالات الدموية والقصور الكلوي). كما أن المعالجة طويلة الأمد بهذا الدواء لها تأثيرات جانبية خطيرة تتراوح من مشاكل جلدية إلى التهاب الكلية وفقر الدم اللامصنع. [ملاحظة: يستخدم هذا الدواء كخالب في معالجة التسمم بالمعادن الثقيلة، وهو دواء مفيد أيضاً في معالجة بيلة السيستين.]

G. أملاح الذهب Gold Salts

كما هي حال الأدوية الأخرى، فإن أملاح الذهب لا تستطيع إصلاح الأذية الموجودة، وإنما تعمل فقط على منع حدوث أذيات جديدة. يوجد في الأسواق حالياً مستحضر auranofin يؤخذ عبر الفم. يعتقد بأن أملاح الذهب يتم قبطها من قبل البالعات الكبيرة فتقوم بتثبيط عملية البلعمة ونشاط الإنزيمات الحائلة. ويهدف الآلية تحدث إعاقة ترقى التخرب المفصلي والعظمي، ويمكن مشاهدة التحسن السريري في غضون 3-6 أشهر. لقد قل استعمال هذه الأدوية من قبل أطباء المفاصل بسبب تأثيراتها السمية الخطيرة كتثبيط النقي إذ تتطلب مراقبة دقيقة ومكلفة.

VI. العلاجات الحيوية لالتهاب المفاصل الريثاني

يتدخل كل من الإنترلوكين 1b والعامل المنخر للورم ألفا في الآلية الإمرضية لالتهاب المفاصل الريثاني. بعد أن يتم إفرازهما من البالعات الموجودة في الغشاء الزليلي فإن كلا منهما يحرض الخلايا الزليلية على التكاثر وتركيب إنزيم الكولاجيناز، وبالتالي العمل على تخريب الغضروف وتثبيط ارتشاف العظم وتثبيط تركيب البروتيوغليكان. لقد أبدت مثبطات العمل المنخر للورم (eranercept و abalimumab و infliximab) فعالية في إنقاص علامات وأعراض الداء الريثاني كما أنها تحبط ترقى الأذية اليتيمية وتحسن الوظيفة الفيزيائية. ويمكن مشاهدة التحسن السريري في غضون أسبوعين من المعالجة. إذا فشلت المعالجة عند المريض بأحد مثبطات العامل المنخر للورم فيمكن تجربة مثبط آخر. يفترض الكثير من الخبراء أن إعطاء مثبط لـ TNF مع ميثوثريكسات



الشكل 14.41

معدل حدوث الهذأة بعد سنة واحدة من معالجة مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

هو معالجة معيارية لمرضى التهاب المفاصل الرثياني والصدافي. وفي الواقع يمكن إعطاء مثبطات TNF مع أي من DMARD الأخرى ما عدا anakinra (وهو معاكس مستقبل IL-1). إن المرضى الذين يتناولون مثبطات TNF معرضون أكثر للأخماج (السل والإنتان) والأخماج الفطرية الانتهازية وتقص الكريات الشامل. يجب عدم إعطاء الفقاحات الحية عند استعمال مثبطات TNF. كما أن هذه الأدوية يجب أن تستعمل بحذر شديد عند مرضى قصور القلب لأنها قد تتاقم التصور لديهم.

A. إيتانرسيب Etanercept

هو بروتين اندماجي مهندَس وراثياً، يرتبط مع α -TNF مانعاً ارتباطها بمستقبلاتها الخلوية. وقد تمت الموافقة على استعماله لعلاج التهاب المفاصل الرثياني المعتدل إلى الشديد، إما لوحده أو بالمشاركة مع الميثوتريكسات، وكذلك في علاج التهاب المفاصل الرثياني الشبائي عديد المفاصل والتهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار المقسط والصداف. لقد وجد أن مشاركة هذا الدواء مع الميثوتريكسات ذات فعالية أكبر من حيث تراجع سير المرض وحصول الهدأة وتحسن وظيفة المفصل المصاب، مما لو استخدم أحد هذين الدواءين لوحده في العلاج (الشكل 14-41). تعود أعراض التهاب المفاصل خلال شهر من انقطاع المعالجة بالإيتانرسيب.

1. **الحرائك الدوائية:** يعطى تحت الجلد مرتين في الأسبوع، ويحتاج حوالي 72 ساعة ليلوغ تركيزه المصلي الأعظمي بعد الحقن. يبلغ عمره النصفى ما يقارب 115 ساعة.

2. **التأثيرات الضائرة:** الدواء جيد التحمل، ولم يسجل حدوث انسدادات أو تشكل أجسام ضدية له. ولكنه قد يحدث التهاباً موضعياً في مكان الحقن.

B. إنفليكسيماب Infliximab

هو جسم ضدي وحيد النسيلة خميري من نوع IgGk، يتألف من مناطق بشرية وفأرية، يرتبط هذا الضد بالمعامل المنخر للورم ألفا البشري ويعدله بشكل انتقائي. يستخدم بالمشاركة مع الميثوتريكسات في علاج التهاب المفاصل الرثياني الذي لا يستجيب بشكل كاف للميثوتريكسات لوحده. إن هذا الدواء غير مستطب لوحده لأن ذلك يسمح للجسم بتكوين أضداد له مما ينقص من فعاليته. تتضمن الاستطابات الأخرى الصداف اللويحي والتهاب المفاصل الصدافي والتهاب الكولون القرحي والتهاب المفاصل المقسط وداء كرون (مع أو بدون وجود نواسير). [ملاحظة: لقد وجد زيادة في مستويات α -TNF في عينات البراز المأخوذة من المرضى المصابين بداء كرون].

1. **الحرائك الدوائية:** يسرب هذا الدواء وريدياً خلال ساعتين على الأقل، ويتوزع في القطع الوعائي، عمره النصفى حوالي 8.5 يوماً. لم يتم حتى الآن وصف أية استقلابه وإطراحه.

2. **التأثيرات الضائرة:** لقد حدثت ارتكاسات نتيجة الحقن كالحرارة والغرواءات والحكة والتسرى، كما سجلت حالات حدثت فيها أخماج أدت إلى ذات الرئة والتهاب التمسح الخلوي وغيرها. وقد عانى بعض المرضى من حدوث نقص الكريات البيضاء ونقص المعتدلات ونقص الصفائح الدموية ونقص الكريات الشامل. لا يزال من غير المثبت دور الإنفليكسيماب في إحداث اللقموما (التي تحدث عند إعطاء الأدوية المثبطة أو المعدلة للمناعة). [ملاحظة: يؤهب العلاج بالإنفليكسيماب لحدوث أخماج وقد تكون مهددة للحياة].

C. أداليموماب Adalimumab

هو جسم ضدي وحيد النسيلة مؤشب يرتبط مع مواضع موجودة في مستقبل α -TNF البشري، مما يسمح له بالتداخل مع فعالية TNF- α داخلي المنشأ. يستطب لمعالجة التهاب المفاصل الرثياني (المعتدل إلى الشديد)، إما لوحده أو بالمشاركة مع

الميثوتريكسات، ومعالجة التهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار المقسط وداء كرون؛ يعطى فقط على شكل حقن تحت الجلد كل أسبوع أو أسبوعين. وقد يسبب صداعاً وغثياناً واندفاعاً جلدياً وارتكاسات في موضع الحقن وزيادة خطر حدوث الأحماج.

D. أناكينرا Anakinra

يتم تحريض الإنترلوكين-1 بواسطة منبهات التهابية ويتوسط العديد من الاستجابات المناعية بما فيها انحلال الغضروف وتثبيته ارتشاف العظم. الأناكينرا هو معاكس مستقبل الإنترلوكين-1 حيث يرتبط بهذا المستقبل ويمنع الإنترلوكين-1 من القيام بأفعاله. وتؤدي المعالجة به إلى تخفيف معتدل في أعراض وعلامات التهاب المفاصل الريفاني الفعال المعتدل إلى الشديد عند البالغين والذين فشلت معالجتهم بواحد أو أكثر من أدوية DMARDs، وقد يستخدم الدواء لوحده أو مشاركة مع الأدوية السابقة (غير مثبطات TNF). يجب مراقبة حدوث علامات الضمخ لدى المريض (لم يذكر يسجل حدوث السسل أو الأحماج الانتهازية مع هذا الدواء) كما يجب مراقبة تعداد العدلات المطلق لأن هذا الدواء قد يسبب انخفاضاً في تعداد العدلات. يعطى الدواء حقناً تحت الجلد مرة في اليوم إذا كانت الوظيفة الكلوية طبيعية، وكل يومين إذا كان هناك قصور كلوي معتدل أو شديد.

E. أباتاسيبت Abatacept

تحتاج للمفاويات الثابتة إلى اثنين من التفاعلات لتصبح مفعلة: 1) الخلية المقدمة للمستضد (البالعات الكبيرة أو الخلايا البائية) يجب أن تتفاعل مع المستقبل على الخلية الثابتة، و 2) البروتين CD80/CD86 على الخلية المقدمة للمستضد يجب أن تتفاعل مع البروتين CD28 على الخلية الثابتة. النتيجة هي تفعيل للمفاويات الثابتة المسؤولة عن تحرير السايوكينات الانتهازية والمحافظة على الالتهاب في التهاب المفاصل الريفاني. إلا أن للمفاويات الثابتة تحتوي بروتينا آخر، CTLA4، والذي يمكنه أن يرتبط بالبروتين CD80/CD86 الموجود على الخلية المقدمة للمستضد؛ وفي الواقع فإن CTLA4 يمتلك أفضة للارتباط بـ CD80/CD86 أعلى مما يمتلكه CD28. يؤدي ارتباط CTLA4 بـ CD80/CD86 إلى تعطيل للمفاويات الثابتة. أما الأباتاسيبت فهو بروتين اندماجي مؤشب مصنع من الجزء البشري من CTLA4 ويتنافس مع CD28 على الارتباط بالبروتين CD80/CD86 فيمنع تفعيل الخلية الثابتة. ويستطب الأباتاسيبت عند البالغين الحصابين بالتهاب المفاصل الريفاني معتدل إلى خفيف الذين لم يستجيبوا بشكل كاف على أدوية DMARDs كالميثوتريكسات أو مثبطات TNF، وذلك لإنقاص الأعراض والعلامات وأحداث استجابة سريرية كبيرة كما أنه يعطى ترقي الأذية البنيوية ويحسن الوظيفة الفيزيائية. يمكن إعطاء الدواء لوحده أو مع DMARDs غير مثبطات TNF أو الأناكينرا.

1. الحرائك الدوائية: الجرعة الموصى بها تعتمد على الوزن وتعطى تسريباً وريدياً خلال 30 دقيقة وذلك في الأسبوعين الثاني والرابع بعد التسريب الأول، ثم كل أربعة أسابيع فيما بعد مع مراقبة ارتكاسات التسريب. العمر النصفي النهائي عند مرضى التهاب المفاصل الريفاني الذين أعطوا جرعات 10 ملغ/كغ متعددة من الدواء هو 13 يوماً (يتراوح بين 8-25 يوماً).

2. التأثيرات الضائرة: التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً هي الصداع وأحماج الطرق التنفسية العلوية والتهاب البلعوم الأنفي والغثيان. لا ينصح باستعماله مع مثبطات TNF والأناكينرا بسبب زيادة خطر حدوث أحماج خطيرة.

F. ريتوكسيماب Rituximab

تشتق للمفاويات البائية من نقي العظم وهي ضرورية من أجل الاستجابة المناعية الفعالة. إلا أنه يمكن للخلايا البائية أن تبقى الاستجابة الانتهازية في الغشاء الزليل



الشكل 15.41

دور حمض البول في الآلية الانتهائية في النقرس.

مستمرة في التهاب المفاصل الرثائي وذلك من خلال 1) تعجيل للمفاويات التائية، 2) إنتاج الأضداد الذاتية مثل anti-GCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibody)، و 3) إنتاج السايكوتوكينات الانتهائية مثل TNF- α و IL-1. الريتوكسيماب هو ضد وحيد نسبية فاري/بشري خميري مهندس وراثياً، وموجه نحو المستضد CD20 الموجود على سطح المفاويات البائية الطبيعية والخبيثة. مؤدياً إلى نفاذ الخلايا البائية. يستطع هذا الدواء بالمشاركة مع الميثوتريكسات لإنقاص الأعراض والعلامات عند المرضى البالغين المصابين بالتهاب مفاصل رثائي معتدل إلى شديد والذين لم يستجيبوا على بشكل كاف على واحد أو أكثر من مثبطات TNF. لقد أيدى الريتوكسيماب فعالية في إنقاص التآكلات المفصليّة وتضييق المسافة المفصليّة عندهم.

1. **الحرائك الدوائية:** يعطى الريتوكسيماب بجرعة 1000 ملغ تسريباً وريدياً لمرتين بفواصل أسبوعين بينهما. ولتخفيض شدة ارتكاسات التسريب يعطى الميثيل برينديزونون بجرعة وريديّة 1000 ملغ أو ما يكافئها قبل التسريب بـ 30 دقيقة. العمر النصفى الانتهائي الوسطي للإطراح بعد الجرعة الثانية هو 19 يوماً.
2. **التأثيرات الضائرة:** تفاعلات التسريب (الشرى أو هبوط الضغط أو الوذمة الوعائية) هي الشكاوي الأكثر شيوعاً وتحدث بشكل نموذجي خلال التسريب الأول، حيث يمكن إيقاف التسريب ومعالجة المريض بمقيضات الأوعية ومضادات الهيستامين والوسائل. إذا استمر التسريب فيجب تخفيض معدله إلى النصف بعد أن تزول الأعراض بشكل كامل.

VII. الأدوية المستخدمة في علاج النقرس

النقرس هو اضطراب استقلابي يتميز بارتفاع مستويات حمض البول في الدم، ويؤدي ذلك إلى ترسب بلورات بولات الصوديوم في النسيج وخاصّة في الكليتين والمفاصل. لا يؤدي ارتفاع حمض بول الدم إلى حدوث النقرس دائماً، ولكن النقرس يسبق دائماً بارتفاع حمض بول الدم. إن بولات الصوديوم هي المنتج النهائي لاستقلاب البورين عند الإنسان، ويؤدي ترسب بلوراتها في النسيج إلى بدء عملية التهابية تتضمن ارتشاح المحببات التي تبلمع للبولات البولات المترسبة (الشكل 15-41). تولد هذه العملية مستقبليات أوكسجينية تخرب الأنسجة، ومسببة تحرر الإنزيمات الحالة التي تثير الاستجابة الانتهائية. وبالإضافة لما سبق، لوحظ ازدياد في إنتاج اللاكتات في النسيج الزليلية، الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض pH بشكل موضعي والذي يعزز من ترسب البولرات البولات. إن سبب ارتفاع حمض البول في الدم هو زيادة في إنتاجه بشكل يفوق قدرة المريض على إطرأحه. تقوم معظم الإستراتيجيات العلاجية للنقرس على تخفيض مستوى حمض البول تحت نقطة الإشباع (>60 ملغ/دل) وبالتالي منع ترسب البولرات البولات في النسيج، ويتم ذلك عبر 1) تثبيط تركيب حمض البول بواسطة أنيوبورينول، و 2) زيادة إطرأح حمض البول بواسطة البروبيبنسيد أو السلفينبيرازون، أو 3) تثبيط دخول الكريات البيضاء إلى المفاصل المصابة بواسطة الكولشيسين، أو 4) إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويديّة.

A. معالجة النقرس الحاد

تنتج الهجمات النقرسية الحادة عن عدد من الأسباب، منها فرط تناول الكحول والعمية الغذائية الغنية بالبيورينات أو الأمراض الكلوية. تعالج الهجمات الحادة بالإندوميثاسين الذي يخفف من حركة المحببات إلى المنطقة المصابة؛ كما أن مضادات الالتهاب غير الستيرويديّة الأخرى فعالة أيضاً في تسكين الألم وانقاص الفعالية الانتهائية. [ملاحظة: لا يستطع إعماء الأسبرين لأنه يتنافس مع حمض البول على آية إفراز الحموض العضوية في الأنابيب الدائنية للكلى.] يجب مضاعفة

الجرعة الابتدائية خلال 24-48 الأولى (مع المحافظة على الفاصل المتصور به بين الجرعات من أجل كل NSAID) ثم تخفيضها خلال الأيام القليلة القادمة. ومن المناسب أيضاً في الحالات العادة إعطاء القشريات السكرية داخل المفصل (قطم) عند إصابة مفصل واحد أو اثنين). يتم ترشيح المرضى للمعالجة الوقائية إذا كانوا قد أصيبوا بأكثر من هجمتين في السنة، أو إذا كانت الهجمة الأوى شديدة أو اختلطت بحصيات كلوية، أو إذا كان مستوى البولات في المصل أعلى من 10 ملغ/دل، أو إذا زاد الإطراح البولي للبولات عن 1000 ملغ خلال 24 ساعة.

B. معالجة النقرس المزمّن

يمكن أن ينتج النقرس المزمّن عن 1) خلل مورثي، مثل ذلك المسؤول عن زيادة معدل تركيب اليورين؛ 2) قصور الكلية؛ 3) متلازمة Lesch-Nyhan؛ 4) فرط تركيب حمض البول المرافق للمعالجة الكيميائية للسرطانات. تتضمن إستراتيجيات معالجة النقرس المزمّن استخدام مدرات حمض البول التي تزيد من طرحه وبالتالي تقص تراكمه البلازمية، بالإضافة لاستعمال الألوپورينول الذي يعد المثبط الانتقائي للخطوات الأخيرة من الاصطناع الحيوي لحمض البول. إن مدرات حمض البول هي أدوية الخط الأول عند مرضى النقرس الذين لديهم إطراح ناقص لحمض البول، بينما يفضل الألوپورينول عند المرضى الذين لديهم زيادة في تركيب حمض البول، مع وجود سوابق لحصيات حمض البول أو قصور كلوي.

C. كولشيسين Colchicine

هو مادة قلوانية نباتية، تستخدم في معالجة الهجمات النقرسية العادة والنقرس المزمّن. وهو ليس مطارحاً لحمض البول وليس من المسكنات، ولكنه يسكن الألم في هجمات النقرس العادة، إنه لا يمنع ترقى النقرس إلى التهاب مفاصل نقرسي حاد، ولكن له فعالية وقائية مثبتة تقص تواتر الهجمات العادة وتخفف من الألم.

1. آلية الفعل: يرتبط هذا الدواء مع النيوپولين (بروتين نبيبي دقيق) مؤدياً إلى نزاع بلمرته، مما يؤدي إلى تعطيل وظائف خلوية كذلك المسؤولة عن حركة الخلايا المحيية فتقص قدرتها على الهجرة نحو المناطق المصابة. كما يوقف الدواء الانقسام الخلوي بارتباطه مع مغازل الانقسام، ويثبط تركيب وتحرير اللوكوترينات (الشكل 15-41).

2. الاستخدامات العلاجية: إن فعالية الكولشيسين المضادة للالتهاب نوعية تجاه النقرس، فهو غالباً يسكن الألم الحاصل في النقرس الحاد خلال 12 ساعة. (ملاحظة: يجب إعطاء الكولشيسين في غضون 12-48 ساعة من بدء الهجمة حتى يكون فعالاً). لقد حلت NSAIDs بشكل كبير محل الكولشيسين في معالجة الهجمات النقرسية العادة. يستخدم الكولشيسين حالياً في الوقاية من الهجمات المتكررة عند أكثر من 80% من المرضى.

3. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الدواء فموياً، حيث يمتص بشكل سريع في أنسبيل الهضمي، كما أنه متوافر أيضاً على شكل مستحضرات مشتركة مع الألوپورينول (انظر أدناه). يخضع هذا الدواء لإعادة الامتصاص مع الأملاح الصفراوية ويخرج دون أي تغير في البراز أو البول، يجب تجنب استعماله عند المرضى الذين يتخفف معدل تصفية الكرياتينين لديهم إلى ما دون 50 مل/د.

4. التأثيرات الضائرة: قد يسبب إعطاء هذا الدواء الغثيان والتقي والإسهال والألم البطني (الشكل 16-41). قد يؤدي إعطاؤه لفترات طويلة إلى اعتلال عضلي وندرة المحييات وفقر الدم اللامنع والحاصة، يجب عدم إعطاؤه خلال العمل، كما

يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى الأمراض الكلوية والكلى والقلبية والوعائية. تم تسجيل جرعة مميّنة منخفضة مقدارها 7-10 ملغ.

D. ألوبيورينول Allopurinol

هو مشابه بيوريني. يخفّض إنتاج حمض البول عبر تثبيطه التنافسي للمرحلتين الأخيرتين من اصطناعه الحيوي واللثان يتم تحفيزهما بإنزيم الكزانثين أوكسيداز Xanthine Oxidase (الشكل 15-41). [ملاحظة: حمض البول أقل انحلالاً في الماء من الملاح المشكلة له. ولذلك فعندما يتم تثبيط إنزيم الكزانثين أوكسيداز تكون المشتقات البيورينية الجائلة (كزانثين ومايوكزانثين) أكثر انحلالية وبالتالي أقل احتمالاً لأن تترسب في الأنسجة.]

1. **الاستخدامات العلاجية:** الألوبيورينول فعال في معالجة فرط حمض البول البديهي الحاصل في النقرس، وكذلك فرط حمض البول الثانوي الناجم عن حالات أخرى كبعوض الضبانات (التي يتم فيها إنتاج كميات كبيرة من البيورينات، وخاصة بعد المعالجة الكيماوية للسرطان) أو الأمراض الكلوية. إنه الدواء المختار عند وجود سوابق حصيات كلوية أو عندما يكون معدل تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/يوم. 2. **الحرائك الدوائية:** يمتص الألوبيورينول بشكل كامل بعد إعطائه فمياً. مستقبليه الرئيسي هو أوكزانثين Alloxanthine (Oxypurinol) والذي يثبط أيضاً إنزيم الكزانثين أوكسيداز، وعمره النصفى 18-15 ساعة (أما العمر النصفى للألوبيورينول فهو ساعتان). وبالتالي فللاصول على تثبيط لإنزيم الكزانثين أوكسيداز تعطى جرعة واحدة من الدواء في اليوم. يطرَح الدواء ومستقبلاته في البول والبراز.

3. **التأثيرات الضائرة:** يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد من قبل معظم المرضى، ومن أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً ارتكاسات فرط الحساسية كالاندفاعات الجلدية والعثي تحدث عند 8% من المرضى تقريباً. وقد تحدث بعد أشهر أو سنين من المعالجة طويلة الأمد وعندها يجب إيقاف الدواء. قد يزداد تواتر الهجمات العادة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، ولذلك يجب إضافة الكولشيسين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى العلاج. من المحتمل حدوث اضطرابات هضمية كإسهال والإسهال. يؤثر الألوبيورينول (سلباً) على استقلاب 6-ميركيتوبوزين (مضاد للسرطان) وأزاثيوبرين (مثبط للمناعة). مما يتطلب إنقاص جرعة هذين الدواءين.

غثبان



اضطرابات هضمية



إسهال



انعدام المحبات
فقر دم لامصع



حاصة



E. مدرات حمض البول: بروبنيسيد وسولفينبرازون

Probenecid and Sulfipyrazone

هما حمضان عضويان ضعيفان، يزيدان تصفية حمض البول عبر تثبيط المبادل بين البولات والشوارد السلبية والمسؤول عن عود امتصاصه في الأنابيب الكلوية القريبة. البروبينيسيد (هو مثبط عام للإفراز الأنبوبي للحموض العضوية) والسولفينبرازون (المشتق من الفينيل بوتازون) هما أكثر مدرات حمض البول استخداماً. وعند استخدامهما بالجرعات العلاجية فإنهما يحصران عود امتصاص حمض البول بواسطة النيبب القريب. [وفي الجرعات المنخفضة، يحصران الإفراز الأنبوبي القريب (حمض البول).] للدواءين تأثيرات جانبية قليلة، ولكن الألم المعدي قد يجبر المريض على إيقاف السولفينبرازون. البروبينيسيد يحصر الإفراز الأنبوبي للنيستلين وقد يستخدم أحياناً لزيادة مستويات هذا المضاد الحيوي، كما يثبط إطرار النابروكسين والكامبوتروغن والإندوميثاسين. إن كلا الدواءين ملائم عند المرضى الذين تتخفّض لديهم تصفية الكرياتينين إلى أقل من 60 مل/د، ويكون طرح حمض البول لديهم ناقصاً (>60 ملغ/اليوم)، وليس لديهم سوابق حصيات كلوية.

الشكل 18-41

بعض التأثيرات الضائرة للكولشيسين

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.41. أي من الحالات التالية يمنع فيها إعطاء الأسبرين؟

- الأم العظمي.
- الحرارة.
- القرحة الهضمية.
- التهاب المفاصل الرثياني.
- خناق الصدر غير المستقر.

الجواب الصحيح: C. الأسبرين هو الأكثر إحداثاً للقرحة الهضمية من بين NSAIDs وهو فعال في تسكين الألم العضلي وتخفيض الحرارة (معالجة الحمى). وبسبب خواصه المضادة للالتهاب فإنه يستخدم لعلاج الألم الحاصل في التهاب المفاصل الرثياني. الجرعات المنخفضة من الأسبرين تقلل من حدوث النوب الإقفارية العابرة.

2.41. أي من الجمل التالية حول مثبطات COX-2 هو الصحيح؟

- تبدئي هذه المثبطات فعالية مسكنة للألم أكبر من تلك التي تتميز بها NSAIDs التقليدية.
- تنقص هذه المثبطات وظيفة الصفائح.
- لا تؤثر على الكلية.
- لها فعالية مضادة للالتهاب مشابهة لتلك التي تتمتع بها NSAIDs التقليدية.
- تحمي القلب.

الجواب الصحيح: D. لهذه الأدوية فعالية مسكنة للألم ومضادة للالتهاب مشابهة لتلك التي تتمتع بها NSAIDs التقليدية. وهي لا تؤثر على الصفائح وكحال الـ NSAIDs فقد تسبب فسوراً كلوياً عاماً نتيجة التقيض الوعائي الكلوي. هذه الأدوية تزيد معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية.

3.41. فتاة عمرها 8 سنوات تشتكي من حرارة وآلام عضلية ناتجة عن

إصابة فيروسية. أي من هذه الأدوية التالية أكثر ملاءمة لمعالجة مثل أعراضها:

- Acetaminophen
- Aspirin
- Celecoxib
- Codeine
- Indomethacin

الجواب الصحيح: A. يجب أن نجنب إعطاء الأسبرين عند الأطفال بسبب إمكانية حدوث متلازمة راي (Reye's syndrome) خاصة للحرارة ولكنه أيضاً سام جداً في مثل هذه الظروف. يعطى السيليكوكسيب لتخفيف الألم ولا يتمتع الكوبين بأية نأثيرات خافضة للحرارة.

4.41. يشتكي رجل مسن عمره 70 سنة لديه سوابق قرحة هضمية، من

تورم وآلم في مفاصل اليدين. يريد طبيبه المعالج أن يبدأ بمعالجته بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. أي من الأدوية التالية يمكن استخدامه مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كي ينقص من خطر تفعيل الداء القرحي لديه؟

- Allopurinol
- Colchicine
- Misoprostol
- Probenecid
- Sulindac

الجواب الصحيح: C. الميزوبروستول هو مشابه للبروستاغلاندين وينقص من إفراز الحمض المعدي والبسطن ويعزز تركيب الغشاء في المعدة. ويعطى بهدف تقليل خطر تفعيل القرحة السالفة عند المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. الجبارات الأخرى غير مناسبة لتخفيف التورم المعدي الحاصل عند إعطاء NSAIDs.

الأدوية التلقائية ومعاكساتها Autacoids and Autacoid Antagonists

1. نظرة عامة

تنتمي البروستاغلاندينات والهيستامين والسيروتونين إلى مجموعة من المركبات تدعى بالأدوية التلقائية Autacoids. تختلف هذه المواد المتغابرة فيما بينها بشكل واسع من حيث تركيبها وتأثيراتها الدوائية. وتتشترك جميعها بكونها تُركب في الأنسجة التي تمارس عليها تأثيراتها، ولهذا فهي تعمل كهرمونات موضعية. [ملاحظة: أصل كلمة Autacoids هو يوناني وهي مكونة من مقطعين Autos ويعني ذاتي، و Akos ويعني دواء.] كما تختلف هذه المواد عن الهرمونات الجائلة في الدم بأنه يمكن تركيبها من قبل عدة أنسجة وليس من قبل نسيج معين بحد ذاته. إن الأدوية المذكورة في هذا الفصل (الشكل 1-42) هي إما أدوية تلقائية أو معاكسات لأدوية تلقائية (وهي مركبات تثبط تركيب أدوية تلقائية معينة أو تنافسها على مستقبلاتها).

II البروستاغلاندينات

هي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة، تمارس تأثيرها على النسيج التي تقوم صنعت فيها، وتخضع بسرعة لاستقلاب يحولها إلى منتجات عاطلة في مقر فعلها.

A. الاستعمالات العلاجية للبروستاغلاندينات

يحرص الإطباء الجهازي للبروستاغلاندينات مجموعة من التأثيرات المحيرة - مما يحد من الفائدة العلاجية التي تتمتع بها هذه الأدوية.

1. الإجهاض: تستخدم العديد من البروستاغلاندينات كموامل مهضة abor-tifacients، ومن أكثر الخيارات المتوافرة فعالية هو الإطباء القموي J-Mifepristone (ستيرويد تركيبى)، ثم يعطى بعده بحوالي 24 ساعة على الأقل مشابه البروستاغلاندين E1 التركيبى وهو الميزوبروستول Misoprostol وذلك عن طريق المهبل (الشكل 2-42). تستطیع النساء أن يأخذن هذا النظام العلاجي لوحدهن لإحداث إجهاض تام بمعدل يتوق 95%. إن معدل الوفيات الإجمالي أقل من وفاة لكل 100,000 حالة إجهاض، ولكن ومن الاختلاطات الأكثر شيوعاً الأحماج والتزرف واحتباس الأنسجة.

الأدوية الذاتية

البروستاغلاندينات

Misoprostol

مضادات الهيستامين H1

Acrivastine

Cetirizine

Chlorpheniramine

Cyclizine

Desloratadine

Diphenhydramine

Dimenhydrinate

Doxepin

Doxylamine

Fexofenadine

Hydroxyzine

Levocetirizine

Loratadine

Meclizine

Promethazine

أدوية الشقيقة

Almotriptan

Dihydroergotamine

Eletriptan

Frovatriptan

Naratriptan

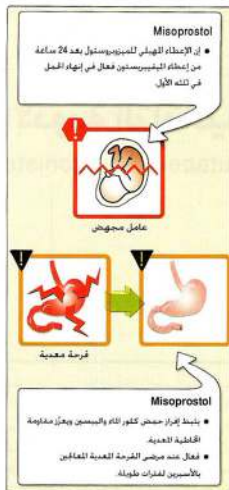
Rizatriptan

Sumatriptan

Zolmitriptan

الشكل 1.42

ملخص عن الأدوية الذاتية.



الشكل 2.42

التطبيقات العلاجية للميزوبروستول.

2. القرحة الهضمية؛ يستخدم الميزوبروستول أحياناً لتثبيط الإفراز الحمضي المعدي وتعزيز مقاومة الغشاء المخاطي للأذية عند المرضى المعالجين بـ NSAIDs لفترات طويلة. يسبب الميزوبروستول اضطرابات معوية مما يجعله أقل تحملاً لدى المرضى إذا ما قورن مع مثبطات مضخة البروتون كالأومبرازول ومضادات الهيستامين H_2 والتي تقلل أيضاً من خطر حدوث القرحة الهضمية.

III. الهيستامين

هو مرسال كيميائي يتوسط العديد من الاستجابات الخلوية، بما فيها التفاعلات الالتهابية والتجسسية وإفراز الحمض المعدي والنقل العصبي في أماكن معينة من الدماغ. لا يوجد للهيستامين أية استعمالات سريرية، ولكن الأدوية التي تماكس عمله تمتلك تطبيقات علاجية مهمة.

A. التوضع والتصنيع والإطلاق

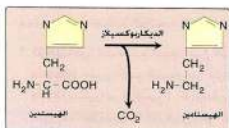
1. التوضع: يتواجد الهيستامين في كل النسيج، ولكنه يوجد بكميات كبيرة في الرئة والجلد والسبيل الهضمي (المكان الذي يلتقي به الوسط الداخلي للجسم مع الوسط الخارجي)، كما يتواجد بتركيز عالية في الخلايا البدينة والأسنة. الهيستامين جزء من السموم ويتواجد أيضاً في مفرزات لسعات الحشرات.

2. التصنيع: الهيستامين هو أمين يتشكل نتيجة نزع كربوكسيل من الحمض الأميني الهيستيدين بواسطة إنزيم Histidine Decarboxylase—يوجد هذا الإنزيم في عدونات الجملة العصبية المركزية والخلايا الجدارية المخاطية في المعدة والخلايا البدينة والأسنة (الشكل 3-42). في الخلايا البدينة، يخزن الهيستامين في حبيبات على شكل معقد عاقل مكون من الهيستامين وشاردة سلبية عديدة السلفات والهيبارين مع البروتين الشاردي. يتم تعطيل الهيستامين بشكل سريع عبر إنزيمات الأمين أوكسيداز إذا لم يتم تخزينه.

3. الإطلاق: يمثل إطلاق الهيستامين الاستجابة البديئة لبعض المنبهات، ولكنه غالباً ما يكون واحداً من عدة وسائط كيميائية يتم إطلاقها. ومن المنبهات التي تطلق الهيستامين من النسيج: تخريب الخلايا نتيجة التعرض للبرد والذيفانات الجرثومية وسموم لسعة النحل والرضوض، كما يحرض التحسس والتأق إطلاقه أيضاً.

B. آلية التأثير

يمارس الهيستامين المطلق تأثيراته عبر الارتباط بواحد أو أكثر من مستقبلاته الأربعة: H_1 و H_2 و H_3 و H_4 . إن H_1 و H_2 منتشران بشكل واسع في الجسم وهما وجهة لأدوية مهمة سريعياً، أما H_3 و H_4 فموجودة فقط في أنواع قليلة من الخلايا ودورها في التأثيرات الدوائية لا يزال غير معروف. يوجد لكل أنواع مستقبلات الهيستامين سبع قطع حلزونية عبر الغشاء تترجم الإشارات القادمة من خارج الخلية عبر جملة المرسال الثانوي المعتمد على البروتين G. تتواسط مستقبلات الهيستامين H_1 و H_2 بعضاً من التأثيرات الدوائية المتنوعة للهيستامين، بينما تعتمد التأثيرات الدوائية الأخرى على نوع واحد من المستقبلات، فعلى سبيل المثال، لمستقبلات الهيستامين H_1 دور هام في تقلص العضلات الملساء وزيادة التفرؤية الشعرية (الشكل 42-4). يعزز الهيستامين التوسع الوعائي عبر حث الخلايا البطانية على تحرير



الشكل 3.42

التركيب الهجوي للهيستامين.

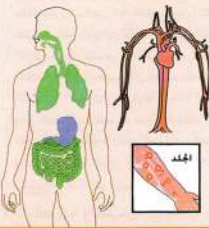
مستقبلات H1

الإفراز خارجي المنشأ
تؤدي زيادة إنتاج نقاط الأنفي والخصبي إلى حدوث أعراض نفسية.

العضلية القصية للمساء
يؤدي تقبض العضلات إلى ظهور الأعراض الربوية وإنقاص السعة الرئوية.

العضلية العنقوية للمساء
يؤدي التقبض إلى حدوث الغص والإسهال.

النهايات العصبية الحسية
تؤدي إلى الشعور بالحكة والألم.



مستقبلات H2 و H1

الجهاز القلبي الوعائي
تخفف الضغط الانقباضي عبر إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية. تزيد معدل النبض (بواسطة مستقبلات H2) وتزيد الفلوسية (بواسطة مستقبلات H1 و H2).

المعد
يؤدي التوسع الوعائي وزيادة التدفعية الوعائية إلى تسرب البروتينات والسوائل للأسجة. يفوق هذا في المعد إلى حدوث الاستجابة الثلاثية الكلاسيكية: الانتثار الشروي والإحمرار (نتيجة التوسع الوعائي) والتورم.

المعدة
تنبه إفراز الحمض المعدي.

الشكل 4.42

أفعال الهيستامين.

أوكسيد النترريك الذي يمثل إشارة كيميائية تنتشر وتوزع على العضلات الملساء حيث تحرض فيها إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي المسؤول عن التوسع الوعائي. تتواسط مستقبلات الهيستامين H2 عملية إفراز الحمض المعدي. تمارس مستقبلات الهيستامين H1 و H2 تأثيراتها عبر سييلين مختلفين للمرسال الثانوي. وتمارس مضادات الهيستامين H1 تأثيراتها عبر آليتين على الأقل. فالأثر المضاد للحساسية كتنبيه تحزر الوسائط الانتهائية من الخلايا البدينة والأسسة يتم عبر تحريض الفعالية داخل الخلية لسبيل بولي فوسفاتيديل أبنوسيتول. أما التأثيرات الأخرى لمضادات الهيستامين H1 فتتم عبر إنقاص عوامل الانتساخ النووية (تنظيم أدنى) والتي تنظم إنتاج السيوكينات وبروتينات الالتصاق. وبشكل معاكس، يعزز تنبيه مستقبلات الهيستامين H2 إنتاج الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) بواسطة الأدينيليل سايلاز.

C. دور الهيستامين في الأرجية والتآق

تشابه الأعراض الناتجة عن حقن الهيستامين داخل الوريد مع تلك المرافقة للصدمة التأقية والتفاعلات الأرجية، وتتضمن تقلص العضلات الملساء وزيادة المفرزات وتوسع الأوعية الشعرية وزيادة نفوذيتها وتنبه النهايات العصبية الحسية.

1. **دور الوسائط:** تنتج الأعراض المرافقة للأرج والصدمة التأقية عن إطلاق وسائط معينة من أماكن تخزينها. ومن هذه الوسائط: الهيستامين والسيروتونين واليوكتريبات وعامل جذب الحمضات الكيمائي التآقي Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis. في بعض الحالات قد يؤدي تحزر هذه الوسائط إلى تفاعلات تأقية موضعية في الجلد أو الطريق التنفسية، وفي ظروف أخرى قد يسبب تحزرها استجابة تأقية عظمى. ويعتقد أن الفرق بين الحالتين السابقتين ينتج عن اختلاف المواقع التي تحزرت فيها هذه الوسائط وعن السرعة التي تم بها الإطلاق. فعلى سبيل المثال، تكون التفاعلات التأقية موضعية إذا كان تحزر الهيستامين بطيئاً بحيث يسمح بتعطيله قبل دخوله مجرى الدم، بينما يحدث ارتكاس تأقي شديد إذا كان تحزر الهيستامين سريعاً بشكل يفوق الأليات التي تهطل مفعوله.

IV. مضادات الهيستامين H1

إن مصطلح "مضادات الهيستامين"، دون وجود صفة Adjective موضحة، يشير إلى حاصرات مستقبلات الهيستامين H1. وهذه المركبات لا تؤثر على تركيب أو تحزير الهيستامين، وإنما تقوم بحصر الاستجابة التي تتواسطها المستقبلات في التسيج المستهدف. (أما الكرومولين Cromolyn فهو يثبط تحزر الهيستامين من الخلايا البدينة ويفيد في علاج الربو.) يمكن تقسيم حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 إلى جيل أول وثانٍ (الشكل 42-6). الجيل الأول القديم لا يزال يستخدم بشكل واسع بسبب فعالتيه ورخص ثمنه. معظم هذه الأدوية تعبر إلى الجعلة العصبية المركزية وتسبب تركيز المريض، وبالإضافة إلى ذلك، فهي تميل إلى التأثير على مستقبلات أخرى، مؤدية إلى العديد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة. وعلى النقيض من ذلك، تعد أدوية الجيل الثاني نوعية لمستقبلات الهيستامين H1 ولا تعبر الحاجز الدماغي الدموي وبالتالي فهي تسبب انسمامات عصبية أقل بكثير من تلك المشاهدة عند استعمال أدوية الجيل الأول. يبدي كل من Loratadine و Fexofenadine و Desloratadine مسكناً ذا فعالية ضعيفة جداً (الشكل 42-6). [ملاحظة: إن مستقبلات الهيستامين تختلف عن تلك التي ترتبط



الشكل 5.42

ملخص حول الفوائد والأضرار العلاجية لبعض مضادات الهيستامين H1

مع السيروتونين والأستيل كولين والكاتيكولامينات.]

A. الأفعال

إن تأثيرات حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 متشابهة بشكل نوعي، ولكن معظم هذه الحاصرات تمتلك تأثيرات إضافية غير متعلقة بحصارها لمستقبلات الهيستامين H1، إذ قد تكون ناجمة عن ارتباط هذه الأدوية بالمستقبلات الكولينية أو الأدرينالية أو السيروتونينية (الشكل 7-42).

B. الاستعمالات العلاجية

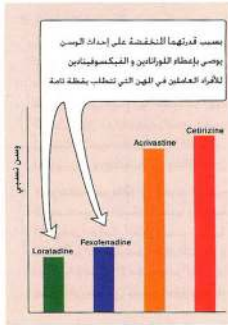
1. حالات الأوجع والالتهاب: تقيد حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 في علاج حالات التحسس الناجمة عن فعل المستخد في الخلايا البدينة المتحسسة بالفلورولين المناعي IgE، فعلى سبيل المثال، تعد هذه الأدوية العلاج المختار للسيطرة على أعراض التهاب الأنف الأروحي والشرى بسبب كون الهيستامين هو الوسيط الالتهابي الرئيسي في هاتين الحالتين، بينما تكون الأدوية ذاتها غير فعالة في معالجة الربو القصبي لأن الهيستامين هو واحد فقط من بين عدد من الوسائط الالتهابية الأخرى المشاركة في هذا المرض. [ملاحظة: يمتلك الأدرينالين تأثيرات على العضلات الملساء معاكسة لتلك التي يحدثها الهيستامين، ولذلك فهو الدواء المختار في معالجة التآق الجهازى والحالات الأخرى التي يحدث فيها تحرر ضخم وسريع للهيستامين.] إن للشرائبات السكرية تأثيرات مضادة للالتهاب تفوق ما تتمتع به مضادات الهيستامين H1.

2. داء الحركة والغثيان: إلى جانب السكوبولامين المضاد للموسكارين، هناك حاصرات مستقبلات H1 الهيستامينية مثل Dimenhydrinate و Diphenhydramine و Hydroxyzine و Meclizine و Cyclizine هي من أكثر الأدوية فعالية في الوقاية من أعراض داء الحركة (الشكل 5-42). مضادات الهيستامين تقي أو تخفف من الغثيان والقيء الذين تتوسطهما المستقبلات الكيميائية والسبل الدهليزية. ويبدو أن التأثير المضاد للقيء لهذه الأدوية ناجم عن حصرها لمستقبلات H1 والمستقبلات الموسكارينية في الجملة العصبية المركزية.

3. التأثيرات النومية: قد تستخدم أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 والتي تملك خصائص مركبة قوية مثل Diphenhydramine و Doxylamine في علاج الأرق، مع أنها ليست الأدوية المختارة لذلك (الشكل 42-5). يمنع إعطاء الأدوية السابقة للأشخاص العاملين بهن تعتبر بها حالة اليقظة والتنبه ضرورية جداً.

C. الحرائك الدوائية

تمتص مضادات الهيستامين H1 بشكل جيد عند إعطائها عبر الفم، حيث تصل إلى المستويات المصلية العظمى بعد حوالي ساعة إلى ساعتين، ويبلغ العمر النصفى البلازمي ما يقارب 4-6 ساعات ما عدا Meclizine ذي العمر النصفى الذي يتراوح بين 12-24 ساعة. إن التوافر الحيوي لهذه الأدوية كبير وتتوزع في كل الأنسجة بما فيها الجملة العصبية المركزية. تستقبل جميع الأدوية المضادة للهيستامين H1 من الجيل الأول وبعض أدوية الجيل الثاني مثل Loratadine و Desloratadine بواسطة جملة السيبتوكروم P450 الكبدية. يطرح Cetirizine في البول بكميات كبيرة دون أي تغير كما يطرح Fexofenadine بكميات كبيرة أيضاً ودون أي تغير. يحدث بدء التأثير خلال ساعة إلى ثلاث ساعات بعد إعطاء جرعة فموية واحدة ويستمر هذا التأثير لحوالي



الشكل 6.42

التأثيرات المركبة لمضادات الهيستامين H1 من الجيل الثاني

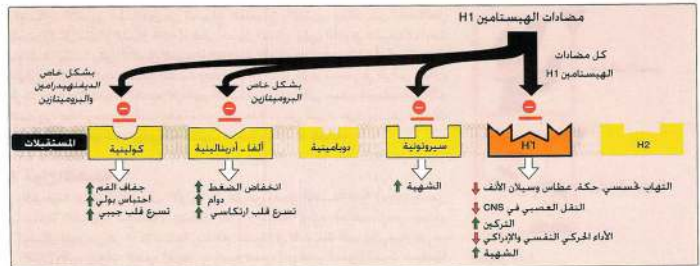
24 ساعة على الأقل مما يسمح بإعطاء جرعة واحدة في اليوم. تمد هذه الأدوية ذات فعالية أكبر عندما تستخدم وقائياً قبل التعرض للمؤرجات منها عندما تستخدم بعد التعرض. لم تتم مراقبة مدى تحمل تأثيرات مضادات الهيستامين H1.

D. التأثيرات الضائرة

تملك أدوية الجيل الأول من حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 نوعية منخفضة فهي لا ترتبط فقط مع مستقبلات H1 بل أيضاً مع المستقبلات الموسكارينية الكولينية ومع المستقبلات الأدرينالية α ومستقبلات السيروتونين (الشكل 7-42). ولذلك فتختلف التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية باختلاف قدرتها على الارتباط مع المستقبلات المذكورة والذي يختلف باختلاف البنية التركيبية لهذه الأدوية. وقد تكون بعض التأثيرات الجانبية غير مرغوبة وقد يكون بعضها الآخر ذا فوائد علاجية مهمة. إن معدل وشدة التأثيرات الجانبية لأي دواء من الأدوية السابقة يختلفان بين المرضى أنفسهم.

1. **التركيبن Sedation:** تقوم أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 مثل الكلورفينيرامين والديفينهيدرامين والهيدروكسيزين والبروميثازين بالارتباط بمستقبلات الهيستامين H1 حاصرة بذلك تأثير الهيستامين كناقل عصبي في الجملة العصبية المركزية. إن أكثر التأثيرات الجانبية مشاهدة نتيجة لذلك هو التركيبن (الشكل 8-42)، وتضم التأثيرات المركزية الأخرى: الطنين والتعب والدوام والإنهاك واللاتناسق وتشوش الرؤية والرجفانات. إن أدوية الجيل الثاني نوعية بشكل كبير لمستقبلات الهيستامين H1 فقط. ولكنها لا تدخل بسهولة إلى الجملة العصبية المركزية وبالتالي فهي أقل إحداثاً للتركيبن.

2. **جفاف الفم:** تمتلك مضادات الهيستامين H1 الفموية تأثيرات مضادة للكولين ضعيفة نسبياً مؤدية إلى حدوث جفاف في المجاري الأنفية والجوف الفموي. وقد يحدث تشوش رؤية عند استخدام بعض الأدوية.



الشكل 7.42

تأثيرات مضادات الهيستامين H1 على المستقبلات الهيستامينية والكولينية والأدرينالية والسيروتونينية. كثير من أدوية الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1 لا تدخل الجملة العصبية المركزية وبالتالي تكون التأثيرات العصبية قليلة.



الوسن



الاحتباس البولي



تسرع القلب



انخفاض الضغط



الدوار



جفاف الفم



زيادة الشهوية

الشكل 8.42

بعض التأثيرات الضائرة للملاحظة لدى إعطاء أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين

3. **التداخلات الدوائية:** إن التداخلات التي تسببها هذه الأدوية مع الأدوية الأخرى يؤدي إلى مشاكل خطيرة، كزيادة تأثير جميع الأدوية المثبطة للجملعة العصبية المركزية بما فيها الكحول. المريض الذي يتناول مثبطات MAO يجب أن لا يعطى مضادات الهيستامين، لأن مثبطات MAO يمكن أن تزيد من التأثيرات المضادة للكولين والتي تتمتع بها مضادات الهيستامين. كما أن مضادات الهيستامين من الجيل الأول (دايفينهيدرامين وغيره) لها أيضاً أفعال مضادة للكولين (مضادة للموسكارين) إذا أنها قد تنقص من فعالية مثبطات الكولينستيراز (دونيبيزيل وريفاستيغمين وغالنتامين) في معالجة داء ألزهايمر.

4. **الجرعات المفرطة:** إن حدوث التسمم الحاد عند استخدام حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 شائع نسبياً وخاصة عند اليفعان على الرغم مما تمتلكه هذه الأدوية من هامش أمان واسع نسبياً ومعدل نادر لحدوث السمية المزمنة. إن من أكثر تأثيرات التسمم الحاد شيوخاً وخطورة هي تلك التي تطل الجملعة العصبية المركزية وتضم: الإهلاسات والإنارة والرنح والاختلاجات، والتي إذا لم تعالج فقد يعاني المريض من سبات عميق ووهط قلبي تنفسي.

V. حاصرات مستقبلات الهيستامين H2

إن لهذه الأدوية ألفة قليلة، أو تكاد تكون معدومة، تجاه مستقبلات الهيستامين H1. وعلى الرغم من قدرة هذه الأدوية على حصر جميع مستقبلات الهيستامين H2 أينما وجدت فإن استعملها السريري الرئيسي ينحصر في معالجة القرحة الهضمية وحرقة المعدة، حيث تتنافس جزيئات الهيستامين على الارتباط بمستقبلات H2 وبالتالي إنقاص التراكيز داخل الخلية AMP. مما يؤدي إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. السيميتيدين الأدوية الأربعة المستخدمة حالياً في الولايات المتحدة هي الرانيتيدين والفاموتيدين والنيزاتيدين وقد تمت مناقشتها في الفصل 28.

VI. الأدوية المستخدمة في علاج صداع الشقيقة

حسب الدراسات الحديثة، يعاني حوالي 18 مليون امرأة و 6 ملايين رجل في الولايات المتحدة من صداع الشقيقة الشديد. ويمكن عادة التفريق السريري بين الشقيقة والشكليات الأخرين الشائعين من الصداع، العنقودي والتوتري، وذلك عبر الخصائص المميزة لكل منها (الشكل 9-42). فعلى سبيل المثال، يكون الألم في الشقيقة نابضاً وخافقاً، بينما يكون الألم في الصداع العنقودي ثابتاً وحاداً وموجعاً، وأما في الصداع التوتري فيكون الألم متوسط الشدة ومتراًفقاً مع شعور بتوتر مستمر في الرأس. يعاني مرضى صداع الشقيقة الشديد كل شهر تقريباً من واحدة إلى خمس هجمات من الألم الشديد، عادة وحيد الجانب، وهم يعانون من هذا المرض كثيراً، حيث يستمر لفترات طويلة من حياتهم، مما يؤدي إلى تكاليف صحية وعلاجية باهظة.

A. أنواع الشقيقة

للشقيقة نوعان أساسيان. الأول لا يترافق مع حدوث النسمة Aura (وكان يسمى سابقاً الشقيقة الشائعة)، ويتصف بصداع شديد، وحيد الجانب، نابض، يستمر بشكل نموذجي من 2-72 ساعة. يتفاقم الصداع في النشاط الفيزيائي ويترافق مع غثيان وقيء ورهاب الضوء (فرط حساسية للضوء) ورهاب الصوت (فرط حساسية للصوت). كما أن حوالي 85% من مرضى الشقيقة من النوع الأول لا تحدث لديهم نسمة. أما النوع الثاني من الشقيقة يترافق مع نسمة (كان يسمى سابقاً الشقيقة التقليدية) حيث تحدث أعراض عصبية (نسمات) قبيل الصداع ويمكن أن تكون

التوتري	العنفودي	الشقيقة
يوجد	لا يوجد	يوجد
النساء أكثر بكثير من الرجال	الرجال أكثر بكثير من النساء	النساء أكثر بكثير من الرجال
حث الضغط النفسي	خلال النوم	مختلف
ثنائي الجانب ويشكل شريط حول الرأس	خلف أو حول أحد العينين	غالباً وحيد الجانب
كليل، دائم، شاد	موجع حاد ثابت	ناحض، خافق
تستمر النوبة 30 دقيقة إلى 7 أيام	تستمر النوبة 15-90 دقيقة	تستمر النوبة 2-72 ساعة
عدم حمل خفيف للضوء والضحج. فمه	تعرق اعراضي أو ثنائي الجانب، توهج وجهي احمرار انفي، دماغ، تغيرات حليمية	تسمة بصرية، حساسية للضياء والصوت، مظهر شاحب، غثيان وإقياء

الشكل 9.42

التشخيص التفريقي بين صداع الشقيقة والتوتري والعنفودي.

بصرية أو حسية وقد ترافق مع اضطرابات كلامية أو حركية. وفي غالب الأحيان تكون هذه الأعراض البادرية ذات طبيعة بصرية وتحدث قبل 20-40 دقيقة من بداية الصداع، وتدل التسمة على التشخيص عند 15% من المرضى الذين يعانون من صداع الشقيقة. وللصداع يحد ذاته الطبيعة نفسها سواء سبق بالتسمة أم لا. تصاب النساء بالشقيقة بنسبة 3 أضعاف إصابة الرجال في كلا النوعين.

B. الأساس البيولوجي لصداع الشقيقة

التظاهرة الأولى لصداع الشقيقة المصوب بالتسمة هي التثبيط المعمم للفعالية العصبية والمترافق مع انخفاض الجريان الدموي في أقصى القسم الخلفي من نصف الكرة المخية. يمتد نقص الإرواء تدريجياً نحو الأمام عبر سطح القشرة متوجهاً نحو المناطق المجاورة من الدماغ. ويترافق هذا التبدل الوعائي مع تغيرات وظيفية؛ فعلى سبيل المثال، تبدي مناطق نقص التروية استجابة شاذة للتغيرات الحاصلة في الضغط الجزئي الشرياني لـ CO₂. يستمر نقص التروية خلال فترة التسمة ويتحسن مع حدوث الصداع، وبعده يحدث فرط الإرواء. لا يحدث نقص إرواء في الشقيقة غير المترافقة مع تسمة. أما سبب الصداع في نمطي الشقيقة فقد يكون التوسع الشرياني داخل أو خارج القحف، حيث يؤدي هذا التوسع إلى تحرر جزيئات فعالة عصبياً مثل المادة P (Substance P).

C. المعالجة العرضية لصداع الشقيقة الحاد

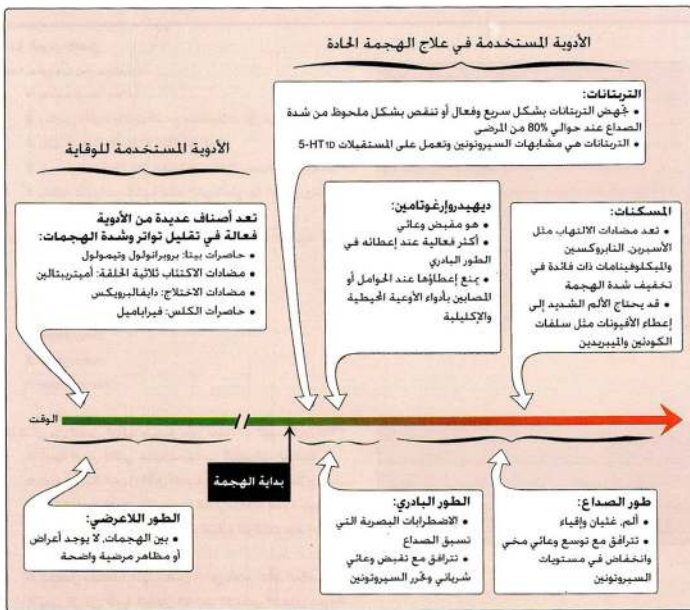
يمكن أن تقسم المعالجة إلى قسمين: معالجة غير نوعية (عرضية) وأخرى نوعية، وتضم المعالجة غير النوعية المسكنات مثل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية ومضادات التيء مثل Prochlorperazine، بينما يحتفظ بالأفيونات كمعالجة إسعافية منقذة عندما تفشل الأدوية في معالجة نوبة الشقيقة الشديدة. أما المعالجة النوعية فتتضمن دوايين هما: التريبتانات Triptans والديهيدروإرغوتامين Dihydroergotamine وكلاهما مشابه لمستقبلات 5HT_{1D}، وقد افترض أن تفعيل هذه المستقبلات يقود إلى التثبيط الوعائي أو إلى تثبيط تحرر الببتيدات العصبية الانتهاية. ويفضل معظم المرضى التريبتانات على مشتقات الإرغوت، وذلك على الرغم من ارتفاع ثمنها.

1. **التريبيناتان triptans:** تضم هذه العائلة من الأدوية السوماتريبتان Sumatrip- tan والنارتريبينان Naratriptan والريزاتريبتان Rizatriptan والإيليتريبتان Eletrip- tan والألوتريبتان Almotriptan والفروفاتريبتان Frovatriptan والزولميتريبتان Zol- mriptan. تجهض هذه الأدوية بفعالية وسرعة كبيرة نوبة الصداع أو تنقص من شدتها بشكل ملحوظ وذلك عند 70% من المرضى. التريبيناتان هي من مشابهات السيروتونين وتعمل على نوع من مستقبلات السيروتونين يوجد في الأعصاب المحيطية الصغيرة والتي تعصب الأوعية داخل القحف. إن معدل حدوث كل من الغثيان (الذي يحدث عند المعالجة بالدايهيدروإرغوتامين) والتقيض الوعائي (النتائج عن الإرغوتامين: انظر أدناه) قليل عند استخدام التريبيناتان وبشكل خاص الريزاتريبتان والزولميتريبتان. يعطى السوماتريبتان حقناً تحت الجلد أو داخل الأنف أو عبر الطريق الفموي. [ملاحظة: تغطي جميع الأدوية الأخرى عبر الفم]. يبدأ تأثير الدواء المحقون خلالياً (والمستطب لعلاج الصداع العنقودي) بعد حوالي 20 دقيقة، مقارنة مع حوالي الساعتين عندما يعطى عبر الفم. يملك الدواء فترة تأثير قصيرة، حيث يقدر عمره النصفى الإطراحي بحدود الساعتين. يماود الصداع من جديد بعد أخذ جرعة وحيدة خلال فترة 24 إلى 48 ساعة، ولذلك تكون الجرعة الثانية فعالة في إجهاض نوبة الصداع عند معظم المرضى. إن كلا من الريزاتريبتان والإيليتريبتان أكثر فعالية بشكل طفيف من السوماتريبتان (الدواء النموذجي) بينما يتحمل المرضى كلا من النارتريبينان والألوتريبتان بشكل أفضل. الفروفاتريبتان هو التريبينان الأطول تأثيراً وعمره النصفى أكثر من 24 ساعة. تختطف استجابة الشخص باختلاف التريبيناتان، ومن الضروري تجربة أكثر من دواء واحد قبل التوصل إلى المعالجة الناجحة. سجلت حالات من الارتقاع الواضح في ضغط الدم والحوادث الوعائية مع استعمال التريبينان، ولذلك يجب أن لا توصف التريبيناتان للمرضى الذين لديهم عوامل خطورة قلبية وعائية قبل تقييم وضع القلب.

2. **داي هيدروإرغوتامين Dihydroergotamine:** وهو دواء مشتق من الإرغوتامين، يعطى حقناً وريدياً وله فعالية مشابهة لتلك التي يتمتع بها السوماتريبتان، ولكن الغثيان هو تأثيره الضائر الأكثر شيوعاً.

D. المعالجة الوقائية

تستطع المعالجة الوقائية عندما تحدث الهجمات لمرتين أو أكثر خلال الشهر الواحد أو عندما يكون الصداع شديداً أو عندما تشاهد علامات عصبية خطيرة. يعد البروبرانولول الدواء المختار، وقد ظهرت في الأونة الأخيرة فائدة للنادولول في المعالجة الوقائية. الأدوية الأخرى المستخدمة في المعالجة الوقائية للشقيقة الشديدة والناسكة والمعدنة مذكورة في الشكل 10-42.



الشكل 10.42

الأدوية الفعالة في العلاج والوقاية من صداع الشقيقة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.42. داي هيدروإرغوتامين:

A. يسبب توسعاً وعائياً.

B. يمارس تأثيره بالارتباط مع مستقبلات الإرغوتامين.

C. يفيد في معالجة صداع الشقيقة الحاد.

D. يفيد في المحافظة على مقوية العضلة الرحمية أثناء الحمل.

E. يمتلك تأثيرات مشابهة لتلك التي يتمتع بها النتروريوسايد.

الجواب الصحيح: C. يعمل الإرغوتامين عبر إيقاف التوسع الوعائي داخل الفحسلي والذي يلعب دوراً مهماً في صداع الشقيقة. وأحد الاختلاطات الناتجة عن زيادة جرعته هو التقيح الوعائي الذي يؤدي إلى نفس تروية نسجي لتداخل قلويدات الإرغوت مع المستقبلات الأدرينالية والمواسينية والسيرويلينية ولا تستطع عند الحوامل بسبب إحداثها للتقيح الرحمي والإجهاض. يستعمل النتروريوسايد لعلاج التقيح الوعائي الناتج عن زيادة جرعة الداي هيدرو إرغوتامين.

الجواب الصحيح: E. يمنع إعطاء الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 لعلاج اللآحين وغيرهم من العمال الذين يتطلب عملهم بقظة تامة. ينصح بإعطاء الفيكسوفينادين عند مثل هؤلاء العاملين بسبب انخفاض قدرته على إحداث الوسن والتعباس.

2.42. يشكو ريان سفينة عمره 49 سنة من الأرجية الفصلية. أي من

الأدوية التالية يستطب لعلاجه:

A. Cyolizine

B. Doxepin

C. Doxylamine

D. Hydroxyzine

E. Fexofenadine

3.42. أي من الجمل التالية صحيح حول مضادات الهيستامين H_1 ؟

A. أدوية الجيل الثاني خالية نسبياً من التأثيرات الجانبية.

B. تعد أدوية الجيل الأول الخيار الأول للبدء بالعلاج بسبب

استخدامها الآمن والمثبت من خلال دراسته لفترة طويلة.

C. لا يتأثر التاسق الحركي اللازم لقيادة المركبات عند استخدام

أدوية الجيل الأول.

D. تستعمل مضادات الهيستامين H_1 في علاج التآق الحاد.

E. يعبر كل من أدوية الجيلين الحاجز الدماغي الدموي بسهولة.

الجواب الصحيح: A. تفضل مضادات الهيستامين H_1 من الجيل الثاني عن الجيل الأول لأنها خالية من التأثيرات الجانبية نسبياً. بشأن الأداء أثناء القيادة صلياً عند إعطاء أدوية الجيل الأول. بعد الأدرينالين. وليست مضادات الهيستامين علاجاً مقبولاً في حال حدوث التآق الحاد. تعبر أدوية الجيل الثاني الحاجز الدماغي الدموي بسهولة وأقل من عبر أدوية الجيل الأول.

الجواب الصحيح: A. يسبب Diphenhydramine التعباس ويسرى للمعكس الحفايقة وذلك يمنع إعطائه للسائقي المركبات الآلية. الأدوية الأخرى ليس لها نفس المشكلة.

4.42. أي من الأدوية التالية يمكن أن يسمي بشكل كبير للقدرة على

قيادة المركبات؟

A. Diphenhydramine

B. Ergotamine

C. Fexofenadine

D. Ranitidine

E. Sumatriptan

1. نظرة عامة

يهدف علم السموميات إلى توصيف التأثيرات الضائرة للمواد الكيميائية وعلاقات جرعة-استجابة المرتبطة بها وذلك من أجل حماية الصحة العامة. يعرف علم السموميات بأنه دراسة التأثيرات الضائرة للمواد الكيميائية على العضويات الحية. ويعبر مصطلح السمية toxicity عن القدرة المتأصلة للمادة الكيميائية على إحداث الأذية. ولذلك، فإن جميع المواد الكيميائية، بما فيها الأدوية، تملك درجة ما من السمية. لقد تم توثيق ذلك لأول مرة من قبل الطبيب Paracelsus (1493-1541) الذي كتب "جميع المواد هي سُموم؛ ولا يوجد أي مادة غير سامة. الجرعة الصحيحة تفرق الدواء عن السم." لقد تمت مناقشة التأثيرات الضائرة للأدوية العلاجية في الفصول السابقة ولذلك فلن يعاد ذكرها هنا، وإنما سيتم تقديم أمثلة عن مواد كيميائية لادوائية وأدوية غير مشروعة لها أهمية عامة، إضافة إلى تقديم بعض المبادئ في السموميات.

2. الأفعال السمية للمواد الكيميائية

يمكن للمواد الكيميائية في البيئة أن تصيب الجلد أو تمتص بعد بلعها أو استنشاقها. تتوزع هذه المواد الكيميائية الخارجية إلى أعضاء متنوعة حيث تستقلب إلى نواتج أقل أو أكثر سمية من المادة المتناولة (الشكل 1-43). تتداخل المركبات الأصلية أو مستقلباتها مع جزيئات ضخمة مؤدية إلى تأثير سمي.

A. أنسجة مستهدفة مشتركة

يمكن أن يتأثر أي نسيج أو عضو في الجسم بسم كيميائي، وفي الواقع فإن معظم المواد الكيميائية تؤثر بشكل ضائر على أكثر من نسيج. إلا أن الرئتين (مدخل الغازات والأبخرة والجزيئات التي يمكن استنشاقها)، والكبد (مدخل المواد الكيميائية المتناولة عبر الدم)، والأنسجة ذات الجريان الدموي العالي كالدماع والكلى، هي الأكثر تأثراً بالسموم الكيميائية. كما أن القلب حساس لأي اضطراب في الممالات الشاردية ناجم عن السموم.

B. تأثيرات غير انتقائية

يؤدي التعرض لبعض المواد الكيميائية كالمركبات الأكلة إلى تخريش موضعي أو تأثيرات كآوية غير ذات طبيعة لانتقائية وتحدث حيثما يحدث التعرض. تتضمن الأمثلة التعرض للمواد شديدة القلوية أو الحمضية التي تؤدي إلى الأذية من خلال منسح الجزيئات الكبيرة، كالبروتينات، وتشنط الروابط الكيميائية الضرورية لعمل الجزيئات الحيوية.



الشكل 1.43

التعرض والامتصاص والتوزع وآليات تأثير السموم.

C. تأثيرات انتقائية

العديد من المواد الكيمائية تمارس أفعالها السمية من خلال التأثير على وظائف السبل الكيمائية الحيوية و/أو الجزيئات الكبيرة ضمن النسيج. مثلا، إن الوارفارين (مبيد القوارض) يثبط التحويل ما-بعد-الترجمة الكبدى المعتمد على الفيتامين-K لعوامل تخثر محددة (ص 240). إن التأثيرات السمية الانتقائية للمواد الكيمائية تظهر عادة فقط بعد أن تمتص وتوزع في الجسم. على عكس التأثيرات اللانتقائية التي تحدث عادة في مكان التعرض.

D. التأثيرات الأنية والمتأخرة

العديد من المركبات لها أفعال سمية تؤدي بسرعة إلى حدوث أعراض بعد التعرض. مثلا، إن تثبيط إنزيم الأسثيل كولين إستراز بواسطة مبيد حشري فوسفاتي عضوي (كالملاثيون) سيؤدي بسرعة إلى حدوث أعراض فرط الأسثيل كولين عند المشايك والموصلات العصبية المستقلة (ص 52). إلا أن العديد من المواد الكيمائية تسبب تأثيرات كامنة تظهر حتى بعد عقود متعددة—مثلا، يمكن للأيسبيستوس المسرطن أن يؤدي لتشكيل أذيات رئوية مهمة، كالسرطان، بعد 15-30 سنة من التعرض.

III. السموم المهنية وبعض السموم البيئية

A. المركبات الهيدروكربونية المهلجنة

الهيدروكربونات المهلجنة هي مركبات طيارة عادة، ويمكن أن يحدث التعرض بتناولها عبر الفم أو بالاستنشاق، وهي ذوابة في الشحم ويمكن أن تجتاز الحاجز الدموي الدماغي، ومعظمها سيثبط الجملة العصبية المركزية إذا كان التعرض الحاد شديدا.

1. **رباعي كلور الكربون**: يمكن أن يتعرض الأشخاص لهذه المادة من خلال شرب الماء الملوث بها. يمكن أن يسبب الاستنشاق الضئيل لهذا المركب، حتى ولو كان عابرا، تخريشا للعينين والجهاز التنفسي وإقياء وخيلا وتحليطا وسباتا ووهاء بسبب تثبيط الجملة العصبية المركزية (الشكل 43-2). يخضع رباعي كلور الكربون إلى تفعيل استقلابي يتواسطه الساييتوكروم P450 لإنتاج الجذور الحرة التي تؤكسد مكونات خلوية أساسية. يمكن أن يحدث تعرض حاد غير قاتل في غضون عدة ساعات إلى عدة أيام مسببا أذية كبدية وكلوية.

2. **كلوروفورم**: إن التأثيرات الضائرة المرافقة للتعرض للكلوروفورم مشابهة لتلك المشاهدة في التعرض لرباعي كلور الكربون. يمكن أن يحدث التعرض عن طريق الفم أو الاستنشاق، وقد تؤدي المستويات العالية إلى الغثيان والإقياء والدوخة والصداع والتخيل. الكلوروفورم يحسس الخلايا القلبية فيؤهب لحدوث اللانظميات المحرصة بالكاتيكولامينات. الكلوروفورم سام للكبد والكلية بسبب تفعيله الاستقلابي.

B. المركبات الهيدروكربونية الأروماتية

كما في الهيدروكربونات المهلجنة، فإن الهيدروكربونات الأروماتية تميل إلى أن تكون طيارة ويمكن أن يحدث التعرض من خلال الاستنشاق أو عن طريق الفم. يمكن أن يسبب التعرض الشديد الحاد تثبيطا في الجملة العصبية المركزية ولانظميات قلبية من خلال تحسس الخلايا القلبية للكاتيكولامينات. إلا أن الخصائص السمية الأخرى يمكن أن تختلف بشكل كبير عن تلك التي للهيدروكربونات المهلجنة.



تخريش العينين



تخريش السبيل التنفسي



غثيان



موخة



صداع



موت

الشكل 2.43

التأثيرات الضائرة للهيدروكربونات المهلجنة.



الشكل 3.43

استقلاب الميثانول والإيثيلين غليكول

1. **البهزّن:** إن نصف حالات التعرض للبهنزن تقريباً في أميركا تحدث من خلال تدخين التبغ. يسبب التعرض المزمن للبهنزن عند الإنسان سميات في توليد مكونات الدم، أكثرها خطورة هي انعدام المحببات والايضاض—وخاصة الايضاض القوي العاد. يحدث التعرض اللامهني للبهنزن كنتيجة للاحتراق الوقود الأحفوري، كغازولين المركبات، واحتراق المياه الملوثة.

2. **التولوين:** إن انبعاثات السيارات هي المصدر الرئيسي للتعرض للتولوين في الهواء المحيط. أما التعرض الداخلي فيحدث باستعمال المنتجات المنزلية الحاوية على مواد مزيلة للشحوم شبيهة بالتولوين، وبعض الطلاءات والفتائل، وملعمات الأثاث. يمكن أن يسبب التعرض العاد والمزمن للتولوين تقيطاً للجلمة العصبية المركزية مع أعراض تتضمن التوأم والهزع والرجفة وضعف الكلام والسمع والبصر. قد يؤدي التعرض المزمن أيضاً إلى درجة ما من أذية الكبد والكليتين. وقد يحدث الموت في التعرض الشديد.

C. المواد الكحولية

1. **الميثانول (كحول الخشب) وإيثيلين غليكول:** إن هذه المواد الكحولية الأولية هي سُميا بحد ذاتها غير سمية، وتسبب بشكل رئيسي تراكباً في الجلمة العصبية المركزية. إلا أن الميثانول والإيثيلين غليكول يتعرضان للاكسدة إلى نواتج سامة—حمض الفورميك في حالة الميثانول، وحموض الغليكوليك والغليكوسيليك والأوكزاليك في حالة الإيثيلين غليكول. Fomepizole يثبط هذا السبيل التأكسدي ويمنع تشكل المستقلبات السمية ويسمح للمركب الكحولي الأصلي بأن يطرح عبر الكلية (الشكل 3-43). إن حدوث السبات والاختلاجات وحرقم التنهوية وحبوط الضغط، كل ذلك يقترح أن جزءاً كبيراً من الكحول الأصلي قد تم استقلابه إلى حموض سامة.

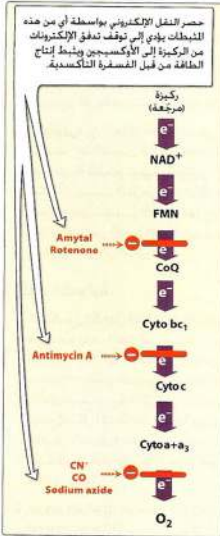
2. **أيزوبروبانول:** هو كحول ثانوي يستقلب إلى أسيتون بواسطة إنزيم alcohol dehydrogenase. الأسيتون لا يمكن أن يستقلب إلى حموض كربوكسيلية وبالتالي يسبب درجة محدودة من حموضاض الدم والسمية.

D. المبيدات الحشرية

المبيدات الحشرية هي مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية المعدة لقتل العضويات التي يعتبرها المجتمع غير صحية، أو مزعجة، أو مخرجة، وبالرغم من أن استعمالها مثير للجدل غالباً، فإن لها تأثير على الصحة العامة من خلال إنقاص الأمراض التي تسببها الحشرات المنزلية، كالحمى الصفراء والمالاريا، ولها فائدة في زيادة الإنتاج الزراعي. تستعمل المبيدات الحشرية بأنواعها الكثيرة في أنحاء العالم، وفيها يلي بعض المركبات الأكثر استعمالاً.

1. **الفوسفات العضوية والمبيدات الحشرية الكارباماتية:** تشكل هذه المواد مجموعتين كبيرتين من المبيدات الحشرية المستعملة في الولايات المتحدة وفي أنحاء العالم، وتعارض تأثيرات سميتها عند الثدييات من خلال تثبيط أسيتيل كولين إستيراز الذي يؤدي إلى تراكم الأسيتيل كولين.

2. **البايروثرويدات:** تمارس هذه المجموعة تأثيرها السام على الثدييات والحشرات من خلال إطالة زمن فتح قنوات الصوديوم في الجلمتين العصبيتين المركزية والمحيطية. وتتضمن أعراض السمية فقدان التناسق الحركي والرجفة والتخليط واحساس بالحرق والحكة. كما يمكن لهذه المركبات أن تعمل كمؤرجات جلدية وتفسسية، ويمكن أن يؤدي التعرض إلى حدوث التهاب جلد بالتماس أو أعراض شبيهة بالربو. يحدث الموت عند الإنسان بسبب القصور التنفسي عادة، ولحسن



الشكل 4.43

منظمات النقل الإلكتروني النوعية للمواقع.

الحظ فإن الباييرثرويدات هي أكثر سمية للحشرات بسبب قدرة الأخيرة المحدودة على التخلص من هذه المركبات.

3. روتينيون؛ تستخدم هذه المادة بشكل رئيسي كمبيد حشري وتطبق في العديد من المحاصيل الزراعية. وتعمل من خلال تثبيط أكسدة الشكل المرجع للنيكوتين أميد ثنائي التيكليوتيد (الشكل 4-43). تتضمن أعراض التسمم الغثيان والإقياء والاختلاجات وتحدث الوفاة في التعرض الشديد.

E. مبيدات القوارض

خلافًا للمبيدات الحشرية، التي تطبق عادة بواسطة الرش، فإن مبيدات القوارض تستعمل عادة على شكل طوم صلبة تتناولها القوارض. تتمثل الأخطار على الصحة العامة في تناول هذه المادة من قبل الإنسان إما بشكل عرضي أو بنية الانتحار. إن مضادات القوارض الأكثر استعمالاً هي مضادات التخثر كالوارفارين.

F. المعادن الثقيلة

المعادن الثقيلة التي لها أهمية من وجهة نظر الصحة العامة هي الرصاص والزرنيق والكاديميوم، وجميعها تمارس تأثيراتها السمية من خلال ارتباطها بمجموعات وظيفية محددة في جزيئات كبيرة مهمة في الجسم، فتعطل وظيفتها. تتضمن هذه المجموعات الوظيفية مجموعات الهيدروكسيل ومجموعات حمض الكاربوكسيل ومجموعات السلفهيدريل ومجموعات الأمين. يمكن أن يعالج الاتسمام بالمعادن الثقيلة بواسطة أدوية تسمى الخالبات chelators (ص 536) التي تشكل معقدات مع المعادن وتمنع أو تعكس ارتباطها بالجزيئات الكبيرة في الجسم. التعرض الحاد لمستويات عالية من المعادن الثقيلة نادر في الولايات المتحدة وهو عادة محصور في التعرض المهني، ويؤدي التعرض الحاد عادة إلى تأثيرات آكالة لانتقائية. أما التعرض المزمن لمستويات قليلة من هذه العناصر السامة فهو الأكثر انتشاراً والأكثر أهمية من وجهة نظر الصحة العامة.

1. الرصاص؛ الرصاص متوفر في كل مكان الطبيعية، أما مصادر التعرض فهي الطلاءات القديمة وماء الشرب والتلوث الصناعي والغذاء والغبار الملوث. إلا أنه مع التخلص من رصاص إيثيل الرصاص في الغازولين خلال منتصف الثمانينات من القرن الماضي في الولايات المتحدة فقد تم إنقاص التعرض البيئي للرصاص العضوي، ويحدث معظم التعرض المزمن للرصاص بأملاح الرصاص اللاعضوية كتلك الموجودة في الطلاء المستعمل في المنازل المشيدة قبل 1978. من المعروف وجود اختلاشات في درة امتصاص الرصاص، حيث يمتص البالغون حوالي 40 بالمئة، وتوزع الأشكال اللاعضوية من الرصاص في البداية في الأنسجة الرخوة ويعد توزيعها ببطء أكثر إلى العظم والأسنان والشعر. إن معظم الرصاص سينتقل في النهاية إلى العظم حيث يمكن كشفه هناك بأشعة إكس. يبلغ العمر النصف للبرصاص في الدم حوالي شهراً إلى شهرين، بينما يبلغ عمره النصف في العظم 20-30 عاماً. التعرض المزمن للرصاص يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات خطيرة على نسج متعددة.

a. الجملة العصبية المركزية؛ يطلق على تأثيرات الرصاص على الجملة العصبية المركزية اعتلال الدماغ بالرصاص، تتضمن الأعراض الصداع والتخبط واضطراب التناسق الحركي والأرق والتعب وضعف التركيز. ومع تطور المرض، يمكن أن تحدث اختلاجات وسبات. الوفاة نادرة الحدوث نظراً لإمكانية



الشكل 5.43

التأثيرات الضائرة للتسمم بالرصاص

معالجة الانسجام بالرصاص بالمعالجة الخالبة. الأطفال هم أكثر استعداداً من البالغين للإصابة بالتأثيرات العصبية المركزية للرصاص. كما تبين أن مستويات الرصاص في الدم البالغة 5-20 مكغ/دل عند الأطفال تنقص مستوى الذكاء مع غياب الأعضاء الأخرى. ويقدر بأن تسعة بالمئة من الأطفال في الولايات المتحدة قد يكون لديهم مستويات من الرصاص في الدم تتجاوز 10 مكغ/دل.

b. الجهاز الهضمي: إن تأثيرات الرصاص على السبيل الهضمي لها مظاهر متنوعة وغالباً ما تدفع بالشخص إلى طلب المساعدة الطبية. تتضمن الأعراض الباردة حص الانزعاج والإمساك (وأحياناً الإسهال). أما التعرض الشديد فقد يسبب تشنجات معوية مؤلمة (الشكل 5-49)، ويمكن تخفيف الألم بشكل فعال بتسريب غلوكوكورت الكالسيوم.

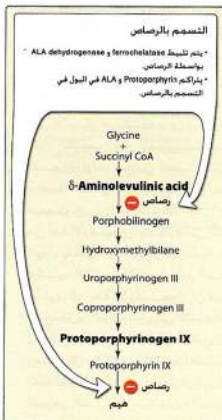
c. الدم: يمتلك الرصاص تأثيرات معقدة على مكونات الدم، حيث يؤدي إلى فقر دم ناقص الصباغ صغير الكريات كنتيجة لقصر حياة الكرية الحمراء وتعطيل اصطناع الهيم. يثبط الرصاص العديد من الإنزيمات المشاركة في تركيب الهيم فيزيد المستويات الدموية لـ protoporphyrin IX و aminolevulinic acid و مولد الكوبروبروفيرين (الشكل 5-49). وإن ارتفاع المستويات الدموية والبولية لهذه المركبات الوسيطة يمكن أن يساعد في تشخيص الانسجام بالرصاص، يفرض أن مستويات الرصاص في الدم أكبر من 25 مكغ/دل. ودون هذا المستوى لا يمكن ملاحظة ارتفاع مستويات مركبات الهيم الوسيطة، إلا أن مستوى الذكاء يتأثر عن الأطفال.

2. الزئبق: التعرض لمركبات الزئبق يسبب مخاوف صحية حيث أن أشكاله المختلفة تنتشر في البيئة التي يعيش فيها الإنسان نتيجة الصناعات والتحرر الطبيعي من المحيطات والقشرة الأرضية ومن خلال حرق الوقود الأحفوري. يمكن أن يتعرض الإنسان إلى ثلاثة أشكال من الزئبق.

a. الزئبق العنصري: إن التعرض الانسمامي للزئبق العنصري يحدث عادة في البيئة المهنية التي يتم فيها استنشاق الأبخرة، تتضمن أعراض الانسجام بالزئبق العضوي: الرجفة، الاكتئاب، فقدان الذاكرة، انخفاض المهارات اللفظية، والتهاب الكليتين. أما المستويات العالية من الزئبق العضوي فهي آكلة وتسبب سمية لانقائية في الجهاز الرئوي.

b. أملاح الزئبق اللاعضوية: التعرض لأملاح الزئبق اللاعضوية، ككلور الزئبق، يؤدي إلى تأثيرات صحية ضائرة، ويحدث عادة في الظروف المهنية. الأملاح اللاعضوية هي آكلة عادة ويمكن أن تخرب مخاطية الفم إذا تم تناولها. كما قد تحدث الأذية الكلوية أيضاً خلال عدة ساعات بعد التعرض. ومن غير الشائع أن يحدث التعرض الخطير للأشكال اللاعضوية من الزئبق في البيئة العامة.

c. الزئبق العضوي: هو كل شكل من أشكال الزئبق يحتوي على الأقل على رابطة تكافؤية واحدة مع ذرة كربون. الأشكال العضوية للزئبق تميل لأن تكون أكثر ذوباناً في الشحوم، وأقل إيداء، من الأملاح اللاعضوية، ولذلك فإنها تخضع لامتصاص أكبر بعد تناولها (بشكل رئيسي مع الطعام الملوث بعينيل الزئبق، وخاصة السمك). تسبب المستويات العالية من الزئبق العضوي أعراضاً قد تظهر بعد تناولها بعدة أيام إلى عدة أسابيع، وهي ذات طبيعة عصبية بشكل رئيسي، كالاضطرابات بصرية والتمثيل والهزج ونقص الحس والتدهور العقلي



الشكل 6.43

التأثيرات الضائرة للتسمم بالرصاص على الاصطناع الحجوي للهيم.

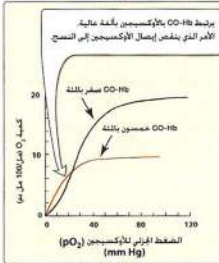
والرجفة العضلية واضطرابات الحركة، وقد يحدث الشلل والموت في التعرض الشديد، يمكن أن يشخص التسمم بالزئبق العضوي عند كبار السن خطأ على أنه داء باركنسون أو داء أنزهايمر. وبالرغم من أن كل أشكال الزئبق سمية للجنين فإن الزئبق العضوي هو الأكثر خطورة عليه لأنه ذائب في الشحوم ويمكنه عبور المشيمة.

3. الكادميوم: إن التعرض للكادميوم عند الإنسان يحدث من خلال تناوله عبر الفم أو استنشاقه. ويتعرض الناس على نطاق واسع للكادميوم عبر تناول طعام ملوث به، حيث تأخذ النباتات من الأسمدة، وعبر الترسيب الجوي. يحدث التعرض الاستنشاقية عادة في الظروف المهنية، إلا أن التعرض للمستويات الضئيلة يحدث بسبب حرق الوقود الأحفوري الذي يطلق الكادميوم إلى البيئة. تدخين السجائر هو مصدر للكادميوم أيضاً. ويستعمل الكادميوم بشكل كبير في العديد من الصناعات، ويعتبر التلوث البيئي من هذه المصادر مصدر قلق رئيسي. إن امتصاص الكادميوم بعد تناوله ضئيل، وتوافره الحيوي يقارب الخمسة بالمئة. أما عند استنشاقه فيمتص 10-40 بالمئة من الجرعة. معظم الكادميوم في الجسم سنثوز في آخر المطاف في الكبد والكلى، كنتيجة لارتباطه بـ metallothionein. العمر النصفى للكادميوم هي حوالي 10-30 سنة. يمكن للكادميوم أن يؤثر على كثير من النسيج، ولكن سميته الرئيسية تظهر في الكلى والبنكرياس.

G. الغازات والجزئيات القابلة للاستنشاق

من المواد الكيميائية التي يمكن استنشاقها: الغازات والمواد الصلبة والضبويبات aerosols. وإن بعض المواد الكيميائية التي تستطيع الوصول إلى الأنسناخ يمكن أن تمتص بسرعة وتوزع في أنسجة أخرى. بعض الجزئيات الأخرى يمكن أن تعلق في الأنسناخ وتسبب تأثيرات سمية موضعية خطيرة بدون أن تمتص إلى مجرى الدم.

1. أحادي أكسيد الكربون: هو غاز عديم اللون والرائحة والطعم. ولذلك فيتعذر على الإنسان أن يكتشفه بدون وجود كاشف خاص له. وهو ناتج طبيعي لاحتراق المواد الكربونية. ومن المصادر الطبيعية لهذا الغاز المركبات والأفران ذات انتهوية السميّة والمواد ومدافن الحطب والكبروسين ومشواة الفحم. بعد الاستنشاق، يرتبط أحادي أكسيد الكربون بسرعة مع الهيموغلوبين فينتج كاربوكسي هيموغلوبين. إن ألفة الارتباط أحادي أكسيد الكربون بالهيم أقوى بـ 230-270 مرة من ألفة الأوكسيجين. ولذلك فحتى التراكيز القليلة من أحادي أكسيد الكربون في الهواء يمكنها أن تسبب تراكيز مهمة من الكاربوكسي هيموغلوبين. كما أن أحادي أكسيد الكربون المرتبط يزيد ألفة الهيموغلوبين إلى الأوكسيجين في المواقع الأخرى الرابطة للأوكسيجين. إن هذا الارتباط ذي الألفة العالية للأوكسيجين يمنع تحرير الأوكسيجين إلى الأنسجة، فينقص إصصال الأوكسيجين إليها (الشكل 7.43). إن أعراض الانسناخ بأحادي أكسيد الكربون تتماشى مع نقص الأوكسيجين ويبيد كل من الدماغ والقلب الحسامية الكبرى نحو ذلك، وتتضمن الأعراض الصداع والزلزلة التنفسية والميل إلى النوم والنعاس والتخليط، ويمكن أن يسبب التعرض الشديد الاختلاجات والسبات والموت. يتضمن تدبير الشخص التسمم بأحادي أكسيد الكربون إزالة مصدر الغاز بسرعة وتطبيق الأوكسيجين بنسبة 100% بواسطة قناع وجه (من النوع الذي لا يسمح بإعادة استنشاق هواء الزفير) أو بواسطة أنبوب داخل الرغامى. وقد تستطع المعالجة بالأوكسيجين ذي الضغط العالي عند مرضى الانسناخ الشديد.



الشكل 7.43

تأثير أحادي أكسيد الكربون على ألفة الحنطاب نحو الأوكسيجين.

CO-Hb = carbon monoxyhemoglobin

الترياق	السم أو المخالفة
<i>N-Acetylcysteine</i>	Acetaminophen
<i>Physostigmine</i>	مخادرات الكربون
<i>Flumazenil</i>	Benzodiazepine
أوكسيجين أدوية حموضة عالية الضغط	أحادي أوكسيد الكربون
1) <i>Amyl nitrite pearls</i> 2) <i>Sodium nitrite</i> 3) <i>Sodium thiosulfate</i>	Cyanide
<i>Digoxin immune Fab</i>	Digitals
<i>Fomepizole</i>	Methanol Ethylene glycol
<i>Protamine sulfate</i>	Heparin
<i>Dimercapto-succinic acid</i>	Lead الرصاص
<i>Dimercaprol</i>	Mercury الزئبق Arsenic الزرنيخ Gold الذهب
<i>Methylene blue</i> أزرق الميثانين	Methemoglobinemia
<i>Naloxone, nalmeferene, or naltrexone</i>	Opiates أفيونات
1) <i>Atropine</i> 2) <i>Pralidoxime</i>	الموسفات العضوية الكاربامات غاز الأعصاب

الشكل 8.43
ترياقات شائعة

2. **السيانيد:** حاملاً يمتص هذا الغاز إلى داخل الجسم فإنه يسارع بالارتباط مع الكثير من الإنزيمات المعدنية فمعملها. تحدث السمية الرئيسية كنتيجة لتعطيل إنزيم ساينوكروم أوكسيداز (ساينوكروم P_450) مما يؤدي إلى تثبيط التنفس الخلوي. ولذلك، فحتى بوجود الأوكسيجين فإن النسيج الذي تستهلك الأوكسيجين بشكل كبير، كالدماع والقلب، ستتضرر. وقد يحدث الموت بسرعة نتيجة توقف التنفس مركزياً. يمكن معالجة التسمم بالسيانيد بترياقات خاصة (ص 277).

3. **السيليكوز:** السيليكوز هو ربما أقدم داء مهني معروف، ويتعرض لخطر الإصابة به بشكل خاص العمال في المناجم وورشات سبك المعادن ومواقع تشييد الأبنية وقطاعات الأحجار. السيليكوز هو داء رئوي مترقي ينجم عن التليف ثم غالباً انتفاخ الرئة، وهو حالياً غير قابل للشفاء والإنذار غالباً سيئ، ولكن الداء الناجم عن التعرض الخفيف لا ينتهي دائماً بالموت أو الإضعاف.

4. **الأسبستوس:** إن الخطر الأكبر الذي يشكله الأسبستوس على الصحة العامة ذو هو الأذية الرئوية الناجمة عن استنشاق الأنهاف، حيث يبقى بعضها في الأستناخ الرئوية بشكل دائم، هناك ثلاثة أمراض هي الأكثر ارتباطاً بالتعرض للأسبستوس: الأسبستوز والميزوثيليوما وسرطان الرئة. إن أعراض هذه الأمراض قد لا تظهر قبل 15-30 سنة من التعرض للأسبستوس. الأسبستوز داء رئوي مزمن يتميز بتليف في الرئة وتليف أو تكلس في الجنب. تتضمن الأعراض الأولية زلة تنفسية قد تتطور نحو سعال شديد وألم صدري. الأسبستوز هو داء مترقي وليس له شفاء، وقد يكون مميتاً. الميزوثيليوما هي سرطان نادر يحدث عادة في جدار الصدر (بالرغم من أنه قد يظهر في جوف البطن) والتي يبدو أنها تنجم عن الأسبستوس فقط. المرض الأول عادة هو الألم، وتحدث الزلة التنفسية والسعال عادة في الميزوثيليوما الجنبية. عادة لا يعيش المرضى أكثر من سنتين بعد التشخيص. وفي جميع الأفات الناجمة عن الأسبستوس تكون المعالجة عرضية وداعمة بشكل كبير.

IV. الترياقات

هناك ترياقات كيميائية محددة مضادة للتسمم بعدد قليل فقط من المواد الكيميائية (الشكل 8-43). وفيما يلي أمثلة عن إستراتيجيات استعمال ترياقات كيميائية محددة، مع مثال عن كيفية إعطائها.

A. المعاكسة الدوائية للفعل السام

الأتروبين هو معاكس مستقبل موسكاريني يستعمل كترياق للانسمام بمضادات الكولين إستراز (ص 65). ويعمل من خلال حصر وصول الأسيتيل الفائق إلى المستقبلات الموسكارينية.

B. تسريع نزع سمية المادة السامة

تسبب الجرعات العالية جداً من الأسيتامينوفين تضرراً كبدياً كنتيجة لتعويله الاستقلابي بواسطة الساييتوكروم P450. فإذا أعطى *N-acetylcysteine* فإنه سيحل محل الغلوتاثيون بالارتباط بالمستقبلات المتفاعلة للدواء وتعطيلها. وحتى يكون *N-acetylcysteine* فعالاً يجب أن يعطى باكراً قدر الإمكان (خلال 8-10 ساعات من تناول الأسيتامينوفين).

C. تأمين وجهة بديلة

تتم معالجة التسمم بالسايانيد على خطوتين. تعطى نترات الصوديوم لتحريض أكسدة الهيموغلوبين إلى ميتهموغلوبين الذي يمتلك ألفة ارتباط أكبر نحو السيانيد فينتج سيان ميتهموغلوبين. كما يمكن استعمال أميل نترات لهذه الغاية أيضاً. الخطوة الثانية هي تسريع نزح السمعة من السيانيد، حيث تعطى ثيوسلفات الصوديوم لتسريع إنتاج الثيوسيانات التي هي أقل سمية من السيانيد وتطرح بشكل أسرع عبر البول. أما عند المرضى الذين تعرضوا لاستنشاق دخان مع تسمم بالسايانيد فينبغي عدم تحريض تشكيل ميتهموغلوبين إلا إذا كان تركيز كاربوكسي هيموغلوبين أقل من 10 بالمئة، والا فستصبح سعة الدم الحاملة للأوكسيجين منخفضة جداً.

D. إنقاص التفعيل الاستقلابي

يعتقد أن سمية الميتانول ناجمة عن حمض الفورميك الذي يتم إنتاجه باستقلاب الميتانول بواسطة إنزيم ديهيدروجيناز الكحول، ويعتبر Fomepizole ترياقاً للميتانول لأنه يثبط هذا الإنزيم (الشكل xx.49). إن إنقاص سرعة استقلاب الميتانول يؤدي إلى نقص معدل إنتاج حمض الفورميك، مما يحمي المريض من التأثيرات السمية لحمض الفورميك.

E. استعادة الوجهة المتبدلة

إن إنزيم أسيتيل كولين إستراز الذي يتم تثبيطه بالفسفرة بواسطة مركبات الفوسفور العضوي يمكن غالباً تفعيله بواسطة الترياق Pralidoxime (ص 62).

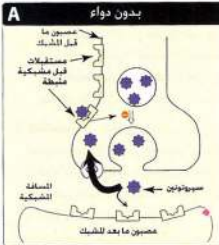
F. الخالبات

الخالبات chelators هي أدوية تشكل روابط تشاركية مع المعادن موجبة الشحنة. فيطرح بعدئذ المقد خالب-معدن في البول وهذا يسهل بشكل كبير إخراج المعادن الثقيلة. وللأسف فإن الخالبات ليست نوعية للمعادن الثقيلة، إذ غالباً ما يتم أيضاً خلب المعادن الأساسية كالزنك. كما أن لبعض الخالبات بحد ذاتها تأثيرات ضائرة خطيرة ولهذا فهي تستعمل في علاج الانسمام بالمعادن الثقيلة فقط عندما تكون فوائد المعالجة الخالبة تفوق الأخطار المرافقة لها.

1. Dimercaprol؛ يعرف أيضاً بـ British Anti-Lewisite، وهو أول خالب تم استعماله وذلك في الحرب العالمية الثانية كخالب لغاز الحرب الزرنيخي Lewisite. ويستعمل بحد ذاته لخلب الزئبق والزرنيخ، وبالمشاركة مع edetate calcium disodium لعلاج الانسمام بالرصاص. إنه غير فعال عبر الفم وإنما يعطى عادة داخل العضل. إن استعماله محدود بسبب قدرته على زيادة ضغط الدم وسرعة القلب.

2. Succimer؛ هو dimercaptosuccinic acid، وهو مشتق من Dimercaprol، ويتميز عنه بأنه فعال عن طريق الفم وأنه لا يرفع الضغط ولا يزيد سرعة القلب. قد يحدث ارتفاع في المستويات المصلية للإنزيمات الكبد خلال المعالجة. تمت الموافقة على استعمال الدواء لمعالجة الانسمام بالرصاص، وقد يكون فعالاً في خلب معادن أخرى أيضاً.

3. Edetate calcium disodium؛ يستعمل بشكل رئيسي لمعالجة الانسمام بالرصاص، وقد يستعمل في الانسمام بمعادن أخرى. إنه غير فعال عبر الفم ويعطى عادة بالطريق الوريدي أو العضلي. يجب استعمال ملح الكالسيوم لتثبي



الشكل 943

الآلية المخترضة لتأثير MDMA.

الصوديوم لـ EDTA وذلك لمنع خلب الكالسيوم ونصوبه من الجسم. يمكن أن يسبب هذا الدواء أذية كلوية وهي عكوسة إذا ما أوقف الدواء.

أدوية المصمم وأدوية الشارع

أدوية المصمم designer drugs هي مشتقات تركيبية لمواد تخضع للرقابة الفيدرالية، يتم صنعها بشكل مخالف للقانون في مخاب سرية بإدخال تغيير ضئيل على البنية الجزيئية لأدوية موجودة وذلك بهدف الاستعمال غير المشروع. ومعظم هذه المواد لها مفعول نفسي وتسبب اضطرابات بصرية، ولكنها ليست مهلسات حقيقية مثل Lysergic acid diethylamide - LSD.

Methylenedioxymethamphetamine .A

معظم أدوية المصممين التي في الشارع اليوم هي من مشابهاة الأمفيتامين. يتم تصنيع methylenedioxymethamphetamine (MDMA) هو من أكثر تلك الأدوية شيوعاً، ويعرف باسم Ecstasy، وهو منبه مركزي وله تأثير المخدرات. استعماله شائع عند الذين يحضرون الحفلات الصاخبة في الليل المتأخر ونوادي الرقص وحفلات الروك.

1. **آلية التأثير:** التأثير الرئيسي لـ MDMA هو على العصبونات التي تتركب وتحرر الناقل العصبي السيريونين. يسبب MDMA تحزر السيريونين إلى المسافة المشبكية ويثبط تركيبه ويحصر استرجاده (الشكل 9-43)، وحصوله ذلك هي زيادة السيريونين في المسافة المشبكية ونصوبه في المخازن داخل الخلية. السيريونين ينظم المزاج والشهية وحرارة الجسم. ولذلك فإن متعاطي MDMA سيعانون من تأثيرات سيريونينية أكثر من الدوبامينية (سمية الأمفيتامينات، ص 121). تبدأ تأثيرات MDMA بالظهور خلال الساعة الأولى بعد تناول جرعة قهوية ويستمر عادة 3-6 ساعات.

2. التظاهرات السريية:

a. **القلبية الرئوية:** تتضمن تسرع القلب والزلة التنفسية وارتفاع الضغط، والتشنج الوعائي وارتفاع الضغط الرئوي والانلنظيمات والداء الصمائي واحتشاء القلب.

b. **العصبية:** توسع الحدقة، رأفة، رعشة الرأس، فرط الحرارة، خلل جنسي، اختلاجات، احتشاء دماغي، نصوب الدوبامين والسيريونين في المشبك مما قد يؤدي إلى تخرب العصبون بشكل غير عكوس، وملازمة السيريونين وخاصة عند المشاركة مع أدوية سيريونينية أخرى.

c. **النفسية:** يصنف معظم معاقري الـ Ecstasy شعوراً من الرفاهية والتفاعل الاجتماعي وشعوراً بالتعاطف والحبور والبهجة والإهلاسات البصرية واللمسية وأحياناً قلق. تؤدي المعاقرة المزمّنة إلى أعراض الذهان (من التأثيرات الدوبامينية) وسلوكاً وسواسياً قهرياً.

d. **العظلية الهيكلية:** تتضمن الأعراض والعلامات الشائعة حركات طعن في الأسنان وإحكام إغلاق الفم وزيادة النشاط العضلي الذي يؤدي إلى التشنج وتحلل العضلات المخططة.

• **تظاهرات أخرى:** التجفاف وفقرط سكر الدم شائعتان وكذلك الحماس الاستلابي مع الاستعمال المزمّن وفقرط الجرعة. إن نقص صوديوم الدم ذو أهمية سريرية لأن كلاً من تمدد الحجم الناتج عن زيادة تناول الماء، وزيادة الإدراج الناجمة عن تثبيط الهرمون المضاد للإدرار، قد يؤهبان لنقص الصوديوم مما يؤهب لحدوث الاختلاجات والوذمة الدماغية.

3. **المعالجة:** إن علاج التناول المعزول لـ MDMA هو علاج داعم. يعالج نقص الصوديوم اللاعراضي المحرض بـ MDMA بتحديد تناول السوائل. يمكن أن يعالج ارتفاع الضغط المعند بنيتروبروسايد أو فينتولامين. يعالج فقرط الحرارة بالتنبرج الخارجي الهجومي بالماء الثلج والرداذ والمراوح. يعالج كل من القلق والهياج والاختلاجات بالديازيبام.

B. γ -Hydroxybutyric acid (GHB)

أصبحت هذه المادة منتشرة بشكل واسع في نوادي الرقص الصاخب كمادة للمعاقرة بسبب قدرتها على إحداث حالة الحبور بسرعة. الانسمام السريع والفعال والتأثير المنسي له قد جعله دواء مرغوباً لدى مجرمي الاعتداء الجنسي. ويؤخذ عادة عبر الفم ويمتص بسرعة وبشكل فعال عبر السبيل الهضمي، ويبدأ تأثيره بسرعة كبيرة، حيث يتم الشعور به في غضون 15 دقيقة ويبلغ الذروة بين 40-120 دقيقة.

1. **آلية التأثير:** إن أفعال GHB الخارجي يتواسطها بشكل رئيسي مستقبل $GABA_B$. الجرعات الضئيلة من الدواء تنبه تركيب الدوبامين ولكنها تثبط إطلاقه مما يؤدي إلى تراكم الدوبامين في النهاية العصبية. وبالجرعات العالية يتم تحريض إطلاق الدوبامين. لهذه المادة تأثيرات أخرى يتواسطها جهاز الأفيون الداخلي مما يفسر الخصائص المولدة للحبور.

2. المظاهر السريرية

a. **القلبية الوعائية:** الاستعمال المزمّن لـ GHB قد يسبب مضاعفات قلبية رئوية كتنقص الأكسجة وبطء القلب وهبوط الضغط وبطء التنفس واللانظميات.

b. **الجملة العصبية المركزية:** تتضمن الحبور في الجرعات المنخفضة والنوم العميق في الجرعات المعتدلة والسبات في الجرعات العالية. التأثيرات المنسية وفقدان التثبيط الجنسي يجعلان هذه المادة شائعة عند مرتكبي الاعتداء الجنسي. من الشائع أيضاً حدوث الإهلاسات والهياج (خاصة عند الاستثارة) والاختلاجات والرمع العضلي وتلعثم الكلام.

c. **النفسية:** معظم المعاقرين يصفون حالة من (الزهرة) والحبور والتفاعل الاجتماعي والتعاطف.

d. **أخرى:** تتضمن التظاهرات الفيزيولوجية الأخرى الإلجاب والإقياء وهبوط الحرارة.

3. **المعالجة:** إن معالجة التناول المعزول لـ GHB هي معالجة دامة. أما عند المرضى الذين لديهم تثبيط، في الجملة العصبية المركزية بسبب فقرط الجرعة فمن الضروري إجراء تثبيط من أجل حماية الطرق الهوائية وذلك نظراً لكثرة حدوث الإقياء. أما ببطء القلب الذي لا يستجيب على التثبيط فيجب أن يعالج بالأتروبين. وأما في معالجة متلازمة السحب الشديدة فقد استعمل Pentobarbital بنجاح.

اختر الجواب الأفضل

1.43. طفل ذكر عمره ثلاث سنوات أحضر إلى قسم الإسعاف، وتقول والدته بأنه يبكي بشكل مستمر ولا يريد أن يلعب أو يأكل في الأيام القليلة الماضية، وأنه حركات أمعائه لم تكن منتظمة، حيث يعاني من إمساك في معظم الوقت وأحياناً يحدث إسهال وكثيراً ما يشتكي من ألم البطن. الطفل الآن ذو وعي مضطرب، ومن الصعب إيقاظه. الطبيب يستبعد وجود خمج وأسباب طبية أخرى. وعند الاستجواب قالت الأم أن منزلها في حي قديم ولم يخضع لتجديد أو إعادة طلاء منذ أربعينيات القرن الماضي وأن الطلاء يتقشر حول النوافذ والأبواب. الطفل يتنفس لوحده ويتبول بشكل طبيعي. أي من السموم التالية تتوقع أن يسبب تلك التأثيرات الشديدة لدى هذا الطفل؟

A الرزنيق.

B الرصاص.

C الكاديوم.

D غير ذلك.

الجواب الصحيح: B. التسمم بالرصاص أمر شائع بين الأطفال في المنازل الفدية التي لم تطلاؤها قبل أن تسم إزالة الرصاص من الطلاءات. يمكن للأطفال في أول مشيهم أن يتلعقوا بسهولة فئات الطلاء الهوي على الرصاص وإن المستويات العالية من الرصاص يمكن أن تحدث العلامات والأمراض التي ذكرت في السؤال إضافة إلى اضطراب الناسق والتخليب والصداع والحمى والإسهال والتشنجات العوية وفقر الدم الموت نادر الحدوث إذا لم تطبق المعالجة الخالصة Succimer هو خالب جيد للرصاص. الرزنيق أمر مستبعد عند هذه الفئة العمرية الرزنيق العنصري غير مؤذي عند بلوغه والأطفال في هذا العمر غير معرضين لاصلاح الرزنيق المهنية (كالمسحوق الرزنيق) ولا للرزنيق العضوي (الموجود في thimerosal). الرزنيق أيضاً علامات وأعراض كاضطرابات الحركة والرجفة. التسمم بالكاديوم يحم عن تناول الطعام اللوث ويسبب أذية كلوية ورتوية. وكلاهما غير موجد عند هذا الطفل.

2.43 صانع ساعات جيب، عمره 41 عاماً أحضر إلى قسم الإسعاف بعد أن وجده مساعده فاقداً للوعي على أرض ورشته. ويقول مساعده أن المريض اشتكى من إحساس بالبرد في الثامنة صباحاً (حيث كانت التدهئة المركزية معطلة. وكانت الحرارة الخارجية 34°F) وأنه منذ الظهيرة كان يشتكي من صداع ونعاس وتخليط، وغثيان. لاحظ الطبيب أن شفاته وأسرة أظافره حمراء كالكرز. أي مما يلي هو السم الأكثر احتمالاً لأن يسبب هذه العلامات والأعراض؟

A أسيتون.

B سيانيد.

C كلوروفورم.

D أحادي أوكسيد الكربون.

الجواب الصحيح: D. بالرغم من أن صناعات الساعات والمهن الأخرى الذين يستخدمون الطلاء الكهربائي معرضون بشكل أكبر للسيانيد بسبب الكثير من جماعات الطلاء التي تستعمل فيها مركبات السيانيد (مثل سيانيد اليوناسيوم) فإن هذا المرض يبدى علامات كلاسيكية للتسمم بأحادي أوكسيد الكربون كالشفثين وأسرة الأظافر الحمراء كالكرز والصداع والتخليط والغثيان والنعاس لم فقدان الوعي. تساعد الفحص المرضية أيضاً على الاعتراف بأن هذا الشخص قد يكون يستعمل موقد Sterno أو مسخن للوجبة ليغطي دافئاً. وهذا يتماشى مع القصة. أما الانتسمام بالأسيتون فإين أول تظاهرة له هي سرطان الرئة أو الليزوليولوما. الجرعات المنخفضة من السيانيد من تلك البيئة المهنية قد تظاهر بفقدان الوعي وصداع وتخليط. ولكن الانتسمام بالسيانيد يتضمن أيضاً الإسهال بالدوار والغثيان في المراحل الأولى وسعونة في التنفس وهدلاً زهري اللون (ليس فقط الشفثان والأظافر) ثم تتطور لاحقاً إلى سبات عميق وموت. الكلوروفورم يمكن أن يسبب الدوخة والتعب وفقدان الوعي ولكنه لا يسبب شفثين وأسرة أظافر حمراء كالكرز.

أسئلة للدراسة (تتمة)

اختر الجواب الأفضل

4.43. عامل مهاجر عمره 50 عاماً، أتى إلى قسم الإسعاف من الحقل الذي يعمل فيه ويشتكى من إسهال ودماع وغثيان وإقياء وتعرق. لاحظ الطبيب أنه يبدو قلقاً بشكل عام وتظهر تحزيمات ناعمة في عضلات أعلى الصدر إضافة إلى حذقات ديويسية. أي ترياق مما يلي يجب أن يتناوله أولاً؟

A. N-Acetylcysteine.

B. نترات الصوديوم.

C. Edetate calcium disodium.

D. أتروبين.

4.44. فتاة عمرها 4 عاماً أحضرت إلى قسم الإسعاف ومعها ملاطمة مكتوبة تقول (كانت تتناول ecstasy في حفل وقتدت الوعي).

المریضة لا تزال فاقدة للوعي، وسرعة القلب لديها 140 نبضة في الثانية والحرارة 103.5°F وضغط الدم 40/85 ملمز وإشباع الأوكسجين 86 بالمئة في هواء الغرفة والحذقتان ديويسيتان مع غياب أصوات الأمعاء وتعرق غزير. أي مما يلي ليس من التظاهرات السريرية لمريض الـ *Seccstasy*؟

A. تسرع القلب.

B. فرط الحرارة.

C. الحذقة الديويسية.

D. التعرق.

5.43. شاب عمره 23 عاماً أحضر إلى قسم الإسعاف فاقداً للوعي مع صديقتة التي أخبرت الطبيب بأنها كانت في نادي للرقص وأن أحداً أعطاها ما يشبه الماء في الزجاجاة. صديقتها شرب ربع الزجاجاة ثم انهار فجأة. حالياً هو ناقص الأكسجة ونظمه القلبي بطيء وضغطه منخفض وتنفسه بطيء ولديه تغيرات تخطيطية. قالت الفتاة بأنها لا يعاقران المخدرات وأنهم ذهبوا فقط من أجل الموسيقى. فحص الأفيون والمارجوانا والميتادون والبنزوديازيبينات والباربيتورات و PCP والأمفيتامينات والكوكاين في البول سلبى. الطبيب يشك في الانسمام بـ GHB. يؤدي تناول GHB إلى أي مما يلي؟

A. تسرع القلب.

B. فرط الحرارة.

C. ارتفاع الضغط.

D. التثبيط التنفسي.

الجواب الصحيح: D. الأتروبين مناسب عند هذا المريض الذي يعاني من أعراض تتماشى مع التسمم بالفوسفات العضوي (صبيد حشري). الانسمام SLUDGE والذي يتألف من العار Salivation ودماع Lacrimation ونبول Urination وتعرق Diaphoresis والإسهال الحركسي الهضمي و Gastrointestinal motility diarrhea والإقياء Emetis يساعد على تذكر الأعراض والعلامات للسمية الكولينرجية. إن إعطاء ترياق مضاد للكولين كالأتروبين سيسيطر على هذه الأعراض الموسكارينية يمكن أن يستعمل الترياق pralidoxime لمعالجة الأعراض النيكوتينية كالتحزيمات (رعاش يصيب العضلات اللاإرادية). N-Acetylcysteine هو ترياق لفرط جرعة الأسيتامينوفين ويعمل كمخدر للسلفهيدريل. نثرات الصوديوم هي واحدة من مجموعة الترياقات المستخدمة ضد السيئات (أميل نثرات نثرات الصوديوم وبوسلفات الصوديوم) Edetate calcium disodium هو دواء خالب للمعادن الثقيلة كالرصاص.

الجواب الصحيح: C. إن تسرع القلب وفرط الحرارة والتعرق وغياب الوعي هي علامات نموذجية لفرط جرعة الـ ecstasy. إن الحذقات الديويسية وغياب أصوات الأمعاء وانخفاض إشباع الأوكسجين (التثبيط تنفسي) وانخفاض الضغط هي مؤشرات لفرط جرعة الأفيونات. المریضة تعاني غالباً من فرط جرعة أدوية متعددة.

الجواب الصحيح: D. التثبيط التنفسي يترافق مع تناول GHB. هذا المريض لديه أعراض تتوافق مع الانسمام بـ GHB. الحبارات A و B و C جميعها يترافق مع فرط جرعة الـ ecstasy.

ملحق

أ. المواد الخاضعة للرقابة

المواد الخاضعة للرقابة هي صنف خاص من الأدوية الموصوفة. وعلى سبيل التنظيم فقد صنفت المواد الخاضعة للرقابة إلى خمس مجموعات أو جداول بناء على 1) ما إذا كانت مقبولة في الاستعمال الطبي؛ 2) الاحتمال النسبي لحدوث المعاورة (الإدمان)؛ 3) درجة الاعتماد التي قد تكون ناجمة عن معاورة الدواء. في الأصل، كان يقصد بالمواد الخاضعة للرقابة الأدوية المخدرة حصرياً، ومن هنا فإن مصطلح المخدرات narcotics مصطلح شائع. وعلى مدى السنوات توسع تصنيف هذه المواد ليشمل أدوية خطيرة أخرى كما هو معرف من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. لمزيد من المعلومات انظر:

<http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/schedules.htm>

A. تعريف جداول المواد الخاضعة للرقابة

1. الجدول I (CI): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال عالٍ للمعاورة، أو
 - ليس له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، أو
 - ليس له استعمال آمن مقبول تحت إشراف طبي.
- أمثلة: هيروين، ماريجوانا، و host of designer-drug

2. الجدول II (CII): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال عالٍ للمعاورة،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، أو
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول ولكن مع قيود شديدة، و
 - معاورته قد تؤدي إلى اعتماد نفسي أو فيزيائي شديد
- أمثلة: مورفين، أوكسيكودون، هيدرومورفون، ميبيردين، كوديين، ستيريوئيدات ابتنائية

3. الجدول III (CIII): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاورة أقل من الجدولين I و II،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
 - معاورته قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي معتدل أو ضئيل أو اعتماد نفسي عالٍ
- أمثلة: هيدروكودون، كوديين وغيره بالمشاركة مع أدوية أخرى

4. الجدول IV (CIV): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاقة أقل من الجدول III.
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
 - معاقته قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي محدود أو اعتماد نفسي أقل من الجدول III
- أمثلة: بنزوديازيبينات (Ativan, Valium, إلخ)، مركبات البروبوكسيدين

5. الجدول V (CV): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاقة أقل من الجدول IV،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
 - معاقته قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي محدود أو اعتماد نفسي أقل من الجدول IV
- أمثلة: مركبات الـ diphenoxylate، الشراب المضاد للسعال

II. التصنيف الحملي

التصنيف الحملي لدواء ما هو تقييم خطر إصابة الجنين به إذا استعمل حسب التعليمات من قبل الأم خلال الحمل، ولا يتضمن الأخطار التي تسببها الأدوية أو مستقلباتها عند وجودها في حليب الإرضاع.

A التصنيف الحملي

أجري قدر كاف من الدراسات ذات الشاهد ولم تثبت وجود اختطار على الجنين في الثلث الأول من الحمل (وليس هناك دليل على الاختطار في الثلث الأخير).

B التصنيف الحملي

الدراسات التكاثرية عند الحيوانات فشلت في إثبات وجود خطر على الجنين، ولم تُظهر دراسات كافية ذات شاهد عند النساء الحوامل أو دراسات على الحيوانات أي تأثير ضائر، ولكن الدراسات الكافية ذات الشاهد عن النساء الحوامل قد فشلت في إثبات الاختطار عند الجنين في أي من مراحل الحمل.

C التصنيف الحملي

الدراسات التكاثرية عند الحيوانات قد أظهرت تأثيراً ضائراً على الجنين، ولم تجر دراسات كافية ذات شاهد عند الإنسان، ولكن الفوائد المحتملة قد تبرر استعمال الدواء عند النساء الحوامل بالرغم من الأخطار المحتملة.

D التصنيف الحملي

هناك دليل إيجابي على الخطورة عند الجنين البشري وذلك اعتماداً على معطيات الارتكاسات الضائرة من الاستقصاءات أو الخبرة التوسيقية أو الدراسات عند البشر، ولكن الفوائد المحتملة قد تبرر استعمال الدواء عند النساء الحوامل بالرغم من الأخطار المحتملة.

X التصنيف الحملي

الدراسات عند الحيوانات أو البشر أثبتت حدوث شذوذات جنينية و/أو أن هناك دليلاً إيجابياً للخطورة على الجنين البشري وذلك اعتماداً على معطيات الارتكاسات الضائرة من الاستقصاءات أو الخبرة التوسيقية، كما أن الأخطار المرافقة لاستعمال الدواء عند النساء الحوامل تفوق الفوائد المحتملة بشكل واضح.

Information contained in this

Index

Note: Page numbers followed by the letter "f" indicate figures. Trade names of drugs are shown in CAPITAL LETTERS and generic names of drugs are set in *italics*. Page numbers in **bold** indicate the location of main discussion of drugs.

A

Abacavir (ABC), **449**
Abatacept, **514**
Abciximab, **234**, **234f**
ABILIFY. See *Aripiprazole*
Abortifacients, 304, 519, 520f
Absence seizure, 173
Absorption of drugs, 4–7
 effect of pH, 5–6, 5f, 6f
 gastrointestinal, 4–5, 4f
 physical factors influencing, 6–7
Acamprosate, **114**
Acarbose, **295**
ACCOLATE. See *Zafirlukast*
ACCUPRIL. See *Quinapril*
Acebutolol, **89**, **89–90**
Acetaminophen, **509–510**, 510f, 535
Acetazolamide, **50**, **271–272**, 271f
Acetic acid derivatives, 507
Acetylation, *isoniazid* and, 401, 401f
Acetylcholine, **27**, **47–48**
 in autonomic nervous system, 40–41
 binding to receptor, 45
 degradation, 45–46
 release, 44–45, 45f
 signal transduction mechanisms, 46
 storage in vesicles, 44
 synthesis, 43, 45f
Acetylcholinesterase, reactivation, 52, 52f

Acetylcholinesterase inhibitors, 102–103, 103f
N-Acetylcysteine, 535
Acid secretory system, 262–263, 263f
ACIPHEX. See *Rabeprazole*
ACTH. See *Corticotropin*
Actinomycin D, **469–470**, 470f
Action potential, cardiac, 184, 185f
ACTIQ. See *Fentanyl*
Active transport, 4f, 5
ACTONEL. See *Risedronate*
ACTOS. See *Pioglitazone*
Acyclovir, **442–443**, 442f, 443f
ADALAT. See *Nifedipine*
Adalimumab, **513–514**
ADDERALL XR. See *Amphetamine*
Adefovir, **441**
ADENOCARD. See *Adenosine*
ADENOSCAN. See *Adenosine*
Adenosine, 207
Adenosine monophosphate, cyclic, 27
Adenosine triphosphate, as co-transmitter, 44
Adenylyl cyclase system, 41f, 42
ADIPEX-P. See *Phentermine*
Adrenal hormones
 corticosteroids, 311–316. See also Corticosteroids
 inhibitors of adrenocorticoid biosynthesis, 316–317
 overview, 311, 311f
Adrenal hyperplasia, congenital, 314
ADRENALIN. See *Epinephrine*
Adrenergic agonists, 65–82
 α -, 326–327
 adverse effects, 79f
 β_2 -, 320–321, 321f, 322, 325
 β -, 193, 194f
 bronchodilation effects, 77f
 characteristics, 70–71, 70f, 71f

 direct-acting, 71–78
 indirect-acting, 71, 78–79
 mechanisms of action, 71, 71f
 overview, 65, 65f
 sites of actions, 66f
 substitutions on amine nitrogen, 71
 summary, 80f–81f
Adrenergic antagonists, 83–92
 affecting neurotransmitter release or uptake, 90–91
 α -, 83–85, 84f–85f
 α - and β -, 90
 β -. See β -Blockers
 overview, 83, 83f
Adrenergic drugs, centrally acting, for hypertension, 225–226
Adrenergic fibers, 41
Adrenergic neurons, 65–66, 67f
Adrenergic receptors
 (adrenoreceptors), 67–70, 68f–69f
 α_1 and α_2 , 68
 β , 69, 74
 desensitization, 70
 distribution, 69
 effects mediated by, 69, 69f
Adrenocorticoid biosynthesis inhibitors, 316–317
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), 276–277, 277f
Adrenoreceptor-blocking agents
 α -, for hypertension, 225
 α - and β -, 225
ADRIAMYCIN. See *Doxorubicin*
Adsorbents, 338
ADVAIR. See *Fluticasone/salmeterol*
ADVIL. See *Ibuprofen*
Afferent neurons, 36
Affinity, 31
AFRIN. See *Oxymetazoline*
AGENERASE. See *Amprenavir*

- AGGRASTAT. *See* Tirofiban
- AGGRENOX. *See* Dipyridamole/aspirin
- Agonists, 31–32
partial, 32–33, 32f
- Albendazole, 432f, **435–436**
- ALBENZA. *See* Albendazole
- Albumin, binding capacity, 9, 12–13, 12f
- Albuterol, 2, 29, 72, **77–78**, 321, 325
- Alcohols, toxic, 531, 531f
- ALDACTONE. *See* Spironolactone
- ALDOMET. *See* Methyldopa
- Aldosterone, 313
- Aldosterone antagonists, 270–271, 270f
- Alemtuzumab, 481, **496**
- Alendronate, **343–344**, 344f
- ALEVE. *See* Naproxen sodium
- Alfentanil, **166**
- Alfuzosin, **84–85**
- ALINIA. *See* Nitazoxanide
- Aliskiren, 223
- Alkylating agents, 472–475
- ALLEGRA. *See* Fexofenadine
- Allergic rhinitis, 319, 326–327, 327f
- Allergy
chemotherapy, 315, 522
histamine in, 521
- ALLI. *See* Orlistat
- Allopurinol, 465, 465f, 516, **517**
- Allosteric antagonists, 32, 32f
- Almotriptan, **526**
- Alprazolam, **107**, 110f, 337
- ALTACE. *See* Ramipril
- Alteplase, 242, **243–244**, 243f–244f
- Aluminum hydroxide, 334, 338
- ALUPENT. *See* Metaproterenol
- Alveolar wash-in, 131
- Alzheimer's disease, 102–103
- Amantadine, **101–102**, **438–439**, 438f, 439f
- AMARYL. *See* Glimepiride
- Ambenonium, **51**
- AMBIEN. *See* Zolpidem
- AMEBIASIS, 417–420, 418f
- Amebicidal drugs, 418–420, 420f
classification, 418, 418f
luminal, 419–420
mixed, 418–419, 419f
systemic, 420
- AMERGE. *See* Naratriptan
- AMICAR. *See* Aminocaproic acid
- AMIDATE. *See* Etomidate
- AMIKACIN, **377**, 377f, **378**
- Amiloride, 220, **271**
- Amine theory, 141
- γ -Aminobutyric acid (GABA), 105–106, 107f
- γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor, 27
- Aminocaproic acid, 244, **245**
- Aminoglutethimide, **317**, **479**
- Aminoglycosides, 61
adverse effects, 378–379, 378f
antibacterial spectrum, 377, 377f
mechanism of action, 376f, 377
pharmacokinetics, 378, 378f
resistance, 378
- Amiodarone, **205**
- Amisulpride, 15, **145–147**, 527f
- Amlodipine, 16, 213, 223, 225
- Amobarbital, **111–112**
- Amoxapine, **146–147**
- Amoxicillin, 330, **362**, 363
Amoxicillin/clavulanate, 363, 370f
AMOXIL. *See* Amoxicillin
- Amphetamine, 70, 70f, **78**, **121–123**, 122f, 123f
- Amphotericin B, 4, 352, **407–409**, 411–412
adverse effects, 409, 409f
antifungal spectrum, 408
with flucytosine, 410, 410f
liposomal, 408, 409f
mechanism of action, 408, 408f
pharmacokinetics, 408, 408f, 409f
resistance, 408
- Ampicillin, 353, 354f, 361, **362**, 362f, 364
Ampicillin/clavulanate, 362
Ampicillin/sulbactam, 362, 363
- Amplification of ligand-receptor signal, 29
- Aminone, **194**
- Amyl nitrite, **210–211**, 536
- Amylin analog, synthetic, 290–291
- Amyotrophic lateral sclerosis, 103
- AMYTAL. *See* Amobarbital
- Anabolic steroids, 308
- ANAFRANIL. *See* Clomipramine
- Anakina, 512, **514**
- Analgesics
NSAIDs, 502
opioids. *See* Opioid analgesics
- Anaphylaxis, histamine in, 521
- ANAPROX. *See* Naproxen sodium
- Anastrozole, **479–480**
- ANCEF. *See* Cefazolin
- Androgenic steroids, 308
- Androgens, 307–309, 307f–309f
- Androstenedione, 307
- Anemia, 245–247, 246f
- Anesthesia, 127–140
adjuncts, 128, 128f
advantages and disadvantages, 138f
induction, 129
inhaled agents, 130–135, 130f–133, 136f
intravenous agents, 135, 137–139, 137f
local, 139, 139f
maintenance, 129
overview, 127, 127f
patient selection factors, 127–128
recovery, 129
stages, 129–130, 130f
surgical, 130
- Angina pectoris
drug therapy, 209–214. *See also* Antianginal drugs
overview, 209
types, 209–210, 212f
- Angiotensin-converting enzyme (ACE), 216, 217f
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
for heart failure, 188–189, 188f, 189f
for hypertension, 221–222, 222f
- Angiotensin II, 216, 217f
- Angiotensin-receptor blockers, 189, 222
- Anidulafungin, **414**
- Anistreplase, **244**
- Anorexiant, 345
- ANSAID. *See* Flurbiprofen
- Antacids, 25, 334–335
- Antagonism, functional (physiologic), 32
- Antagonists, 32, 32f
- Anthelmintic drugs, 431–436
for cestodes, 434–436, 435f
for nematodes, 431–432, 432f
overview, 431, 431f, 432f
for trematodes, 432, 434, 434f
- Anthracyclines, 470–471, 471f
- Anthrax, 389f
- Anti-Alzheimer drugs, 102–103
- Anti-inflammatory drugs, 499–518
acetaminophen, 509–510, 510f
glucocorticoids, 314–315
for gout, 515–517, 515f, 517f
nonsteroidal, 501–509. *See also* Nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs (NSAIDs)
 overview, 499, 499f–500f
 prostaglandins and, 500–501, 500f, 501f
 for rheumatoid arthritis, 510–512, 511f, 512–515, 513f
- Anti-Parkinson drugs, 94f, 96–102
- Antianginal drugs, 209–214
 β -adrenergic antagonists, 211
 calcium channel blockers, 212–213
 with concomitant disease, 213f
 organic nitrates, 210–211, 210f, 211f
- Antiarrhythmics, 197–208
 actions, 200f
 class I, 200–204
 class IA, 201–202, 201f
 class IB, 203, 203f
 class IC, 203–204, 204f
 class II, 204
 class III, 204–206, 205f
 class IV, 206–207, 207f
 effects on automaticity, 199
 effects on impulse conduction, 199
 overview, 197f, 198f, 199–200
 use-dependence, 200–201
- Antibiotics. See Antimicrobial drugs
- Antibodies
 anticancer therapy, 481–483
 conventions for naming, 494, 495f
 immunosuppressive therapy, 494–496
- Anticancer drugs, 457–488
 alkylating agents, 472–475
 antibiotics, 469–472
 antimetabolites, 461–469
 cell-cycle specificity, 458, 459f
 combinations, 459–460
 interferons, 487
 mechanism of action, 457, 458f
 microtubule inhibitors, 476–477
 miscellaneous agents, 483–488
 monoclonal antibodies, 481–483
 multidrug resistance, 460–461, 461f
 overview, 457, 457f
 platinum coordination complexes, 483–484
 resistance, 460
 steroid hormones and antagonists, 477–481, 478f
 toxicity, 461, 461f
 treatment regimens and scheduling, 458–460, 459f
 treatment strategies, 457–458, 459f, 460f
- tumor growth rate and, 458, 460f
 tumors induced by, 461
- Anticholinergic agents. See Cholinergic antagonists
- Anticoagulants, 236–242
 coumarin, 240–242, 240f, 242f
 thrombin inhibitors, 236–240, 236f–239f
- Anticonvulsants. See Antiepileptic drugs
- Antidepressants, 141–150
 anxiolytic properties, 110
 atypical, 145
 mechanism of action, 141, 142f
 monoamine oxidase inhibitors, 147–149, 148f
 onset of action, 143f
 overview, 141, 141f
 receptor specificity, 143f
 selective serotonin reuptake inhibitors, 142–144, 144f
 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, 144–145, 145f
 side effects, 149f
 tricyclic, 50, 145–147, 146f–147f
- Antidiabetic agents. See Hypoglycemic agents
- Antidiarrheals, 338, 339f
- Antidotes, 535–536, 535f
- Antiemetics
 for chemotherapy-induced emesis, 335f–337f, 336–338
 preanesthesia, 128, 128f
- Antiepileptic drugs, 175–180
 adverse effects, 176f
 indications, 174f–175f
 mechanism of action, 173f
 metabolism, 177f
 summary, 171f, 181f
- Antiestrogen agents, 478–479, 478f, 479f
- Antifungal drugs, 407–416
 oral, 407–414
 overview, 407, 407f
 topical, 414–415
- Antihistamines, 521–524
 actions, 522
 adverse effects, 523–524, 523f, 524f
 for allergic rhinitis, 326
 pharmacokinetics, 522–523, 523f
 preanesthesia, 128, 128f
 sedating properties, 114, 523
 therapeutic uses, 522, 522f
- Antihyperlipidemic drugs, 249–260
 actions, 259f
 bile acid-binding resins, 257–258, 258f
 cholesterol absorption inhibitors, 258
 combination therapy, 258–259, 259f
 fibrates, 256–257, 257f
 HMG-CoA reductase inhibitors, 253–255, 254f, 255f
 niacin (*nicotinic acid*), 255–256, 256f
- Antihypertensive drugs, 215–228
 α -adrenoreceptor-blocking agents, 225
 angiotensin-receptor blockers, 222
 β -blockers, 220–221, 220f, 221f
 calcium channel blockers, 223–225, 223f–225f
 centrally acting adrenergic, 225–226
 compliance, 218
 diuretics, 219–220, 219f, 264
 for hypertensive emergency, 226–227, 227f
 renin inhibitors, 223
 treatment strategies, 216–218, 218f
 vasodilators, 226
- Antimalarial agents, 422–425, 422f–425f
- Antimanic drugs, 149
- Antimetabolites, 461–469, 493–494
- Antimicrobial drugs, 347–358
 bacterial identification, 347–348, 348f
 for bacterial infections, 353, 353f
 blood-brain barrier, 349–350, 349f, 350f
 chemotherapeutic spectra, 353–354, 354f
 classification, 357, 357f
 combinations, 354
 complications, 356–357
 cost, 351–352, 352f
 dosing, 352–353
 empiric, 348
 fetal risk, 351, 351f
 patient factors, 350–351, 351f
 for peptic ulcer disease, 329–330, 330f
 prophylactic, 356, 356f
 resistance, 354–356, 355f
 route of administration, 352
 safety of agent, 351

- sites of actions, 357, 357f
susceptibility testing, 348–349, 349f
- Antimotility agents, 338
- Antimuscarinic agents, 55–58, 56f–58f, 102, 334
- Antimycobacterial agents, 399–406
for leprosy, 405, 405f
overview, 399, 399f
for tuberculosis, 399–405
- Antiplatelet drugs, 232–235, 232f–234f
- Antiprogesterin, 304
- Antiprotozoal drugs, 417–430
for amebiasis, 417–420, 420f
for giardiasis, 429, 429f
for leishmaniasis, 428
for malaria, 420–425, 425f
overview, 417, 417f
for toxoplasmosis, 429
for trypanosomiasis, 425–428
- Antipsychotics. *See* Neuroleptics
- Antiretroviral therapy, 446–455
entry inhibitors, 454–455
non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), 449–450, 450f
nucleoside/nucleotide analogues (reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs), 446–449, 447f–449f
overview, 446, 446f
protease inhibitors, 451–454, 451f–453f, 455f
- Antirheumatic agents. *See also* Anti-inflammatory drugs
biologic, 512–515, 513f
disease-modifying, 510–512, 511f
- Antithrombin III, 236
- Antithymocyte globulins, 495
- Antituberculosis therapy, 399–405
drug resistance strategies, 399–400, 400f
first-line, 400–404, 404f
fluoroquinolones, 405
macrolides, 405
second-line, 404–405
- Antitumor antibiotics, 469–472
- ANTIVERT. *See* Meclizine
- Antiviral drugs, 437–456
for hepatic viral infections, 440–442, 440f
for herpesvirus infections, 442–446, 442f–444f
for HIV infection. *See* Antiretroviral therapy
- overview, 437, 437f
for respiratory viral infections, 437–440, 438f–440f
summary, 445f
- Anxiolytic and hypnotic agents, 105–116
- ANZEMET. *See* Dolasetron
- APIDRA. *See* Glulisin Insulin
- Apomorphine, 101
- Apparent volume of distribution, 10–12, 10f, 11f
- Aprepitant, 337
- APRESOLINE. *See* Hydralazine
- Aprotinin, 245
- APSAC. *See* Anistreplase
- Arachidonic acid, 500
- ARANESP. *See* Darbepoetin
- Argatroban, 239–240
- ARALEN. *See* chloroquine
- ARAVA. *See* Leflunomide
- ARICEPT. *See* Donepezil
- Aripiprazole, 33, 152–157, 157f
- ARISTOCORT. *See* Triamcinolone
- Armodafinil, 122
- Aromatase inhibitors, 479–480
- Aromatic hydrocarbons, 530–531
- Arrhythmias
causes, 197, 199
drug-induced, 201
drug therapy, 197–208. *See also* Antiarrhythmics
overview, 197
types, 198f
- ARTANE. *See* Trihexyphenidyl
- Artemisinin, 425
- Arterial thrombosis, 229
- Asbestos, 535
- Ascariasis, 433f
- Ascites, 264
- L-Asparaginase*, 486–487, 487f
- Aspart insulin, 289, 289f
- Aspirin, 232–233, 232f, 233f, 502–506
actions, 502–503, 503f, 504f
adverse effects, 505–506
drug interactions, 506, 506f
mechanism of action, 502, 502f
pharmacokinetics, 504–505, 505f
therapeutic uses, 504
toxicity, 505f, 506
- Asthma
adrenergic agonists, 321–322, 321f
alternative drugs, 323–327
cholinergic antagonists, 324
corticosteroids, 321f, 322–323, 322f
- goals of therapy, 320
overview, 319
role of inflammation, 320, 320f
role of phenotype, 320–321
- ATACAND. *See* Candesartan
- ATARAX. *See* Hydroxyzine
- Atazanavir (ATV), 454
- Atenolol, 33, 89, 211, 220
- ATIVAN. *See* Lorazepam
- Atomoxetine, 122
- Atorvastatin, 253–255, 255f
- Atoracurium, 2, 61
- Atrial arrhythmias, 198f
- Atropine, 48, 49, 50, 51, 55–58, 56f–57f, 74, 538
actions, 49f, 55–57
adverse effects, 57–58
as antidote, 535
pharmacokinetics, 57
therapeutic uses, 57
- ATROVENT. *See* Ipratropium
- AUGMENTIN. *See* Amoxicillin/
clavulanate
- Auranofin, 512
- Autacoids, 519–528
- antihistamines, 521–524, 522f–524f
histamine, 520–521, 520f, 521f
histamine H₂ receptor antagonists, 524
migraine headache and, 524–526, 525f, 527f
overview, 519, 519f
prostaglandins, 519–520, 520f
- Autolysins, 360
- Automaticity, abnormalities, 199
- Autonomic nervous system, 35–42
anatomy, 36–37, 36f
emotions and, 38
innervation, 38–39
neurotransmission, 39–41, 40f
reflex arcs, 38, 39f
second messengers, 41–42, 41f
- AVALIDE. *See* Irbesartan/
hydrochlorothiazide
- AVANDIA. *See* Rosiglitazone maleate
- AVAPRO. *See* Irbesartan
- AVELOX. *See* Moxifloxacin
- AVINZA. *See* Morphine
- AXERT. *See* Almotriptan
- AXID. *See* Nizatidine
- AZACTAM. *See* Aztreonam
- Azathioprine, 464, 493
- AZILECT. *See* Rasagiline
- Azithromycin, 379–382, 380f, 381f, 405

- AZMACORT. *See* *Triamcinolone*
- Azoles**
 oral, 410–413, 413f
 topical, 415
- Aztreonam*, **369**
- AZULFIDINE. *See* *Sulfasalazine*
- B**
- BICILLIN LA. *See* *Benzathine penicillin G*
- Bacitracin*, 369
- Baclofen*, 60, 106
- Bacterial infections, agents used in, 353, 353f. *See also* Antimicrobial drugs
- Bacteriostatic drugs, versus bactericidal drugs, 348–349, 349f
- BACTRIM. *See* *Trimethoprim/sulfamethoxazole*
- BACTROBAN. *See* *Mupirocin*
- Barbiturates, 111–112, 111f–112f, 115f
 intravenous anesthesia, 135, 137, 137f
 preanesthesia, 128, 128f
- Baroreceptor reflex arc, 38, 39f
- Baroreceptors, blood pressure, 216, 217f
- Base secretory system, 262–263, 263f
- Basiliximab*, **496**
- Beclo-methasone*, 315, 327
- BECONASE AQ. *See* *Beclo-methasone*
- BENADRYL. *See* *Diphenhydramine*
- Benign prostatic hyperplasia (BPH), 309f
- BENTYL. *See* *Dicyclomine*
- Benzamides, substituted, 337
- Benzathine penicillin G*, **363**
- Benzene, 531
- Benznidazole*, **428**
- Benzodiazepine antagonist, 110
- Benzodiazepine receptors, 105–106, 107f
- Benzodiazepines, 27, 105–110
 actions, 106
 advantages and disadvantages, 115f
 adverse effects, 109–110
 antiemetic properties, 337
 antiepileptic properties, 176
 antimanic effects, 149
 dependence, 109, 109f
 duration of action, 108f, 109
 intravenous anesthesia, 137
 lethal dose, 106f
 mechanism of action, 105–106, 107f
 pharmacokinetics, 109
 preanesthesia, 128, 128f
 therapeutic uses, 106–108
- Benzothiazepines, 223
- Benztropine*, **102**, 155
- β -Blockers, 86–90, 86f–91f
 for angina, 211
 for arrhythmias, 204
 for heart failure, 189–190, 190f
 for hypertension, 220–221, 220f, 221f
- β -Lactamase inhibitors, 369, 370f
- β -Lactams, 360–369, 360f
- Betamethasone*, 314f
- BETAPACE. *See* *Sotalol*
- Bethanechol*, **48–49**
- Bevacizumab*, **483**
- BIAXIN. *See* *Clarithromycin*
- Bicalutamide*, 309, 480f, **481**
- Bicarbonate*. *See* *Sodium bicarbonate*
- Biguanides, 293
- Bile acid-binding resins, 257–258, 258f
- Binding
 drug-protein, 9, 12–13, 12f, 350
 drug-receptor, 31, 31f
- Bioavailability, 7–8, 7f
- Bioequivalence, 8
- Biogenic amine theory, 141
- Biogenic amines, 90
- Biperiden*, **102**
- Bipolar disorder, 149
- Bisacodyl*, **339**
- Bismuth subsalicylate*, 330, **335**, **338**, 352
- Bisphosphonates, 343–344, 344f
- Black patients, antihypertensive drugs, 217
- Bleeding, pharmacotherapy, 244–245
- Bleeding disorders, 229
- Bleomycin*, **471–472**, 472f
- Blood, drugs affecting, 229–248
 anemia correction, 245–247, 246f
 anticoagulants, 236–242
 hemostatic drugs, 244–245
 overview, 229, 229f
 platelet aggregation inhibitors, 232–235, 232f–234f
 sickle cell disease, 247, 247f
 thrombolytic therapy, 242–244, 242f–245f
- Blood-brain barrier, 9, 349–350, 349f, 350f
- Blood clot
 formation, 229–232, 230f–232f
 thrombus versus embolus, 229
- Blood coagulation, 235–236, 235f
- Blood/gas partition coefficient, 131, 131f
- Blood pressure, mechanisms for controlling, 215–216, 217f
- BONINE. *See* *Meclizine*
- BONIVA. *See* *Ibandronate*
- Brain capillary permeability, 8–9, 8f
- Bran, **339**
- BRETHINE. *See* *Terbutaline*
- BREVBLOC. *See* *Esmolol*
- Brinzolamide*, 272
- Bromocriptine*, **100–101**, 101f, 156
- Budesonide*, 327
- Bulk laxatives, 339
- Bumetanide*, **268–270**
- BUMEX. *See* *Bumetanide*
- Bupivacaine*, 139, 139f
- BUPRENEX. *See* *Buprenorphine*
- Buprenorphine*, **167**, 167f
- Bupropion*, 119, 143, **145**, 149
- BUSPAR. *See* *Buspiron*
- Buspiron*, **110**, 110f
- Busulfan*, **475**
- Butoconazole*, **415**
- Butorphanol*, 159–160, **167**
- Butyrophenones, 337
- Butyrylcholinesterase, 45–46
- BYETTA. *See* *Exenatide*
- C**
- Cadmium, 534
- Caffeine*, **117–118**, 391
- CALAN SR. *See* *Verapamil*
- Calcitonin*, **2**, **344**
- Calcium
 in cardiac contraction, 184, 186, 186f
 cytosolic, regulation, 191, 191f
Calcium carbonate, 334, 335
 Calcium channel blockers
 actions, 223f, 224
 adverse effects, 225, 225f
 for angina, 212–213
 classes, 223–224
 drug interactions, 63
 for hypertension, 223–225
 pharmacokinetics, 224–225
 therapeutic uses, 224, 224f
Calcium disodium edetate, 536
Calcium gluconate, 379
 Calcium/phosphatidylinositol system,

- 41f, 42
 Cancer chemotherapy. *See* Anticancer drugs
 CANCIDAS. *See* Caspofungin
 Candesartan, 30, **189**
Candida albicans, 354
 Cannabinoids, 337
 Capecitabine, **467–468**, 467f
 Capillary permeability, 8–9, 8f
 CAPOTEN. *See* Captopril
 Capreomycin, **404**
 Captopril, **188–189**
 CARAFATE. *See* Sucralfate
 Carbachol, **49**
 Carbamate insecticides, 531
 Carbamazepine, 15, 114, 149, 168, **176**, 181f
 Carbapenems, 367, 369f
 Carbenicillin, **362**, 362f, 363, 365
 Carbidopa, **97–99**, 97f
 Carbidopa/levodopa, 97–98
 Carbidopa/levodopa/entacapone, 99
 CARBOCAINE. *See* Mepivacaine
 Carbon monoxide, 534, 534f
 Carbon tetrachloride, 530
 Carbonic anhydrase inhibitors, 271–272, 271f
 Carboplatin, **483**, **484**
 CARDENE. *See* Nicardipine
 Cardiac action potential, 184, 185f
 Cardiac contraction, 184, 186, 186f
 Cardiac glycosides. *See* Digoxin
 Cardiac output, 216, 217f
 CARDIZEM CD. *See* Diltiazem
 CARDURA. *See* Doxazosin
 Carmustine, **474**, 474f
 CARTIA XT. *See* Diltiazem
 Carvedilol, **90**, 190, 225
 Caspofungin, **114**
 Castor oil, **339**
 CATAPRES. *See* Clonidine
 Catechol-O-methyltransferase inhibitors, 99–100, 100f
 Catecholamines, 70, 70f
 CECLOR. *See* Cefaclor
 CEDAX. *See* Cefixime
 Cefazolin, **366**
 Cefepime, **366**
 CEFOTAXIME. *See* Cefotaxime
 CEFOTAN. *See* Cefotetan
 Cefotaxime, **366**
 Cefotaxime, **366**
 CEFTIN. *See* Cefuroxime axetil
 Ceftriaxone, **366**
 CEFZIL. *See* Cefprozil
 CELEBREX. *See* Celecoxib
 Celecoxib, 233, 501, **508–509**
 CELEXA. *See* Citalopram
 Cell wall inhibitors, 359–372
 β-lactamase inhibitors, 369, 370f
 β-lactams, 360–369
 carbapenems, 367, 369f
 cephalosporins, 365–367
 daptomycin, 370–371
 monobactams, 369
 overview, 359, 359f
 penicillins, 360–365
 vancomycin, 369–370, 370f
 CELLCEPT. *See* Mycophenolate mofetil
 Central nervous system (CNS)
 neurotransmitters, 93, 94f
 organization, 35, 36f
 role in autonomic control, 38, 39f
 synaptic potentials, 94–95, 94f–95f
 Central nervous system (CNS)
 stimulants, 117–126
 Cephalosporins, 365–367
 adverse effects, 367
 antibacterial spectrum, 365–366, 366f
 characteristics, 368f
 pharmacokinetics, 366, 367f
 resistance, 366
 Cerebrospinal fluid, antibacterial agents in, 349–350
 Cestodes, chemotherapy, 434–436, 435f
 Cetirizine, **522–523**, 523f
 Cetuximab, **483**
 Cevimeline, 49
 CHANTIX. *See* Varenicline
 Chelators, 536
 Chemical instability of drugs, 8
 Chemotherapeutic agents for cancer. *See* Anticancer drugs
 Chemotherapeutic spectra, antimicrobial therapy, 353–354, 354f
 Chemotherapy-induced emesis, 335–338, 335f–337f
 Chlamydial infections, 374f, 380f
 Chloral hydrate, **113**
 Chlorambucil, **475**
 Chloramphenicol, 16, 349, 351, 354, **382–383**, 382f, 383f
 Chlorthalidone, **108**, **109**
 Chloroform, 530
 Chloroquine, **420**, **422–424**
 adverse effects, 424, 424f
 mechanism of action, 423, 423f
 pharmacokinetics, 423, 423f
 resistance, 424
 Chlorothiazide, **265–268**
 Chlorpheniramine, 326, **523**
 Chlorpromazine, 15, 106f, 123, 151, **152–157**
 Chlorpropamide, 383
 Chlorthalidone, **268**
 CHLORTRIMETON. *See* Chlorpheniramine
 Cholera, 374f
 Cholesterol absorption inhibitors, 258
 Cholestyramine, 253, **257–258**, 258f
 Choline, 43, 46
 Cholinergic agonists, 43–54
 adverse effects, 48f, 49
 direct-acting, 47–50, 47f–49f
 indirect-acting (irreversible), 52, 52f
 indirect-acting (reversible), 50–51, 50f
 overview, 43, 43f
 sites of action, 44f
 structural comparison, 47f
 summary of actions, 53f
 Cholinergic antagonists, 55–64
 adverse effects, 58f
 antimuscarinic, 55–58, 56f–58f
 for asthma, 324
 ganglionic blockers, 59
 neuromuscular blockers, 60–64, 60f–63f
 overview, 55, 55f
 for peptic ulcer disease, 334
 preanesthesia, 128, 128f
 sites of actions, 56f
 summary, 59f
 Cholinergic fibers, 41
 Cholinergic neurons, 43–46, 44f–45f
 Cholinergic receptors (cholinoceptors), 46–47, 46f
 Cholinesterase inhibitors, 61
 Chronic obstructive pulmonary disease, 319, 325–326, 326f
 CIALIS. *See* Tadalafil
 Cidafavir, **443**, 443f
 Cimetidine, 16, 101, **330**, **331–332**, 332f, 419, 524
 CIPRO. *See* Ciprofloxacin
 Ciprofloxacin, **308**, 389f, **390**, **391**
 Cirrhosis, 264
 Cisatracurium, **61**, 62f
 Cisplatin, **483–484**, 484f
 Citalopram, **142–144**
 Cladribine, **466**

- CLAFORAN. *See* Cefotaxime
- CLARINEX. *See* Desloratadine
- Clarithromycin, 16, 330, 352, 379–382, 380f, 381f, 405
- CLARITIN. *See* Loratadine
- Clavulanic acid, 369, 370f
- Clearance
plasma, 17–18
total body, 18
- CLEOCIN-T, CLEOCIN. *See* Clindamycin
- Clindamycin, 379f, 383, 383f
- CLINORIL. *See* Sulindac
- Clofazimine, 405
- CLOMID. *See* Clomiphene
- Clomiphene, 303
- Clomipramine, 145–147
- Clonazepam, 15, 107, 108
- Clonidine, 77, 225
- Clonorchiasis, 434f
- Clopidogrel, 233–234, 233f
- Clorazepate, 108
- Clotrimazole, 4, 415
- Clozapine, 16, 152–157, 157f
- CO-TRAZARIL. *See* Clozapine
- Co-trimoxazole, 392f, 395–396, 395f, 396f
- Coagulation, 235–236, 235f
- Coagulation inhibitors, 236–242. *See also* Anticoagulants
- Cocaine, 2, 17, 66, 73, 78–79, 120–121, 120f, 121f, 139
- Codeine, 15, 160, 166, 166f, 327
- COGENTIN. *See* Benztrapine
- COLACE. *See* Docusate sodium
- Colchicine, 515f, 516–517, 517f
- Colesevelam, 257–258, 258f
- COLESTID. *See* Colestipol
- Colestipol, 257–258, 258f
- Collagen, 230–231
- Collecting tubule and duct, 262f, 263, 263f
- Compartments, water, 9–10
- COMPAZINE. *See* Prochlorperazine
- Competitive antagonists, 32, 32f
- Complex partial seizures, 172
- COMTAN. *See* Entacapone
- Concentration-dependent killing, 352
- Concentration-independent (time dependent) killing, 352–353
- CONCERTA. *See* Methylphenidate XR
- Conjugation reactions, 16
- Continuous administration of drugs, kinetics, 18–22, 19f–22f
- Contraceptives, 305–307, 305f
- CORDARONE. *See* Amiodarone
- COREG. *See* Carvedilol
- CORGARD. *See* Nadolol
- Coronary artery spasm, 210, 212f
- Coronary heart disease, risk factors, 249
- Corticosteroids, 311–316
adverse effects, 316, 317f
for allergic rhinitis, 327
antiemetic properties, 337
for asthma, 321f, 322–323, 322f
biosynthesis inhibitors, 316–317
for chronic obstructive pulmonary disease, 325–326
glucocorticoids, 312–313, 313f, 314f
immunosuppressive therapy, 496–497
mineralocorticoids, 313, 314f
pharmacokinetics, 315–316, 316f
secretion, 312f
therapeutic uses, 313–315, 314f
withdrawal reactions, 316
- Corticotropin, 276–277, 277f
- Corticotropin-releasing hormone, 276, 277f
- Cortisol, 312–313
- Cortisone, 314f
- Corynebacterium diphtheriae infection, 380f
- Cosyntropin, 277
- Cough, 319, 327
- COUMADIN. *See* Warfarin
- Coumarin anticoagulants, 240–242, 240f, 242f
- COVERA-HS. *See* Verapamil
- COZAAR. *See* Losartan
- CRESTOR. *See* Rosuvastatin
- CRIVIVAN. *See* Indinavir
- Cromolyn, 324–325, 327, 521
- CUBICIN. *See* Daptomycin
- CUPRIMINE. *See* Penicillamine
- Curare, 60
- Cushing syndrome, 314, 316
- Cutaneous mycoses, 414–415
- Cyanide, 534–535, 536
- Cyanocobalamin (vitamin B₁₂), 246–247
- Cyclic adenosine monophosphate (cAMP), 27
- Cyclic guanosine monophosphate (cGMP), 28
- Cyclizine, 522
- Cyclooxygenase, acetylation by aspirin, 502, 502f
- Cyclooxygenase-1 inhibitors, 233, 233f, 508, 508f
- Cyclooxygenase-2 inhibitors, 508–509, 508f
- Cyclooxygenase pathway, 500, 500f, 501f
- Cyclopentolate, 4, 57, 58
- Cyclophosphamide, 473–474, 473f
- Cycloserine, 404
- Cyclosporine, 391, 490–491, 490f, 491f, 492f
- CYMBALTA. *See* Duloxetine
- Cysticercosis, 435f
- CYTADREN. *See* Aminoglutethimide
- Cytarabine, 468–469, 468f
- Cytochrome P450 (CYP) isozymes, 14–16, 15f
inducers, 15, 15f, 403, 403f, 415, 415f
inhibitors, 15–16, 411, 412f, 413
- CYTOVENE. *See* Ganciclovir
- Cytokine inhibitors, 490–493
- Cytokines, 490, 490f
- CYTOMEL. *See* Triiodothyronine
- Cytoprotective compounds, for peptic ulcer disease, 335
- CYTOSAR-U. *See* Cytarabine
- CYTOTEC. *See* Misoprostol
- CYTOXAN. *See* Cyclophosphamide

D

- Dacarbazine, 474–475, 475f
- Daclizumab, 496
- Dactinomycin, 25, 469–470, 470f
- DALMANE. *See* Flurazepam
- Dalteparin, 237
- Danazol, 308
- DANOCRINE. *See* Danazol
- DANTRIUM. *See* Dantrone
- Dantrolene, 60, 63, 134, 156
- Dapsone, 405
- Daptomycin, 370–371
- DARAPRIM. *See* Pyrimethamine
- Darbepoetin, 247
- Darifenacin, 47
- Darunavir (DRV), 454
- DARVOCET-N. *See* Propoxyphene napsylate/acetaminophen
- DARVON. *See* Propoxyphene hydrochloride
- DARVON-N. *See* Propoxyphene napsylate
- Daurorubicin, 470–471, 471f
- DAYPRO. *See* Oxaprozin
- DDAVP. *See* Desmopressin
- DECADRON. *See* Dexamethasone

- DECLOMYCIN. See *Demeclocycline*
- Decompensated heart failure, 187
- Dehydroemetine, 420
- Dehydroepiandrosterone (DHEA), 307, 308, 309
- Delavirdine (DLV), 450
- DELTAONE. See *Prednisone*
- DEMADEX. See *Torsemide*
- Demecarium, 51
- DEMEROL. See *Meperidine*
- DEMULEN. See *Ethinyl estradiol/ethynodiol*
- DENAVIR. See *Penciclovir*
- Deoxycorticosterone, 314f
- DEPAKENE. See *Valproic Acid*
- DEPAKOTE. See *Divalproex sodium*
- Depolarizing neuromuscular blocking drugs, 63–64, 63f
- DEPOT-PROVERA. See *Medroxyprogesterone*
- Depression, 141. See also *Antidepressants*
- Dermatomyces, 414–415
- Desensitization, receptor, 29, 29f
- Desflurane, 131, 134
- Designer drugs, 537–538, 537f
- Desipramine, 146–147
- Desloratadine, 522, 523f
- Desmopressin, 2, 280
- DESOGEN. See *Ethinyl estradiol/desogestrel*
- Desogestrel, 304, 305
- DESYREL. See *Trazodone*
- Detemir insulin, 289f, 290, 290f
- DETROL LA. See *Tolterodine*
- Dexamethasone, 314f, 337
- Dexamethasone suppression test, 314
- Dexmethylphenidate, 124
- Dextroamphetamine, 121, 122, 123
- Dextromethorphan, 327
- DHPG. See *Ganciclovir*
- DIABETA. See *Glyburide*
- Diabetes insipidus, 265
- Diabetes mellitus, 285–298
- drug interactions, 74
- gestational, 285–286
- pharmacotherapy, 287–298. See also *Hypoglycemic agents*
- type 1, 286–287, 286f
- type 2, 286f, 287, 287f
- Diacylglycerol (DAG), 27–28, 68, 69f
- DIAMOX. See *Acetazolamide*
- Diastolic dysfunction, 187
- Diazepam*, 60, 106f, 107, 108, 109, 121, 128, 137, 176, 538
- Diclofenac*, 508
- Dicloxacillin*, 362
- Dicumarol*, 240, 241
- Dicyclomine*, 334
- Didanosine (ddI)*, 448, 448f
- Diethylcarbamazine*, 432
- Diethylpropion*, 345
- Diethylstilbestrol*, 302, 480–481
- Diffusion, passive, 4–5, 4f
- DIFLUCAN. See *Fluconazole*
- Diffunisal*, 502
- DIGITEK. See *Digoxin*
- Digoxin*, 1, 190–193, 409
- adverse effects, 193
- for arrhythmias, 207
- drug interactions, 193, 193f, 382, 385
- mechanism of action, 191, 191f, 192f
- pharmacokinetics, 192, 193f
- therapeutic uses, 192
- toxicity, 193, 193f
- Dihydroergotamine*, 526, 527f
- Dihydropyridines*, 223–224
- 5- α -Dihydrotestosterone*, 307
- DILACOR. See *Diltiazem*
- DILANTIN. See *Phenytoin*
- Diltiazem*, 206–207, 212–213, 223, 283
- Dimenhydrinate*, 522
- Dimercaprol*, 536
- DIOVAN. See *Valsartan*
- Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, 295–296
- Diphenhydramine*, 114, 326, 522, 523
- Diphenoxylate*, 338
- Diphenylalkylamines, 223
- Diphyllobothriasis, 435f
- DIPRIVAN. See *Propofol*
- Dipyridamole*, 230, 235, 235f
- Directly observed therapy (DOT), 400
- Discontinuation syndrome, SSRI, 144
- Disease-modifying antirheumatic agents (DMARDs), 510–512, 511f
- Disopyramide*, 202
- Displacement of drugs, 12–13, 12f
- Dissociation constant, 31
- Distal convoluted tubule, 262f, 263, 263f
- Distal tubular reabsorption, 17, 17f
- Distribution of drugs, 8–9
- binding to plasma proteins, 9, 12
- blood flow, 8
- capillary permeability, 8–9, 8f
- volume, 9–12, 9f–11f
- Disulfiram*, 114, 114f
- Diuretics, 261–274
- carbonic anhydrase inhibitors, 271–272, 271f
- for heart failure, 190
- for hypertension, 219–220, 219f
- loop, 219, 268–270, 269f
- osmotic, 272
- overview, 261, 261f
- potassium-sparing, 220, 270–271, 270f
- sites of action, 262f
- therapeutic uses, 263–265
- thiazide. See *Thiazide diuretics*
- urinary composition changes, 273f
- DIURIL. See *Chlorothiazide*
- Divalproex sodium*, 176–177, 181f, 527f
- Dobutamine*, 76, 192, 193, 194f
- DOBUTREX. See *Dobutamine*
- Docetaxel*, 477
- Docusate sodium*, 339
- Dofetilide*, 206
- Dolasetron*, 336–337
- DOLOBID. See *Diffunisal*
- DOLOPHINE. See *Methadone*
- Donepezil*, 51, 102–103
- Dopamine*, 66, 70, 70f, 75–76, 76f, 122, 124
- Dopamine receptor agonists, 100–101, 101f
- Dorzolamide*, 272
- Dose-response relationships
- graded, 30–33, 30f–33f
- quantal, 33–34, 33f
- Doxacurium*, 61, 62f
- Doxazosin*, 84–85, 225
- Doxepin*, 145–147
- Doxerubicin*, 336, 470–471, 471f
- Doxylamine*, 114, 522
- DRAMAMINE. See *Dimenhydrinate*
- Discontinuation syndrome, 125, 337
- Droperidol*, 337
- Drosipirenone*, 304, 305
- Drug-receptor interactions, 25–34
- Drug resistance, antimicrobial, 354–356, 355f
- Dry powder inhalers, for asthma, 323
- d4T. See *Stavudine*
- DUCOLAX. See *Bisacodyl*
- Duloxetine*, 144–145
- DURAGESIC. See *Fentanyl*
- DURICEF. See *Cefadroxil*
- Dutasteride*, 85, 309

DYAZIDE. See *Triamterene/hydrochlorothiazide*
 DYNACIN. See *Minocycline*
 DYNACIRC. See *Isradipine*
 DYRENIUM. See *Triamterene*
 Dysbetalipoproteinemia, 251f

E

E-MYCIN. See *Erythromycin*
 Echinocandin drugs, 414
 Echinococcosis, 435f
 Echothiophate, 50, 52
 EDECRIN. See *Ethacrynic Acid*
 Edema, causes, 263–264
 Edetate calcium disodium, 536
 Edrophonium, 51, 60, 61
 Efavirenz (EFV), 450, 450f
 Efferent neurons, 36, 36f
 EFFEXOR XR. See *Venlafaxine*
 Efficacy, 30–31, 31f
 ELAVIL. See *Amitriptyline*
 ELDEPRYL. See *Selegiline*
 Electrolytes, renal regulation, 261–263, 262f, 263f
 Elettriptan, 526
 Elimination of drugs, 16–18, 16f–17f
 effect of drug metabolism, 17, 17f
 effect on drug distribution, 10–11, 11f
 quantitative aspects, 17–18
 ELSPAR. See *Asparaginase*
 Embolus, thrombus versus, 229
 EMEND. See *Aprepitant*
 Emergency contraception, 306, 306f
 Emesis, chemotherapy-induced, 335–338, 335f–337f
 Emetine, 420
 Emollient laxatives, 339
 Emotions, autonomic nervous system and, 38
 Emtricitabine (FTC), 449
 EMTRIVA. See *Emtricitabine*
 Enalapril, 188–189, 189f, 221
 ENBREL. See *Etanercept*
 Encephalopathy, lead, 532–533
 Endocytosis, 5
 Endometriosis, 308
 Enflurane, 131, 134, 136f
 Enfuvirtide, 454–455
 Enoxaparin, 236, 237
 Entacapone, 99–100, 100f
 Entamoeba histolytica, 417–418, 418f
 Entecavir, 441
 Enteral routes of drug administration, 1–2, 2f

Enteric neurons, 36–37
 Enterobiasis, 433f
 Enterococcal infections, 377f
 Enterococcus faecium, vancomycin-resistant, 384
 ENTEX LA. See *Phenylephrine/guafenesin*
 Entry inhibitors, 454–455
 ENULOSE. See *Lactulose*
 Enzyme-linked receptors, 26f, 28
 Ephedrine, 70, 70f, 79
 Epilepsy, 171–182
 antiepileptic drugs, 172f, 175–180, 181f
 classification of seizures, 172–173, 172f
 idiopathic, 172
 overview, 171–173, 172f
 in pregnancy, 180
 symptomatic, 172
 therapeutic strategies, 173–174, 173f, 174f–175f
 vagal nerve stimulation, 180, 180f
 Epinephrine, 2, 32, 66, 68, 69, 70, 70f, 71–74, 78, 79, 321, 522
 actions, 71–72, 72f
 adverse effects, 73
 in autonomic nervous system, 41
 biotransformations, 72
 interactions, 73–74
 pharmacokinetics, 73, 73f
 reversal, 84, 84f
 therapeutic uses, 72–73
 Epirubicin, 470
 EPIVIR. See *Lamivudine*
 Eplerenone, 220, 270–271, 317
 EPOGEN. See *Erythropoietin*
 Eptifibatid, 234–235, 234f
 ERAXIS. See *Anidulafungin*
 Erectile dysfunction, 341–342, 342f, 343f
 Ergotamine, 526
 Ertapenem, 367
 ERY-TAB. See *Erythromycin*
 ERYC. See *Erythromycin*
 ERYTHROCIN. See *Erythromycin*
 Erythromycin, 16, 110, 351, 379–382, 381f
 antibacterial spectrum, 379, 380f
 mechanism of action, 379f
 resistance, 380
 Erythropoietin, 247
 Escherichia coli, 370f
 Escitalopram, 142–144
 Esmolol, 89, 204

Esomeprazole, 332–333
 ESTRACE. See *Estradiol*
 ESTRADERM. See *Estradiol*
 Estradiol, 299, 301, 308
 Estrial, 299
 Estrogen antagonists, 478–479, 478f, 479f
 Estrogen-progesterone therapy (EPT), 300–301
 Estrogen receptor modulators, selective, 302–303, 302f, 344
 Estrogen receptors, 300
 Estrogens, 299–302, 301f–303f
 adverse effects, 301–302, 302f
 anticancer therapy, 480–481
 mechanism of action, 300
 pharmacokinetics, 301
 therapeutic uses, 300–301, 301f
 Estrone, 299
 Eszopiclone, 108, 113
 Etanercept, 513, 513f
 Ethacrynic acid, 268–270
 Ethambutol, 399–400, 403–404, 403f, 404f
 Ethanol, 10, 114, 114f
 Ether, 129
 Ethinyl estradiol, 299, 301, 305, 306, 480–481
 Ethionamide, 404–405, 404f
 Ethosuximide, 177, 181f
 Ethylene glycol, 531, 531f
 Etidronate, 343–344, 344f
 Etodolac, 507
 Etomidate, 137
 Etonogestrel, 2, 305, 306
 Etoposide (VP-16), 485, 485f
 EULEXIN. See *Flutamide*
 EVISTA. See *Raloxifene*
 EVOXAC. See *Cevimeline*
 Excitatory postsynaptic potentials (EPSPs), 94, 94f
 Excretion ratio, 18
 EXELON. See *Rivastigmine*
 Exemestane, 480
 Exenatide, 296
 Exocytosis, 5
 Extracellular fluid compartment, 10
 Extraction ratio, 18
 Extrapramidal side effects, 155
 Ezetimibe, 258, 259

F

Famciclovir, 444–445, 444f
 Famotidine, 330, 332, 524
 FAMVIR. See *Famciclovir*

- Febrile seizures, 173
 Felbamate, 177, 181f
 FELDENE. See *Piroxicam*
Felodipine, 213, 223
 FEMARA. See *Letrozole*
 Fenamates, 507
Fenofibrate, 256–257
Fenoldopam, 227, 227f
Fenoprofen, 507
Fentanyl, 129, 137, 165, 165f
Ferrous sulfate, 246
Fexofenadine, 326, 522, 523, 523f
 Fibrates, 256–257, 257f
 Fibrin, 235, 235f
 Fibrinogen, 232
 Fibrinolysis, 231f, 232
 Fight or flight response, 37–38, 38f
 Filariasis, 433f
Finasteride, 85, 309
 FIORICET. See *Butalbital/acetaminophen/caffeine*
 FIORINAL. See *Butalbital/aspirin/caffeine*
 First-order kinetics of drug metabolism, 13, 13f
 First-pass metabolism, 2, 2f, 7
 Fixed-dose/fixed-time-interval regimens, 21–22, 21f, 22f
 FLAGYL. See *Metronidazole*
Flecainide, 203–204
 FLOMAX. See *Tamsulosin*
 FLONASE. See *Fluticasone propionate*
 FLORINEF. See *Fludrocortisone*
 FLOVENT. See *Fluticasone propionate*
 FLOXIN. See *Ofloxacin*
Flaxuridine, 468
Fluconazole, 412, 413f
Flucytosine, 410, 410f
 FLUDARA. See *Flucytosine*
Fludarabine, 466
Fludrocortisone, 313, 314f
 Fluid and electrolytes, renal regulation, 261–263, 262f, 263f
Flumazenil, 110
Flunisolide, 327
Fluorodopa, 95, 96f
 Fluoroquinolones, 101, 387–391, 405
 adverse reactions, 390–391, 391f
 antimicrobial spectrum, 388, 389f
 examples, 388–390, 389f
 mechanism of action, 387, 388f
 pharmacokinetics, 390, 390f
 resistance, 390
5-Fluorouracil, 336, 466–467, 466f, 467f
5-Fluorouracil/leucovorin, 467
 FLUOTHANE. See *Halothane*
Fluoxetine, 142–144, 149
Fluoxymesterone, 309
Fluphenazine, 151, 152–157, 157f
Flurazepam, 108, 109
Flurbiprofen, 507
Flutamide, 309, 480f, 481
Fluticasone propionate, 2, 327
Fluvastatin, 253–255, 255f
Fluvoxamine, 142–144
 FOCALIN. See *Dexmethylphenidate*
 Folate antagonists, 391–396
 co-trimoxazole, 395–396
 overview, 391
 sulfonamides, 392–394
 trimethoprim, 394–395
Folic acid, 246, 246f
Folinic acid. See *Leucovorin*
Follitropin beta, 279
Fomepizole, 536
Fomivirsen, 443
Fondaparinux, 240
 FORADIL. See *Formoterol*
 FORANE. See *Isoflurane*
Formoterol, 78, 322
 FORTAZ. See *Ceftazidime*
 FORTEO. See *Teriparatide*
 FOSAMAX. See *Alendronate*
Fosamprenavir (FAPV), 453
Foscarnet, 443–444, 444f
Fosinopril, 188–189
Fosphenytoin, 179
 FRAGMIN. See *Dalteparin*
 FROVA. See *Frovatriptan*
Frovatriptan, 526
 Functional antagonism, 32
 FUNGIZONE. See *Amphotericin B*
Furosemide, 262, 268–270
 FUZEON. See *Enfuvirtide*
- G**
- G protein-coupled receptors, 26f, 27–28, 27f
Gabapentin, 177, 181f
 GABITRIL. See *Tiagabine*
Galantamine, 51, 102–103
 γ -Aminobutyric acid (GABA), 105–106, 107f
 γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor, 27
 γ -Hydroxybutyric acid (GHB), 538
Ganciclovir, 444, 444f
 Ganglionic blockers, 59
 GANTRISIN. See *Sulfisoxazole*
 Gases and inhaled particles, 534–535, 534f
 Gastric acid secretion, regulation, 330, 331f
 Gastroesophageal reflux disease (GERD), 331, 333
 Gastrointestinal tract
 absorption of drugs, 4–5, 4f
 infections, 389f, 396f
Geftinib, 486
Gemcitabine, 469, 469f
Gemfibrozil, 256–257, 257f
Gentuzumab ozogamicin, 481
 GEMZAR. See *Gemcitabine*
 Generalized seizures, 173
Gentamicin, 61, 377, 377f, 378
 GEOCILLIN. See *Indanyl carbenicillin*
 GEODON. See *Ziprasidone*
 Gestational diabetes mellitus, 285–286
 Giardiasis chemotherapy, 429, 429f
Glargine insulin, 289f, 290, 290f
 Glaucoma, 49–50, 272
 GLIADEL. See *Carmustine*
Glimepiride, 291, 292f, 293f
Glipizide, 291, 292f, 293f
 Glitazones, 294–295
 Glomerular filtration, 16f, 17
 Glucocorticoids, 312–313, 313f, 314f
 GLUCOPHAGE XR. See *Metformin*
 α -Glucosidase inhibitors, 295
 GLUCOTROL. See *Glipizide*
 Glucuronidation, 16
Glulisine insulin, 289, 289f
Glyburide, 286, 291, 292f, 293f
Glycerin suppositories, 339
Glycerol trinitrate, 210–211
 Glycoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor blockers, 234–235, 234f
 Glycylcyclines, 376–377
 GLYNASE. See *Glyburide*
 Gold salts, 512
 GOLTLY. See *Polyethylene glycol*
Gonadorelin, 278
 Gonadotropin-releasing hormone, 278
 Gonadotropin-releasing hormone analogs, 480, 480f
 Gonadotropins, 279
 Gonorrhea, 361f, 389f
Goserelin, 278, 480, 480f
 Gout, anti-inflammatory therapy, 515–517, 515f, 517f
 Graded dose-response relationships, 30–33, 30f–33f

- Granisetron*, 336–337
 Gray baby syndrome, 383
 GRIFULVIN V. *See* *Griseofulvin*
Griseofulvin, 415, 415f
 GRIS-PEG. *See* *Griseofulvin*
 Growth hormone (GH), 277–278
Guanethidine, 66, 91
 Guanosine monophosphate, cyclic, 28
- H**
- HALCION. *See* *Triazolam*
 HALDOL. *See* *Haloperidol*
 Half-life of drugs
 clinical situations that alter, 18
 distribution and, 11–12
 Hallucinogens, 124–126, 125f
 Halogenated hydrocarbons
 anesthetics, 61
 toxins, 530, 530f
Haloperidol, 96, 123, 152–157, 157f, 337
Haloperidol decanoate, 2
Halothane, 61, 63, 77, 128, 129, 130, 131, 132, 133–134, 136f
 Hansen's disease, 405, 405f
 Heart disease, risk factors, 249
 Heart failure, 183–196
 angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 188–189, 188f, 189f
 angiotensin-receptor blockers, 189
 β -adrenergic agonists, 193, 194f
 β -blockers, 189–190, 190f
 compensatory physiologic responses, 183, 186–187, 187f
 decompensated, 187
 direct vasodilators, 190
 diuretics, 190, 264, 270–271
 inotropic drugs, 190–194
 overview, 183–184, 183f–184f
 phosphodiesterase inhibitors, 194
 spironolactone, 194
 therapeutic strategies, 187, 194–195, 195f
 ventricular function curves, 192f
 Heavy metals, 532–534, 533f
Helicobacter pylori, 329–330, 330f, 332
 Helminthic infections, chemotherapy, 431–436. *See also* Anthelmintic drugs
Hemicholinium, 43
 Hemostatic drugs, 244–245
 Henderson-Hasselbalch equation, 6
- Heparin*, 2, 9, 32, 236–239, 236f–239f
 Hepatic ascites, 264
 Hepatic viral infections, 440–442, 440f
 Hepatitis, chronic, 440, 440f
 HEPSERA. *See* *Adefovir*
 HERCEPTIN. *See* *Trastuzumab*
Heroin, 166
 Herpesvirus infections, 442–446, 442f–444f
 Heteroaryl acetic acids, 508
Hexamethonium, 47
 High-density lipoproteins (HDLs), 249, 252f
 HIPREX. *See* *Methenamine*
 Histamine, 39, 520–521, 520f, 521f
 Histamine H₁ receptor antagonists. *See* Antihistamines
 Histamine H₂ receptor antagonists, 330–332, 332f, 524
Histrelin, 278
 HMG-CoA reductase inhibitors, 253–255, 254f, 255f
 Hookworm disease, 433f
 Hormone replacement therapy, 300–301, 301f
 HUMALOG. *See* *Insulin lispro*
Human chorionic gonadotropin (hCG), 279
 Human immunodeficiency virus (HIV) infection, chemotherapy. *See* Antiretroviral therapy
Human insulin, 288
Human menopausal gonadotropin (hMG), 279
 HUMATIN. *See* *Paromomycin*
 HUMIRA. *See* *Adalimumab*
 HUMULIN. *See* *Human insulin*
 HYCAMTIN. *See* *Topotecan*
Hydrochlorothiazide, 265–268
Hydralazine, 90, 190, 219, 226
 HYDREA. *See* *Hydroxyurea*
 Hydrocarbons
 aromatic, 530–531
 halogenated, 61, 530, 530f
Hydrochlorothiazide, 219, 262
Hydrocortisone, 313, 314f
 γ -Hydroxybutyric acid (GHB), 538
Hydroxychloroquine, 512
Hydroxyurea, 247, 247f
Hydroxyzine, 110, 522, 523
 HYGROTON. *See* *Chlorthalidone*
 Hyperaldosteronism, 264, 270
 Hypercalcemia, 264, 267
 Hypercholesterolemia, 249, 251f, 252
- Hyperchylomicronemia, 251f
 Hyperglycemia, diuretic-induced, 268
 Hyperlipidemias, 249–260
 diuretic-induced, 268
 drug therapy, 252–259. *See also* Antihyperlipidemic drugs
 genetic, 251f
 overview, 249
 treatment goals, 249, 252, 252f
 Hypersensitivity reactions
 in allergic rhinitis, 327f
 antimicrobial drugs, 356
 heparin, 238
 streptokinase, 244
 thiazide diuretics, 268
 Hypertension, 215. *See also* Antihypertensive drugs
 Hypertensive emergency, 226–227, 227f
 Hyperthermia, malignant, 133–134
 Hyperthyroidism, 73, 282
 Hypertriacylglycerolemia, 252
 Hypertriglyceridemia, 251f
 Hyperuricemia
 diuretic-induced, 267, 269
 in gout, 515, 515f
 Hypnotic and anxiolytic agents, 105–116
 Hypoglycemia, 288f
 Hypoglycemic agents, 287–298
 biguanides, 293
 dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, 295–296
 α -glucosidase inhibitors, 295
 incretin mimetics, 296
 insulin preparations, 289–290, 289f–291f. *See also* *Insulin*
 insulin secretagogues, 291–292, 292f, 293f
 insulin sensitizers, 292–295
 meglitinide analogs, 291–292, 292f
 oral, 291–296, 297f
 sulffonylureas, 291, 292f, 293f
 synthetic amylin analog, 290–291
 thiazolidinediones (glitazones), 294–295
 Hypogonadism, 301
 Hypokalemia, 267, 269
 Hypomagnesemia, 270
 Hyponatremia, 267
 Hypothalamic-releasing hormones, 275–279, 276f
 Hypothyroidism, 282
 Hypovolemia, 267, 269
 HYTRIN. *See* *Terazosin*

HYZAAR. See *Losartan/hydrochlorothiazide*

I

ibandronate, **343–344**, **344f**

ibuprofen, **233**, **507**

idarubicin, **470**

IFEX. See *Ifosfamide*

Ifosfamide, **473–474**, **473f**

Imatinib, **485–486**

IMDUR. See *Isosorbide Mononitrate*

Imipenem/cilastatin, **367**, **369f**

Imipramine, **66**, **145–147**

IMITREX. See *Sumatriptan*

Immunosuppressive drugs, **489–498**

antibodies, **494–496**

antimetabolites, **493–494**

antithymocyte globulins, **495**

corticosteroids, **496–497**

cytokine inhibitors, **490–493**

overview, **489**, **489f**

sites of action, **497f**

IMODIUM. See *Loperamide*

Impulse conduction abnormalities,

199, **199f**

IMURAN. See *Azathioprine*

INAPSINE. See *Propranolol*

Incretin mimetics, **296**

Indapamide, **268**

INDERAL. See *Propranolol*

Indinavir, **16**, **452–453**

Indomethacin, **507**, **515**

Inflammation. See *Anti-inflammatory drugs*

Infliximab, **513**

Influenza chemotherapy, **437–440**

INH. See *Isoniazid*

Inhalation route of drug

administration, **3**

Inhaled anesthetics, **130–135**,

130f–133, **136f**

common features, **130**

drug interactions, **74**

mechanism of action, **132–133**,

133f

potency, **130**, **130f**

uptake and distribution, **131–132**,

131f–133f

Inhalers, for asthma, **322–323**, **322f**

Inhibitory postsynaptic potentials

(IPSPs), **94–95**, **95f**

Inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃),

27–28, **68**, **69f**

Inotropic drugs, **190–194**

Insecticides, **531**

INSPIRA. See *Eplerenone*

Insulin, **2**, **8**, **28**, **287–290**

administration, **286–287**, **288**

adverse effects, **288**, **288f**

combinations, **290**

deficiency, **285**, **286**, **296f**

preparations, **289–290**, **289f–291f**

resistance, **287**

secretagogues, **291–292**, **292f**, **293f**

secretion, **287–288**

sensitizers, **292–295**

sources, **288**

standard versus intensive

treatment, **290**, **291f**

Insulin aspart, **289**, **289f**

Insulin detemir, **289f**, **290**, **290f**

Insulin glargine, **289f**, **290**, **290f**

Insulin lispro, **289**, **289f**, **290f**

Insulin receptors, **29**

INTAL. See *Cromolyn*

INTEGRILIN. See *Eptifibatid*

Interferon, **440–441**, **440f**

Interferon alpha-2a and *2b*, **487**

Interleukin-2, **490**, **490f**

Interleukin-2 receptor antagonists,

496

Intracellular receptors, **26f**, **28**, **28f**

Intramuscular route of drug

administration, **3**

Intranasal route of drug

administration, **3**

Intrathecal route of drug

administration, **4**

Intravenous anesthetics, **135**,

137–139, **137f**

Intravenous continuous infusion,

19–21, **19f**, **20f**

Intravenous injection, **21–22**, **21f**

Intravenous route of drug

administration, **2–3**

Intraventricular route of drug

administration, **4**

INVANZ. See *Ertapenem*

INVEGA. See *Paliperidone*

INVIRASE. See *Saquinavir*

Iodide, **283**

Iodoquinol, **420**

Ion permeability, membrane

receptors affecting, **41**, **41f**

IONAMIN. See *Phentermine*

Ipratropium, **58**, **324**

Irsabartan, **30**

Irinotecan, **467**, **484–485**, **484f**

Iron, **246**

ISMELIN. See *Guanethidine*

ISMO. See *Isosorbide Mononitrate*

Isoflurane, **131**, **134**, **136f**

Isoniazid, **16**, **353**, **354f**, **399**,

400–401, **401f**, **403**, **404**, **404f**

Isophane insulin, **289–290**, **289f**, **290f**

Isopropanol, **531**, **531f**

Isoproterenol, **68**, **69**, **70**, **70f**, **75**, **75f**,

76f, **84**, **87**

ISOPTIN. See *Verapamil*

ISOPTO CARPINE. See *Pilocarpine*

ISORDIL. See *Isosorbide Dinitrate*

Isosorbide dinitrate, **190**, **210–211**,

211f

Isosorbide mononitrate, **210–211**,

211f

Isradipine, **223**

Itraconazole, **412**, **413f**

Ivermectin, **432**, **432f**

J

JANUVIA. See *Sitagliptin*

K

KALETRA. See *Lopinavir/ritonavir*

KAOPECTATE. See *Bismuth*

Subsallylate

KEFLEX. See *Cephalexin*

KENALOG. See *Triamcinolone*

KEPPRA. See *Levetiracetam*

Kernicterus, **394**

Ketamine, **137–138**

KETEK. See *Telithromycin*

Ketoconazole, **15–16**, **309**, **317**, **332**,

410–412, **411f**, **412f**, **413f**

Ketoprofen, **507**

Ketorolac, **508**

Kidney

drug elimination, **16–18**, **16f–17f**

fluid and electrolyte regulation,

261–263, **262f**, **263f**

function in disease, **263–265**

KINERET. See *Anakinra*

Kinetics. See *Pharmacokinetics*

KLONOPIN. See *Clonazepam*

KYTRIL. See *Granisetron*

L

Labetalol, **90**, **225**, **227**, **227f**

Lactation, antimicrobial therapy, **351**

Lactulose, **339**

LAMICTAL. See *Lamotrigine*

LAMISIL. See *Terbinafine*

Lamivudine, **441**, **448–449**

Lamotrigine, **149**, **177–178**, **181f**

LAMPRENE. See *Clofazimine*

LANOXIN. See *Digoxin*

- Lansoprazole*, **332–333**
LANTUS. See *Insulin glargine*
LASIX. See *Furosemide*
 Laxatives, 338–339, 339f
 Lead, 532–533, 533f
Leflunomide, **511–512**, 511f
 Legionnaires' disease, 380f
 Leishmaniasis, 428
Leprudin, **239**, 239f
 Leprosy, 405, 405f
LESCOL XL. See *Fluvastatin*
Letrozole, **479–480**
Leucovorin, 394, 396, 429
 rescue, 462, 462f, 463
LEUKERAN. See *Chlorambucil*
 Leukotriene antagonists, 323–324, 324f
Leuprolide, **278**, **480**, 480f
Levamisole, 466
LEVAQUIN. See *Levofloxacin*
Levaterenol, 74
LEVEMIR. See *Insulin detemir*
Levetiracetam, **178**, 181f
LEVITRA. See *Vardenafil*
Levodopa, 9, **97–99**, 97f–99f
Levofloxacin, 405
Levofloxacin, **388–389**, **390**
Levonorgestrel, **304**, **305**, **306**
LEVOPHED. See *Norepinephrine*
LEVOTHROID. See *Levothyroxine*
Levothyroxine, 282
LEVOXYL. See *Levothyroxine*
LEXAPRO. See *Escitalopram*
LIBRIUM. See *Chlordiazepoxide*
Lidocaine, 2, 7, 139, 139f, **203**
 Ligand-gated ion channels, 26f, 27
 Ligands, 26
Linezolid, 370, **385**, 385f
 Lipase inhibitor, 345–346
 Lipid-lowering therapy. See
 Antihyperlipidemic drugs
 Lipid solubility of drug, 350
LIPITOR. See *Atorvastatin*
 Lipoproteins
 clinically important, 249, 252f
 metabolism, 250f
 Lipoygenase pathway, 501, 501f
Lisinopril, 221
Lispro insulin, **289**, 289f, 290f
 Listeriosis, 396f
Lithium, **149**
 Liver, drug metabolism, 13–16,
 13f–15f
LO/OVRAL. See *Ethinyl estradiol/*
norgestrel
 Loading dose, 21
 Local anesthetics, 139, 139f
 Local mediators, autonomic nervous
 system, 39
LODINE. See *Etodolac*
LOESTRIN-FE. See *Ethinyl estradiol*
 Log kill, 458–459, 459f
Lomustine, **474**, 474f
 Loop diuretics, 219, 268–270, 269f
 Loop of Henle, 262f, 263, 263f
Loperamide, **338**
LOPID. See *Gemfibrozil*
Lopinavir (LPVr), **453**
LOPRESSOR. See *Metoprolol*
Loratadine, 326
Lorazepam, **107**, **108**, 137, 176, 337
Losartan, **189**, 222
LOTENSIN. See *Benazepril*
LOTREL. See *Benazepril/amlodipine*
Lovastatin, **253–255**, 255f
LOVENOX. See *Enoxaparin*
 Low-density lipoproteins (LDLs), 249,
 252f
 Low molecular weight heparins
 (LMWHs), **236–239**, 236f–239f
LOXITANE. See *Loxapine*
LOZOL. See *Indapamide*
 Lubricant laxatives, 339
LUMINAL. See *Phenobarbital*
LUNESTA. See *Eszopiclone*
 Lung maturation, acceleration, 315
LUPRON. See *Leuprolide*
 Luteinizing hormone–releasing
 hormone, 278
LUVOX. See *Fluvoxamine*
 Lyme disease, 374f
Lysergic acid diethylamide (LSD),
124–125
- M**
- MACROBID**. See *Nitrofurantoin*
MACRODANTIN. See *Nitrofurantoin*
 Macrolides, 379–382, 405
 adverse effects, 381–382, 381f, 382f
 antibacterial spectrum, 379–380,
 380f
 mechanism of action, 379, 379f
 pharmacokinetics, 380f, 381, 381f
 resistance, 380
Mafenide acetate, **393**
Magnesium citrate, **339**
Magnesium hydroxide, 334, **339**
Magnesium sulfate, **339**
 Malaria, 420–425
 chemotherapy, 422–425, 425f
Plasmodium falciparum life cycle,
 421–422, 421f
 Malignant hyperthermia, 133–134
 Mania, 141, 149
Mannitol, 272
Maprotiline, **146–147**
Maraviroc, **455**
MARCAINE. See *Bupivacaine*
MAREZINE. See *Cyclizine*
MAXAIR. See *Pirbuterol*
MAXALT. See *Rizatriptan*
MAXIPIME. See *Cefepime*
Mebendazole, **431**, 432f
Mecamylamine, **59**
Mechlorethamine, **472–473**, 472f
Meclizine, **522**
Meclofenamate, **507**
 Median alveolar concentration
 (MAC), 130, 130f
MEDROL. See *Methylprednisolone*
Medroxyprogesterone acetate, **304**
 Medullary paralysis, 130
Mefenamic acid, **507**
MEPHYTON. See *vitamin K*
Mefloquine, **424**
MEFOXIN. See *Cefoxitin*
Megestrol acetate, **480**
 Meglitinide analogs, 291–292, 292f
Melarsoprol, **425–426**, 426f
MELLARIL. See *Thioridazine*
Meloxicam, **507**
Melphalan, **475**
Memantine, **103**
 Membrane receptors, 39, 41
Menotropins, **279**
 Menstrual cycle, 303f
 Menstruation, edema and, 264
Meperidine, **164**, 165f
Mepivacaine, 139
6-Mercaptopurine (6-MP), **464–465**,
 464f, 465f
 Mercury, 533–534
MERIDIA. See *Sibutramine*
Meropenem, **367**
MERREM. See *Meropenem*
 Mesothelioma, 535
MESTINON. See *Pyridostigmine*
Mestranol, **301**, **305**
 Metabolism of drugs, 13–16, 13f–15f
 effect on drug elimination, 17, 17f
 kinetics, 13–14, 13f
 phase I reactions, 14–16, 14f, 15f
 phase II reactions, 16
 Metals, heavy, 532–534, 533f
Metaproterenol, **77**

- Metaraminol*, 74
 Metered dose inhalers, 322–323, 322f
Metformin, **293**
Methadone, **165**
Methamphetamine, 79, **121, 122**
 Methanol, 531, 531f, 536
Methenamine, 394, **397, 397f**
Methicillin, **362, 365**
Methimazole, 282, 283
Methohexital, 135
Methotrexate, 394, 396, **461–464, 511**
 adverse effects, 463–464
 mechanism of action, 462, 462f
 pharmacokinetics, 463, 463f
 resistance, 462
 therapeutic uses, 462
Methoxamine, **77**
Methyl salicylate, 504
Methylcellulose, **338, 339**
α-Methyl dopa, **226**
 Methyleneiodoxymethamphetamine (MDMA), 123, 537–538, 537f
Methylphenidate, **123–124**
Methylprednisolone, 314f, 323, 337, 497
 Methylxanthines, 117–118
Metoclopramide, **337**
Metocurine, **61, 62f**
Metolazone, **268**
Metoprolol, **89, 190, 190f, 204, 211, 220**
Metronidazole, 330, 350, 352, 383, **418–419, 419f, 429**
Metyrapone, **316**
 MEVACOR. See *Lovastatin*
Mexiletine, **203**
 MIACALCIN. See *Calcitonin*
Micafungin, **414**
 MICARDIS. See *Telmisartan*
 Michaelis-Menten kinetics, 13
Miconazole, **415**
 MICRONASE. See *Glyburide*
 Microtubule inhibitors, 476–477
 MIDAMOR. See *Amiloride*
Midazolam, 137
Mifepristone (RU 486), **304, 306, 317, 519**
Miglitol, **295**
 Migraine headache, 524–526
 biologic basic, 525
 prophylaxis, 526, 527f
 symptomatic treatment, 525–526, 527f
 types, 524–525, 525f
Milrinone, **194**
Mineral oil, **339**
 Minimum bactericidal concentration (MBC), 348f, 349
 Minimum inhibitory concentration (MIC), 348f, 349
 MINIPRESS. See *Prazosin*
 MINOCIN. See *Minocycline*
Minoxidil, **226**
 MINTEZOL. See *Thiabendazole*
 MIRALAX. See *Polyethylene glycol*
 MIRAPEX. See *Pramipexole*
Mirtazapine, 143, **145**
Misoprostol, 304, **334, 334f, 519–520, 520f**
 MIVACRON. See *Mivacurium*
Mivacurium, **61, 62f**
 MOBIC. See *Meloxicam*
Modafinil, **122–123**
 Molecular weight of drug, 350
Mometasone furoate, 2
 MONISTAT IV. See *Miconazole*
 Monoamine oxidase inhibitors, 99, 99f, 147–149, 148f
 Monobactams, 369
 Monoclonal antibodies
 anticancer therapy, 481–483
 conventions for naming, 494, 495f
 MONOKET. See *Iso sorbide mononitrate*
 MONOPRIL. See *Fosinopril*
Montelukast, **324**
Morphine, 16, 106f, 137, **160–164**
 actions, 161–162, 161f
 adverse effects, 163, 164f
 drug interactions, 164, 165f
 mechanism of action, 160–161
 pharmacokinetics, 162–163, 165f
 pump delivery, 163f
 therapeutic uses, 162
 tolerance and dependence, 163–164
Morphine-6-glucuronide, 16
 Motion sickness, 522
 MOTRIN. See *Ibuprofen*
 Mountain sickness, 272
Moxifloxacin, **388, 390, 391, 405**
 Mucosal protective agents, 335
Muromonab-CD3, **495**
 Muscarinic agonists and antagonists, 46–47
 Muscarinic receptors, 46–47, 46f
 Muscle contraction, cardiac, 184, 186, 186f
 Muscle relaxants, preanesthesia, 128f, 129
 MUSTARGEN. See *Mechlorethamine*
 MYAMBUTOL. See *Ethambutol*
 MYCAMINE. See *Micafungin*
 MYCELEX. See *Clotrimazole*
Mycobacterium avium-intracellulare complex, 402, 405
Mycobacterium kansasii, 400, 402
Mycobacterium leprae, 405
Mycobacterium tuberculosis, 399–400, 402, 403
 MYCOBUTIN. See *Rifabutin*
Mycophenolate mofetil (MMF), **494, 494f**
 enteric-coated, **494**
 Mycoplasma pneumonia, 374f, 380f
 Mycoses
 oral therapy, 407–414
 topical therapy, 414–415
 MYCOSTATIN. See *Nystatin*
 Myoclonic seizure, 173
 MYSOLINE. See *Primidone*
- N**
- Nabilone*, **337**
Nabumetone, **508**
Nadolol, **88–89, 82f**
Nafarelin, **278**
Nafcillin, **362, 364**
Nalbufine, 159–160, **167**
Nalidixic acid, **388, 397**
Nalmefene, **169**
Naloxone, **168, 168f**
Naltrexone, **114, 168**
 NAMENDA. See *Memantine*
 NAPROSYN. See *Naproxen*
Naproxen sodium, **507**
Naratriptan, **526**
 NARCAN. See *Naloxone*
 Narcotic analgesics. See *Opioid analgesics*
 NARDIL. See *Phenelzine*
 NAROPIN. See *Ropivacaine*
 NASACORT AQ. See *Triamcinolone*
 NASONEX. See *Mometasone*
Nateglinide, **291–292, 292f**
 NAVANE. See *Thiothixene*
 NEBCIN. See *Tobramycin*
 NEBUPENT. See *Pentamidine*
Nedocromil, **324–325, 521**
Nefazodone, **45**
Neisseria meningitidis, 348
Nelfinavir (NFV), **453**
 Nematodes, chemotherapy, 431–432, 432f
 NEMBUTAL. See *Pentobarbital*

- NEO-SYNEPHRINE. See *Phenylephrine*
- Neomycin, **378, 379**
- NEORAL. See *Cyclosporine*
- Neostigmine, **51, 60, 61, 379**
- Nephrotic syndrome, **264**
- Nervous system, organization, **35–36, 36f**
- Neuraminidase inhibitors, **437–438, 438f**
- Neurodegenerative disease, **95–104**
Alzheimer's disease, **102–103**
amyotrophic lateral sclerosis, **103**
Parkinson's disease, **95–102**
- Neuroleptic malignant syndrome, **156**
- Neuroleptics, **151–158**
absorption and metabolism, **154–155**
actions, **152–154, 153f**
adverse effects, **155–156, 155f**
cautions and contraindications, **156–157**
maintenance treatment, **157, 157f**
mechanism of action, **152, 152f, 153f**
overview, **151, 151f**
therapeutic uses, **154, 154f, 157f**
- Neuromuscular blocking drugs, **59–64, 60f–63f**
depolarizing, **63–64, 63f**
nondepolarizing (competitive), **60–63, 60f**
onset and duration of action, **62f**
pharmacokinetics, **61f**
- NEURONTIN. See *Gabapentin*
- Neurotransmission
adrenergic neurons, **65–66, 67f**
autonomic nervous system, **39–41, 40f**
central nervous system, **93–95, 94f–95f**
cholinergic neurons, **43–46, 44f–45f**
somatic nervous system, **40f**
- Neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin, **289–290, 289f, 290f**
- Nevirapine (NVP), **450, 450f**
- NEXIUM. See *Esomeprazole*
- Niacin (nicotinic acid), **255–256, 256f**
- NIASPAN. See *Niacin*
- Nicardipine, **213, 223, 227, 227f**
- Niclosamide, **434–435**
- NICODERM. See *Nicotine patch*
- NICORETTE. See *Nicotine gum*
- Nicotine, **59, 118–119, 118f, 119f**
- Nicotine gum, **119, 119f**
- Nicotine patch, **119, 119f**
- Nicotinic receptors, **26f, 27, 46f, 47**
- Nifedipine, **212, 223**
- Nifurtimox, **427, 427f**
- Nitamide, **309, 480f, 481**
- NIMBEX. See *Cisatracurium*
- NIPRIDE. See *Sodium Nitroprusside*
- Nisoldipine, **223**
- Nitazoxanide, **429**
- Nitrates, **210–211, 210f, 211f**
- Nitrendipine, **213**
- Nitric oxide (NO), **48, 230, 341**
- NITRO-DUR. See *Nitroglycerin*
- Nitrofurantoin, **397**
- Nitroglycerin, **2, 4, 209, 210–211, 211f**
- NITROLINGUAL. See *Nitroglycerin*
- Nitroprusside, **227, 227f, 538**
- NITROQUICK. See *Nitroglycerin*
- Nitrosooureas, **474, 474f**
- NITROSTAT. See *Nitroglycerin*
- Nitrous oxide, **48, 128, 130, 131, 132, 135, 137, 230**
- Nizatidine, **330, 332, 524**
- NIZORAL. See *Ketoconazole*
- NMDA receptor antagonist, **103**
- NOLVADEX. See *Tamoxifen*
- Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), **449–450, 450f**
- Nondepolarizing (competitive) neuromuscular blocking drugs, **60–63, 60f**
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
acetic acid derivatives, **507**
actions, **502–503, 503f, 504f**
celecoxib, **508–509**
fenamates, **507**
heteroaryl acetic acids, **508**
nabumetone, **508**
oxicam derivatives, **507**
propionic acid derivatives, **507**
salicylates, **502–506. See also Salicylates**
summary, **509f**
- NORCURON. See *Vecuronium*
- NORDETTE. See *Ethinyl estradiol/levonorgestrel*
- Norelgestromin, **305**
- Norepinephrine, **32, 68, 69, 70, 70f, 74–75, 74f, 76, 78, 79, 84, 90, 91, 122**
in autonomic nervous system, **41**
potential fate, **66**
synthesis and release, **65–66, 67f**
- Norethindrone, **304, 305**
- Norfloracin, **388, 390**
- Norgestimate, **304, 305**
- Norgestrel, **304, 305**
- NORMODYNE. See *Labelal*
- NOROXIN. See *Norfloracin*
- NORPACE. See *Disopyramide*
- NORPRAMIN. See *Desipramine*
- Nortriptyline, **146–147**
- NORVASC. See *Amlodipine*
- NORVIR. See *Ritonavir*
- NOVOCAIN. See *Procaine*
- NOVOLOG. See *Insulin aspart*
- NOXAFIL. See *Posaconazole*
- NUBAIN. See *Nalbuphine*
- Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), **446–449, 447f–449f**
- NUVIGIL. See *Armodafinil*
- Nystatin, **415**
-
- O**
- Obesity, **345–346, 345f**
- Octreotide, **278**
- OCUFLOX. See *Ofloxacin*
- Ofloxacin, **390, 391**
- Olanzapine, **152–157, 157f**
- Omaliuzumab, **324**
- Opemprazole, **16, 332–333**
- OMNICEF. See *Cefdinir*
- Onchocerciasis, **433f**
- Ondansetron, **336–337**
- Onychomycoses, **414–415**
- Opiate, **159**
- Opioid analgesics
adverse effects, **164f**
comparison of efficacy and addition/abuse potential, **161f**
intravenous anesthesia, **137**
mixed agonist-antagonists and partial agonists, **167**
moderate agonists, **166–167**
preanesthesia, **128, 128f**
strong agonists, **160–166**
- Opioid antagonists, **168–169, 168f**
- Opioid receptors, **159–160, 160f**
- Opioids, **159–170, 159f**
- Oral contraceptives, **305–306, 305f**
- Oral route of drug administration, **2, 2f, 22, 22f**
- Organophosphate insecticides, **531**
- ORENCIA. See *Abatacept*
- Orlistat, **345–346, 345f**
- ORTHOCLONE OKT3. See *Muromonab-CD3*

- ORUDIS. See *Ketoprofen*
- Osetamivir*, **437–438**, 438f
- Osmotic diuretics, 272
- Osmotic laxatives, 339
- Osteoporosis, 316, 343–344, 343f, 344f
- OVCON. See *Ethinyl estradiol/norethindrone*
- Oxacillin*, **362**
- Oxaliplatin*, **483**
- Oxandrolone*, **309**
- Oxapropin*, **507**
- Oxazepam*, **108**
- Oxcarbazepine*, **178**, 181f
- Oxicam derivatives, 507
- Oxycodone*, **166**
- OXYCONTIN. See *Oxycodone*
- Oxymetazoline*, **76–77**, 327
- Oxytocin*, **279–280**, 279f
- P**
- P450 system, 14–16, 15f
- inducers, 15, 15f, 403, 403f, 415, 415f
- inhibitors, 15–16, 411, 412f, 413
- Pacemaker cells, 197
- Paclitaxel*, **476–477**, 477f
- Paliperidone*, 154
- Palonosetron*, **336–337**
- PAMELOR. See *Nortriptyline*
- Pamidronate*, **343–344**, 344f
- Pancuronium*, **61**, 62f
- Pantoprazole*, **332–333**
- PARACETAMOL. See *Acetaminophen*
- Paragonimiasis, 434f
- Paramethasone*, 314f
- Parasympathetic nervous system, 36, 37f, 38, 38f
- Parathion*, 52
- Parenteral routes of drug administration, 2–3
- Parkinsonism, secondary, 96
- Parkinson's disease, 95–102
- etiology, 95–96, 96f
- pharmacotherapy, 94f, 96–102
- treatment strategy, 96
- PARLODEL. See *Bromocriptine*
- PARNATE. See *Tranylcypromine*
- Paromomycin*, **420**
- Paroxetine*, **142–144**
- Partial agonists, 32–33, 32f
- Partial seizures, 172
- Passive diffusion, 4–5, 4f
- PAXIL. See *Paroxetine*
- Pegvisomant*, 278
- Penciclovir*, **444–445**, 444f
- D-Penicillamine*, **512**
- Penicillin-binding proteins, 360
- Penicillin G*, 8, 361f, **362**, 364, 365
- Penicillin V*, 361, 363
- Penicillins, 2, 350, 360–365
- adverse reactions, 364–365, 365f
- antibacterial spectrum, 361–362, 361f, 362f
- antipseudomonal, 362, 362f
- antistaphylococcal, 362
- extended-spectrum, 362, 362f
- mechanism of action, 360, 360f
- natural, 361, 361f
- pharmacokinetics, 363–364, 364f
- plus aminoglycosides, 362
- resistance, 362–363
- stability to acid, 363f
- therapeutic index, 33f, 34
- Penile erection
- dysfunction, 341–342, 342f, 343f
- mechanism, 341, 342f
- PENTAM-300. See *Pentamidine*
- Pentamidine isethionate*, **426–427**, 426f
- Pentazocine*, **167**
- Pentobarbital*, **111–112**, 538
- PENTOTHAL. See *Thiopental*
- PEPCID. See *Famotidine*
- Peptic ulcer disease, 329–335, 329f–330f
- antacids, 334–335
- antibiotics, 329–330, 330f
- antimuscarinic agents, 334
- histamine (H₂) receptor antagonists, 330–332, 332f, 524
- mucosal protective agents, 335
- NSAIDs and, 503
- prostaglandins, 334, 334f, 520
- proton pump inhibitors, 332–333
- PEPTO-BISMOL. See *Bismuth subsalicylate*
- Peripheral nervous system, 35, 36f
- Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), 256
- PERSANTINE. See *Dipyridamole*
- Pesticides, 531–532, 532f
- PETHIDINE. See *Meperidine*
- pH, effect on drug absorption, 5–6, 5f, 6f
- Pharmacodynamics
- graded dose-response relationships, 30–33, 30f–33f
- therapeutic index, 33–34, 33f
- Pharmacokinetics, 1–24
- absorption, 4–7, 4f–6f
- bioavailability, 7–8, 7f
- continuous administration, 18–22, 19f–22f
- distribution, 8–9, 8f
- drug-protein binding, 12–13, 12f
- elimination, 16–18, 16f–17f
- fixed-dose/fixed-time-interval regimens, 21–22, 21f, 22f
- intravenous infusion, 19–21, 19f, 20f
- metabolism, 13–16, 13f–15f
- overview, 1, 1f
- routes of administration, 1–4, 2f
- volume of distribution, 9–12, 9f–11f
- Phase I metabolism, 14–16, 14f, 15f
- Phase II metabolism, 16
- Phencyclidine* (PCP; angel dust), **126**
- Phenelzine*, 99, **147–149**
- PHENERGAN. See *Promethazine*
- Phenobarbital*, 15, 17, 106f, **111–112**, **178**, 419
- Phenothiazines*, 50, 96, 336
- Phenoxybenzamine*, 26, **83–84**, 84f
- Phentermine*, **345**
- Phentolamine*, **84**, 148, 538
- Phenylephrine*, 31–32, 56, 57, 70, 70f, **77**, 133, 326–327
- Pherytin*, **178–179**, 179f, 181f, 383, 396, 401
- Phosphodiesterase inhibitors
- for erectile dysfunction, 341–342, 342f, 343f
- for heart failure, 194
- PHOSPHOLINE IODIDE. See *Echothiophate*
- Physiologic antagonism, 32
- Physostigmine*, **50**, 58
- Phytonadione* (vitamin K₁), **245**
- POLOCAINE. See *Mepivacaine*
- Pilocarpine*, 25, **49–50**, 49f, 272
- Pimozide*, 154
- Pindolol*, **89–90**, 211
- Pinworm disease, 433f
- Pioglitazone*, **294–295**
- Piperacillin*, **362**, 362f, 363
- Piperacillin/tazobactam*, 362, 363
- Pipercuronium*, 62f
- Pirbuterol*, **77–78**, 321
- Pirarizepine*, 47, 56
- Piroxicam*, **507**
- PITOCIN. See *Oxytocin*
- Pituitary hormones
- anterior, 275–279, 276f

- posterior, 279–280
 PLAQUENIL. *See* Hydroxychloroquine
 Plasma compartment, 9
Plasmodium falciparum, 421–422, 421f
 chloroquine-resistant, 424
Plasmodium malariae, 421
Plasmodium ovale, 421, 422
Plasmodium vivax, 421, 422
 Platelet activation, 230f, 231, 232f
 Platelet adhesion, 230f, 231
 Platelet aggregation, 230f, 231–232, 232f
 Platelet aggregation inhibitors, 232–235, 232f–234f
 Platelet response to vascular injury, 229–232, 230f–232f
 Platinum coordination complexes, 483–484
 PLAVIX. *See* Clopidogrel
 PLENDIL. *See* Felodipine
 Pneumococcal pneumonia, 361f
Pneumocystis jirovecii pneumonia, 396f
 Poisoning. *See* Toxins
 Polyclonal antibodies, 494
 Polyethylene glycol (PEG), **339**
 Posaconazole, **413**, 413f
 Post-antibiotic effect (PAE), 353
 Postcoital contraception, 306, 306f
 Postganglionic neurons, 36, 36f
 Postmenopausal hormone therapy, 300–301, 301f
 Potassium-sparing diuretics, 220, 270–271, 270f
 Potency, 30, 30f
 Pralidoxime (PAM), 52, 52f, 536
 Pramipexole, **101**, 102f
 Pramlintide, 287, **290–291**
 PRANDIN. *See* Repaglinide
 PRAVACHOL. *See* Pravastatin
 Pravastatin, 16, **253–255**, 255f
 Praziquantel, **432**, **434**
 Prazosin, 32, **84–85**, 148, 225
 Preanesthetic medications, 128, 128f
 Prednisolone, 314f, 315, 497
 Prednisone, 314f, 315, 316, 323
 anticancer therapy, **478**, 478f
 immunosuppressive therapy, 497
 Pregabalin, **179**, 181f
 Preganglionic neurons, 36, 36f
 Pregnancy
 antimicrobial therapy, 351, 351f
 epilepsy, 180
 PREMARIN. *See* Estrogen
 Premenstrual edema, 264
 PREVACID. *See* Lansoprazole
 PREVEON. *See* Adefovir
 PRILOSEC. *See* Omeprazole
 PRIMACOR. *See* Milrinone
 Primaquine, **422**, 422f
 PRIMAXIN. *See* Imipenem/cilastatin
 Primidone, **179**, 181f
 PRINCIPEN. *See* Ampicillin
 PRINIVIL. *See* Lisinopril
 Prinzmetal angina, 210, 212f
 Probenecid, 263, 267, 364, 443, **517**
 Procainamide, **202**
 Procaine, 16, 139, 139f
 Procaine penicillin G, **363**
 PROCANBID. *See* Procainamide
 Procarbazine, **486**
 PROCARDIA XL. *See* Nifedipine
 Prochlorperazine, **336**
 PROCRIT. *See* Erythropoietin
 Procyclidine, **102**
 Progesterin implants, 306
 Progesterin intrauterine device, 306
 Progesterin-only oral contraceptives, 305–306
 PROGESTIN, 303–304, 303f, 304f, 480
 PROGRAF. *See* Tacrolimus
 Prolactin, 279
 PROLIXIN. *See* Fluphenazine
 Promethazine, 154, **523**
 PRONESTYL. *See* Procainamide
 Propafenone, **204**
 Propionic acid derivatives, 507
 Propofol, **138–139**
 Propoxyphene hydrochloride, **166–167**
 Propoxyphene napsylate, **166**
 Propoxyphene napsylate/
 acetaminophen, **166**
 Propranolol, **7**, **86–88**, 121, **204**, 211, 220, 221, 283, 526
 actions, 86–87, 87f
 adverse effects, 88, 88f
 drug interactions, 88
 therapeutic uses, 87–88
 Propylthiouracil (PTU), 282, 283
 PROSCAR. *See* Finasteride
 Prostacyclin, 230
 Prostaglandins, 39, 500–501
 actions, 501
 functions, 501
 as local mediators, 500
 peptic ulcer disease, 334, 334f
 synthesis, 500–501, 500f, 501f
 therapeutic uses, 519–520, 520f
 Prostatic hyperplasia, benign, 309f
 Protamine, 32
 Protamine sulfate, **245**
 Protease inhibitors, 451–454, 451f–453f, 455f
 Protein synthesis inhibitors, 373–386
 aminoglycosides, 377–379
 chloramphenicol, 382–383
 clindamycin, 383
 glycylcyclines, 376–377
 linezolid, 385
 macrolides, 379–382
 overview, 373, 373f
 quinupristin/dalfopristin, 384–385
 tetracyclines, 373–376
 Proton pump inhibitors, 332–333
 PROTONIX. *See* Pantoprazole
 PROTOPAM. *See* Pralidoxime
 PROVENTIL. *See* Albuterol
 PROVERA. *See* Medroxyprogesterone
 PROVIGIL. *See* Modafinil
 Proximal convoluted tubule, 261–263, 262f, 263f
 Proximal tubular secretion, 17
 PROZAC. *See* Fluoxetine
 Pseudoephedrine, **79**
Pseudomonas aeruginosa infection, 377f
 Psychomotor stimulants, 117–124, 118f–123f
 Psyllium, **339**
 PULMICORT. *See* Budesonide
 Pulmonary disease, chronic obstructive, 319, 325–326, 326f
 PURINETHOL. *See* 6-Mercaptopurine (6-MP)
 Pyrantel pamoate, **431**
 Pyrazinamide, 403, **403**, 403f, 404f
 Pyrethroids, 531–532
 Pyridostigmine, **51**, 60, 61
 Pyridoxine (vitamin B₆), 98, 99f, 401
 Pyrimethamine, 394, **425**, 429
Q
 QT prolongation, drug-induced, 201
 Quantal dose-response relationships, 33–34, 33f
 QUELICIN. *See* Succinylcholine
 QUESTRAN. *See* Cholestyramine
 Quetiapine, **152–157**, 157f
 QUINAGLUTE. *See* Quinidine
 QUINIDEX. *See* Quinidine
 Quinidine, 168, **201–202**, **424**
 Quinine, **424**
 Quinolones. *See* Fluoroquinolones

Quinupristin/dalfopristin, 370,
384–385, 384f

R

Rabeprazole, 332–333

Raloxifene, 302–303, 302f, 344

Ramelteon, 113

Ramipril, 188–189

Ranitidine, 330, 332, 524

RAPAMUNE. See *Sirolimus*

Rapamycin, 492

Rasagiline, 99

RAZADYNE. See *Galantamine*

REBETOL. See *Ribavirin*

Receptors, 26–29

chemistry, 26

desensitization, 29, 29f

families, 26f–28f, 27–28

importance of concept, 29

membrane, 39, 41

overview, 25–26, 25f

spare, 29

RECLAST. See *Zoledronic acid*

Rectal route of drug administration, 4

Reentry, 199, 199f

Reflex arcs, 38, 39f

REFLUDAN. See *Lepirudin*

REGITINE. See *Phentolamine*

REGLAN. See *Metoclopramide*

RELAFEN. See *Nabumetone*

RELENZA. See *Zanamivir*

RELPAK. See *Eletriptan*

REMERON. See *Mirtazapine*

REMICADE. See *Infliximab*

Remifentanyl, 137, 166

Renin-angiotensin-aldosterone

system, 216, 217f

Renin-angiotensin system, in heart

failure, 186–187

Renin-angiotensin system inhibitors,

187–189

Renin inhibitors, 223

REOPRO. See *Abciximab*

Repaglinide, 291–292, 292f

REQUIP. See *Ropinirole*

RESCRIPTOR. See *Delavirdine*

Risperine, 90

Respiratory infections, 396f

resistant, 389f

viral, 437–440, 438f–440f

Respiratory syncytial virus (RSV)

infection, 437–440

Respiratory system, drugs affecting,

319–328, 319f

"Rest and digest" situations, 38, 38f

RESTORIL. See *Temazepam*

RETAVASE. See *Reteplase*

Reteplase, 243

RETROVIR. See *Zidovudine*

REVEX. See *Nalmefene*

Reye's syndrome, 506

Rheumatoid arthritis. See

Antirheumatic agents

Rhinitis, allergic, 319, 326–327, 327f

RHINOCORT AQUA. See *Budesonide*

Ribavirin, 439–440, 439f, 440f

Rifabutin, 403

RIFADIN. See *Rifampin*

Rifampin, 15, 110, 113, 399, 401,

402–403, 402f, 403f, 404f, 411

Rifapentine, 403

Rimuzole, 103

Rimantadine, 438–439, 438f, 439f

Rimonabant, 126

Risedronate, 343–344, 344f

RISPERDAL. See *Risperidone*

Risperidone, 152–157, 157f

RITALIN HCl. See *Methylphenidate*

Ritonavir, 16, 452

RITUXAN. See *Rituximab*

Rituximab, 482–483, 514–515

Rivastigmine, 51, 102–103

River blindness, 433f

Rizatriptan, 526

ROCEPHIN. See *Ceftriaxone*

Rocky Mountain spotted fever, 374f

Rocuronium, 61, 62f

Rodenticides, 532

Rofecoxib, 501

ROGAINE. See *Minoxidil*

ROMAZICON. See *Flumazenil*

Ropinirole, 101, 102f

Ropivacaine, 139

Rosiglitazone maleate, 294–295

Rosuvastatin, 253–255, 255f

Rotenone, 532, 532f

Rotigotine, 101, 102f

Roundworm disease, 433f

Routes of drug administration, 1–4, 2f

ROXICODONE. See *Oxycodone*

ROZEREM. See *Ramelteon*

RYTHMOL. See *Propafenone*

S

SALAGEN. See *Pilocarpine*

Salicylates, 502–506

actions, 502–503, 503f, 504f

adverse effects, 505–506

drug interactions, 506, 506f

mechanism of action, 502, 502f

pharmacokinetics, 504–505, 505f

therapeutic uses, 504

toxicity, 505f, 506

Salicylic acid, 504

Salicylism, 506

Saline laxatives, 339

Salmeterol, 78, 322, 325, 326

SANCTURA. See *Trospium*

SANDIMMUNE. See *Cyclosporine*

Saquinavir (SQV), 452

Schistosomiasis, 434f

Schizonticides

blood, 422–425, 423f, 424f

tissue, 422, 422f

Schizophrenia, 151

Scopolamine, 4, 58, 58f

Secobarbital, 111–112

SECONAL. See *Secobarbital*

Second messengers, 27–28, 41–42,

41f

SECTRAL. See *Acebutolol*

Seizures. See *Epilepsy*

Selective estrogen receptor

modulators (SERMs), 302–303,

302f, 344

Selective serotonin reuptake

inhibitors (SSRIs), 142–144, 144f

Selegiline (deprenyl), 99, 99f, 147–149

Senna, 338–339

SENSORCAINE. See *Bupivacaine*

SERAX. See *Oxazepam*

SERENTIL. See *Mesoridazine*

SEREVENT. See *Salmeterol*

SEROQUEL. See *Quetiapine*

Serotonin-norepinephrine reuptake

inhibitors, 144–145, 145f

5-HT₃ Serotonin-receptor blockers,

antiemetic properties, 336–337

Serotonin reuptake inhibitors,

selective, 142–144, 144f

Sertraline, 142–144

Sevoflurane, 129, 131, 134

Sibutramine, 345, 345f

Sickle cell disease, 247, 247f

Sildenafil, 28, 143, 211, 341–342,

342f, 343f

Silica, 535

SILVADENE. See *Silver Sulfadiazine*

Silver sulfadiazine, 393

Simple partial seizures, 172

SIMULECT. See *Basiliximab*

Simvastatin, 253–255, 254f, 255f, 259

SINEMET. See *Carbidopa/levodopa*

SINEQUAN. See *Doxepin*

SINGULAIR. See *Montelukast*

- Sirolimus*, **492–493**, 492f
Sitagliptin, **295–296**
 SKELID. See *Tiludronate*
 SLO-BID. See *Theophylline*
Sodium bicarbonate, 17, 123, 334, 335
Sodium-calcium exchange, 184, 186f
Sodium nitrite, 535–536
Sodium nitroprusside, 227, 227f
Sodium phosphate, **339**
Sodium stibogluconate, **428**, 428f
Sodium thiosulfate, 227, 227f, 536
 Solubility, bioavailability and, 7
 Somatic nervous system, 39, 40f
Somatostatin, **278**
Somatotropin, **277–278**
Somatrem, 278
 Sornnifacients, 522
 SONATA. See *Zaleplon*
Sotalol, **205**, 206f
 Spacer, metered dose inhalers, 323, 323f
 Spare receptors, 29
 SPIRIVA. See *Tiotropium bromide*
Spironolactone, **194**, 220, 267, **270–271**, 313, **317**
 SPORANOX. See *Itraconazole*
 STADOL. See *Butorphanol*
 STALEVO. See *Carbidopa/levodopa/entacapone*
Staphylococcus aureus, 353, 353f
 STARLIX. See *Nateglinide*
 Statins, 253–255, 254f, 255f
 Status epilepticus, 173
Stavudine (d4T), **448**
 Steady-state concentration of drugs, 19–22, 19f–22f
 STELAZINE. See *Trifluoperazine*
 Steroid hormones, 28, 299–310
 androgens, 307–309, 307f–309f
 anticancer therapy, 477–481, 478f
 contraceptives, 305–307, 305f
 estrogens, 299–302, 301f–303f
 progestins, 303–304, 303f, 304f
 selective estrogen receptor modulators, 302–303, 302f
 Steroids. See *Corticosteroids*
Stibogluconate, **428**, 428f
 Stool softeners, 339
 STRATTERA. See *Atomoxetine*
 Street designer drugs, 537–538, 537f
Streptococcus agalactiae (Group B), 348
Streptococcus pneumoniae, 348
Streptococcus pyogenes, 348
Streptokinase, 242, 243f, **244**, 244f, 245f
Streptomycin, **377**, 377f, **379**, **404**
 Stress ulcers, 331
 Strongyloidiasis, 433f
 Subcutaneous route of drug administration, 3
 SUBLIMAZE. See *Fentanyl*
 Sublingual route of drug administration, 2
 SUBOXONE. See *Buprenorphine/naloxone*
 Substance P/neurokinin-1-receptor blockers, 337
 Substantia nigra, 96, 96f
 SUBUTEX. See *Buprenorphine*
Succimer, 536
Succinylcholine, 62f, **63–64**, 63f, 133
 SUFENTA. See *Sufentanil*
Sufentanil, 137, **166**
 SULAR. See *Nisoldipine*
Sulbactam, **369**
Sulcralfate, **335**
Sulfadiazine, **392**, **393**, 429
Sulfamethoxazole, **393**
Sulfamethoxazole/trimethoprim, 392f, **395–396**, 395f, 396f
 SULFAMYLON. See *Mafenide*
Sulfasalazine, **393**, **512**
Sulfipyrazone, **517**
Sulfisoxazole, **393**
 Sulfonamides, 12, 392–394
 adverse effects, 393–394, 393f, 394f
 antibacterial spectrum, 392
 mechanism of action, 392
 pharmacokinetics, 393, 393f
 resistance, 392–393
 Sulfonyleureas, 291, 292f, 293f
Sulindac, **507**
Sumatriptan, **526**
 SUMYCIN. See *Tetracycline*
 Superinfections, 357
 SUPRANE. See *Desflurane*
 Supraventricular tachycardia, 198f
 SUPRAX. See *Cefixime*
Suramin, **427–428**
 Susceptibility testing, antimicrobial, 348–349, 349f
 SUSTIVA. See *Efavirenz*
 SYMLIN. See *Pramlintide*
 SYMMETREL. See *Amantadine*
 Sympathetic nervous system
 blood pressure, 216, 217f
 effects of stimulation, 37, 37f
 functions, 37–38, 37f, 38f
 in heart failure, 186, 187f
 Sympathetic neurons, 36
 Synaptic potentials
 combined effects, 95
 excitatory, 94, 94f
 inhibitory, 94–95, 95f
 SYNERCID. See *Quinupristin/dalfopristin*
 SYNTHROID. See *Levothyroxine*
 Syphilis, 361f, 380f
 Systolic failure, 187
-
- T**
- Tachycardia
 supraventricular, 198f
 ventricular, 198f
 Tachyphylaxis, 29
Tacrine, **51**, **102–103**
Tacrolimus, **491–492**, 491f, 492f
Tadalafil, 143, **341–342**, 342f, 343f
 Taeniasis, 435f
 TAGAMET. See *Cimetidine*
 TALWIN. See *Pentazocine*
 TAMBOCOR. See *Flecainide*
 TAMIFLU. See *Oseltamivir*
Tamoxifen, **302**, 302f, **478–479**, 478f, 479f
Tamsulosin, 68, **84–85**, 225
 TAPAZOLE. See *Methimazole*
 Tardive dyskinesia, 156
 TASMAR. See *Tolcapone*
Taxol, **476–477**, 477f
Tazobactam, **369**
 TEGRETOL. See *Carbamazepine*
 TEKURNA. See *Aliskiren*
Telbivudine, **442**
Telithromycin, **379–382**, 381f
Temazepam, **108**
Temazolomide, **475**
Teniposide, **485**
Tenofovir, **448**, 448f
 TENORMIN. See *Atenolol*
 TENUATE. See *Diethylpropion*
 TERAZOL. See *Terconazole*
Terazosin, **84–85**, 225
Terbinafine, **414–415**, 414f
Terbutaline, **77–78**, 321
Terconazole, **415**
Teriparatide, **344**
Testosterone, **307**, 307f, **308–309**, 308f
Tetracaine, 139, 139f
Tetracycline, 330, 351, 354, 354f, 373–376
Tetrahydrocannabinol, **125–126**, 125f
Theobromine, 117

- Theophylline*, 16, **117**, **324**, 391, 441
 Therapeutic equivalence, 8
 Therapeutic index, 33–34, 33f
Thiabendazole, **432**
 Thiazide diuretics, 219, 219f, 265–268
 actions, 265–266, 266f
 adverse effects, 267–268, 268f
 mechanism of action, 265
 pharmacokinetics, 267
 therapeutic uses, 266–267
 Thiazide-like analogs, 268
 Thiazolidinediones, 294–295
6-Thioguanine (6-TG), **465**
Thiopental, 8, 10, **111–112**, 129, 130, **135**, **137**, 137f
Thioridazine, **152–157**, 157f
 Thombus, versus embolus, 229
 THORAZINE. See *Chlorpromazine*
 Threadworm disease, 433f
 Thrombin, 230–231
 Thrombin inhibitors, 236–240, 236f–239f
 Thrombocytopenia, heparin-induced, 239
 Thrombolytic therapy, 242–244, 242f–245f
 Thrombosis, heparin-induced, 238
 Thrombotic disorders, 229
 Thromboxane A₂, 230–231
 Thromboxanes, 230–231
 Thyrotoxicosis, 282
 Thyroid hormones, 280–283, 281f, 282f
 Thyroid-stimulating hormone (TSH), 280–281, 281f
 Thyroid storm, 283
Thyroxine (T₄), **280–283**, 281f
Tiagabine, **179**, 181f
 TIACAZ. See *Diltiazem*
Ticarcillin, **362**, 362f, 363, 365
Ticarcillin/clavulanate, 362, 363
 TICLID. See *Ticlopidine*
Ticlopidine, **233–234**, 233f
 TIKOSYN. See *Dofetilide*
 TILADE. See *Nedocromil*
Tiludronate, **343–344**, 344f
 Time dependent (concentration-independent) killing, 352–353
 TIMENTIN. See *Ticarcillin/clavulanate*
Timolol, 50, **88–89**, 527f
 TIMOPTIC. See *Timolol*
TINDAMAX. See *Tinidazole*
Tinidazole, **419**, 429
Tiotropium bromide, 325
Tipranavir (TPV), **454**
Tirofiban, **234–235**, 234f
 Tissue-type plasminogen activators (tPA). See *Alteplase*
Tobramycin, 61, **377**, 377f, **378**
 TOBRESX. See *Tobramycin*
Tocainide, **203**
 TOFRANIL. See *Imipramine*
Tolbutamide, **291**, 292f, 293f, 383, 394
Tolcapone, **99–100**
Tolmetin, **508**
 Toluene, 531
 Tonic-clonic seizure, 173
 TOPAMAX. See *Topiramate*
 Topical route of drug administration, 4
Topiramate, **179–180**, 181f
 Topoisomerases, 387, 388f
Topotecan, **484–485**, 484f
 TOPROL-XL. See *Metoprolol*
 TORADOL. See *Ketorolac*
Toremifene, **303**
 Torsades de pointes, 201
Torsemide, **268–270**
Tositumomab, 481
 Total body clearance, 18
 Total body water, 10
 Toxicology, 529–539
 Toxins
 actions, 529–530, 529f
 alcohols, 531, 531f
 antidotes, 535–536, 535f
 aromatic hydrocarbons, 530–531
 designer and street drugs, 537–538, 537f
 gases and inhaled particles, 534–535, 534f
 halogenated hydrocarbons, 530, 530f
 heavy metals, 532–534, 533f
 pesticides, 531–532, 532f
 rodenticides, 532
 target tissues, 529
 Toxoplasmosis, 429
Tramadol, **168**
 TRANDATE. See *Labetalol*
Tranexamic acid, **245**
 Tranquilizers, major. See *Neuroleptics*
 TRANSDERM-NITRO. See *Nitroglycerin*
 TRANSDERM SCOP. See *Scopolamine*
 Transdermal contraceptive patch, 305
 Transdermal route of drug administration, 4
 Transpeptidase inhibition, 360
 TRANXENE. See *Clonazepam*
Tranlycypromine, **147–149**
Trastuzumab, **481–482**
 TRASYLOL. See *Aprotinin*
Trazodone, **145**
 Trematodes, chemotherapy, 432, 434, 434f
 TRI-LEVLIN. See *Ethinyl estradiol*
 TRI-NORINYL. See *Ethinyl estradiol*
Triamcinolone, 314f, 315, 327
Triamterene, 220, 267, **271**
Triazolam, **108**, **109**
 Trichinosis, 433f
 Trichuriasis, 433f
 TRICOR. See *Fenofibrate*
 Tricyclic antidepressants, 50, 145–147, 146f–147f
Trifuridine, **446**
Trihexyphenidyl, **102**
Triiodothyronine (T₃), **280–283**, 281f
 TRILEPTAL. See *Oxcarbazepine*
Trilostane, **317**
Trimethaphan, **59**
Trimethoprim, 25, **394–395**, 394f
Trimethoprim/sulfamethoxazole, 392f, **395–396**, 395f, 396f
Trimipramine, **145–147**
 TRIMOX. See *Amoxicillin*
 Triptans, 526, 527f
Troglitazone, **294**
Tropicamide, 4, 56, 57, **58**
 Trypanosomiasis, 425–428
 Tuberculosis, 399–405
 chemotherapy, 400–405
 drug resistance strategies, 399–400, 400f
Tubocurarine, 47, 51, **60**, **61**, **62f**, **63**
 Tularemia, 377f
 Tumor
 anticancer drug-induced, 461
 growth rate, 458, 460f
 susceptibility to anticancer drugs, 458, 459f
 Tumor cells, pharmacologic sanctuaries, 459
 Tumor necrosis factor inhibitors, 512–515, 513f
 TYGACIL. See *Tigecycline*
 TYLENOL. See *Acetaminophen*
Tyramine, **78**, 148
 Tyrosine kinase activity, 28

U
Ulcers

- peptic. See
- Peptic ulcer disease*
-
- stress, 331

ULTANE. See Sevoflurane
 ULTIVA. See Remifentanyl
 ULTRACET. See Tramadol/
 acetaminophen
 ULTRAM. See Tramadol
 UNASYN. See Ampicillin/sulbactam
 UNIVASC. See Moexipril
 Urea, 272
 Uric acid, elevated
 diuretic-induced, 267, 269
 in gout, 515, 515f
 Uricosuric agents, 516, 517
 Urinary tract antiseptic/antimicrobial,
 397, 397f
 Urinary tract infections, 389f, 396f
 Urofollitropin, 279

V

Vagal nerve stimulation, for epilepsy,
 180, 180f
 Vaginal ring, 305
 Valacyclovir, 442–443
 Valdecoxib, 501
 Valganciclovir, 444
 VALIUM. See Diazepam
 Valproic acid, 149, 176–177, 181f
 Valsartan, 223
 VALTREX. See Valacyclovir
 VANCOCCIN. See Vancomycin
 Vancomycin, 352, 354, 369–370, 370f,
 371f, 383
 Vardenafil, 143, 341–342, 342f, 343f
 Varenicline, 119
 Vascular injury, platelet response,
 229–232, 230f–232f
 Vasodilators, direct, 190, 226
 Vasopressin, 279f, 280
 Vasospastic angina, 210, 212f
 VASOTEC. See Enalapril
 Vecuronium, 61, 62f
 VEETIDS. See Penicillin V
 Venlafaxine, 144
 Venous thrombosis, 229
 VENTOLIN. See Albuterol
 Ventricular function curves, in heart
 failure, 192f
 Ventricular tachycardia, 198f
 VEPESID. See Etoposide
 Verapamil, 206–207, 212, 213, 223,
 527f
 VERELAN. See Verapamil
 VERMOX. See Mebendazole
 VFEND. See Voriconazole
 VIAGRA. See Sildenafil
 VIBRAMYCIN. See Doxycycline

Vidarabine, 445
 VIDEK. See Didanosine
 VIGAMOX. See Moxifloxacin
 Vinblastine, 475–476, 476f
 Vinca alkaloids, 476
 Vincristine, 475–476, 476f
 VIRACEPT. See Nelfinavir
 Viral infections, chemotherapy,
 437–456. See also Antiviral drugs
 Viral uncoating inhibitors, 438–439,
 438f, 439f
 VIRAMUNE. See Nevirapine
 VIRAZOLE. See Ribavirin
 VIREAD. See Tenofovir
 VIROPTIC. See Trifluridine
 VISKEN. See Pindolol
 VISTARIL. See Hydroxyzine
 VISTIDE. See Cidofovir
 Vitamin B₆ (pyridoxine), 98, 99f, 401
 Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin),
 246–247
 Vitamin K₁ (phytonadione), 245
 Vitamin K antagonists, 240–242, 240f,
 242f
 VITRASERT. See Ganciclovir
 VIVACTIL. See Proprietyline
 VOLTAREN. See Diclofenac
 Volume of distribution, 9–12
 apparent, 10–12, 10f, 11f
 water compartments, 9–10
 Voriconazole, 412–413, 413f
 VYTORIN. See Simvastatin/ezetimibe
 VYVANSE. See Lisdexamfetamine

W

Warfarin, 12, 15, 16, 240–242, 240f,
 242f, 391, 394, 396
 adverse effects, 241–242
 drug interactions, 242, 242f, 377,
 383
 mechanism of action, 240–241,
 240f
 pharmacokinetics, 241
 therapeutic index, 33–34, 33f
 therapeutic uses, 241
 Wash-in, alveolar, 131
 Wash-out, 132
 Water compartments, 9–10
 WELCHOL. See Colesevelam
 WELLBUTRIN SR. See Bupropion
 Whipworm disease, 433f

X

XANAX. See Alprazolam
 XELODA. See Capecitabine

XENICAL. See Orlistat
 XOLAIR. See Omalizumab
 XYLOCAINE. See Lidocaine
 XYZAL. See Levocetirizine

Y

Yohimbine, 85

Z

Zafirlukast, 324
 Zalcitabine (ddC), 449
 Zaleplon, 108, 113
 Zanamivir, 437–438, 438f
 ZANTAC. See Ranitidine
 ZAROCOLYN. See Metolazone
 ZEGERID. See Omeprazole/sodium
 bicarbonate
 ZEMJRON. See Rocuronium
 ZENAPAX. See Daclizumab
 ZERIT. See Stavudine
 Zero-order kinetics of drug
 metabolism, 13–14
 ZESTRIL. See Lisinopril
 ZETIA. See Ezetimibe
 ZIAGEN. See Abacavir
 Zidovudine (AZT), 409, 441, 447–448,
 447f
 Zileuton, 324
 ZINACEF. See Cefuroxime sodium
 Zinc insulin, 289
 Ziprasidone, 152–157, 157f
 ZITHROMAX. See Azithromycin
 ZOCOR. See Simvastatin
 ZOFRAN. See Ondansetron
 ZOLADEX. See Goserelin
 Zoledronic acid, 343–344, 344f
 Zollinger-Ellison syndrome, 333, 334
 Zolmitriptan, 526
 ZOLOFT. See Sertraline
 Zolpidem, 108, 112–113
 ZOMETA. See Zoledronic acid
 ZOMIG. See Zolmitriptan
 ZONEGRAN. See Zonisamide
 Zonisamide, 180, 181f
 ZOSYN. See Piperacillin/tazobactam
 ZOVIRAX. See Acyclovir
 ZYFLO. See Zileuton
 ZYPREXA. See Olanzapine
 ZYRTEC. See Cetirizine
 ZYBAN. See Bupropion
 ZYVOX. See Linezolid

Figure Sources

Figure 1.23 modified from H. P. Range and M. M. Dale, *Pharmacology*, Churchill Livingstone (1987).

Figures 6.9, 6.11 and 6.11 modified from Allwood, Cobbold and Ginsburg, *British Medical Bulletin* 19:132 (1963).

Figure 8.14, modified from R. Young, *American Family Physician*, 59:2155 (1999).

Figure 9.5 modified from A. Kales, *Excerpta Medical Congress Series* 899:149 (1989).

Figure 9.6 from data of E. C. Dimitrion, A. J. Parashos, J. S. Giouzezas, *Drug Invest.* 4:316 (1992).

Figure 10.5 modified from N. L. Benowitz, *Science* 319:1318 (1988).

Figure 16.6 data from Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, *N. Engl. J. Med.* 316:80 (1988).

Figure 16.7 modified from the Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353:2001 (1999).

Figure 16.12 modified from M. Jessup, and S Brozena, *N. Engl. J. Med.* 348: 2007 (2003).

Figure 16.13 modified from T.B Young, M. Gheorghade, and B. F. Uretsky, *J. Am. Coll. Cardiol.* 32:686 (1998).

Figure 17.3 modified from J. A. Beven and J. H. Thompson, *Essentials of Pharmacology*, Harper and Row (1983).

Figure 17.9 modified from J. W. Mason, *N. Engl. J. Med.*, 329:452 (1993).

Figure 19.5 modified from B. J. Materson, *Drug Therapy*, November p. 157 (1985).

Figure 20.8, modified from D. J. Schneider, P. B. Tracy, and B. E. Sobel, *Hospital Practice*, May 15, (1998), p. 107.

Figure 20.15, Effects of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists on the incidence of death or nonfatal myocardial infarction following percutaneous transluminal coronary angioplasty. [Note: Data are from several studies; thus reported incidence of complications with standard therapy is not the same for each drug.] data from D.A. Vorchheimer, J. J. Badimon, and V. Fuster, *Journal American Medical Association* 281: 1407 (1999).

Figure 21.6. Modified from M. K. S. Leow, C. L. Addy, and C. S. Mantzoros. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:1961 (2003).

Figure 21.7, modified from Knopp, R. H., *N. Engl. J. Med.* 341:498 (1999).

Figures 21.10 modified from R. H. Knopp, *Hospital Practice* 23:22 (1988).

Figures 23.2 modified from B. G. Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange (1987).

Figure 24.5 modified from M. C. Riddle, *Postgraduate Med.* 92:89 (1992).

Figure 24.7 modified from I. R. Hirsch, *N. Engl. J. Med.* 352:174 (2005).

Figure 24.9 modified from O. B. Crofford, *Ann. Rev. Medicine* 46:267 (1995).

Figures 25.6 and 25.7 modified from D. R. Mishell, Jr., *N. Engl. J. Med.* 320:777 (1989).

Figure 25.8 modified from M. Polaneczky, G. S. Slap, C.F. Forke, A. R. Rappaport, and S. Sondheimer, *N. Engl. J. Med* 331:1201 (1994).

Figure 25.9 modified from A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, S. W. Sanders, Ki. E. Caramelli and N. A. Mazer. *J. Clin Endo & Met:* 84:3469 (1999).

Figure 25.10 modified from J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista. *N. Engl. J. Med.* 349:2387 (2003).

Figure 28.2 modified from D. Cave, *Hospital Practice*, Sept 30, 1992.

Figure 28.6 modified from F. E. Silverstein, D. Y. Graham, J. R. Senior, *Ann. Intern. Med* 123:241 (1995).

Figure 28.7 modified from S. M. Grunberg and P. J. Hesketh, *N. Engl. J. Med.* 329: 1790 (1993).

Figures 28.9, 28.10 from data of S. Bilgrami and B. G. Fallon, *Postgraduate Medicine*, 94:55 (1993).

Figure 29.5 photo from Jordan, V. C., *Scientific American*, October, p. 60 (1998).

Figure 34.4 modified from data of D. A. Evans, K. A. Maley and V. A. McRusick, *British Medical Journal* 2:485 (1960).

Figure 34.5 modified from data of Neuvonen, P. J., Kivisto, K. T., and Lehto, P. *Clin. Pharm Therap.*, 50: 499 (1991).

Figure 38.3 modified from R. Dolin, *Science* 227:1296 (1985).

Figure 38.15 modified from Balfour, H. H., *N. Engl. J. Med.* 340:1255 (1999).

Figure 39.5 modified from N. Kartner and V. Ling, *Scientific American*, March (1989).

Figure 42.9 modified from D. D. Dubose, A. C. Cutlip, and W. D. Cutlip. *American Family Medicine* 51:1498 (1995).