

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

أدوية الجهاز الهضمي

Gastrointestinal and Antiemetic
Drugs

علم المداواة السريرية - السنة الخامسة

د. سفير حبيب

أدوية الجهاز الهضمي

تشمل المجموعات التالية:

- أدوية الداء القرحي Peptic ulcer disease
- الأدوية المضادة للغثيان Nausea والإقياء Vomiting
- مضادات التشنج Antispasmodic drugs
- الأدوية المضادة للإسهال Diarrhea
- الأدوية المضادة للإمساك (المليينات) Constipation

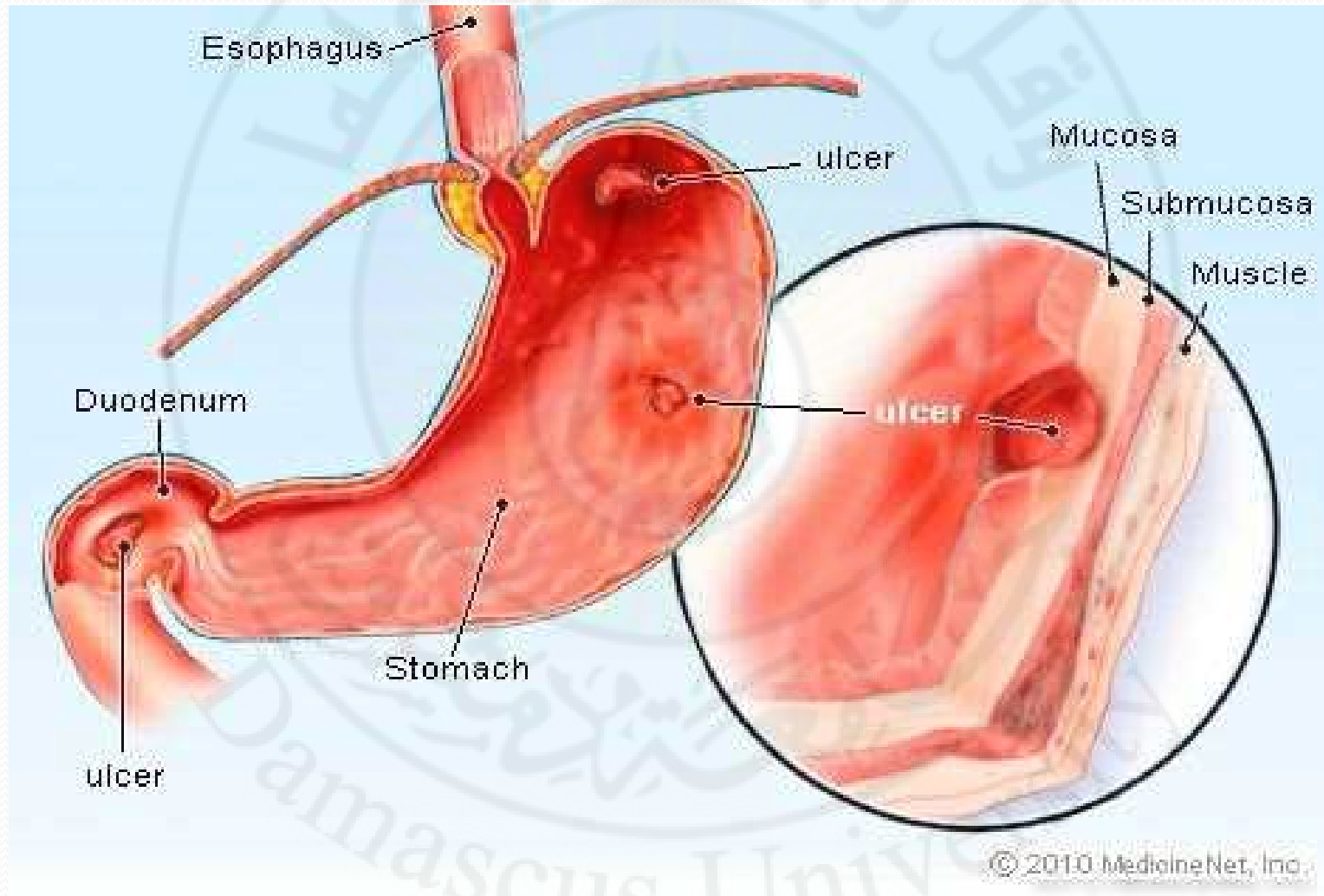
أدوية الداء القرحي

Drugs used to treat peptic
ulcer disease

مقدمة: الداء القرحي الهضمي

- **القرحة الهضمية** هي عبارة عن **أذية في الغشاء المخاطي** للمعدة أو الاثني عشري (العفج)، تتجاوز الطبقة المخاطية لتصيب الطبقات العميقة للجدار
- **القرحة المعدية**: تتوضع في 80 % من الحالات **بمستوى الانحناء الصغير** خاصة الزاوية angle والغار antre، وهي تصيب الرجال والنساء بنفس النسبة، وعندما تكون **القرحات متعددة** فهي غالباً من منشأ **دوائي**
- **القرحة العفجية**: تتوضع **بمستوى البصلة** على وجهها الأمامي غالباً، تصيب الرجال أكثر من النساء (1/3)، أما القرحات المتعددة أو تلك التي تتوضع في موضع أبعد فهي غالباً من منشأ **دوائي** أو في سياق تناذر – Zollinger Ellison
- نلاحظ وجود **الخمج بالملويات البوابية** *Helicobacter pylori* (جراثيم سلبية الغرام) في حوالي 90 % من حالات القرحة العفجية و 70 % من حالات القرحة المعدية

القرحة الهضمية Peptic ulcer



الآلية الإمراضية للداء القرحي

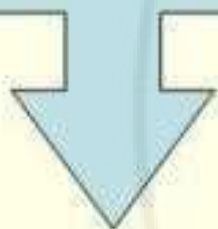
- الآلية الإمراضية للداء القرحي ليست واضحة لكن يمكن تمييز:
 - اضطراب في التوازن بين **عوامل الحماية** (التوعية الدموية، الحاجز المخاطي، البيكربونات) و **عوامل الخطر** (الحموضة، الملويات البوابية H. pylori، الببسين، الجزر الصفراوي، التدخين، بعض الأدوية، الشدة النفسية والفيزيائية)
 - الاستعداد الوراثي: زمرة الدم O
 - إصابة في الغدد الصماوية في حالات نادرة (فرط نشاط جارات الدرق، تنادر Zollinger – Ellison)
- الإصابات الحادة الناجمة عن **الشدة** مثل الأخماج، الصدمة، أو بعد التداخل الجراحي أو الحروق أو الرضوض

Peptic Ulcer Disease

NORMAL

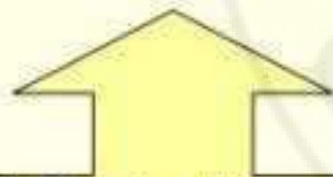
Aggressive Forces:

Gastric acidity
Peptic activity



Defensive Forces:

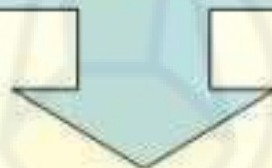
Surface mucus secretion
Bicarbonate secretion into mucus
Mucosal blood flow
Apical surface membrane transport
Epithelial regenerative capacity
Elaboration of prostaglandins



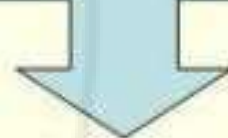
INCREASED AGGRESSION

Aggravating Causes:

H. pylori infection
NSAID, aspirin
Cigarettes, alcohol
Impaired regulation of
acid-pepsin secretion



IMPAIRED DEFENSE



Impaired Defense:

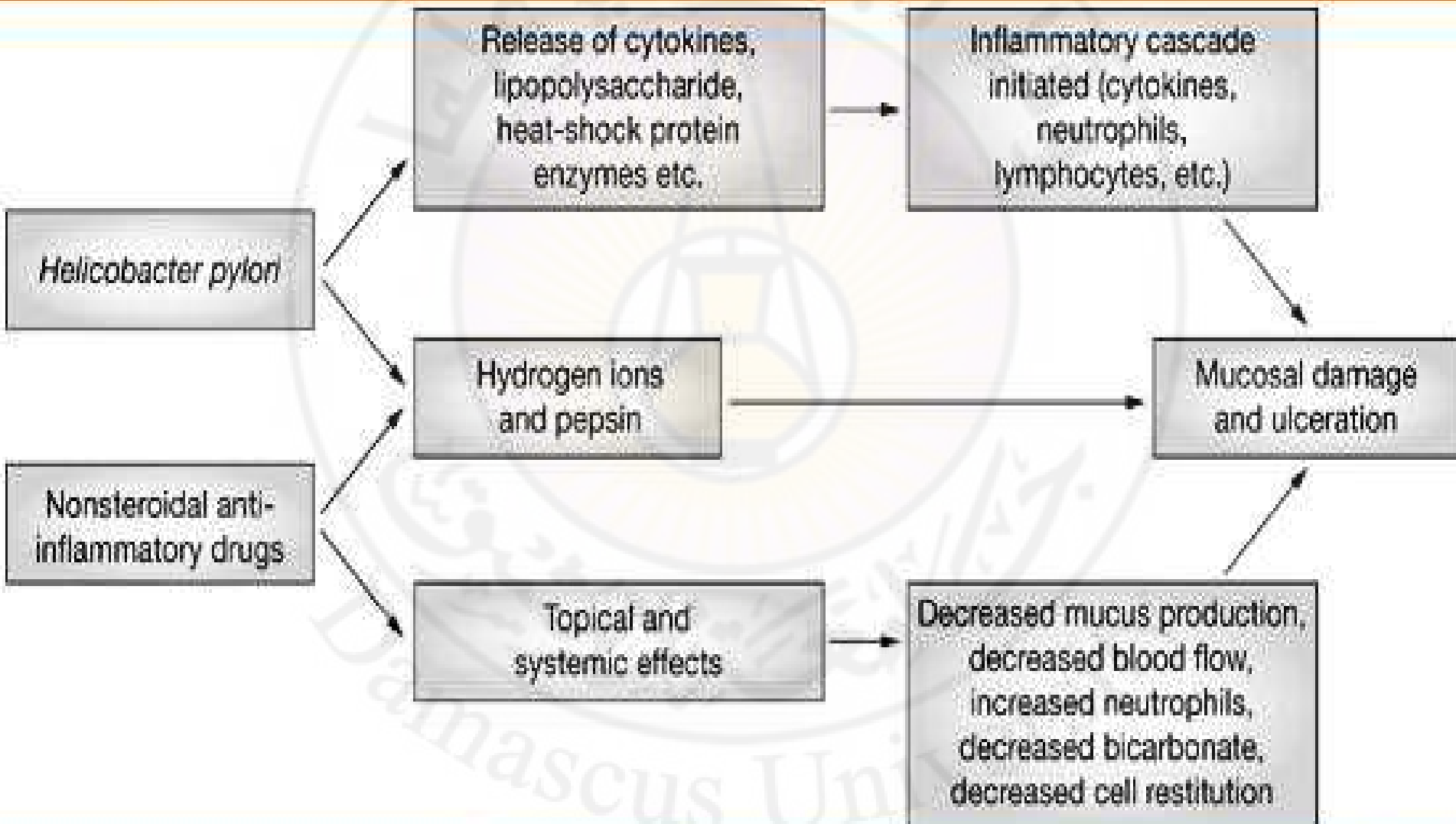
Ischemia, shock
Delayed gastric emptying
Duodenal-gastric reflux



الآلية الإمراضية للداء القرصي

Medscape®

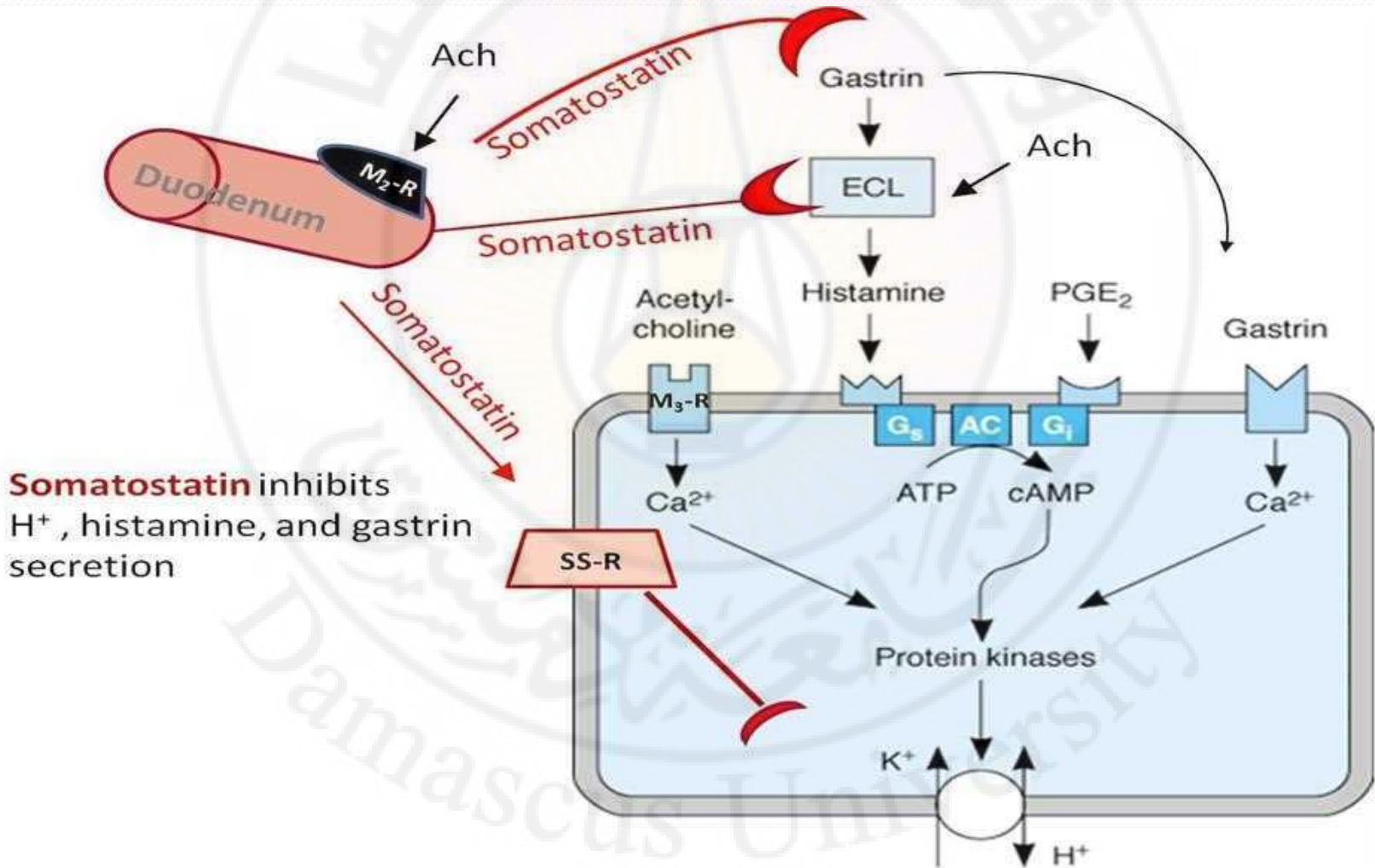
www.medscape.com



تنظيم إفراز الحمض المعدي (1)

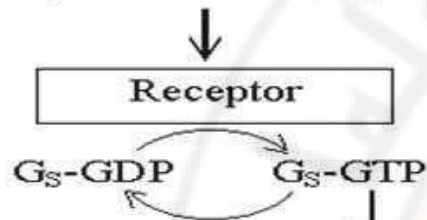
- يتنبه إفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية في المخاطية المعدية بالأسيتيل كولين Acetylcholine والهيستامين Histamine والغاسترين Gastrin
- إن ارتباط الأسيتيل كولين والهيستامين والغاسترين بمستقبلاتها يؤدي إلى تفعيل البروتين كيناز protein kinase الذي ينبه بدوره مضخة البروتون ATPase الأمر الذي يؤدي إلى خروج H^+ بالتبادل مع K^+
- ارتباط $Prostaglandin E_2$ بمستقبلاته يثبط adenylyl cyclase وبالتالي ينقص إفراز الحمض المعدي
- تمتلك الخلية الجدارية parietal cell أربعة أنواع من المستقبلات: مستقبلات الغاسترين، مستقبلات الهيستامين H_2 ، مستقبلات الأسيتيل كولين، مستقبلات البروستاغلاندين

تنظيم الإفراز الحمضي المعدي



دور الهيستامين في اصطناع الحمض

Stimulatory Hormone (e.g. Histamine)



(Inactive) Adenylate cyclase

Adenylate cyclase (Active)

ATP

cAMP

(Inactive) Protein kinase A

Protein kinase A (Active)

Protein phosphorylation

Exact mechanism
unknown.

Proton pump

Secretion of gastric
acid

H^+

تنظيم إفراز الحمض المعدي (2)

● يمكن تصنيف الأدوية المستعملة لتنشيط أو تعديل الإفراز الحمضي في ست مجموعات:

- مثبطات مضخة البروتون $H^+/K^+ ATPase$

- معاكسات مستقبلات الهستامين H_2

- البروستاغلاندينات prostaglandins

- مضادات المسكارين anti-muscarinic drugs

- مضادات الحموضة antiacids

- العوامل المحصنة للمخاطية mucosal protective agents

التظاهرات السريرية للداء القرصي

- آلام بطنية شرسوفية (على الريق، بعد الوجبات، غير مرتبطة بالوجبات)
- تترافق هذه الآلام مع غثيان، إقياء، عسرة هضم، نقص شهية، تطبل ونفخة في البطن
- قد تنتشر هذه الآلام في المراق الأيمن أو خلف القص أو باتجاه الظهر
- قد تكون القرحة غير عرضية (عادة القرحات المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs)
- أهم الاختلاطات: - النزف
- الانتقاب
- التضيق البوابي
- سرطان المعدة

تشخيص الداء القرحي

- **تنظير المعدة مع أخذ خزعات:**
 - **القرحة الاثني عشرية:** البحث عن الملويات البوابية *H. pylori*
 - **القرحة المعدية:** نفس التشخيص مع استبعاد سرطان المعدة (6 خزعات من حواف القرحة وخزعة أو اثنتين من عمق القرحة)
- **تشخيص الخمج بالملويات البوابية:**
 - **الاختبار السريع باليورياز *urease*:** خزعة من غار المعدة
 - **الفحص النسيجي:** أكثر حساسية من اختبار اليورياز
 - **الاختبار التنفسي بالكربون C^{13}**
 - **الاختبارات المصلية:** غير ملائمة لتقييم فعالية العلاج
 - **الزرع (للخزعة)** لاكتشاف وجود جراثيم مقاومة في حال فشل المعالجة
- **الفحوص المخبرية:** البحث عن سبب غدي صماوي للقرحة (كلس الدم، هرمون جارات الدرق PTH، غاسترين الدم)

تدبير الداء القرصي

● يعتمد تدبير الداء القرصي على الوسائل العلاجية التالية:

- استئصال الخمج بالمطويات البوابية *H. pylori*
- التثبيط الدوائي للإفراز الحمضي المعدي أو تعديل هذا الإفراز
- إعطاء الأدوية التي تقي مخاطية المعدة من الضرر
- الإجراءات العامة: الراحة، وقف التدخين، الامتناع عن تناول الكحول والقهوة والمشروبات الغازية، تجنب الأدوية التي يمكن أن تسبب القرحات (الكورتيكوئيدات، NSAIDs)
- المعالجة الجراحية: اختلاطات، القرحات المعقدة على العلاج الدوائي، الشك بوجود سرطان على الرغم من سلبية الخزعة

البروتوكول المتبع في الداء القرحي (1)

- تتطلب المعالجة المثالية للداء القرحي استئصال الخمج بالملويات البوابية *H. pylori* بعد توثيق الخمج بهذه الجراثيم
- يؤدي استئصال الملويات البوابية *H. pylori* إلى التئام سريع للقرحات الهضمية وانخفاض معدل النكس (أقل من 15 % بالمقارنة مع أكثر من 60 % من القرحات البدئية التي تشفى بالمعالجة المضادة للإفراز الحمضي المعدي)
- يتطلب الاستئصال الناجح للملويات البوابية *H. pylori* استعمال نوعين من الصادات الحيوية بالمشاركة مع مثبطات الإفراز الحمضي المعدي
- تكون المعالجة بمضاد حيوي واحد أقل فعالية (نسبة الفشل 20 - 40 %)

البروتوكول المتبع في الداء القرحي (2)

- تستعمل حالياً معالجة ثلاثية تتألف من:

- مثبطات مضخة البروتون PPI: Omeprazole 20 mg x 2 / day

أو Rabepazole 20 mg x 2 / day

- مضاد حيوي من زمرة البيتا لاكتامين β - Lactamine

Amoxicillin 1g x 2 / day

- مضاد حيوي من زمرة الماكروليد Macrolide:

Clarithromycin 500 mg x 2 / day

- في حال الحساسية للبيتا لاكتامين يمكن استبدال Amoxicillin بـ :

Metronidazole 500 mg x 2 / day

- بعد استعمال المضادات الحيوية لمدة أسبوع يجب متابعة العلاج بمثبطات

الإفراز الحمضي لمدة ثلاثة أسابيع (Omeprazole 20 mg / day)

- تكون النتائج أفضل عند استعمال المعالجة الثلاثية لمدة أسبوعين (معدل الشفاء 85-90 %)

البروتوكول المتبع في الداء القرحي (3)

- تستعمل أحياناً معالجة رباعية (خاصة في حال فشل المعالجة الثلاثية) تتألف من:
- مثبطات مضخة البروتون PPI أو مضادات مستقبلات الهستامين H₂:

Omeprazole 20 mg x 2 / day

أو Famotidine 20 mg x 2 / day

الميترونيدازول Metronidazole 500 mg x 4 / day

التتراسيكلين Tetracyclin 500 mg x 4 / day

البزموت Bismuth 525 mg x 1 / day

- تستعمل هذه المعالجة الرباعية لمدة أسبوعين، ويفضل متابعة العلاج بمضادات الهستامين H₂ كالـ Famotidine بمقدار 20 ملغ مساء قبل النوم كجرعة صيانة عند المرضى الذين لديهم قرحة مختلطة أو ناكسة

- يستعمل البزموت في البلاد الأنجلوسكسونية لاستئصال الملويات البوابية HP مع العلم أن هذا المركب تم سحبه من الأسواق في فرنسا نظراً لإمكانية حدوث اعتلال دماغي عند استعماله لفترة طويلة

استئصال الملويات البوابية والمقاومة الجرثومية (1)

● الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية أدى إلى ظهور سلالات مقاومة من HP:

- الخط الأول (Amoxicillin + Clarithromycin): نسبة الفشل 20 %

بسبب زيادة المقاومة لـ Clarithromycin

- الخط الثاني (Amoxicillin + Metronidazole): نسبة الفشل 10 %

بسبب زيادة المقاومة لـ Metronidazole

● بعد فشل استئصال H. Pylori بالخطين الأول والثاني يوصى عادة بإجراء الزرع والتحسس لاختيار الدواء المرشح للاستعمال كخط ثالث في المعالجة:

- Quinolones: مثل Levofloxacin (250-500 ملغ مرتان يومياً)

- Tetracyclin

- Rifabutin

- Furazolidone

استئصال الملويات البوابية والمقاومة الجرثومية (2)

- هناك العديد من الدراسات السريرية المقارنة التي تهدف إلى تحديد المدة المثلى للمعالجة بالصادات الحيوية حيث تشير النتائج إلى أن المدة المثلى للمعالجة هي 14 يوماً (المعالجة لـ 10 أيام تعطي أيضاً نتائج أفضل من المعالجة لمدة أسبوع)

- اقترح البعض المعالجة المتتالية sequential therapy على النحو التالي: - PPI + Amoxicillin لمدة 5 أيام
ثم - PPI + Clarithromycin + Tinidazole لمدة 5 أيام
حيث كان معدل استئصال H. Pylori قريباً من 90 % (كانت النتائج أفضل من المعالجة الثلاثية التقليدية)

- هناك محاولات لاستعمال Amoxicillin لوحده مع جرعات عالية من PPI مع نتائج قد تكون واعدة

تدبير القرحات المحدثة بال NSAIDs (1)

- القرحات الفعالة المترافقة مع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs تحتاج إلى:

1- المعالجة بجراجات مناسبة من مثبطات مضخة البروتون PPI:

- Omeprazole : 20-40 ملغ يومياً عن طريق الفم

أو - Lansoprazole : 15-30 ملغ يومياً عن طريق الفم

2- وقف استعمال ال NSAIDs إذا كان ذلك ممكناً

- إذا كان لا بد من متابعة المعالجة بال NSAIDs، قد يكون استعمال مثبطات COX2 الاصطناعية خياراً مقبولاً

- بشكل عام، المعالجة لمدة 6-8 أسابيع بمثبطات مضخة البروتون ضرورية للحصول على شفاء كامل للقرحات الهضمية

تدبير القرحات المحدثة بالـ NSAIDs (2)

• تستعمل المعالجة الوقائية عند:

- المرضى الذين لديهم قرحات محدثة بالـ NSAIDs وهم بحاجة إلى معالجة يومية طويلة الأمد بالـ NSAIDs
- المرضى المسنين (< 60 سنة)
- المرضى الذين لديهم قصة قرحة هضمية أو اختلاطات القرحة الهضمية كالنزف
- المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات أو مضادات التخثر

• الخيارات العلاجية:

- Misoprostol: 100-200 مكغ X 4 مرات يومياً عن طريق الفم
- Omeprazole: 20-40 ملغ يومياً عن طريق الفم
- Lansoprazole: 15-30 ملغ يومياً عن طريق الفم

الأدوية المثبطة للإفراز الحمضي المعدي

- مثبطات مضخة البروتون PPI
- معاكسات مستقبلات الهستامين H2
- البروستاغلاندينات
- مضادات المسكارين Antimuscarinic agents

مثبطات مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase (1)

- يعد الـ **Omeprazole** أول أدوية هذه المجموعة التي تثبط الإفراز الحمضي المعدي عن طريق تثبيط مضخة البروتون التي تعتبر الخطوة النهائية لإفراز الحمض المعدي

- تضم هذه المجموعة:

- **Omeprazole** (Mopral*) : بمقدار 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
- **Lansoprazole** (Lanzor*) : بمقدار 30 ملغ مرة واحدة يومياً.
- **Pantoprazole** (Eupantol*) : بمقدار 40 ملغ مرة واحدة يومياً.
- **Rabeprazole** (Pariet*) : بمقدار 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
- **Esomeprazole** (Nexium*) : بمقدار 40 ملغ مرة واحدة يومياً.

- تعد جميع هذه الأدوية **prodrugs** مع غلالة معوية (مغلقة معوياً) لمقاومة الحمض حيث تزال الغلالة في الوسط القلوي للاثني عشري

مثبطات مضخة البروتون PPI (2)

- تثبط هذه الأدوية بالجرعات الاعتيادية الإفراز الحمضي الأساسي والمعرض بنسبة تزيد عن 90 % ويبدأ التثبيط الحمضي خلال 1-2 ساعة بعد الجرعة الأولى من الـ Lansoprazole وبشكل أبكر قليلاً مع الـ Omeprazole
- يتم تثبيط مضخة البروتون بشكل عكوس وهي تستعمل عادة مرة واحدة يومياً
- تعطى عن طريق الفم، كما تتوفر مستحضرات للحقن الوريدي من الـ Pantoprazole والـ Omeprazole لمعالجة القرحة الإسعافية أو قرحة الشدة في حال عدم القدرة على تناول الدواء عن طريق الفم
- تطرح مستقلبات هذه الأدوية في البول والبراز

الاستعمالات السريرية لمثبطات مضخة البروتون

- القرحات الهضمية **peptic ulcers** حيث تفضل على مضادات الهيستامين H2 بالمشاركة مع المضادات الحيوية في المعالجة الثلاثية
- التهاب المري التسحجي **erosive esophagitis** حيث يعطى الـ Omeprazole بمقدار 20 ملغ يومياً
- العلاج العرضي **للجزر المعدي المريئي GERD** (Omeprazole: 10 ملغ يومياً)
- العلاج الوقائي والشافي للإصابات المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) (Omeprazole: 20 ملغ يومياً)
- تناذر **Zollinger – Elisson**: Omeprazole حتى 80 ملغ يومياً

التأثيرات الجانبية لمثبطات مضخة البروتون

- مثبطات مضخة البروتون **جيدة التحمل** عموماً لكنها تزيد إفراز الغاسترين الأمر الذي دفع إلى زيادة الاهتمام بسلامتها عند الاستعمال المديد
- بينت الدراسات على الحيوان أن استعمالها المديد **يزيد أورام الكارسينويد** المعدية ولكن لم يثبت هذا عند الإنسان
- التثبيط المديد للإفراز الحمضي قد يؤدي إلى **نقص فيتامين B12**
- تم الإبلاغ عن **حالات نادرة من العمى** مع الاستعمال الوريدي لـ Omeprazole لكن لم تثبت العلاقة السببية
- يتداخل الـ **Omeprazole** مع أكسدة Warfarine, Cyclosporine, Phenytoine, Diazepam
- في حال **القصور الكبدي** يجب عدم تجاوز 20 ملغ يومياً من الـ Omeprazole، 30 ملغ من الـ Lansoprazole و 40 ملغ من الـ Pantoprazole

معاكسات مستقبلات الهيستامين H₂ (1)

- تنقص الإفراز الحمضي بالحصار التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلاته مما يؤدي إلى نقص التراكيز داخل الخلوية لـ **cAMP**
- معاكسات تنافسية للهيستامين وقابلة للعكس بشكل كامل
- تحصر هذه الأدوية مستقبلات الهيستامين H₂ في كل مكان لكن استعمالها السريري الرئيسي هو تثبيط الإفراز الحمضي المعدي
- تؤثر بشكل انتقائي على مستقبلات H₂ (لا تؤثر على مستقبلات H₁)
- تثبط الإفراز الحمضي الأساسي بدرجة فعالية أكثر من 90 % كما تثبط الإفراز الحمضي المحرض بالطعام وتعد ذات فعالية خاصة ضد الإفراز الحمضي الليلي
- تشمل هذه المجموعة: Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine, Roxatidine

معاكسات مستقبلات الهيستامين H₂ (2)

- تناقص استعمال هذه الأدوية مع ظهور مثبطات مضخة البروتون PPI حيث تستعمل كخيار ثانٍ في معالجة:

- القرحة الهضمية peptic ulcers

- قرحات الكرب (الشدة) الحادة acute stress ulcers

- الجزر المعدي المريئي gastro-esophageal reflux

- تناذر Zollinger – Ellison

- تعد هذه الأدوية فعالة في معالجة القرحة الهضمية لكنها أقل فعالية من مثبطات مضخة البروتون PPI

- النكس أكثر شيوعاً بعد المعالجة بمعاكسات H₂ (60-100% سنوياً)

الفاموتيدين Famotidine (Pepdine*)

- ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H2
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 40 ملغ في اليوم (20 ملغ يومياً كجرعة صيانة)
- لا يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى
- يجب إنقاص الجرعة إلى 20 ملغ يومياً إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل في الدقيقة

الرانيتيدين (Raniplex*) Ranitidine

- ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H_2
- يعطى عن طريق الفم أو الوريد (تسريب وريدي أو حقن بطيء)
- يجب إنقاص الجرعة في حال قصور الكلية أو الكبد
- تم سحب هذا الدواء من الأسواق منذ نيسان 2020 بسبب التلوث بمادة الـ (N-nitrosodimethylamine) NDMA التي يشتبه بأنها يمكن أن تسبب السرطان عند الانسان
- لم يعرف مصدر تلوث الـ Ranitidine بالـ NDMA (الموجود بكميات قليلة في الماء والغذاء)
- يعتقد بأن الـ NDMA قد يأتي من تآكل الـ Ranitidine عند تخزينه لفترات طويلة في درجة حرارة مرتفعة

النيزاتيدين (Nizaxid*) Nizatidine

- مركب مشابه لـ Ranitidine من حيث التأثيرات الفارماكولوجية والفعالية
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 300 ملغ في اليوم (150 ملغ يومياً كجرعة صيانة) كما يمكن أن يعطى وريدياً بالتسريب المستمر (10 ملغ في الساعة) أو بالحقن الوريدي (100 ملغ ثلاث مرات يومياً)
- لا يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى

السيميتيدين (Tagamet*) Cimetidine

- ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H2
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 800 ملغ في اليوم قبل النوم ويتوزع بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها حليب الأم والمشيمة
- يتميز الـ Cimetidine بتأثيرات مضادة للأندروجين ومنبهة للبرولاكتين
- يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك يتداخل مع استقلاب عدد كبير من الأدوية:
diazepam, phenytoine, anti-vitamine K, chlordiazepoxide, theophylline, ciclosporine, propranolol, labetolol, metoprolol, lidocaine
- يطرح بشكل رئيسي عن طريق البول
- يجب إنقاص الجرعة في حال قصور الكلية أو الكبد
- من الناحية العملية لم يعد مستعملاً في الوقت الحالي بسبب تأثيراته غير المرغوبة والتداخلات الدوائية

التأثيرات الجانبية لمضادات الهيستامين H2

- تعتبر التأثيرات الجانبية صغيرة وتتنجم غالباً عن الفعالية الفارماكولوجية لهذه الأدوية (إنقاص الإفراز الحمضي)
- تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة: الصداع، الدوخة، الإسهال، الألم العضلي
- تحدث التأثيرات العصبية المركزية (هلوسات، تخطيط) بشكل رئيسي عند المرضى المسنين وفي حال وجود قصور كلوي شديد
- يمتلك الـ Cimetidine تأثيرات غدية صماوية بسبب أفعاله الستيرويدية المضادة للأندروجين والمنبهة للبرولاكتين (تثدي gynecomastia، ثر الحليب galactorrhea، نقص النطاف)
- يثبط الـ Cimetidine السيتوكروم P450 وبالتالي يبطئ استقلاب العديد من الأدوية
- تثبط هذه الأدوية ما عدا الـ Famotidine الاستقلاب بالمرور الأولي للايتانول

البروستاغلاندينات: Misoprostol (Cytotec*)

- يثبط الـ **Prostaglandin E2** المفرز من مخاطية المعدة إفراز الحمض وينبه إفراز المخاط والبيكربونات
- الـ **Misoprostol** هو مشابه لـ **PG E1** يحمي مخاطية المعدة ضد الإصابات الناجمة عن عوامل الخطر (NSAIDs، الكحول، التبغ)
- تعد البروستاغلاندينات **أقل فعالية** من مثبطات مضخة البروتون PPI ومضادات الهيستامين H2 في المعالجة الحادة للقرحات الهضمية
- يستعمل الـ **Misoprostol** بشكل رئيسي في **المعالجة الوقائية والشفافية للقرحات الهضمية المحدثة بـ NSAIDs** عند المرضى ذوي الخطورة العالية (< 60 سنة، سوابق قرحة) الذين لا يمكنهم الاستغناء عن الـ NSAIDs
- **يعطى فموياً (100-200 مكغ X 4 مرات يومياً)** وهو يسبب تقبضاً في الرحم **ويمنع استعماله أثناء الحمل والإرضاع**
- يعد **الإسهال والغثيان** من التأثيرات الجانبية الشائعة والمرتبطة بالجرعة
- من المشابهات الأخرى لـ **PG E2** نذكر الـ **Enprostil** و **Rioprostil**

الأدوية المضادة للمسكارين

- إن تنبيه **المستقبلات المسكارينية** في الخلايا الجدارية يؤدي إلى زيادة حركية المعدة والأمعاء وزيادة الإفراز الحمضي المعدي
- يمكن استعمال بعض المعاكسات الكولينرجية كأدوية مساعدة في التدبير العلاجي للداء القرصي وتناذر Zollinger – Ellison خاصة في الحالات المعقدة على المعالجة النموذجية
- نذكر من هذه الأدوية: - **Dicyclomine (Bentyl®)**
- **Pirenzepine (Gasteril®)**
- **Propantheline (Pro-Banthine®)**
- **Oxyphenonium (Anil®)**
- إن استعمال المعاكسات الكولينرجية محدود جداً بسبب **تأثيراتها الجانبية** (مثل اضطرابات نظم القلب والاحتباس البولي)
- يتميز الـ **Pirenzepine** بتأثير انتقائي على المستقبلات المسكارينية M1

مضادات الحموضة Antiacids (1)

- وهي **أسس ضعيفة** تتفاعل مع الحمض المعدي لذلك تنقص الحموضة المعدية وبما أن الببسين يتعطل في $\text{PH} < 4$ فإن مضادات الحموضة **تنقص أيضاً** **الفعالية الهضمية**
- يمكن لمضادات الحموضة أن **تنبه اصطناع البروستاغلاندين** وتنقص مستعمرات الملوية البوابية *H. pylori*
- تختلف الأدوية المضادة للحموضة بتركيبها الكيميائي وقدرتها على تعديل الحمض
- يعتمد التعديل الحمضي لمضاد الحموضة على قدرته على **تعديل حمض كلور الماء المعدي وعلى امتلاء المعدة**
- أهم المركبات المتوفرة:
 - Aluminum hydroxide
 - Magnesium trisilicate
 - Calcium carbonate
 - Magnesium hydroxide
 - Sodium bicarbonate

مضادات الحموضة (2) Antiacids

- تعتبر المشاركة بين هيدروكسيد الألمنيوم وهيدروكسيد المغنيزيوم (Maalox*, Supralox*) الأكثر استعمالاً بين مضادات الحموضة
- تتميز هذه المركبات بتأثير قصير الأمد تتبعه زيادة جديدة في الحموضة
- تستعمل كعلاج عرضي للآلام المرتبطة بالقرحات الهضمية ولكنها لا تسمح بالتئام هذه القرحات
- قد يسبب هيدروكسيد الألمنيوم إمساكاً أما هيدروكسيد المغنيزيوم فقد يسبب إسهالاً لذلك يمكن للمشاركة بينهما أن تساعد على تعديل وظيفة الأمعاء
- إن محتوى مضادات الحموضة من الصوديوم يعتبر هاماً عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط الشرياني أو قصور القلب الاحتقاني
- تشترك أحياناً الـ Alginates أو الـ Simeticone مع مضادات الحموضة

العوامل المحصنة (الواقية) للمخاطية

● تمتلك هذه المركبات العديد من التأثيرات التي تعزز آليات حفظ المخاطية وبالتالي فإنها:

- تمنع حدوث الأذية المخاطية
- تنقص الالتهاب
- تساعد على التئام القرحات الموجودة مسبقاً

● تشمل هذه المركبات:

- السكرالفات sucralfate وهو معقد مكون من هيدروكسيد الألمنيوم والسكروز الكبريتي sulfated sucrose
- البزموت الغروي colloidal bismuth

الـ Sucralfate (ulcar*, Carafate*)

- يعتبر السكرالفات Sucralfate من الأدوية التي تعزز آليات حفظ المخاطية دون أن يكون لها تأثير مضاد أو معدل للإفراز الحمضي المعدي
- يتثبت الـ Sucralfate على أماكن التقرحات من خلال ارتباطه مع بروتينات النضج الالتهابي حيث يشكل طبقة واقية تعزل منطقة الإصابة الأمر الذي يعزز التئام القرحات كما يقي من القرحات المحدثة بالـ NSAIDs
- يستعمل الـ sucralfate في المعالجة الهجومية (1g x4 or 2g x 2/day) والصائنة (1g x2 or 2g x 1/day) للقرحات المعدية والاثني عشرية
- يتطلب الـ Sucralfate وسطاً حامضياً لفعاليته: لا يعطى مع مثبطات مضخة البروتون PPI أو مضادات الهيستامين H2
- يمتص بشكل قليل إلى الدوران الجهازى، وهو جيد التحمل لكنه يتداخل مع امتصاص الأدوية الأخرى (Digoxin, Antivitamin K)

تحت ساليصيلات اليزموت

Bismuth subsalicylate

(Pepto-Bismol*)

- يعتبر اليزموت Bismuth من الأدوية الشافية للقرحات الهضمية حيث يمتلك تأثيراً مضاداً للجراثيم بالإضافة إلى تثبيط فعالية الببسين
- يعزز الـ Bismuth آليات حفظ المخاطية عن طريق زيادة إفراز المخاط والتداخل مع البروتينات السكرية في الأنسجة المخاطية لتشكيل غلالة coat تحمي أماكن التقرحات
- يمكن حدوث اعتلال دماغي نتيجة الاستعمال المديد لمركبات اليزموت

الأدوية المستعملة في معالجة الداء القرحي

مضادات الهيستامين H2:

Cimetidine -
Famotidine -
Nizatidine -
Roxatidine -

مثبطات مضخة البروتون:

Omeprazole -
Lansoprazole -
Pantoprazole -
Esomeprazole -
Rabeprazole -

المضادات الحيوية:

Amoxicillin -
Clarithromycin -
Metronidazole -
Tetracyclin -
Bismuth -

العوامل الواقية للمخاطية:

Sucralfate -
Colloidal bismuth -

مضادات المسكارين:

Dicyclomine -
Pirenzepine -
Propantheline -

البروستاغلاندينات:

Misoprostol -
Enprostil -
Rioprostil -

مضادات الحموضة:

Aluminum Hydroxide -
Magnesium Hydroxide -
Calcium carbonate -
Sodium bicarbonate -

الأدوية المضادة للتشنجات الهضمية

تصنيف مضادات التشنج

● يمكن تقسيم مضادات التشنج إلى ثلاث مجموعات:

- مضادات التشنج المضادة للقوة الكولينرجية

Anticholinergic antispasmodic drugs

- مضادات التشنج غير المضادة للقوة الكولينرجية

Non-anticholinergic antispasmodic drugs

- مضادات التشنج المشتركة مع مسكنات الألم

Antalgic and antispasmodic drugs

مضادات التشنج المضادة للقدرّة الكولينرجية

- تشمل العديد من الأدوية المستعملة على نطاق واسع مثل:
 - **Tiemonium** (Visceralgine*) : يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلالية (حقن عضلي، حقن وريدي بطيء)
 - **Dihexyverine** (Spasmodex*) : يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالحقن العضلي
 - **Prifinium** (Riabal*) : يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية (حقن عضلي، حقن وريدي)
 - **Atropine** (Genatropin*) : يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية (حقن عضلي، حقن وريدي، حقن تحت الجلد)
 - **Scopolamine** (Scoburen*) : يعطى بالطرق الخلالية (حقن عضلي، حقن وريدي، حقن تحت الجلد)

مضادات التشنج غير المضادة للقدرّة الكولينرجية

● تشمل العديد من الأدوية المستعملة على نطاق واسع مثل:

- **Phloroglucinol, Trimethylphloroglucinol (Spasfon*)**: يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلالية (حقن عضلي، حقن وريدي بطني)

- **Trimebutine (Debridat*)**: يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلالية (حقن عضلي، حقن وريدي بطني)

- **Mebeverine (Duspatalin*)**: يعطى عن طريق الفم

- **Alverine (Meteospasmyl*)**: يعطى عن طريق الفم

- **Fenoverine (Spasmopriv*)**: يعطى عن طريق الفم

- **Pinaverium bromure (Dicetel*)**: يعطى عن طريق الفم

مضادات التشنج المشتركة مع المسكنات

- تحتوي هذه المستحضرات على مسكن ألم قوي وأحد مضادات التشنج:
 - Drofenine + Phenazone (Spasmocibalgine*)
 - Drofenine + Propyhenazone + codeine (Spasmocibalgine*)
 - Noramidopyrine + Tiemonium (Visceralgine* forte): يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلاقية
 - Noramidopyrine + Camylofine (Avafortan*): يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلاقية
- تتميز الـ Noramidopyrine (Metamizole) والـ Propyhenazone والـ Phenazone بأنها **مسكنات قوية** مع تأثير خافض للحرارة وهي **تنتمي للـ NSAIDs** وقد قل استعمالها بسبب تأثيراتها غير المرغوبة (ندرة المحببات agranulocytosis)
- توقف استعمال الـ **Avafortan*** والـ **Visceralgine* forte** في معظم الدول المتقدمة بسبب التأثيرات السمية الشديدة

الأدوية المضادة للغثيان والإقياء

مقدمة حول الغثيان والإقياء

- يعتبر **الغثيان والإقياء** من الأعراض الشائعة المرافقة لعدد كبير من الأمراض من دون أن تكون نوعية لمرض معين
- **أكثر الأسباب شيوعاً:** - التهاب المعدة الحاد
- التهاب المعدة والأمعاء
- عدم التحمل الغذائي
- الأدوية
- من المهم التفكير **باحتماء العضلة القلبية**، الزرق الحاد...
- يجب إيلاء عناية خاصة **للغثيان والإقياء** المحرضين **بالمعالجة الكيميائية**
- يجب التأكد من عدم **وجود حمل** عند كل امرأة في سن الإنجاب
- يمكن أن تؤدي الإقياءات المتكررة إلى **اضطراب في توازن السوائل والشوارد**

الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية

- يتطلب الغثيان والإقياء الناجمان عن **العلاج الكيماوي** تدبيراً علاجياً فعالاً
- يعاني حوالي 70-80 % من المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية من **الغثيان أو الإقياء**
- إن معدل حدوث وشدة الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية يتعلقان بالعديد من العوامل: نوع الدواء، الجرعة، طريق الإدخال، برنامج الإعطاء
- النساء والشباب أكثر تعرضاً للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية
- لا يؤثر الإقياء على نوعية وجودة الحياة لكنه قد يدفع المريض إلى **رفض العلاج الكيماوي**
- يمكن للإقياءات غير المضبوطة أن تؤدي إلى حدوث **تجفاف واضطراب توازن استقلابي شديد**

آليات حدوث الإقياء

- يمتلك مقران في جذع الدماغ دوراً في آلية حدوث الغثيان والإقياء:

- منطقة الزناد المستقبلية الكيميائية Chemoreceptor trigger zone

التي تتوضع خارج الحاجز الدموي الدماغي وتعرض بالمنبهات الكيميائية الموجودة في الدم والسائل الدماغي الشوكي (مستقبلات 5-HT₃, D₂, (M, H₁

- مركز الإقياء المتوضع في التشكل الشبكي الجانبي للصلة الذي ينظم

الآليات الحركية للإقياء وهو يتعرض بالتنبيهات الواردة من الجهاز

الدلهيزي والمحيط (السبيل الهضمي) وجزء الدماغ العلوي والبنى القشرية

- يعاني 10-40 % من المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي من الغثيان

والإقياء الاستباقي anticipatory vomiting

الأدوية المضادة للإقياء

● توجد عدة مجموعات دوائية يمكن استعمالها في معالجة الغثيان والإقياء:

- مضادات الدوبامين: Metoclopramide, Domperidone,

Alizapride, Phenothiazines

- مضادات الهيستامين: Cyclizine, Cinnarizine, Promethazine,

Dimenhydrinate, Diphenhydramine

- مضادات المسكارين: Atropine, Hyoscine (Scopolamine)

- مضادات السيروتونين: Ondansetron, Granisetron,

Tropisetron

- أدوية متفرقة: Dexamethasone, Methylprednisolone,

Nabilone (cannabinoids)

الـ Metopimazine (Vogalene*)

- مضاد إقياء من زمرة الـ phenothiazines تعتمد آلية تأثيره على حصار مستقبلات الدوبامين D2
- على الرغم من أن الـ Metopimazine يعبر الحاجز الدموي الدماغي فإن مستقبله الفعال المسيطر في الدوران الدموي لا يعبر هذا الحاجز إلا بشكل ضئيل لذلك تكون التأثيرات خارج الهرمية والتأثيرات على البرولاكتين غير شائعة
- يستعمل في المعالجة العرضية للغثيان والإقياء وفي الوقاية من الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية
- احتياطات الاستعمال: الحمل، الزرق، تناول الكحول، الاحتباس البولي
- التأثيرات الجانبية:
 - عصبية: التركين، النعاس، تناذر خارج هرمي
 - ذاتية: هبوط ضغط انتصابي، جفاف الفم، إمساك، احتباس بولي
 - غذية صماوية: عنانة، برودة جنسية، غياب الطمث، ثر اللبن، تثدي، زيادة برولاكتين الدم

١ Metoclopramide (Primperan*)

- **مضاد إقياء من زمرة benzamides (مضادات الذهان)، يتميز بأنه:**
 - يزيد مقوية المصرة المريئية السفلية
 - يزيد سرعة الإفراغ المعدي
 - يعيد الحركة الحوية المعدية الاثني عشرية إلى طبيعتها ويزيد الحركة الحوية المعوية
- **يحصر مستقبلات الدوبامين D2، يؤثر مركزياً على منطقة الزناد**
بالإضافة إلى تأثيره المحيطي على السبيل المعدي المعوي
- **الاستطبابات:** الغثيان، الإقياء، الفواق، الجزر المعدي المريئي، عسر الهضم الناجم عن الاضطرابات الحركية في الأنبوب الهضمي
- **إن تأثيراته المضادة للدوبامين (التركين، النعاس، الإسهال، تناذر خارج هرمي) تحد من استعماله بجرعات عالية**

الـ Domperidone (Motilium*)

- مضاد إقياء من زمرة butyrophenone (من مضادات الذهان التي تشمل أيضاً Haloperidol, Droperidol)، وهو **يحصّر مستقبلات الدوبامين** وتعتمد آلية تأثيره على زيادة:
 - مقوية المصرة المريئية السفلية
 - سرعة الإفراغ المعدي
 - الحركة الحوية للأنبوب الهضمي العلوي
- مشابه لـ Metoclopramide يستعمل لمعالجة الإقياء الناجم عن المعالجة الكيميائية بالإضافة إلى الأعراض المعدية المعوية
- احتياطات الاستعمال: القصور الكلوي، الحمل، الإرضاع
- أشارت دراسة حديثة إلى زيادة خطر الموت القلبي المفاجئ عند استعمال الـ Domperidone (إنقاص الجرعة ومدة المعالجة إلى الحد الأدنى)
- يستعمل Droperidol (droleptan*) بشكل شائع من أجل التركيب في التنظير الهضمي والجراحة

حاصرات مستقبلات السيروتونين 5HT₃ (1)

● تشمل هذه المجموعة:

- Ondansetron (zophren*)
- Granisetron (kytril*)
- Dolasetron (anzemet*)
- Tropisetron (navoban*)

● تحصر هذه الأدوية بشكل اصطفائي مستقبلات 5HT₃ في المحيط (الألياف الواردة المبهمة الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد)

● تستقلب هذه العوامل بشكل كبير في الكبد الى hydroxy dolasetron (المستقلب الفعال للدولاسيترون) ويتم إطراحها عن طريق الكلية

حاصرات مستقبلات السيروتونين 5HT₃ (2)

- تستعمل في **المعالجة الوقائية للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية**
- يفضل إعطاؤها قبل ساعة من المعالجة الكيماوية (تكون أقل فعالية إذا استعملت بعد بدء الأعراض)
- **مضادات الاستطباب:** الحمل، الإرضاع، التحسس
- **التأثيرات الجانبية:** إمساك، تطبل بطن، صداع، هبوط ضغط، ارتفاع معتدل للترانس أميناز

مضادات الهيستامين H1

- تحصر هذه المركبات مستقبلات الهيستامين H1
- تستعمل في معالجة دوار السفر وفي معالجة حالات الغثيان والإقياء باستثناء تلك المحرصة بالمعالجة الكيميائية
- من بين هذه المركبات:
 - Dimenhydrinate (Dramamine*)
 - Diphenhydramine (Nautamine*)
 - Promethazine (Phenergan*)

مضادات المسكارين

- يعتبر الـ **Hyoscine (Scopolamine)** أكثر مضادات المسكارين استعمالاً في معالجة الإقياء
- يستعمل بشكل رئيسي في الوقاية من أو **معالجة دوار السفر**
- يعطى عن طريق الفم أو على شكل لصاقة عبر الجلد
- **التأثيرات غير المرغوبة:** جفاف الفم، اضطراب الرؤية
- يمكن أن يسبب النعاس لكن بدرجة أقل من مضادات الهيستامين H1

الستيرويدات القشرية

- يستعمل الـ **Methyl-prednisolone** (Medrol*) أو الـ **Dexamethasone** (Decadron*) في معالجة الأشكال الخفيفة والمعتدلة من **الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية**
- تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى
- آلية تأثيرها المضاد للإقياء غير معروفة وقد ترتبط بحصار مستقبلات البروستاغلاندين
- يمكن لهذه الأدوية أن تسبب: - الأرق
- ارتفاع السكر عند مرضى السكري

الكانابينويدات (مركبات القنب)

Cannabinoids

- تتضمن مشتقات الماريجوانا الـ **Nabilone** و الـ **Dronabinol**
- تكون هذه المركبات فعالة في معالجة الإقياء المعتدل المحرض بالمعالجة الكيميائية
- نادراً ما تكون الخط العلاجي الأول بسبب تأثيراتها الجانبية الخطيرة (القلق، الهلوسات، التركين)

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

- تعتبر الفعالية المضادة للإقياء للـ **Lorazepam** والـ **Alprazolam** ضعيفة
- قد تنجم تأثيراتهما النافعة عن **الخصائص المركنة الحالة للقلق** والمحدثة للنسيان
- تجعل هذه الخصائص نفسها البنزوديازيبينات مفيدة في معالجة **الإقياء الاستباقي** بسبب تأثيرها المحدث للنسيان

المشاركات الدوائية المضادة للإقياء

- تستعمل المشاركات الدوائية المضادة للإقياء بهدف **زيادة الفعالية المضادة للإقياء وإنقاص التأثيرات غير المرغوبة**
- يزيد الـ **Dexamethasone** من التأثير المضاد للإقياء عند مشاركته مع جرعة عالية من الـ Metoclopramide أو الـ Phenothiazines أو الـ Butyrophenones أو الـ Benzodiazepines
- تعطى **مضادات الهيستامين** مثل الـ Diphenhydramine غالباً مع جرعة عالية من الـ Metoclopramide **لإنقاص التأثيرات خارج الهرمية** أو تعطى الستيروئيدات القشرية مع الـ Metoclopramide لتعكس الإسهال المحرض بهذا الأخير

الاستعمالات السريرية لمضادات للإقياء (1)

● مضادات الهيستامين:

- ال Cyclizine: داء الحركة (السفر) motion sickness

- ال Cinnarizine: داء الحركة (السفر)

- الاضطرابات الدهليزية (داء مينيير مثلاً)

- ال Promethazine: الإقياءات الصباحية الشديدة أثناء الحمل

● مضادات السيروتونين (ال Ondansetron مثلاً): الإقياءات المحدثة

بالأدوية السامة للخلايا أو الإشعاع أو بعد العمل الجراحي

الاستعمالات السريرية لمضادات للإقياء (2)

- مضادات الدوبامين:

- **الفينوثيازينات** (Prochlorperazine مثلاً): الإقياءات المحدثّة باليوريميا أو الإشعاع أو التهابات المعدة والأمعاء الفيروسية، الإقياءات الصباحية الشديدة أثناء الحمل

- **ال Metoclopramide**: الإقياءات المحدثّة باليوريميا أو الإشعاع أو اضطرابات المعدة والأمعاء أو الأدوية السامة للخلايا

- مضادات الموسكارين (ال Hyoscine مثلاً): داء الحركة (السفر)

- الكانابينويدات **Cannabinoids** (Nabilone): الإقياءات المحدثّة بالأدوية السامة للخلايا

الأدوية المضادة للإسهال

لمحة سريرية حول الإسهال

- تعتبر زيادة **حركية السبيل المعدي المعوي** ونقص امتصاص السوائل هي العوامل الرئيسية للإسهال
- تشمل العوامل المضادة للإسهال كلاً من:
 - العوامل المثبطة لحركية المعدة والأمعاء
 - العوامل الامتزازية adsorbents
 - الأدوية المعدلة لنقل السوائل والشوارد
- قبل البدء بالمعالجة العرضية للإسهال لا بد من استبعاد وجود **سبب دوائي**،
تسمم غذائي أو إسهال خمجي

الأدوية المثبطة لحركية المعدة والأمعاء

- تتضمن مركبين مستعملين بشكل واسع في معالجة الإسهال هما:
الـ **Loperamide** (Imodium*) والـ **Diphenoxylate** (Diarsed*) وهما من المشتقات المورفينية (ليس لهما تأثير على الجهاز العصبي المركزي)
- تثبط إطلاق الأسيتيل كولين وتنقص الحركات الحوية كما تملك تأثيراً مضاداً للإفراز (زيادة مرور السوائل والشوارد من لمعة الأمعاء باتجاه الدم)
- تستعمل في **المعالجة العرضية للإسهال** مع الانتباه لتعويض السوائل والشوارد
- **مضادات الاستطباب:** هجمة حادة من التهاب القولون والمستقيم النزفي، التهاب القولون الغشائي الكاذب، الأطفال دون السنتين، **الحمل والإرضاع بالنسبة للديفينوكسيالات** (يجب تجنب الـ Loperamide في الثلث الأول من الحمل)
- **التأثيرات الجانبية:** غثيان، إقياء، إمساك، تطبل بطن، نعاس، صداع
- يمكن مشاركة الـ **Diphenoxylate** مع جرعة خفيفة من **الأتروبين**

العوامل الامتزازية Adsorbents

- تستعمل العوامل الامتزازية مثل **Attapulgit, Methyl cellulose, Pectin, Kaolin** وسيليكات الألمنيوم والمغنيزيوم لضبط الإسهال على الرغم من عدم إثبات فعاليتها في التجارب السريرية
- تساعد هذه العوامل على: - امتزاز الذيفانات والمكروبات المعوية و/أو - تشكيل غلالة واقية للمخاطية المعوية
- أقل فعالية من العوامل المضادة للحركية
- يمكن أن تسبب الإمساك بالإضافة إلى إمكانية تداخلها مع الأدوية الأخرى

العوامل المعدلة لنقل السوائل والشوارد

- تشير الملاحظات التجريبية والسريية الى أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الـ **Indomethacine** و الـ **Aspirin** قد تكون فعالة في معالجة الإسهال
- قد يكون التأثير المضاد للإسهال ناجماً عن تثبيط اصطناع البروستاغلاندين
- تنقص تحت سالييلات البزموت **Bismuth subsalicylate** المستعملة في إسهال المسافرين من إفراز السوائل في الأمعاء وقد يكون هذا التأثير ناجماً عن مركب السالييلات

الأدوية المضادة للإمساك (المليينات)

Laxatives

المليينات Laxatives

- تستعمل المليينات بشكل شائع لتسريع حركة الطعام في السبيل المعدي المعوي

- يمكن تصنيف هذه الأدوية حسب آلية فعلها إلى:

- المليينات المهيجة irritants أو المنبهة stimulants

- المليينات غير المهيجة:

١- المليينات الأسمولية

٢- المليينات المزيتة lubricating

المليينات الأسمولية Osmotic laxatives

- تعمل هذه المليينات على زيادة كمية السوائل في البراز وبالتالي زيادة الكتلة البرازية
- من هذه الأدوية نذكر: - ال **Lactulose** (Duphalac*)
- ال **Lactitol** (Importal*)
- ال **Sorbitol** (Modulite*)
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- مضادات الاستطباب: التهاب القولون والمستقيم النزفي، داء كرون، تنادر انسدادى أو تحت انسدادى، آلام بطنية من منشأ غير محدد
- أهم التأثيرات الجانبية: تطبل البطن، إسهال

المليينات المزيتة Lubricating laxatives

- تعمل هذه المليينات بشكل ميكانيكي عن طريق تزييت محتوى الأنبوب الهضمي وتليين البراز
- من هذه الأدوية نذكر زيت البارافين paraffin أو زيت الفازلين vaseline (Laxamalt*, Transitol*)
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- احتياطات الاستعمال: خطر حدوث نقص امتصاص للفيتامينات المنحلة بالدهن (A, D, E, K) عند استعمال هذه الأدوية لفترة طويلة

Stimulant laxatives الملينات المنبهة

- تزيد هذه الملينات من حركة القولون كما أنها تزيد الإفراز المعوي من الماء والشوارد والبروتينات
- الملينات الملحية مثل سلفات المغنيزيوم وهيدروكسيد المغنيزيوم هي أملاح غير ممتصة تمسك الماء في الأمعاء **بالأسمولية** وبالتالي تزيد فعالية الأمعاء
- تستعمل في **المعالجة العرضية للإمساك**
- **مضادات الاستطباب:** الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 15 سنة، التهاب القولون والمستقيم النزفي، داء كرون، تناذر انسدادى أو تحت انسدادى، آلام بطنية من منشأ غير محدد
- **التأثيرات الجانبية:** آلام بطنية، إسهال، اضطرابات بالشوارد

المليينات المستعملة عن طريق الشرج

- تستعمل هذه المليينات موضعياً عن طريق الشرج حيث تعمل على تليين البراز وتحريض منعكس التغوط
- من هذه المركبات: - ال Sodium docusate (Norgalax*)
- ال Glycerin
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- يتميز ال Bisacodyl (Biscolax*) بأنه منبه قوي للقولون، يمكن استعماله عن طريق الفم أو الشرج
- مضادات الاستطباب: - الإصابات الموضعية مثل الشقوق الشرجية
- التهاب الشرج
- الهجمات الحادة للبواسير

الأدوية المستعملة في معالجة الإمساك والإسهال

مضادات الاسهال:

Anti-diarrheals

- Activated attapulgit
- Aspirin
- Bismuth subsalicylate
- Diphenoxylate
- Indomethacin
- Kaolin
- Loperamide
- Magnesium aluminium silicate
- Pectin

الملينات :Laxatives

- Bisacodyl
- Bran
- Castor oil
- Docusate sodium
- Glycerin suppositories
- Hydrophilic colloids
- Lactitol
- Lactulose
- Magnesium hydroxide
- Magnesium sulfate
- Mineral oil
- Polyethylene glycol
- Psyllium seeds
- Sorbitol

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الأدوية المؤثرة في الدم
Blood drugs

علم المداواة السريرية
د. سفير حبيب

الأدوية المؤثرة في الدم

● تشمل الأدوية التي تستعمل في معالجة الاضطرابات الدموية التالية:

- الخثار الدموي thrombosis

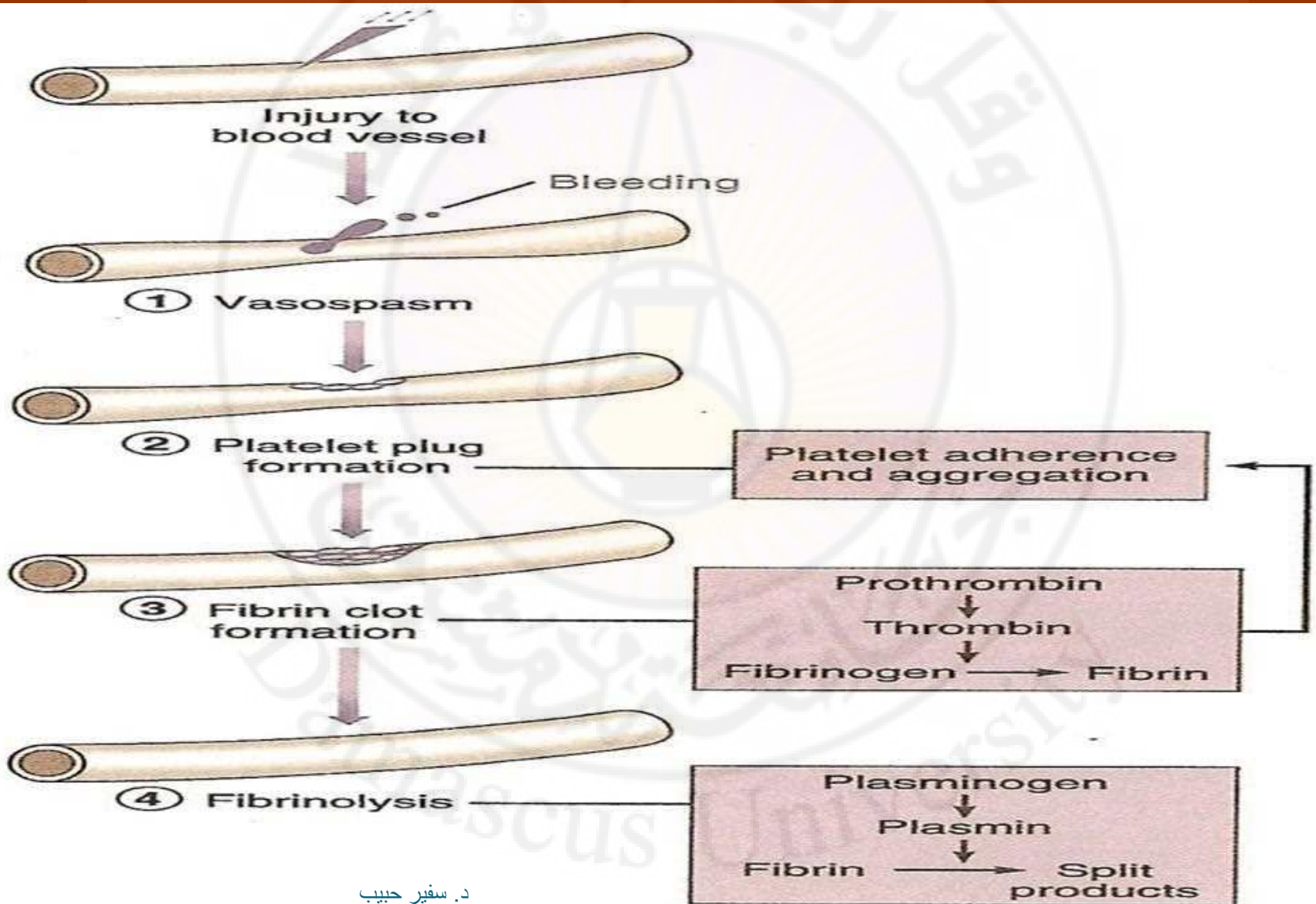
- النزف bleeding

- فقر الدم anemia

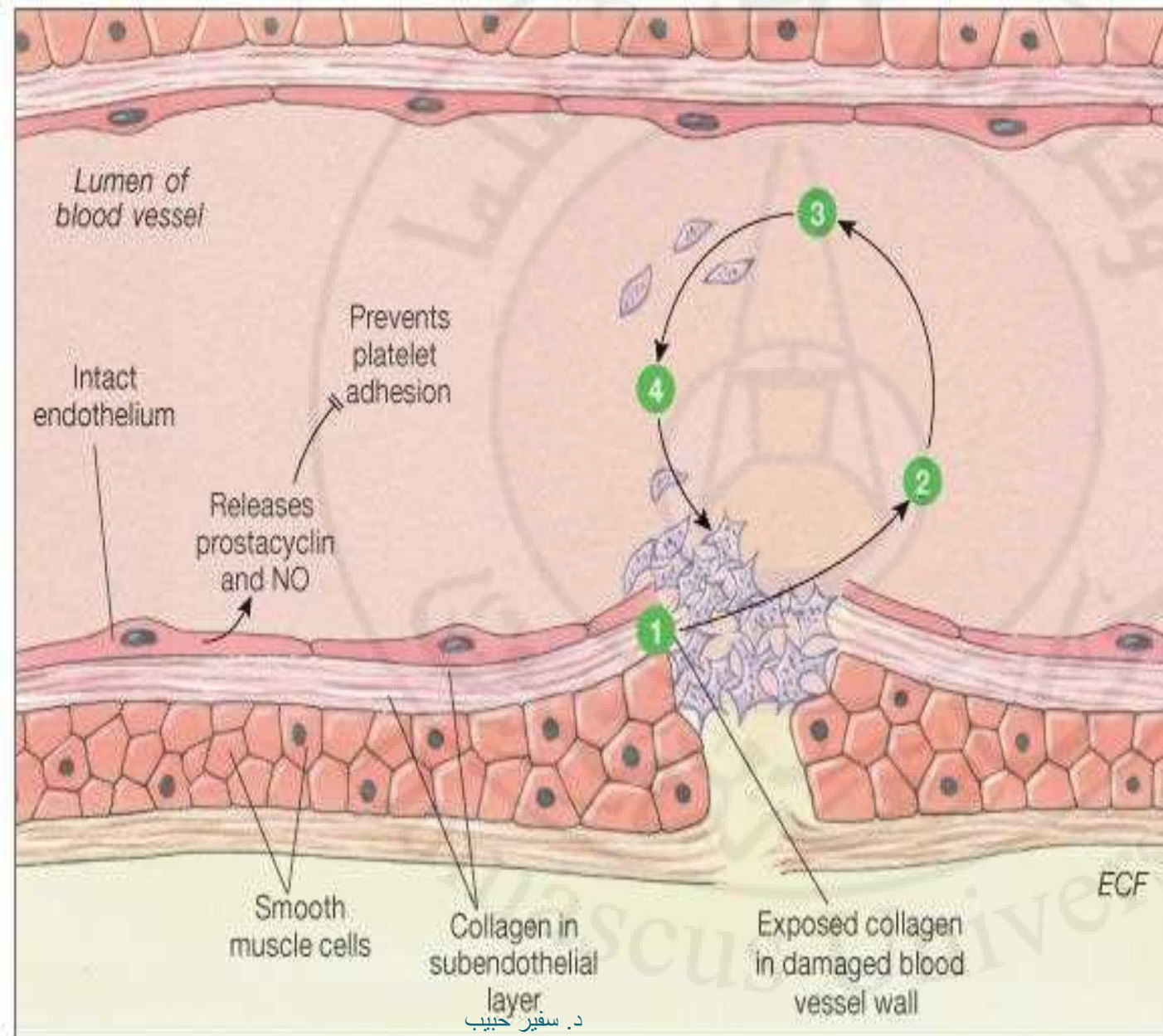
تخثر الدم

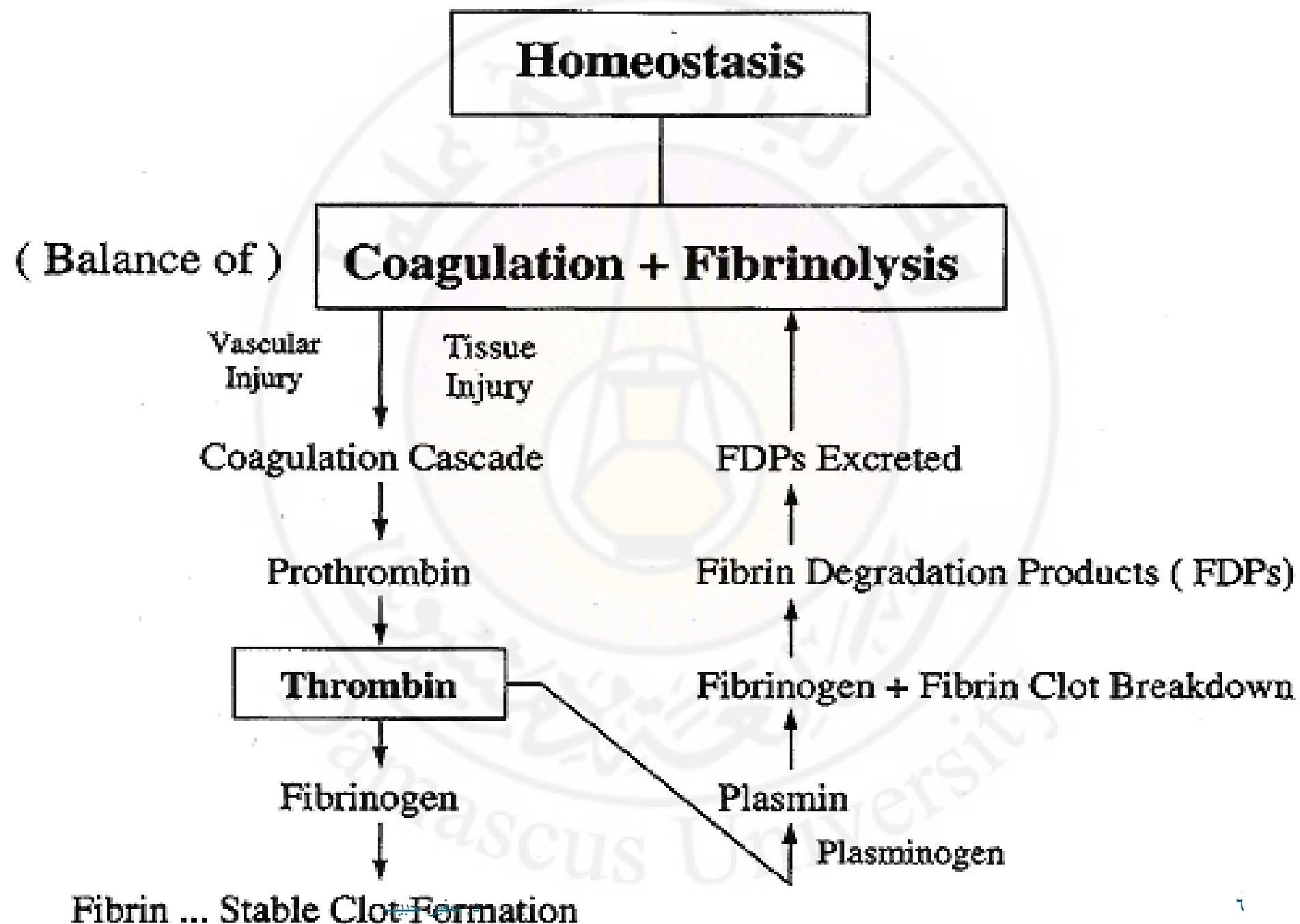
- الطور الوعائي
- الطور الصفحي
- الطور التخثري
- الطور الحال للفيبرين

Homeostasis: Cessation of bleeding from an injured blood vessel



الإرقاء : تقبض الأوعية وتشكل السدادة





FACTORS WHICH PROMOTE BLOOD FLUIDITY

Normal Hemostasis

- **Natural Anticoagulants**
 - Protein C
 - Protein S
 - Antithrombin III
- **Endothelial-Derived Anti-Platelet Substances**
 - Nitric Oxide
 - Prostacyclin (PGI_2)
- **Fibrinolytic System "clot busters"**
 - Plasmin
 - Plasminogen
 - Tissue Plasminogen Activator (tPA)

اضطرابات تخثر الدم

- تتضمن الأمراض الناجمة عن اضطرابات تخثر الدم كلاً من:
 - احتشاء العضلة القلبية الحاد myocardial infarction
 - الخثار الوريدي العميق deep-vein thrombosis
 - الصمة الرئوية pulmonary embolism
 - النوبة الاقفارية الحادة acute ischemic stroke
- تشمل الأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم كلاً من:
 - مضادات تجمع الصفائح
 - مضادات تخثر الدم
 - الأدوية الحالة للخثرات

الأدوية المستعملة في معالجة الانصمام الخثري

Drug Class	Prototype	Action	Effect
Anticoagulant Parenteral	Heparin	Inactivation of clotting factors	Prevent venous thrombosis
Anticoagulant Oral	Warfarin	Decrease synthesis of clotting factors	Prevent venous thrombosis
Antiplatelet drugs	Aspirin	Decrease platelet aggregation	Prevent arterial thrombosis
Thrombolytic drugs	Streptokinase	Fibrinolysis	Breakdown of thrombi

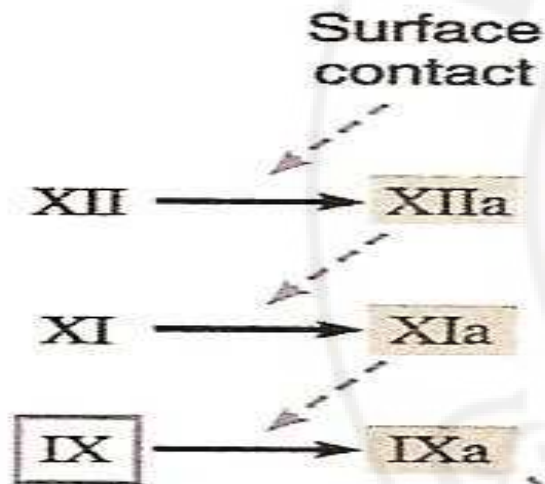
عوامل التخثر

[illegible]

Name	Factor
Stuart or Stuart-Prower factor	X
Plasma thromboplastin antecedent	XI
Hageman factor, contact factor	XII
Fibrin stabilizing factor	XIII
Prekallikrein factor	
High-molecular- weight kininogen	

تخثر الدم

Intrinsic pathway



Extrinsic pathway

Tissue factor



-----> = Activates

Synthesis inhibited by warfarin

Factor inactivated by heparin

الأدوية المضادة لتجمع الصفائح (مضادات الصفائح)

? ?

Damascus University

الأدوية المضادة لتجمع الصفائح

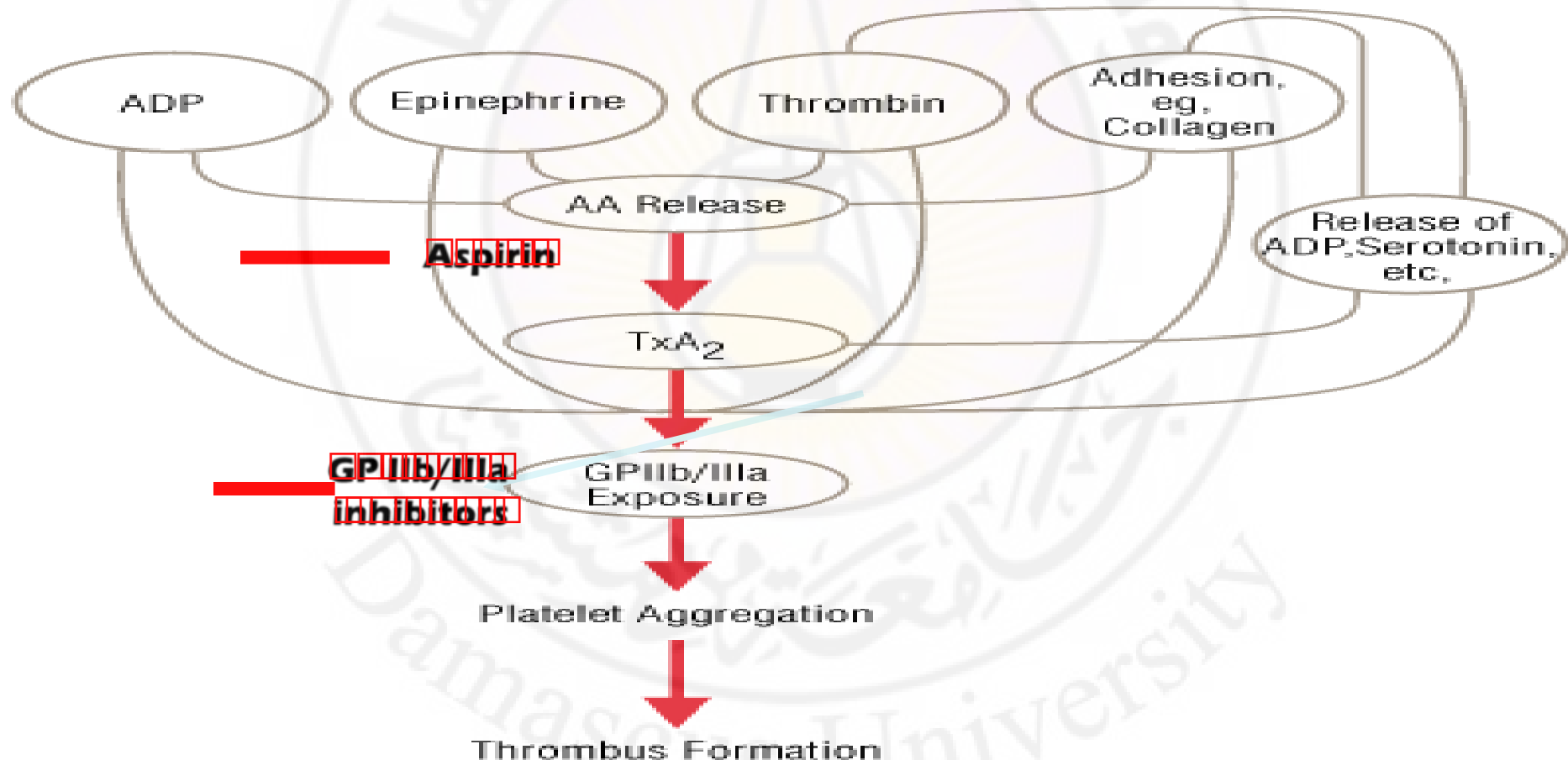
Platelet aggregation inhibitors

● تنقص تجمع الصفائح بآليات مختلفة ونذكر منها:

- Aspirin
- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlopidine
- Dipyridamole
- Cilostazol
- Abciximab
- Tirofiban
- Eptifibatide

تفعيل الصفائح : دور الغليكوبروتين IIb/IIIa

Pathway to platelet activation, aggregation, and thrombus formation.



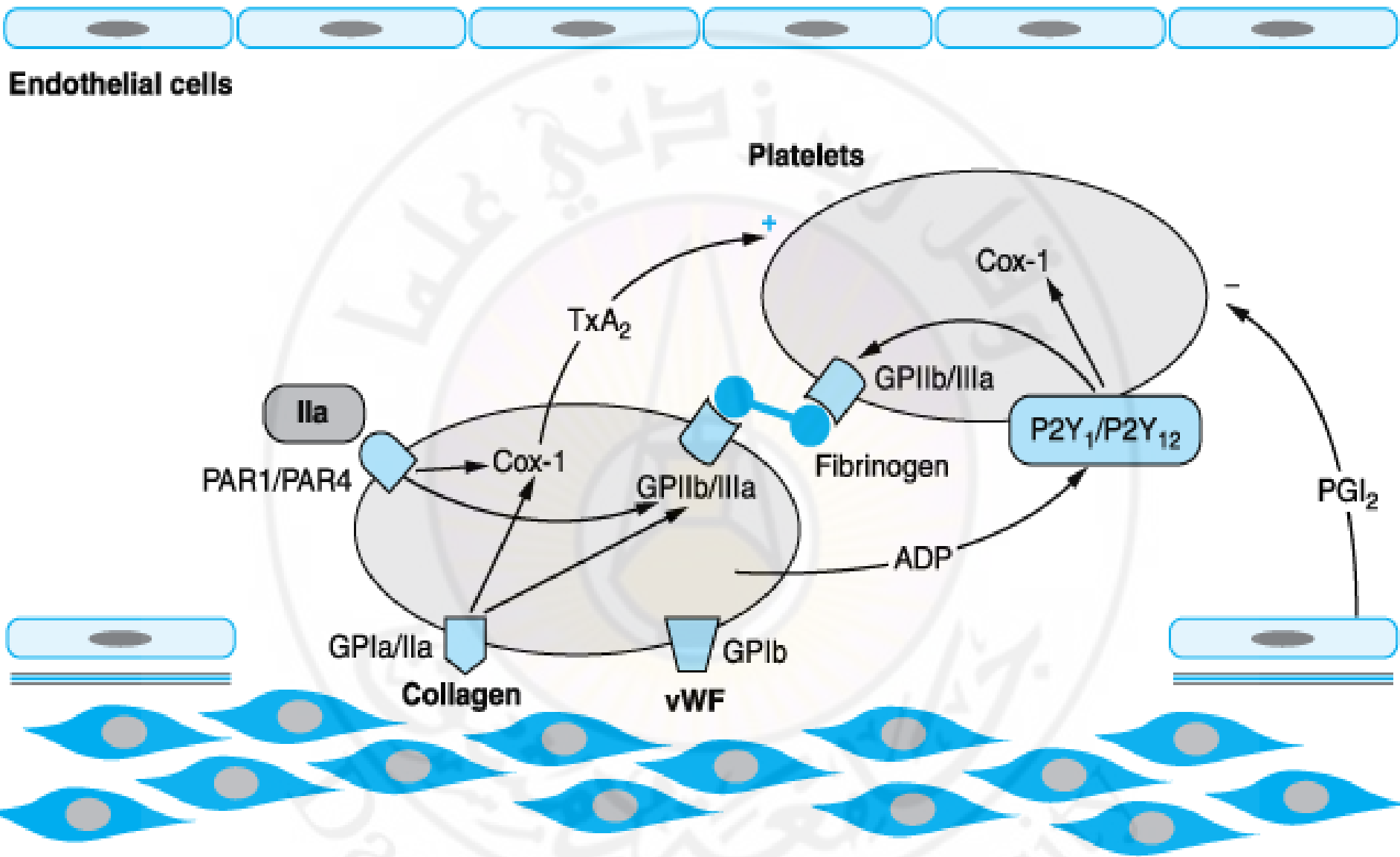
*** Loss of function mutations in the subunits ($\alpha 2\beta 3$) cause the bleeding disorder of Glanzmann's thrombasthenia.**

الأسبرين Aspirin (1)

- الاستعمالات السريرية: الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر
- آلية التأثير: يثبط اصطناع الترومبوكسان A_2 اعتباراً من حمض الأراشيدونيك في الصفائح الدموية بتنشيط غير عكوس للسيكلوأوكسيجيناز $COX-1$ حيث يستمر هذا التنشيط طوال مدة حياة الصفائح الدموية (حوالي 7-10 أيام)
- تثبيط $COX-1$ يؤدي إلى إزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح التأثير المضاد لتجمع الصفائح للبروستاسيكلين
- تثبط الجرعات الكبيرة من الـ aspirin اصطناع البروستاسيكلين في الخلايا المحيطة بالأوعية (البروستاسيكلين يمنع عادة تجمع الصفائح) وبالتالي فإن تثبيط البروستاسيكلين يلغي التأثير الواقي للـ aspirin
- يعطى الـ aspirin عادة بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للتخثر كالهيبارين والـ clopidogrel

الأسبيرين Aspirin (2)

- يتميز التأثير المضاد لتجمع الصفائح بأنه سريع، والجرعة الموصى بها تتراوح بين 81 و 325 ملغ يومياً
- يتطاول زمن النزف نتيجة المعالجة بالأسبيرين حتى بالجرعات الصغيرة (زيادة فقد الدم خلال العمل الجراحي، مضاعفة خطر النزف المعدي المعوي، زيادة خطر حدوث النزوف الدماغية)
- يعدل الـ aspirin تخثر الدم بالجرعات العالية فقط (يمكن لزمن البروترومبين PT أن يتطاول بالجرعات الزائدة)
- التأثيرات الجانبية: النزوف، تهيج المعدة والأمعاء، نقص الصفائح الدموية، التحسس
- مضادات الاستطباب: الاضطرابات النزفية، التحسس للمركب، تنذر راي
- على الرغم من أن الأدوية الاصطناعية لـ COX-2 (مثل celecoxib و refecoxib) لا تتداخل مع تأثير الأسبيرين المضاد لتجمع الصفائح فإن هناك بعض الأدلة على أنها يمكن أن تشارك في زيادة الحوادث القلبية الوعائية نتيجة إزاحة التوازن لصالح الترومبوكسان A2



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

د. سفير حبيب

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

مضادات تجمع الصفائح الحديثة:

Thienopyridines

- تشمل الـ **Ticlopidine** و الـ **Clopidogrel** و الـ **Prasugrel**
- تعتمد آلية تأثيرها على التثبيط غير العكوس لارتباط الـ **ADP** بمستقبلاته على الصفائح الأمر الذي يمنع تفعيل المستقبلات الغليكوبروتينية **GP IIb/IIIa** الضرورية لارتباط الصفائح بالفبرينوجين و ببعضها البعض
- عبارة عن **طلائع دوائية** تكون غير فعالة في الزجاج **in vitro**، ويعتمد تأثيرها في الكائن الحي **in vivo** على المستقبلات الفعالة
- تم استبدال الـ **Ticlopidine** بالـ **Clopidogrel** بسبب تأثيراته الجانبية **الدموية**: - نقص العدلات في حوالي 1% من الحالات
- حالات نادرة من الفرغرية بنقص الصفائح (أقل من 0.02% لكن مع معدل وفيات يصل إلى 50%)
- الـ **Clopidogrel** أكثر أماناً من الـ **Ticlopidine** لكن تم الإبلاغ عن حالات من الفرغرية بنقص الصفائح

ال Clopidogrel (Plavix*) وال Prasugrel (Effient*)

● الاستعمالات السريرية:

- الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر

- الوقاية من تشكل الخثرات على ال stent

● **آلية التأثير:** يثبط ارتباط ال ADP بمستقبلاته التي تلعب دوراً في ارتباط المستقبلات الغليكوبروتينية للصفائح الدموية بالفيرينوجين

● تشير بعض الدراسات السريرية الى أن ال clopidogrel أكثر فعالية من ال aspirin لكن المشاركة بينهما تعطي نتائج أفضل

● **الحرائك الدوائية:** يعطى ال clopidogrel عن طريق الفم (75 ملغ يومياً)، ويطرح في البول والبراز

● **التأثيرات الجانبية:** غثيان، إسهال، نزف، نقص الكريات البيض، نقص الصفائح

ال Ticagrelor (*) (Brilinta)

- يشبه ال clopidogrel من حيث حصر مستقبلات ال ADP من النمط $P2Y_{12}$
- يعطي نتائج أفضل من ال clopidogre وهو يعطى عن طريق الفم:
 - جرعة تحميل 180 ملغ
 - جرعة صيانة بمقدار 90 ملغ مرتان يومياً في السنة الأولى (60 ملغ مرتان يومياً بعد السنة الأولى)
- يوجد على شكل مضغوطات (tab. 60, 90 mg)
- يستعمل ال ticagrelor لإنقاص:
 - معدل الوفيات القلبية الوعائية
 - معدل حدوث احتشاء القلب
 - معدل الحوادث الوعائية الدماغية
- عند المرضى الذين لديهم **تناذر إكليلي حاد أو قصة احتشاء قلب**

الـ Cangrelor (Kengreal*)

- يشبه الـ clopidogrel من حيث حصر مستقبلات الـ ADP من النمط $P2Y_{12}$
- يعطى بالطريق الوريدي، حيث يستعمل لفترة قصيرة قبل الجراحة خاصة أثناء الـ PCI (يعطى لمدة ساعتين أو طوال مدة الـ PCI)
- يستقلب بسرعة (نصف عمره الاطراحي 3-6 دقائق) ويطرح في البول والصفراء
- أظهرت الدراسات أن المشاركة **cangrelor + clopidogrel** آمنة وأكثر فعالية من المعالجة النموذجية بالـ **clopidogrel** (إنقاص الحوادث القلبية الوعائية بدون زيادة خطر النزف) في علاج الشرايين الاكليلية المتضيقة
- تكون المشاركة السابقة مفيدة بشكل خاص عند مرضى احتشاء القلب

الـ Dipyridamole (Persantine*)

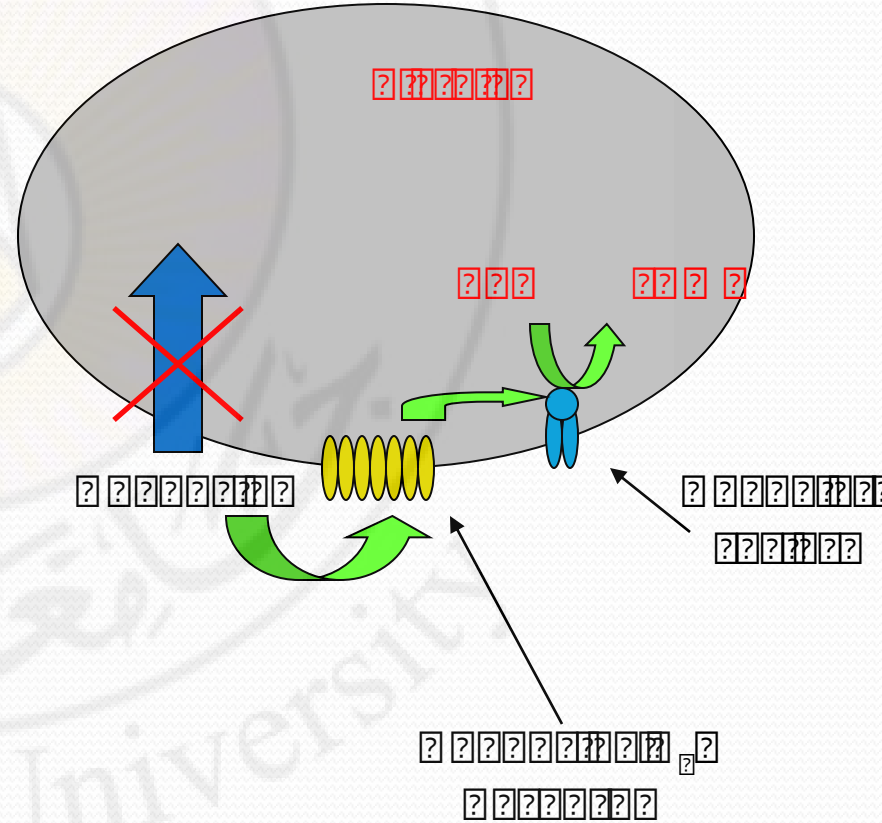
• الاستعمالات السريرية:

- موسع للأوعية الإكليلية، يستعمل في المعالجة الوقائية في خناق الصدر
- الوقاية من تشكل الخثرات على البدائل الدسامية
- لا يستعمل لوحده (يشرك مع الـ aspirin أو الـ warfarin)

• آلية التأثير: يزيد التراكيز داخل الخلية لـ cAMP (يثبط الفوسفودي إسترز الصفيحي) وبالتالي ينقص اصطناع الترومبوكسان A2

- يعطى عن طريق الفم (75-150 ملغ مرتان يومياً)

- التداخلات الدوائية: زيادة خطر حدوث بطء القلب عند المشاركة مع حاصرات β



الـ Cilostazol (Pletal*)

- يثبط الفوسفو دي ايستراز **PDE** (زيادة تركيز الـ cAMP)
- يتميز بتأثير مضاد لتجمع الصفائح مع تأثير موسع للأوعية
- يستعمل لعلاج أعراض **العرج المتقطع** intermittent claudication
- **يعطى** بمقدار 100 ملغ مرتان يومياً (قبل 30 دقيقة أو بعد ساعتين من تناول الطعام)
- يمنع استعماله في حال **وجود قصور قلب**

مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية

GP IIb/IIIa Antagonists

- تشمل 3 مجموعات مختلفة من الناحية الكيميائية:
 - الأضداد وحيدة النسيلة: Abciximab (reopro*)
 - المعاكسات الببتيدية: Eptifibatide (integrilin*)
 - المعاكسات غير الببتيدية: Tirofiban (aggrastat*)

أ (Reopro*) Abciximab

- الاستعمالات السريرية: يستعمل في رأب الأوعية الإكليلية Percutaneous transluminal coronary angioplasty بالمشاركة مع aspirin والهيبارين
- آلية التأثير:
 - يرتبط بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفائح الدموية وبالتالي يمنع ارتباط هذه الصفائح بالفيبриноجين وعامل Von Willebrand (لا يحدث تجمع الصفائح)
 - يرتبط أيضاً بمستقبلات vitronectin
- الحرائك الدوائية: يعطى عن طريق الوريد ويستمر التأثير المضاد لتجمع الصفائح لمدة 24-48 ساعة
- التأثيرات الجانبية: نزف، نقص الصفائح، هبوط ضغط، بطء قلب
- مضادات الاستطباب: أم دم، اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، حادث وعائي دماغي

الـ Eptifibatide والـ Tirofiban

- يعملان بآلية مشابهة لـ **Abciximab** (يرتبطان بالمستقبلات الغليكوبروتينية **IIb/IIIa** للصفائح الدموية ويمنعان الارتباط بالفيرينوجين) لكنهما لا يرتبطان بمستقبلات الـ **vitronectin**
- تنقص هذه الأدوية المضاعفات الخثرية المرافقة للتناذر الإكليلي الحاد
- **الجراسك الدوائية:** يعطيان عن طريق الوريد، ويستمر تأثيرهما لمدة 4 ساعات بعد وقف التسريب الوريدي
- يطرح الـ Eptifibatide ومستقبلاته عن طريق الكلية في حين أن الـ Tirofiban يطرح بدون تبدل عن طريق الكلية
- أهم التأثيرات الجانبية هو **النزف**

Platelet Receptor Mediated Pathways: Drugs

Arachidonic Acid	ASA NSAIDs
ADP	Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor
<u>Thrombin:</u> - Final common pathway - Promotes platelet adhesion (fibrinogen, vWF)	<u>GP IIB/IIIA Inhibitors:</u> Abciximab (ReoPro*) Eptifibatide (Integrilin*) Tirofiban (Aggrastat*)

مضادات تجمع الصفائح Anti Platelet Drugs

Drug	Mechanism	Uses
Aspirin	Permanently inhibits COX-1 and COX-2	CAD Stroke-TIAs
NSAIDs	Reversibly inhibits COX-1	Limited
Dipyridamole	Inhibits PDE; increases cAMP	TIAs
Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	Inhibits ADP PlatAg; active metabolite	TIAs, Stroke CAD; PVD

الأدوية المضادة للتخثر

- تؤثر الأدوية المضادة للتخثر في عوامل عديدة من الطريق المشترك للشلل التخثري (العامل X، البروترومبين أو الترومبين)
- تؤثر مضادات التخثر إما بتبديل اصطناع عوامل الطريق المشترك أو بتبديل تأثيراتها أو تعاكس مباشرة الترومبين:
أولاً- الأدوية المضادة لاصطناع عوامل التخثر:

- مضادات الفيتامينات K

ثانياً- الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر:

- الهيبارينات

- مثبطات العامل العاشر Xa

- المثبطات المباشرة للترومبين

أولاً - مضادات الفيتامين K

vitamin K antagonists

- يطلق عليها أيضاً مضادات التخثر الفموية وهي مواد صناعية تضم مجموعتين:

١ - المشتقات الكومارينية: - الـ Acenocoumarol

- الـ Tiocloamarol

- الـ Warfarine

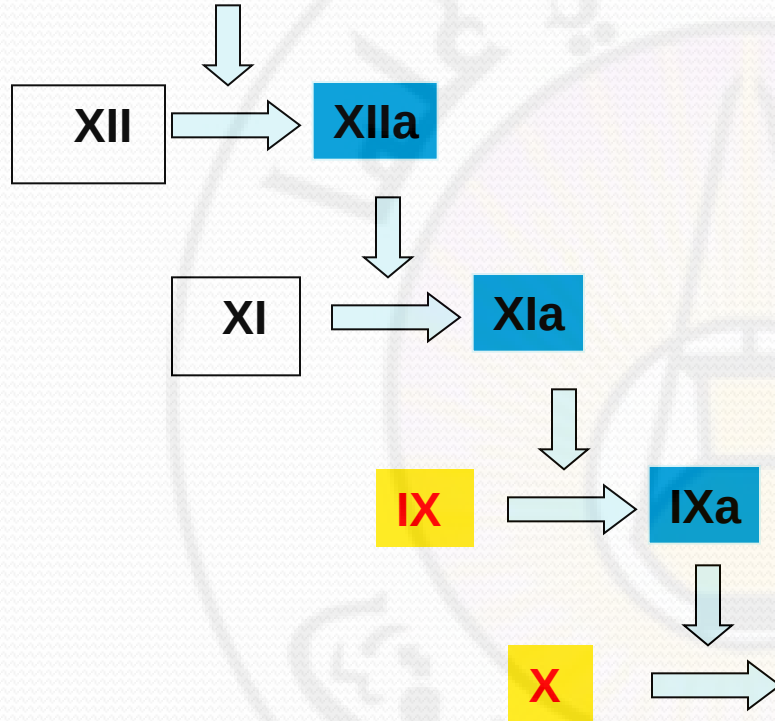
٢ - مشتقات الـ indonedione: - الـ Phenindione

- الـ Fluindione

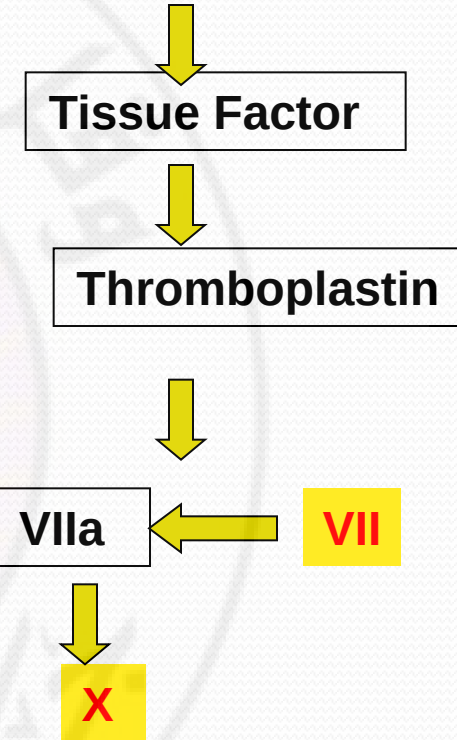
السبيل الداخلي

السبيل الخارجي

Blood Vessel Injury



Tissue Injury



Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin monomer

Fibrin polymer

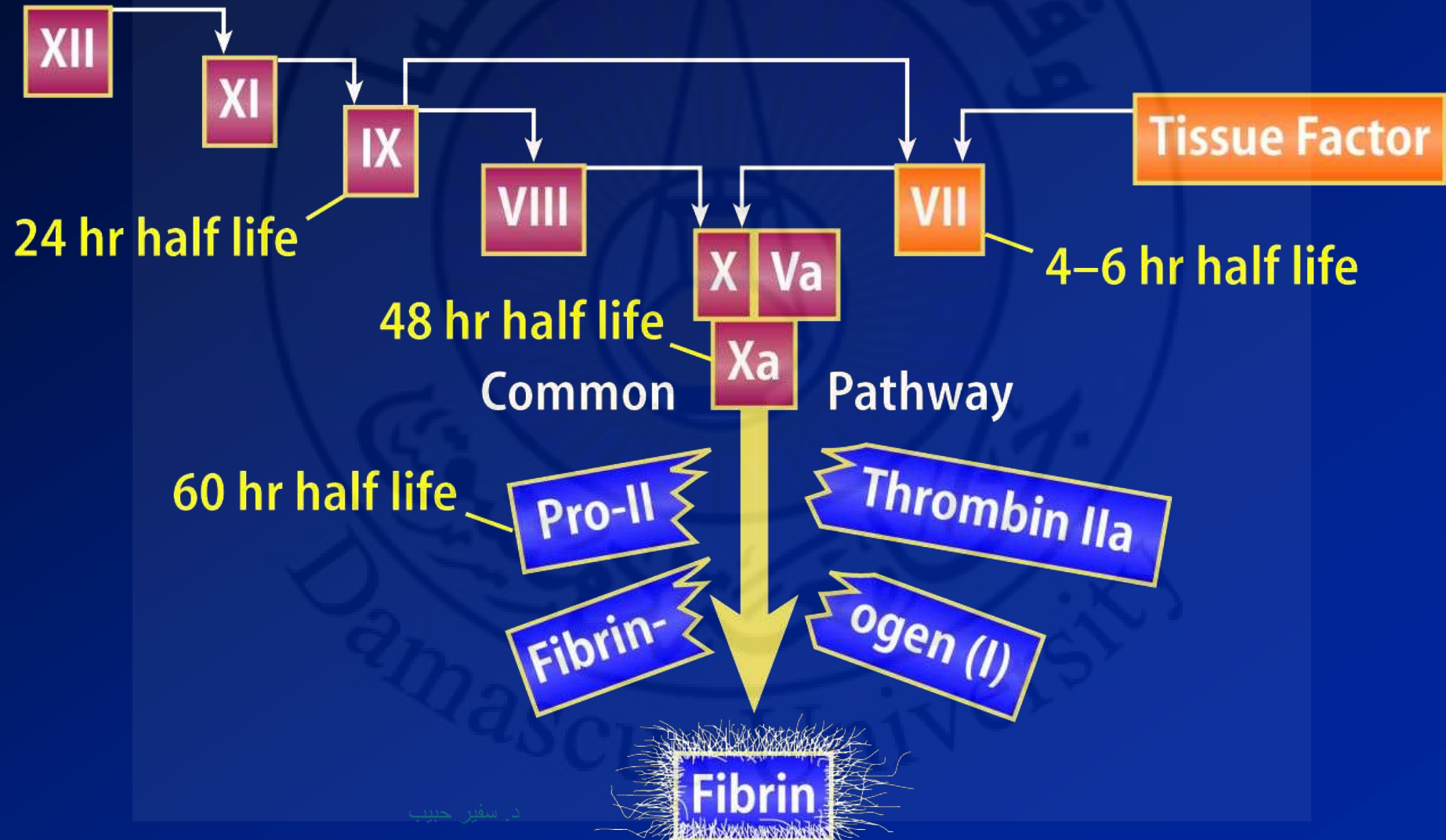
XIII

Factors affected
By **Heparin**

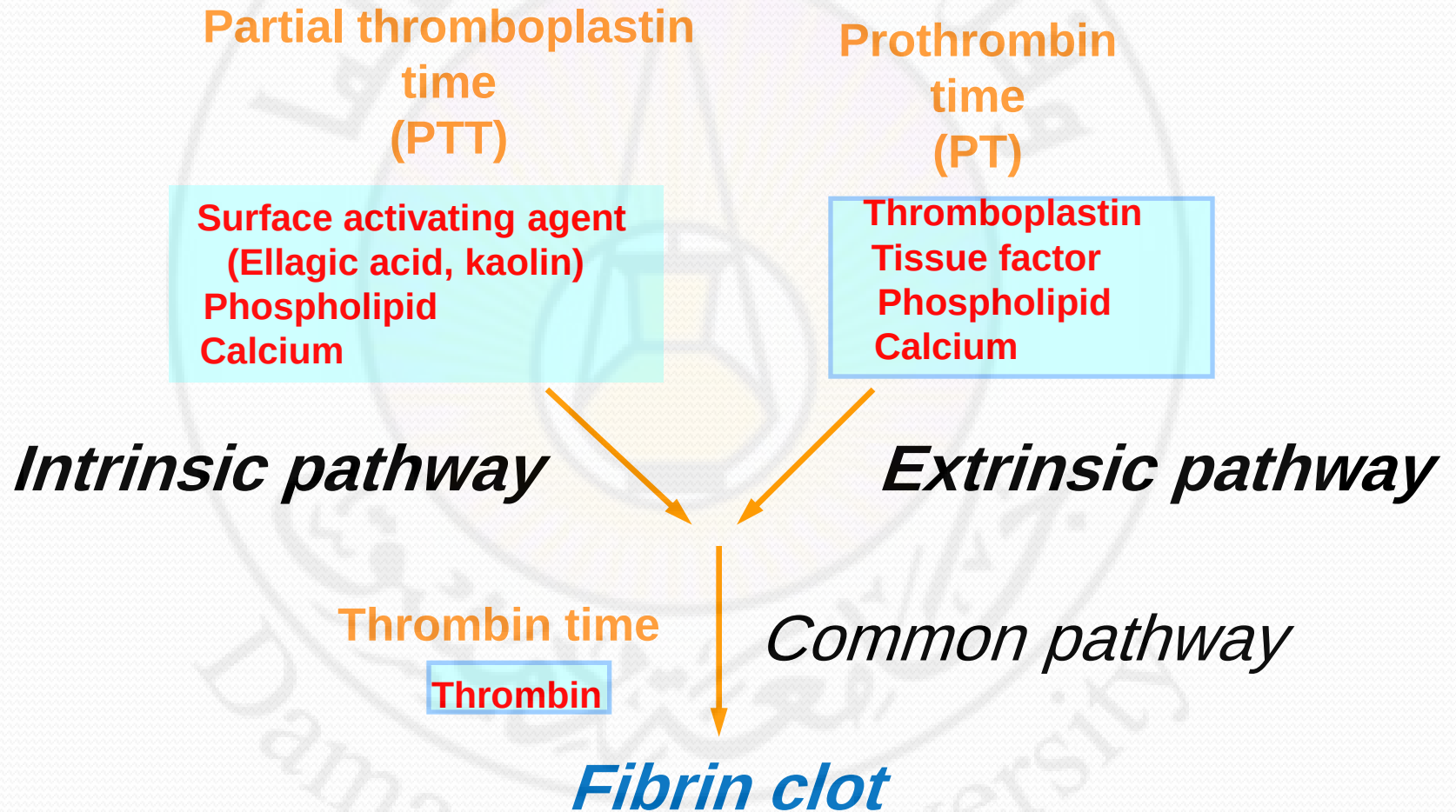
Vit. K dependent Factors
Affected by Oral Anticoagulants

Clotting Cascade

Intrinsic Pathway



التقييم المخبري لسبيل التخثر



السبيل الداخلي لتخثر الدم

زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعل the activated partial thromboplastin time (aPTT)

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 30 و 50 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعل (aPTT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيرينوجين، V، VIII، IX، X، XI
- يستعمل كاختبار في مرض الناعور الولادي hemophilias (نقص عوامل التخثر VIII، IX، XI) وفي مراقبة المعالجة بالهيبارين

السييل الخارجي لتخثر الدم

زمن البروترومبين (PT) the prothrombin time :

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن البروترومبين (PT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيرينوجين، V، VII، X
- يستعمل كاختبار في حالات العوز الولادية النادرة لعوامل التخثر السابقة
- يستعمل بشكل أوسع في **تشخيص الاضطرابات النزفية المكتسبة الناجمة عن: - عوز الفيتامين K**
- المعالجة بمضادات التخثر الفموية (مثل الـ warfarin)
- أمراض الكبد

زمن الترومبين (TT) Thrombin Time

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن الترومبين (TT) في حالات عوز الفيبرينوجين:
 - ١- الولادية
 - أو ٢- المكتسبة الناجمة عن:
 - استهلاك الفيبرينوجين في التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC (disseminated intravascular coagulation)
 - أو - بعد المعالجة بالأدوية الحالة للخثرات

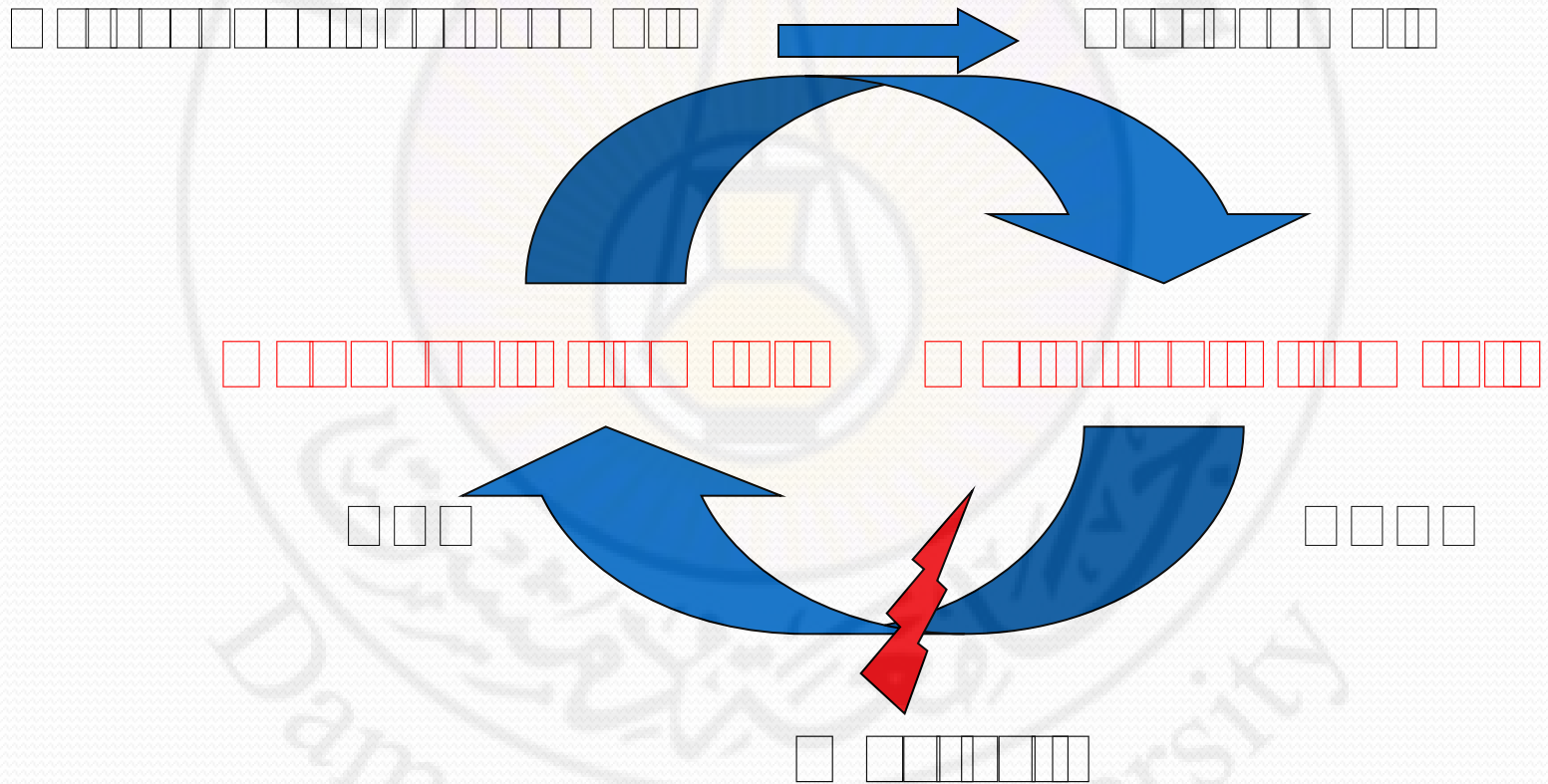
التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين K (1)

- تمتلك مضادات التخثر الفموية تأثيراً مضاداً للفيتامين ك
- يعتبر الفيتامين K عاملاً مساعداً وضرورياً لاصطناع الكبد للمركب الطبيعي التخثري PPSB (Prothrombine ، Proconvertine ، عامل ستيوارت والعامل المضاد للناعور B)
- يتناقص أو ينعدم اصطناع هذه العوامل الأربعة إذا كان الفيتامين K غير جاهز لهذا الاصطناع
- تحصر مضادات الفيتامين ك تنافسياً تأثير أنزيم الـ vitamin K-carboxylase الضروري لتفعيل أنزيم الـ epoxide reductase المعتمد على الفيتامين K المسؤول عن اصطناع العوامل PPSB الفعالة

التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين K (2)

- تتصف تأثيرات مضادات الفيتامين K بأنها متأخرة الظهور وذلك بسبب اعتمادها على :
 - سرعة تخريب العوامل PPSB المصطنعة والموجودة في الدوران
 - نصف العمر الحيوي للعوامل PPSB
 - عوامل شخصية (وظيفة الكبد والأمعاء والتغذية)
- لا تظهر تأثيرات مضادات الفيتامين K إلا في الحياة (in vivo)، لأن إضافة مضادات الفيتامين K إلى الدم في الزجاج (in vitro) لا تبدل من عملية التخثر
- تستمر تأثيرات مضادات الفيتامين K عدة أيام بعد وقف استعمالها

آلية تأثير مضادات الفيتامين K



الحرائك الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين K

- تستعمل مضادات الفيتامين K عن طريق الفم بلعاً (حسراً) وتتطلب في البدء استعمال مقدار كبير (بسبب أهمية ارتباطها ببروتينات البلازما)
- تمتص مضادات الفيتامين K بشكل جيد ويبلغ التوافر الحيوي للوارفارين حوالي 100% على الرغم من أن الطعام يبطئ امتصاص الدواء
- ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما ($< 90\%$)
- يختلف نصف عمرها الحيوي من فرد إلى آخر وتنتشر بشكل جيد في النسيج وتعبر المشيمة عند الحامل وتمر إلى الحليب عند المرضع
- تستقلب في الكبد وبعضها يتبع دورة معوية كبدية
- تطرح ببطء في البول والبراز

مضادات الفيتامين K

نموذج التأثير	الاسم العالمي المشترك والاسم التجاري	الجرعة البدئية (ملغ)	نصف العمر الحيوي الإطراحي (ساعة)	زمن الكمون (ساعة)	فترة التأثير (يوم)	العودة إلى الطبيعي (يوم)
سريع	Acenocoumarol (Sintrom)*	2x2	9-8	48-24	4-3	3-2
وسط	Fluindione (Previscan)*	20	30	96-48	4-3	3-2
وسط	Tioclomarol (Apegmone)*	4	24	120-72	4-2	3-2
بطيء	Warfarine (Coumadine)*	6	45-35	72-36	5-4	5-4

الاستعمالات السريرية لمضادات الفيتامين K

- منع تطور أو عودة الخثار الوريدي العميق الحاد أو الصمة الرئوية بعد المعالجة البدئية بالهيبارين
- الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الجراحة العظمية أو النسائية
- تستعمل بشكل وقائي في الحالات التالية:
 - احتشاء العضلة القلبية الحاد
 - البدائل الدسامية
 - الرجفان الأذيني المزمن

الاستطباب	فترة العلاج	الـ INR المرجوة
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية في الرجفان الأذيني	طوال الحياة	3-2
الخثرات الوريدية العميقة والوقاية من الصمة الرئوية	6-3 أشهر	3-2
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية للبدائل الدسامية:		
- البدائل الميكانيكية	طوال الحياة	4.5 - 3
- البدائل البيولوجية	3 أشهر	3-2
احتشاء العضلة القلبية	3-1 أشهر	4-3
الوقاية من الخثرات الوريدية في جراحات الجهاز الحركي	وفقاً لفترة الخطر	3-2
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية للأمراض الدسامي التاجي	طوال الحياة	4.5 - 3

مراقبة المعالجة مخبرياً

- تتم مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين K حيويًا بقياس المعدل العياري العالمي الـ **International Normalized Ratio (INR)** الذي يقاس بالمعادلة الآتية:

$$\text{INR} = \text{ISI} \left(\frac{\text{زمن كويك عند المريض}}{\text{زمن كويك الشاهد}} \right)^2$$

- حيث زمن كويك (Quick) هو زمن تخثر البلازما المعاد تكلسها بوجود الترومبوبلاستين النسيجي وبحرارة 37°C. ISI = ثابتة التحسس العالمية وهي خاصة بالترومبوبلاستين المستعمل (المقدم من قبل المعمل لكل مجموعة من الترومبوبلاستين).

مثال: إذا كان زمن كويك الشاهد = 12 ثانية وكان زمن كويك عند المريض = 24 ثانية وكان الـ ISI = 2

$$\text{INR} = \left(\frac{24}{12} \right)^2 = 4$$

- تنحصر الفعالية العلاجية الكافية للـ INR بين 2 و 3,5 ويزداد خطر النزف إذا كانت الـ INR < 3 أو 4
- تنظم المعالجة بمضادات الفيتامين K بقياس الـ INR وذلك لتقدير المقدار اللازم من مضادات الفيتامين ك

التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الفيتامين K

- إن التأثير غير المرغوب الرئيس والهام الذي يمكن أن يظهر إثر استعمال مضادات الفيتامين K هو **النزف**، الذي ينتج غالباً عن **زيادة المقدار**:
 - تعالج **النزوف الصغيرة** بوقف الدواء وإعطاء مركبات **الفيتامين K1** عن طريق الفم
 - تتطلب **النزوف الشديدة** إعطاء **الفيتامين K1** بجرعات أكبر عن طريق الوريد
 - يمكن استعمال الدم الكامل، البلازما المتجمدة أو البلازما المركزة بعوامل التخثر من أجل وقف النزف
- هناك بعض التأثيرات غير المرغوبة والمرتبطة بنوعية الدواء نذكر منها:
 - ارتكاسات أليرجيائية
 - اضطرابات دموية

مضادات الاستطباب

يمنع استعمال مضادات الفيتامين K في :

- المتلازمة النزفية
- القرحة المعدية العفجية
- سوابق حوادث وعائية دماغية
- التداخلات الجراحية قبل مرور ثلاثة أيام
- ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط
- المسنين
- الحوامل (خشية التأثير المشوه في الثلث الأول من الحمل وخطر النزف الجنيني الوالدي في الثلث الثالث من الحمل)
- المرضعات

التداخلات الدوائية (1)

- يزداد التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين K لدى مشاركتها مع أدوية تعمل على:

- **إنقاص اصطناع الفيتامين K** بواسطة الفلورا المعوية

(neomycine ، tetracycline ، chloramphenicol)

- **زيادة الجزء الحر من مضادات الفيتامين K** في البلازما لدى إزاحتها من مواقع ارتباطها على بروتينات البلازما

(fenofibrate ، phenylbutazone)

- **التأثير على الإرقاء** (asiprin ، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية)

- **تثبيط أنزيمات الكبد** المسؤولة عن استقلاب مضادات الفيتامين K

(ketoconazole ، miconazole ، allopurinol ، cimetidine)
(flucytosine ، fluconazole)

التداخلات الدوائية (2)

- يتناقص التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين K بواسطة **الحث الأنزيمي الكبدي**، حيث يتسرع استقلاب مضادات الفيتامين K (griseofulvine ، phenobarbital ، rifampicine)
 - يمكن معاكسة تأثيرات مضادات الفيتامين K المضادة للتخثر بإعطاء:
 - المجموعة **PPSB** المستخلصة من الدم والتي تستعمل ببطء من طريق الوريد وهي ذات تأثير آني
 - **الفيتامين ك** ببطء في الوريد (تأثير متأخر بعد 6 ساعات)
- يمنع منعاً باتاً إجراء أي حقن عضلي لأي مادة في سياق المعالجة بمضادات التخثر.**

أهم مشاكل الـ Warfarin



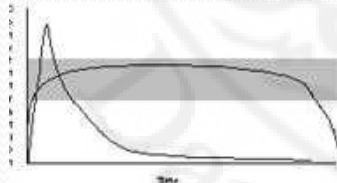
Warfarin interacts with Vitamin K-rich foods



Warfarin interacts with other drugs



Warfarin interacts with alcohol



Warfarin interacts with other drugs



د. سفير حبيب

dosage adjustments & freq. monitor with INR



overlap with parenteral drugs



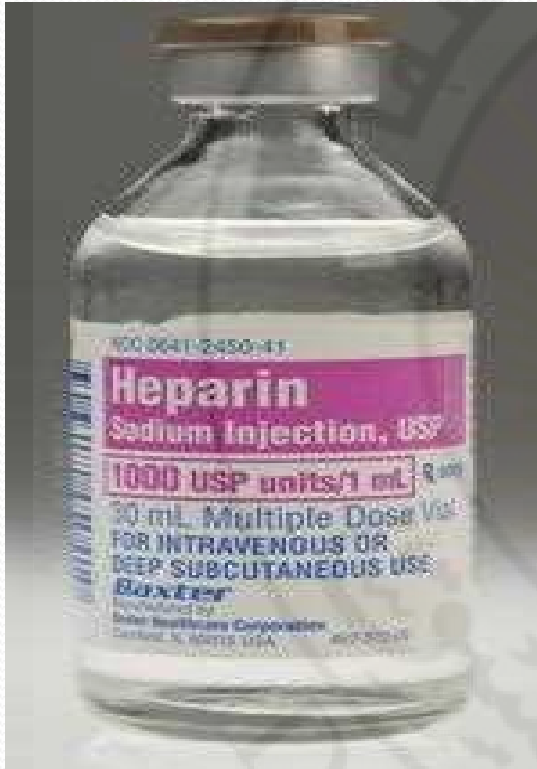
ثانياً – الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر

- لا تبدل هذه المجموعة الدوائية من اصطناع عوامل التخثر، وإنما تبدل من تأثيراتها لاسيما الترومبين، بشكل مباشر أو غير مباشر:

1- المثبطات المباشرة للترومبين : مثل الـ Desirudine والـ Dabigatran

2- المثبطات غير المباشرة للترومبين : الهيبارينات Heparins

3- المثبطات المباشرة وغير المباشرة للعامل Xa: مثل الـ Rivaroxaban والـ Fondaparinux



المثبطات غير المباشرة

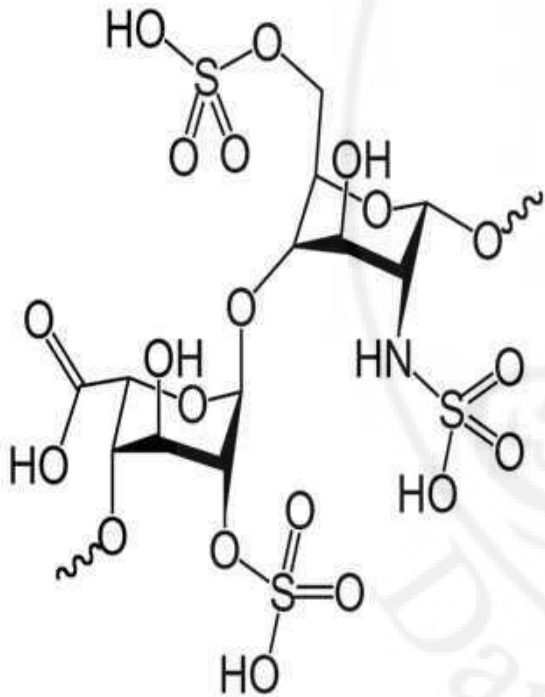
للترومبين:

الهيبارينات

Heparins

المثبطات غير المباشرة للثرومبين: الهيبارينات

- الهيبارين هو مضاد تخثر يوجد بشكل طبيعي في الحمضات والخلايا البدينة على شكل جزيئات كبيرة (معقد هيبارين - هيستامين)
- يستخلص الهيبارين المستعمل للأغراض التجارية من أمعاء الخنزير
- تعتمد آلية تأثير الهيبارين على تثبيط عوامل التخثر الرئيسية الثلاثة: الثرومبين، الثرومبوبلاستين، البروترومبين
- لا يؤثر الهيبارين على الخثرات المتشكلة سابقاً، بل يسمح للآليات الطبيعية (انحلال الفيبرين) بالعمل لحل الخثرات المتشكلة



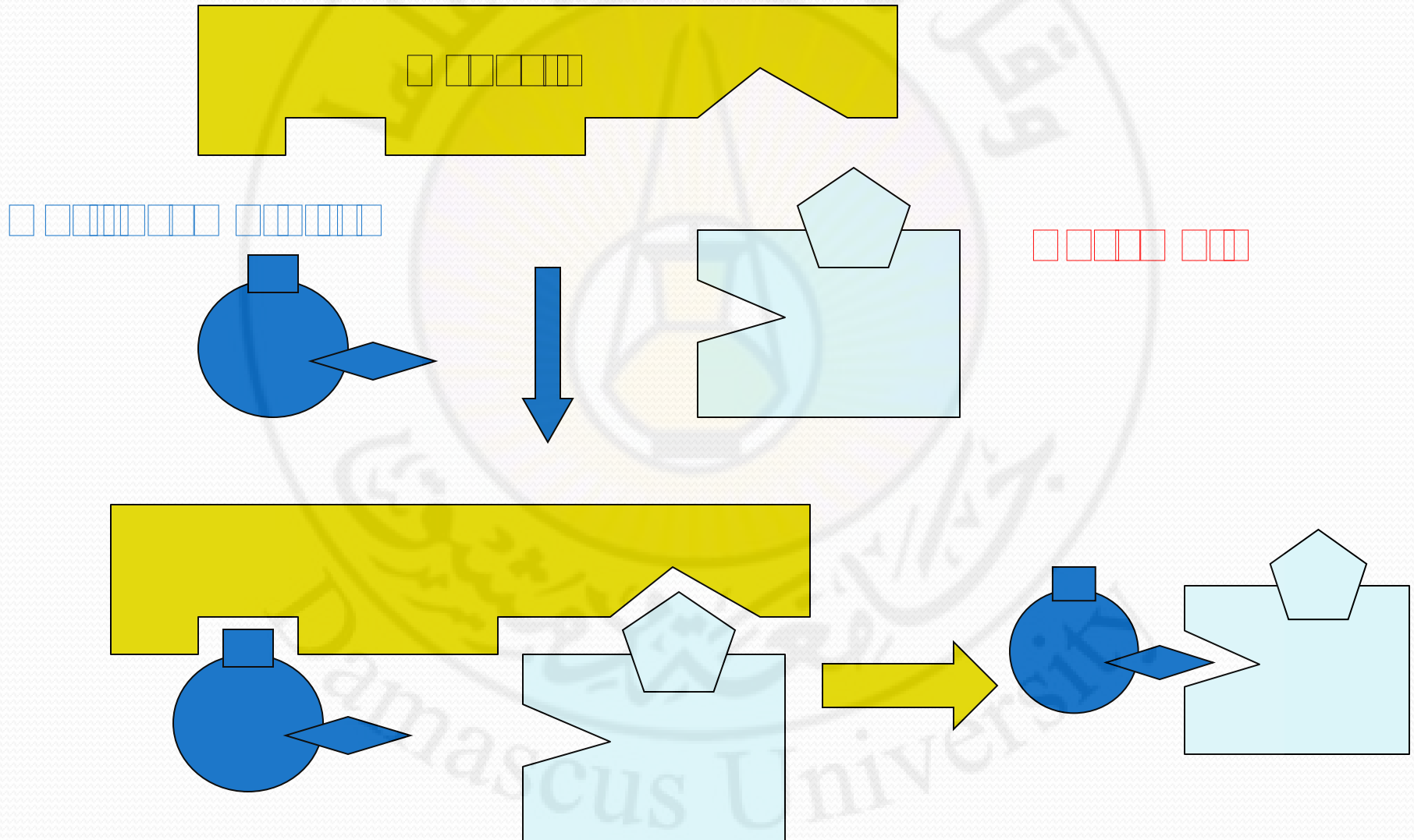
الهيبارينات Heparins

- تثبط العامل العاشر الفعال والترومبين بشكل غير مباشر
- يمكن تمييز نوعين من الهيبارينات:
 - الهيبارين القياسي غير المجزأ (UH)، وهو يتألف من جزيئة عديدة السكار مكررة، توجد في العضوية في الخلايا البدينة.
يتراوح وزنه الجزيئي بين 5000 و 30.000 دالتون (وسطياً 12000-15000 دالتون).
 - الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH)، تشتق من الهيبارين القياسي غير المجزأ، يستحصل عليها من تجزئة السلاسل عديدة السكاريد للـ UH كيميائياً أو أنزيمياً.
يتراوح وزنها الجزيئي بين 2000 و 12000 دالتون (وسطياً 4000-5000 دالتون).

آلية تأثير الهيبارينات

- تقوم **الهيبارينات** بتأثير مضاد للتخثر نتيجة آليتين هما:
 - آلية مضادة للثرومبين
 - آلية مضادة للعامل العاشر الفعال (Xa)
- تعتمد **التأثيرات المضادة للتخثر** على وجود بنية خماسية السكريد (Pentasaccharide) متوزعة بشكل عشوائي على سلاسل الهيبارين
- تثبط السلاسل الطويلة (< 18) الثرومبين والعامل العاشر الفعال، بينما السلاسل القصيرة للهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض (> 18) تثبط فقط العامل العاشر الفعال (السلاسل القصيرة لا تتمكن من التثبيت على الثرومبين)

آلية تأثير الهيبارين Heparin



التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa)

- يمتلك التركيب الخماسي السكاريد ألفة كبيرة لمضاد الترومبين الثالث AT III وهو α_2 غلوبولين يعطل بشكل تدريجي الترومبين أثناء تشكل الجلطة
- ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III وبالتالي تزيد آلاف المرات الفعالية المضادة للتخثر للـ AT III:

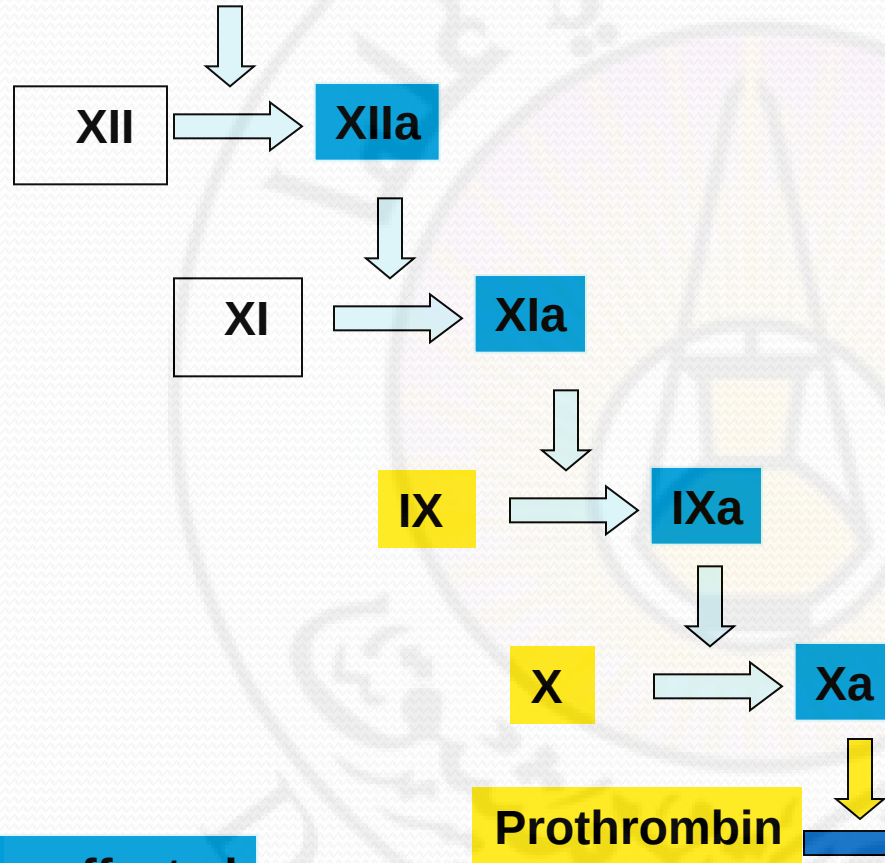
AT III + Heparine ← تأثير مضاد للترومبين

- ينتج عن التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa) تثبيط الآتي :
- 1- تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين، الذي يشكل الشبكة التي تجمع الصفائح في الخثرة
 - 2- ثبات التجمع الصفحي
 - 3- تفعيل العوامل الـ V، الـ VIII، الـ XI والـ XIII
 - 4- تفعيل التشكل الذاتي للترومبين اعتباراً من البروترومبين.

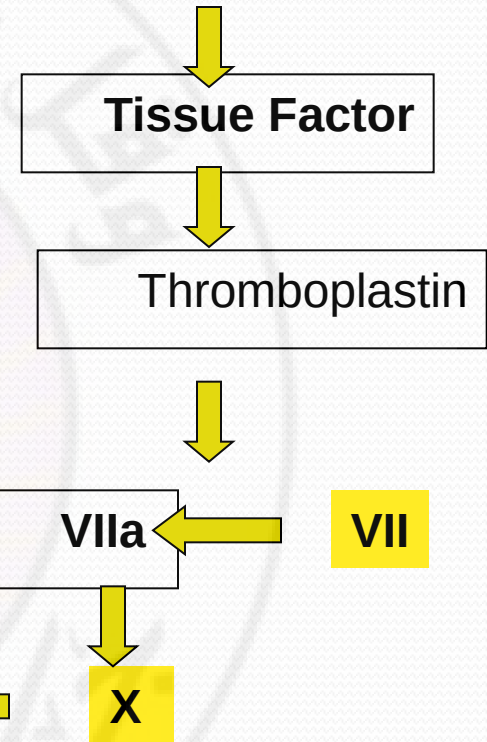
Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway

Blood Vessel Injury

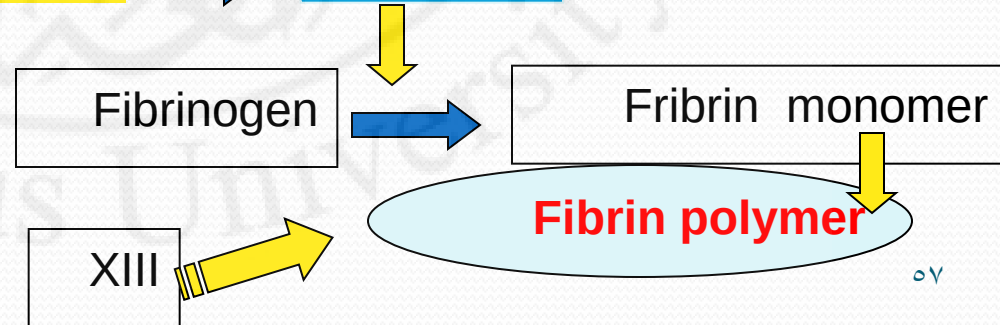


Tissue Injury



Factors affected
By **Heparin**

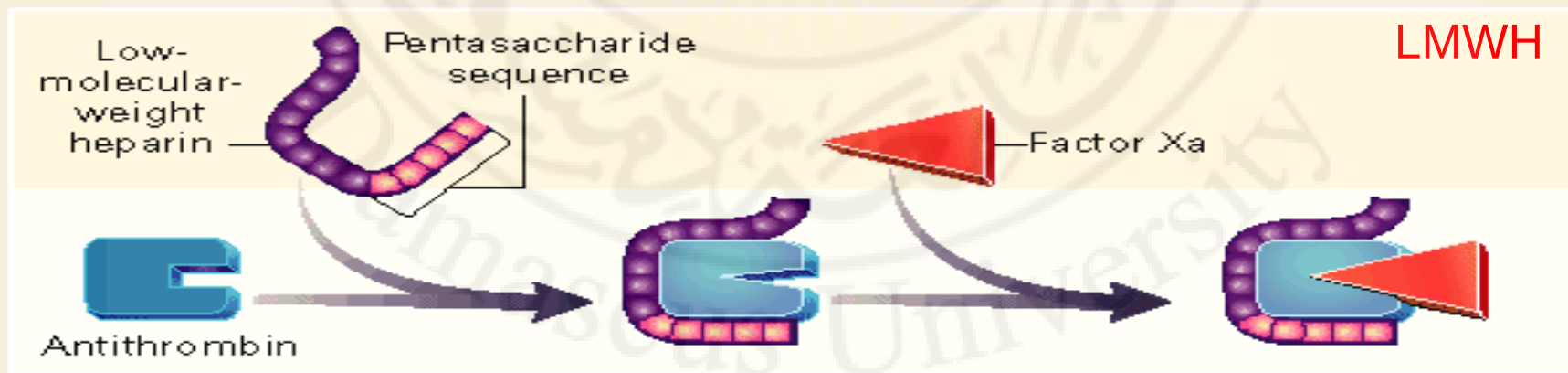
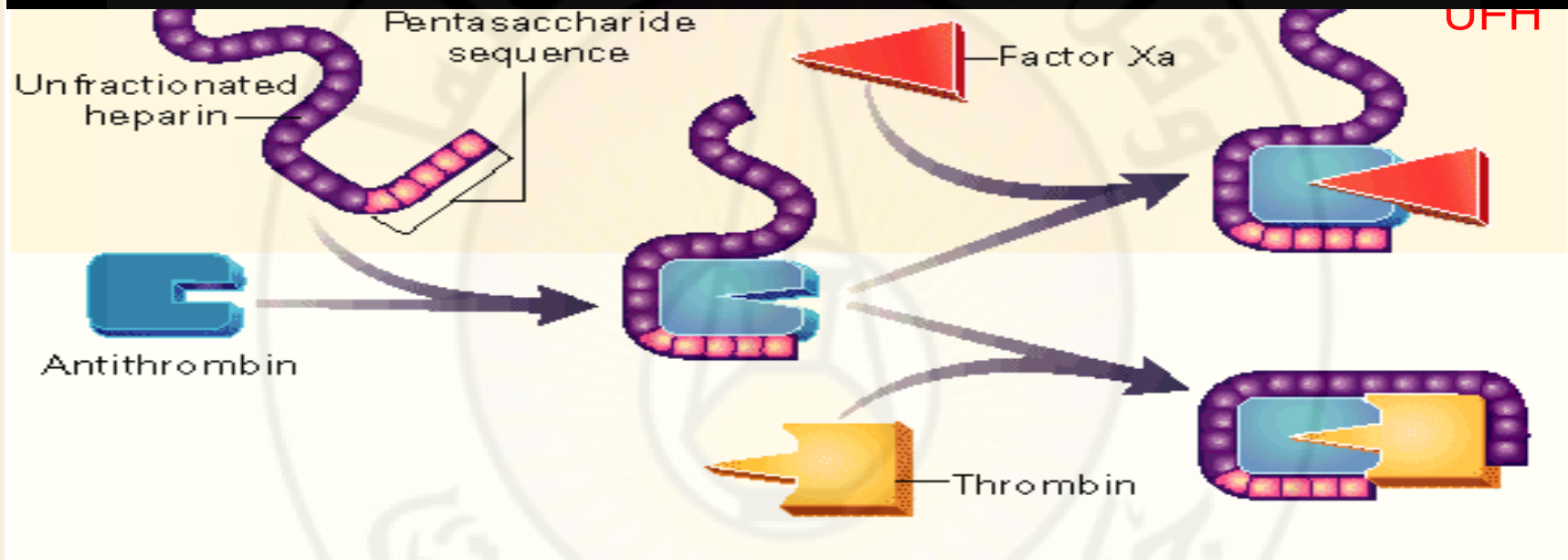
Vit. K dependent Factors
Affected by Oral Anticoagulants



التأثير المضاد للعامل العاشر الفعال (anti-Xa)

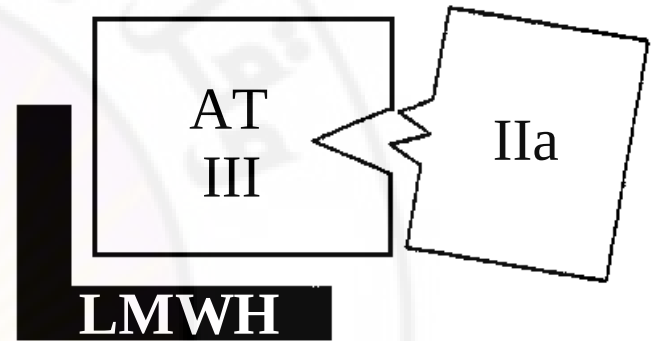
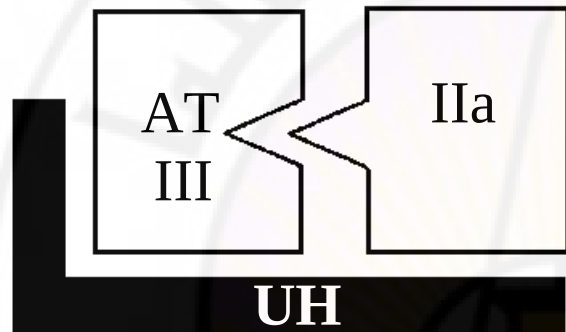
- ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III مؤدية إلى تثبيط العامل العاشر الفعال Xa (دون الحاجة إلى سلاسل طويلة من الهيبارين)
- من الناحية العملية، كلما كانت الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض تحوي سلاسل قصيرة كلما كان تأثيرها المضاد للعامل العاشر الفعال مسيطراً نسبة للتأثير المضاد للثرومبين (anti-IIa):
- مثال: الـ enoxaparine ، وزنه الجزيئي بين 3500 و 5500 فإن النسبة بين الفعل المضاد للعامل العاشر الفعال والفعل المضاد للثرومبين ≈ 3.6 ، بينما الـ tinzaparine، الذي يتراوح وزنه الجزيئي بين 3600 و 7500 فإن النسبة ≈ 2 .

Anticoagulant action of HEPARIN

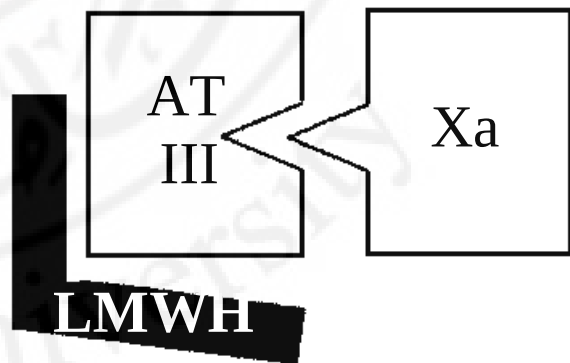
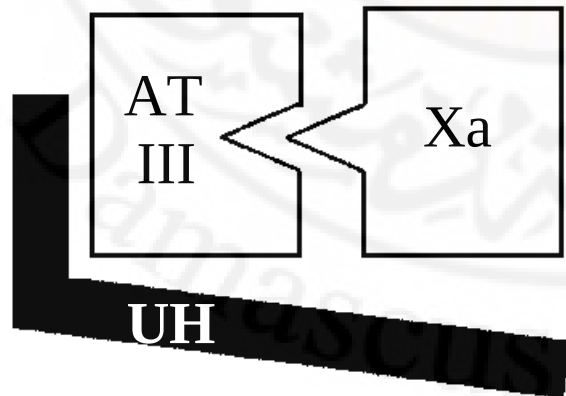


ACTION of UH and LMWH

F IIa



F Xa



Low-Molecular-Weight Heparins

Anti-Factor Xa : Anti - Factor IIa Ratios

Mol Wt (d)	Xa:IIa	Trade	Agent
4,200	3.8 : 1	Lovenox*	Enoxaparin
6,000	2.7 : 1	Fragmin*	Dalteparin
6,000	1.9 : 1	Normiflo*	Ardeparin
4,500	3.6 : 1	Fraxiparine*	Nadroparin
4,000	3.5 : 1	Clivarine*	Reviparin
4,500	1.9 : 1	Innohep*	Tinzaparin

الحرائك الفارماكولوجية

- تتخرب جميع الهيبارينات على اختلاف أنواعها في الجهاز الهضمي، لذلك لا تستعمل عن طريق الفم بلعاً
- تثبت الهيبارينات على العديد من البروتينات في الدوران الدموي (الألبومين، الغلوبولينات، العامل الرابع الصفحي PF_4) وعلى الخلايا الشبكية الاندوتليالية
- تنتشر بصعوبة في النسج، لا تعبر المشيمة ولا المصليات (السائل الدماغي الشوكي، الجنب، البريتوان)
- يستقلب الهيبارين غير المجزأ ويبلغ نصف عمره الإطراحي 1.5 ساعة
- تطرح الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض عن طريق الكلية ويتراوح نصف عمرها الحيوي بين 3 و 7 ساعات (خطر تطاول التأثير المضاد للتخثر عند المصابين بقصور الكلية)
- يستعمل الهيبارين غير المجزأ عن طريق الوريد (Na heparinate) أو حقناً تحت الجلد (Ca heparinate: **Calciparine***)
- تستعمل الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض حقناً تحت الجلد

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

- ازداد استعماله على حساب الهيبارين غير المجزأ في معالجة الانصمام الخثري الوريدي والتناذر الإكليلي الحاد للأسباب التالية :
 - يمكن حقنه تحت الجلد بجرعة مناسبة حسب الوزن
 - يعطي نتائج مشابهة
 - لا يحتاج إلى نفس المراقبة الحيوية الدقيقة
 - تكلفة أقل
 - نصف عمر أطول
 - أقل أحداثاً للنزف ونقص الصفائح المحدث بالهيبارين
- لا يمكن معاكسة التأثير بالبروتامين

مميزات LMWH بالمقارنة مع الهيبارين غير المجزأ UH

- نقص المقاومة للهيبارين:

- يرتبط الهيبارين غير المجزأ ببروتينات البلازما التي تعدل فعاليته مؤدية إلى ظهور المقاومة للهيبارين
- ترتبط الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض LMWH بشكل أقل ببروتينات البلازما غير المتعلقة بالتخثر

- تثبيط أقل لوظيفة الصفائح: خطر أقل لحدوث النزف

- معدل أقل لحدوث نقص الصفائح والتخثر (نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT): تداخل أقل مع العامل الصفحي الرابع PF_4 ، تشكل أقل للأجسام الضدية IgG المرتبطة بالهيبارين

دراسة مقارنة بين الهيبارين القياسي UH والهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

LMWH	الهيبارين القياسي	
5000 دالتون تقريباً	18000 دالتون تقريباً	الوزن الجزيئي
جيد	ضعيف	التوافر الحيوي
غير ضرورية	aPTT	المراقبة المخبرية
تحت الجلد	الوريد أو تحت الجلد	طريق الإدخال
++	+++	خطر النزف
++++	+++	التأثير المضاد للتخثر

مراقبة العلاج بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض

LMWH

- غير ضرورية في معظم الحالات
- قد تكون مفيدة في بعض الحالات:
 - القصور الكلوي (الكرياتينين < 2 ملغ/دل)
 - المرضى البدينين مع تعديل الحرائك الدوائية
 - عوامل خطورة للنزوف
- الـ **aPTT** غير مفيد (الفعالية المضادة للثرومبين **Ila** منخفضة)
- تكون **معايرة** الفعالية المضادة للعامل العاشر **anti-Xa** أكثر ملاءمة (غير متوفرة بشكل واسع)

المراقبة المخبرية للعلاج بالهيبارينات

- تتم مراقبة المعالجة بالهيبارين غير المجزأ بواسطة اختبار السيفالين المفعّل (TCA) وزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT)، الذي يسبر بشكل رئيس التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa) بينما تتم مراقبة المعالجة بالهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض باختبار الفعالية المضادة للعامل العاشر الفعّال (anti-Xa) المقاسة بعد 4 ساعات من حقن الهيبارينات (0.5-1 وحدة دولية/مل في المعالجة الشافية)
- يجب في جميع الحالات مراقبة تعداد الصفائح قبل بدء العلاج بالـ UH ثم مرة كل أسبوع (بين اليوم 5 و 21 من العلاج) وذلك خشية حدوث نقص في الصفائح (التأثير الخطر الناجم عن استعمال الهيبارينات). يجب وقف العلاج عندما يصل النقص لدرجة 30-50 % من المقدار الأولي واستبدال الهيبارينات بمضادات الفيتامينات ك

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT

نقص الصفائح المناعي نموذج II	نقص الصفائح السليم نموذج I	
متأخرة (اليوم 5 ← 21)	باكراً (≥ 4 أيام)	فترة الحدوث
$< 30-50\%$ من المقدار البدئي	معتدل (10-20% من المقدار البدئي)	تناقص الصفائح
3 % (UH)	10-30 % (UH)	تواتر الحدوث
حوادث خثرية صمية وريدية أو شريانية	غير عرضي	سريراً
مستمر (متابعة العلاج)	عابر ومتدرج نحو الطبيعي خلال 3 أيام	التطور
مناعي	تفعيل مباشر للصفائح	الآلية
(+)	(-)	الاختبارات الحيوية
مضادات التخثر البديلة	(-)	المعالجة

معالجة نقص الصفائح المحدث بالهيبارين (النموذج II)

- وقف استعمال الهيبارين
- استعمال الـ **Danaparoid** (مركب مشابه للهيبارين ذو وزن جزيئي منخفض، وهو مثبت مباشر للثرومبين)، أو استعمال مضاد تخثر آخر:
 - الـ Argatroban
 - مضادات الفيتامين K
- في حال حدوث الخثار الوريدي كنتيجة لنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT، يجب استعمال الـ **Danaparoid**
- يمكن استعمال الـ **Danaparoid** بشكل وقائي في نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT غير المختلط بالخثار، حتى عودة الصفائح إلى الحدود الطبيعية

الاستعمالات السريرية للهيبارينات

تستعمل الهيبارينات بهدف الوقاية أو الشفاء:

● في المعالجة الشافية:

- التهاب الوريد الخثري (لمنع حدوث الصمة الرئوية)
- الخثرة الشريانية
- التخثر ضمن أجواف القلب
- الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية وحناق الصدر غير المستقر

● في المعالجة الوقائية:

- الجراحات العظمية وجراحات الحوض
- التحال الدموي
- ملازمة الفراش لمدة طويلة

الجرعات الشافية والوقائية من الهيبارين

- الهيبارين القياسي UH:

- **المعالجة الشافية:** 600-400 وحدة دولية / كغ / اليوم بالتسريب الوريدي
500 وحدة دولية / كغ / اليوم حقناً تحت الجلد

- **المعالجة الوقائية:** تم استبدال الـ UH بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض

- الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH (مثلاً
enoxaparine):

- **المعالجة الشافية:** 80 ملغ مرتان يومياً حقناً تحت الجلد (1 ملغ = 100 وحدة دولية)

- **المعالجة الوقائية:** 40-20 ملغ مرتان يومياً حقناً تحت الجلد (حسب درجة الخطورة)

مضادات الاستطباب

• يمنع استعمال الهيبارينات في الحالات الآتية :

- سوابق تحسس أو نقص صفيحات بعد استعمال الهيبارين
- اضطراب في الإرقاء أو آفات عضوية قابلة للنزف (قرحة معدية عفجية، حوادث وعائية دماغية نزفية، ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط)
- التداخلات الجراحية الحديثة على الدماغ أو النخاع الشوكي
- تستعمل بحذر في حال وجود قصوركلية أو كبد أو ارتفاع ضغط شرياني شديد عند المسنين

- ينصح بعدم مشاركتها مع الـ Aspirin أو الـ NSAIDs أو الـ Ticlopidine
- تشارك بحذر مع مضادات الفيتامين K والستيروئيدات القشرية وحالات الخثرات
- يمنع الحقن العضلي أثناء المعالجة بمضادات التخثر
- تستعمل بحذر أثناء الحمل

الـ Danaparoid (Orgaran*)

- مشابه للـ Heparin ذي الوزن الجزيئي المنخفض يتميز بفعالية مضادة للعامل العاشر **Xa**
- الاستعمالات السريرية:
 - **نقص الصفائح المحدث بالهيبارين:** يعطى حقناً وريدياً بمقدار 2500 وحدة دولية وتستمر المعالجة بالتسريب الوريدي المستمر بجرعة تنقص تدريجياً (مدة المعالجة حوالي 5 أيام)
 - **الوقاية من الخثار الوريدي العميق DVT:** 750 وحدة دولية مرتان يومياً حقناً تحت الجلد لمدة 5-7 أيام أو حتى زوال خطر الانصمام الخثري
- يمكن استعماله عند **الحوامل والمرضعات** إذا لم يكن هناك بديل علاجي مقبول
- **يجب تعديل الجرعة** في حال وجود قصور كلية أو كبد

دراسة مقارنة بين الهيبارين والـ warfarine

الـ warfarine	الهيبارين	
الفم بلعاً	حقناً / الوريد أو / تحت الجلد	طريق الإدخال
1-3 أيام	آني	بدء التأثير
3-5 أيام	3-6 ساعات	فترة التأثير بعد وقف الدواء
الفيتامينات ك	البروتامين	الدواء المعاكس
زمن البروترومبين (INR)	زمن التفعيل الجزئي للترومبوبلاستين	اختبار المراقبة
اصطناع عوامل التخثر في الكبد	عوامل التخثر الفعالة البلاسمية	مكان التأثير
تقويض في الكبد / يعبر المشيمة	تقويض جزئي في الكبد / لا يعبر المشيمة	المصير
الحرائك الفارماكولوجية التداخلات الدوائية	ضئيلة	اختلافات الجواب الفردية

المثبطات المباشرة للترومبين:

- الـ Desirudine (Revasc*)
- الـ Bivalirudin (Angiomax*)
- الـ Argatroban (Arganova*)
- الـ Dabigatran (Pradaxa*)

الـ Desirudine (Revasc*)

- هو **مضاد للترومبين**، يؤثر بشكل مباشر عن طريق تثبيط الترومبين، لأنه يملك ألفة عالية ونوعية للترومبين
- عديد ببتيد (65 حمض أميني) نحصل عليه بالهندسة الوراثية
- يستعمل للوقاية من الخثرات الوريدية في الجراحة العظمية (الورك والركبة)
- **يعطى حقناً تحت الجلد (SC) 15** ملغ مرتان يومياً (تعطى الجرعة الأولى قبل 5-15 دقيقة من التداخل الجراحي) لمدة 9-12 يوماً
- يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث **نزوف** (زيادة المقدار) ولا يملك أي تأثير على الصفائح الدموية
- **مضادات الاستطباب:** قصور كلية شديد، قصور كبد شديد

الـ Argatroban (Arganova*)

- مشابه للـ L-arginine، مثبط مباشر و عكوس للترومبين
- يستعمل عند المرضى المصابين بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين
- يمكن استعماله أيضاً أثناء التداخلات الإكليلية عبر الجلد **PCI** (Percutaneous coronary interventions)
- يستعمل بالتسريب الوريدي المستمر (الجرعة البدئية 2 مكغ/كغ/ د) ويضبط بقياس الـ aPTT
- يستقلب في الكبد ويطرح في الصفراء لذلك يستعمل بحذر عند المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية
- يعتبر **النزف** أهم التأثيرات غير المرغوبة
- يمنع استعماله عند المصابين بنزوف أو الميالين لإحداث النزوف

(Pradaxa*) Dabigatran etexilate

- هو طليعة دوائية حديثة الصنع للـ **Dabigatran**
- مثبط مباشر للترومبين يعطى عن طريق الفم بمقدار 150 ملغ مرتان يومياً
- الـ **Dabigatran** صغير الجزيئة يثبط بشكل عكوس الترومبين الحر أو المرتبط بالخرثرة بالارتباط بالموقع الخارجي و/أو الموقع الفعال للترومبين
- يعطى **للووقاية من الحوادث الوعائية الدماغية** عند مرضى الرجفان الأذيني لكنه لا يستعمل في حال وجود بدائل دسامية
- أهم التأثيرات الجانبية: النزف، ارتكاسات تحسسية
- لا يحتاج عادة إلى مراقبة مخبرية (عند الضرورة يمكن استعمال aPTT)
- يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية شديد

مثبطات العامل العاشر Xa:

- Fondaparinux (Arixtra*)
- Rivaroxaban (Xarelto*)
- Apixaban (Elequis*)
- Betrixaban (Bevyxxa*)
- Edoxaban (Savaysa*)

الـ Fondaparinux

- مضاد تخثر مع بنية خماسية السكريد، يثبط بشكل نوعي العامل Xa
- الارتباط النوعي للـ Fondaparinux بمضاد الترومبين III يقوي بمعدل 1000-300 مرة التثبيط الطبيعي للعامل Xa بمضاد الترومبين III
- يستعمل في :
 - الوقاية من الخثار الوريدي العميق عند المرضى الخاضعين لجراحات الورك والركبة
 - معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية بالمشاركة مع الـ Warfarin
- يعطى حقناً تحت الجلد بمقدار 2.5-10 ملغ مرة واحدة يومياً
- يعتبر النزف أهم التأثيرات غير المرغوبة
- يطرح في البول مع نصف عمر إطراحي يتراوح بين 17 و 21 ساعة
- يمنع استعماله في حال وجود قصور كلوي شديد (تصفية الكرياتينين > 30 مل/د)

Rivaroxaban الـ

- مركب صغير الحجم، يثبط بشكل مباشر الموقع الفعال في العامل Xa
- يعطى عن طريق الفم مع وجبات الطعام
- الاستعمالات السريرية:
 - الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني: 20 ملغ مرة واحدة يومياً
 - الوقاية من الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية: 20 ملغ مرة واحدة يومياً
 - معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية: 15 ملغ مرتان يومياً لمدة 21 يوماً، ثم 20 ملغ مرة واحدة يومياً
- يستقلب في الكبد ويطرح في البول والبراز

Apixaban, Betrixaban, Edoxaban

- مشابهة لـ Rivaroxaban

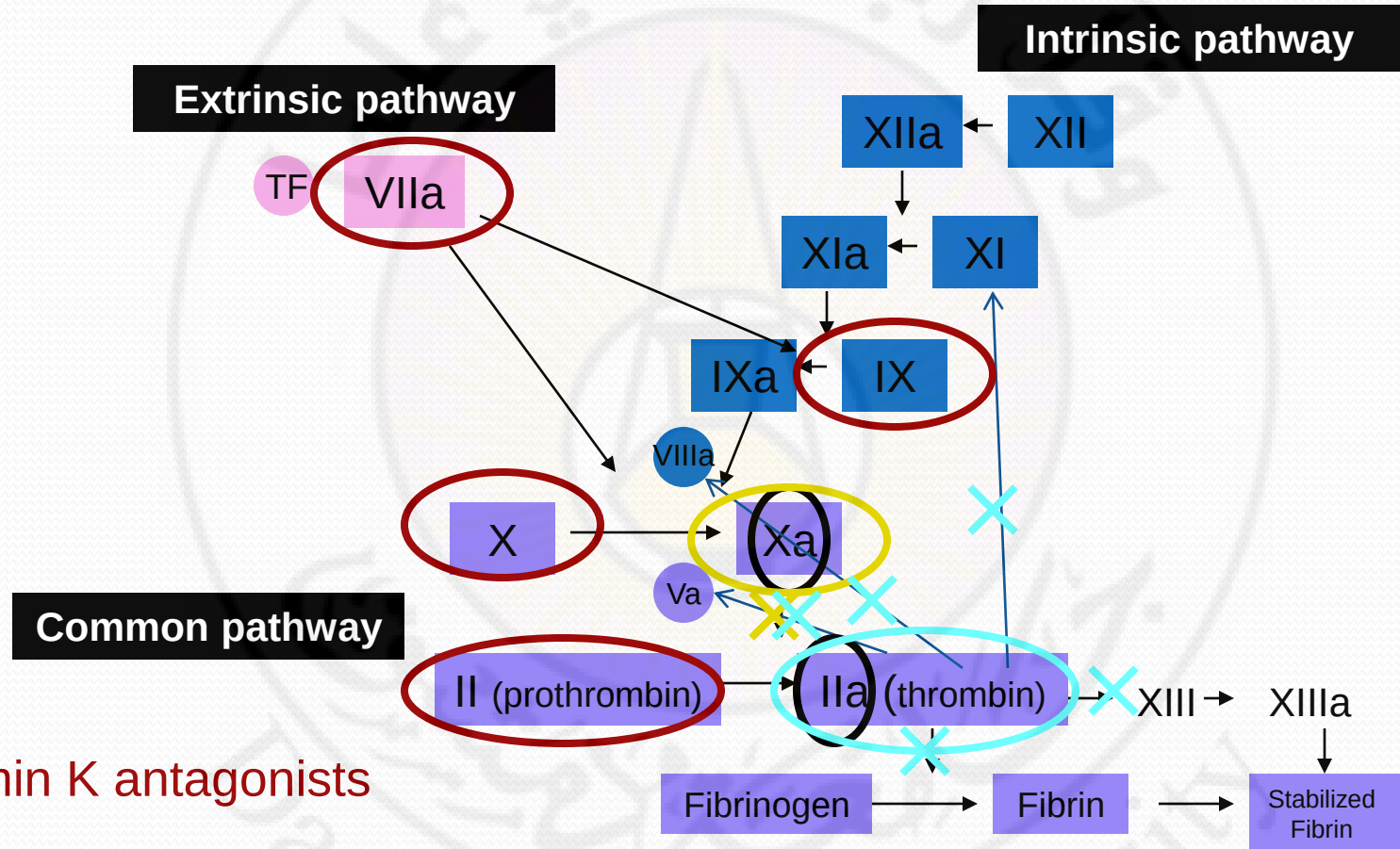
- تعطى عن طريق الفم:

- Apixaban: 5 ملغ مرة واحدة يومياً

- Betrixiban: 160 ملغ (مرة واحدة) في اليوم الأول ثم 40 ملغ مرة واحدة يومياً

- Edoxaban: 60 ملغ مرة واحدة يومياً

مواقع تأثير مضادات التخثر



Vitamin K antagonists

Heparin derivatives

Factor Xa inhibitors

Thrombin inhibitors

الأدوية الحالة للخرثرات Thrombolytics

- تستعمل هذه الأدوية عند بعض مرضى الانصمام الخثري الحاد حيث تقوم بتحويل الـ Plasminogen (شكل عاطل) إلى Plasmin (شكل فعال)
- يمارس البلاسمين تأثيره الحال للبروتين على:
 - الفيبرين الموجود في الخثرات (حل الخثرات)
 - الفيبرينوجين الجائل في الدوران
- تكون الفعالية أكبر عندما تكون الخثرة حديثة التشكل
- تفشل المعالجة في حوالي 20% من الحالات، كما أن 15% من الشرايين التي تم فتحها باستعمال هذه الأدوية تغلق من جديد

أهم الأدوية الحالة للخرات (1)

- الـ Streptokinase (Streptase*) (منشأ جرثومي)
و الـ Anistreplase (معقد مكون من الـ streptokinase و الـ plasminogen): يؤديان إلى **جواب مناعي**
- آلية التأثير: **ارتباط** الـ Streptokinase بالبلاسمينوجين يؤدي إلى تحويله إلى البلاسمين الفعال
- الـ Urokinase (Abbokinase*) : أنزيم معزول من بول الإنسان، يفعل البلاسمينوجين بشكل مباشر

أهم الأدوية الحالة للخثرات (2)

● **Alteplase (Activase*)** (يدعى أيضاً البلاسمينوجين النسيجي
المفعل tPA)

و **Reteplase (Retavase*)**

و **Tenecteplase (TNKase*)**

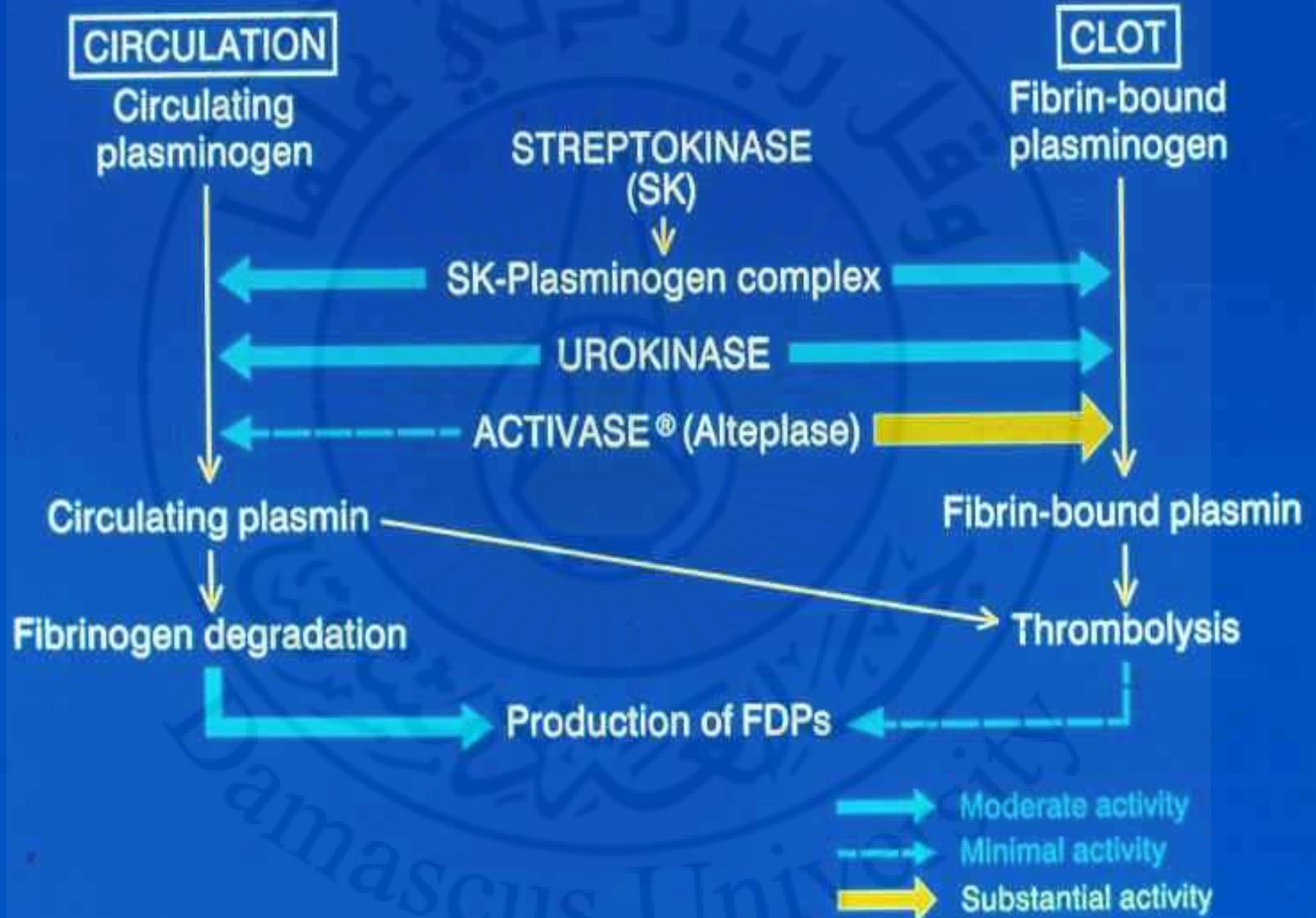
نحصل على هذه الأدوية بالهندسة الوراثية، وهي غالية الثمن

آلية التأثير: يتميز **Alteplase** بألفة ضعيفة تجاه البلاسمينوجين الحر،
لكنه يرتبط بسرعة بالبلاسمينوجين المرتبط بالفيبرين لذلك **يعتبر نوعياً**
للفيبرين حيث يقتصر تأثيره بالجرعات الخفيفة على حل الفيبرين بدون أن
يخرب البروتينات الأخرى خاصة الفيبرينوجين

● يتميز **Reteplase** بأنه أقل نوعية تجاه الفيبرين

● يتميز **Tenecteplase** بنصف عمر أطول كما أنه نوعي للفيبرين

MECHANISMS OF ACTION OF AVAILABLE AGENTS



الخواص العامة للأدوية الحالة للخثرات

● الاستعمالات السريرية:

- الصمة الرئوية الخطيرة
- الخثار الوريدي العميق الشديد
- احتشاء العضلة القلبية الحاد
- النوبات الإقفارية الحادة (t-PA)

● الحرائك الدوائية: تعطى عن طريق الوريد

● التأثيرات الجانبية: نزف، ارتكاسات تحسسية، اضطرابات نظم تالية لعودة الجريان الدموي

● مضادات الاستطباب: اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، ارتفاع ضغط شديد، الحمل

● التداخلات الدوائية: زيادة خطر حدوث النزوف عند مشاركتها مع aspirin ، heparin ، abciximab ، ticlopidine ، dicumarol ، warfarin

الأدوية المضادة لحالات الخثرات

● في حال تجاوز الجرعة overdose من الأدوية الحالة للخثرات:
يمكن استعمال:

- الـ **Aminocaproic acid** (Amicar*): يثبط تحلل الفيبرين عن طريق الحصر التنافسي لتفعيل البلازمينوجين

- الـ **Tranexamic acid** (Cyclokapron*): مشابه لـ lysine يتنافس على مواقع ارتباط الـ lysine على البلازمينوجين والبلازمين وبالتالي منع الارتباط بالفيبرين

- الـ **Aprotinin**: يثبط البلازمين الجائل في الدوران

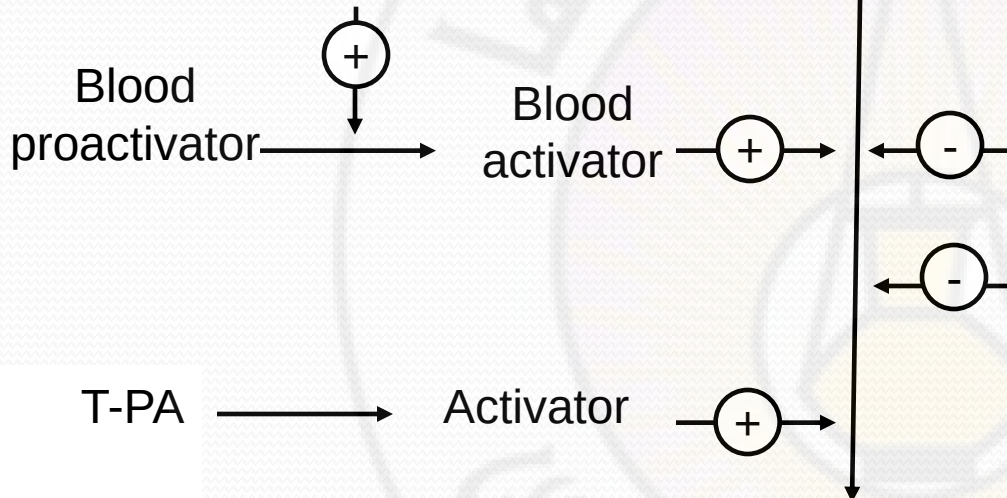
الأدوية المضادة لحالات الخثرات

Plasminogen

Activation

Inhibition

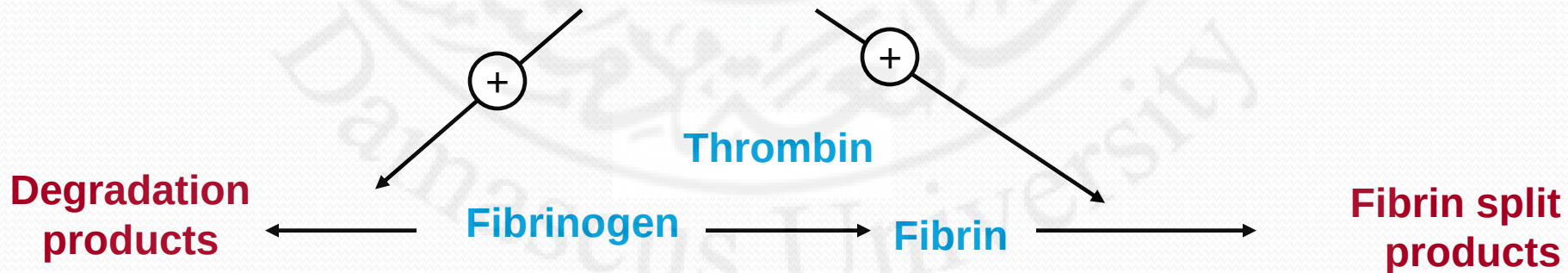
Various stimuli



aminocaproic acid
tranexamic acid

Plasmin

aprotinin



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الأدوية الخافضة لشحوم الدم
Antihyperlipidemic drugs

علم المداواة السريرية - السنة الخامسة

د. سفير حبيب

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم (1)

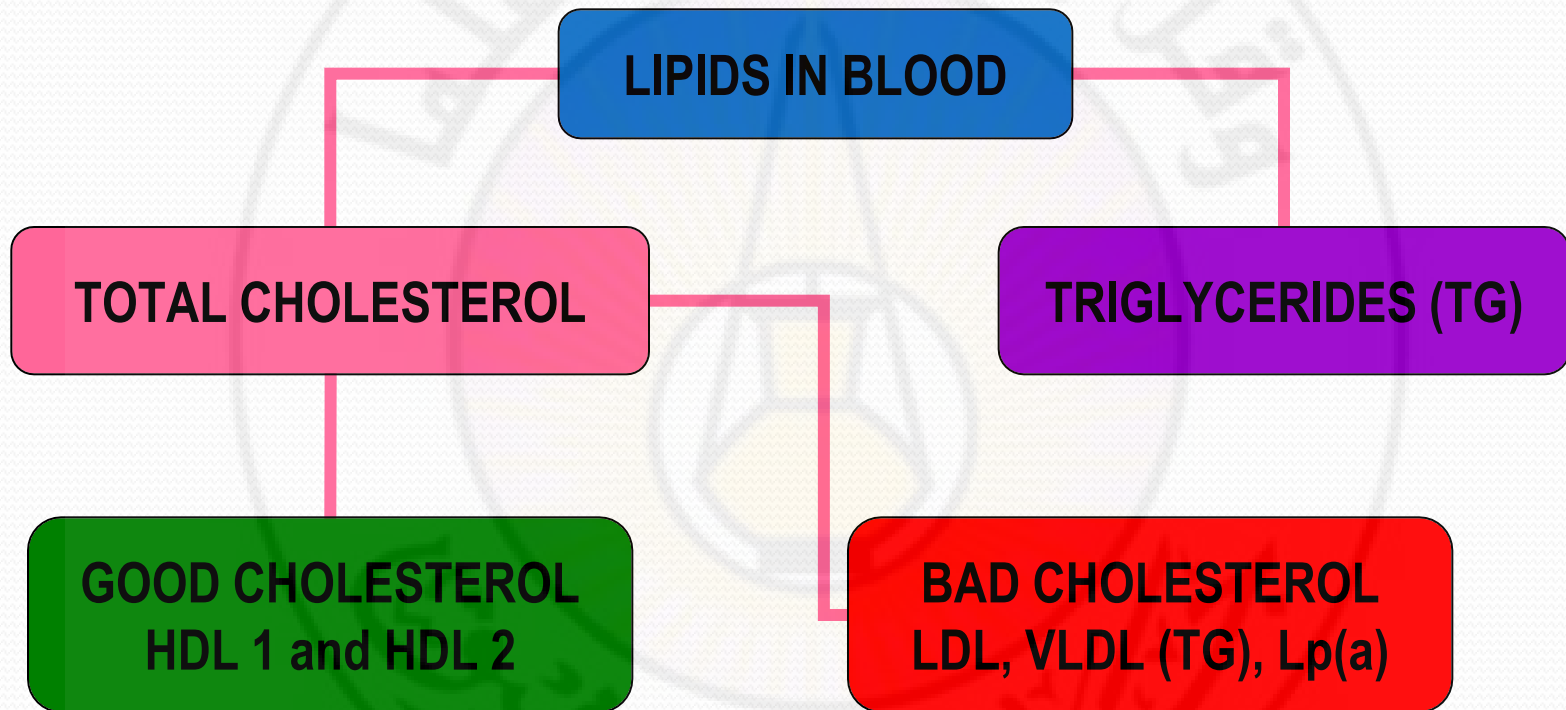
- تكون أمراض القلب الإكليلية CHD مسؤولة عن حوالي نصف الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية
- يرتبط معدل انتشار أمراض القلب الإكليلية CHD بـ :
 - $\uparrow$ LDLc (low-density lipoprotein cholesterol)
 - $\uparrow$ الشحوم الثلاثية (TG) triacylglycerols
 - $\downarrow$ الكوليسترول الحميد (HDLc)
- تشمل عوامل الخطورة القلبية الوعائية أيضاً كلاً من :
 - التدخين cigarette smoking
 - ارتفاع الضغط الشرياني HT
 - الداء السكري diabetes
 - البدانة obesity

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم (2)

- يمكن للمستويات المرتفعة من الكوليستيرول أن تكون ناجمة عن:
 - **نمط الحياة lifestyle**: مثلاً نقص النشاط الفيزيائي وإتباع نظام غذائي يحتوي على كميات زائدة من الحموض الدسمة المشبعة saturated fatty acids
 - **خلل في المورثات** يؤدي إلى اضطراب في استقلاب الدسم
 - أو **المشاركة بين العوامل الوراثية ونمط الحياة** وهو السبب الأكثر شيوعاً
- إن **تغيير نمط الحياة بالمشاركة مع المعالجة الدوائية** يسمح بمنع تطور الإصابة وإنقاص معدلات الوفيات mortality الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية بنسبة 30-40 %
- **تستعمل الأدوية الخافضة للشحوم لمدة غير محددة**، وعند وقف العلاج تعود مستويات الشحوم إلى مستوياتها قبل بدء المعالجة

لمحة عن المواد الدسمة

- الدسم ضرورية لحياة الإنسان
- الكوليستيرول **Cholesterol**:
 - مركب أساسي لغشاء الخلية
 - هو طليعة لمركبات الـ sterols والـ steroids
- الشحوم الثلاثية **Triglycerides (TG)**:
 - تتكون من ثلاثة أحماض دسمة والـ glycerol
 - المخزن الرئيس للوقود ، يولد مركباً ذو قدرة عالية (ATP)، الذي يوفر القدرة للتقلص العضلي ولتفاعلات الاستقلاب



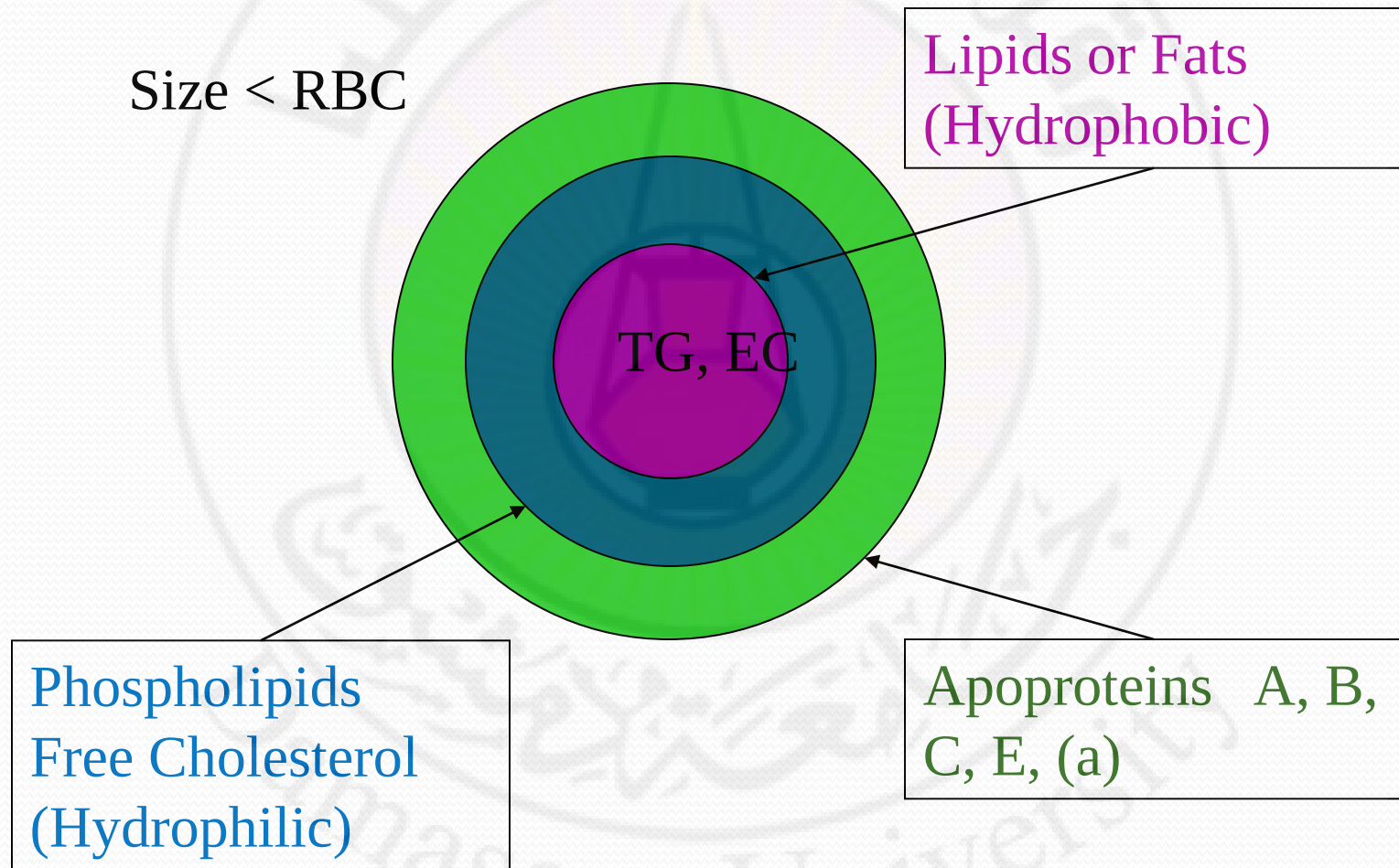
الدهم البروتينية Lipoproteins

- هي جزيئات في البلازما تنقل الدهم بما فيها ال-cholesterol
- تصنيف الليوبروتينات:
- **chylomicrons** تأخذ الدهم من المعى الدقيق خلال الخلايا اللمفاوية
- very low density lipoproteins (**VLDL**)
- intermediate density lipoproteins (**IDL**)
- low density lipoproteins (**LDL**)
- high density lipoproteins (**HDL**)

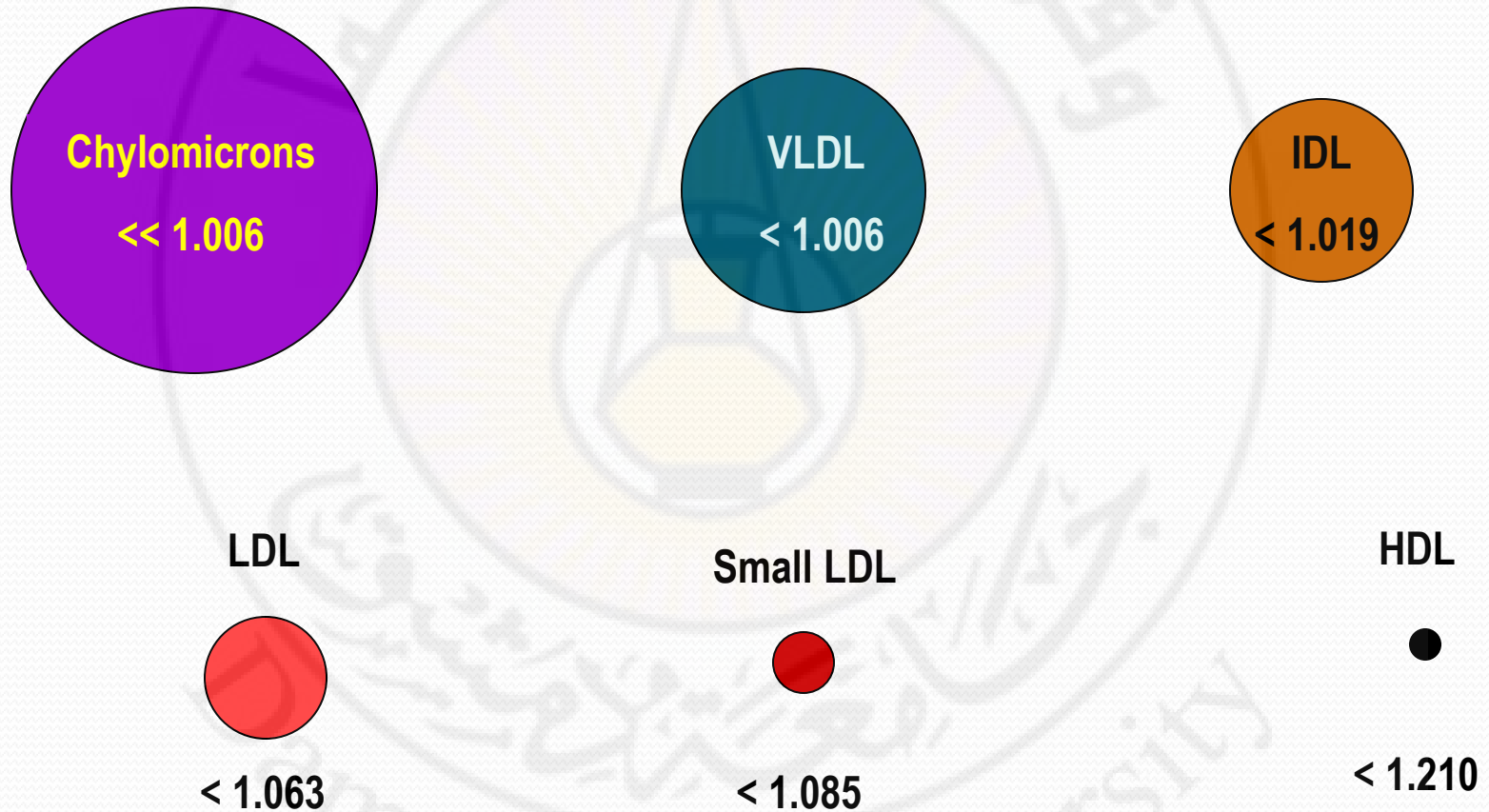
lipoproteins تصنيف جزيئات ال

	Composition	Density	Size
Chylomicrons	TG >> C, CE	Low	Large
VLDL	TG > CE		
IDL	CE > TG		
LDL	CE >> TG		
HDL	CE > TG	High	Small

Lipoproteins



Particle size & Density



جهاز الهضم إلى النسيج الشحمية والكبد تحمل الدسم الغذائية من

تنتج من الـ

بتأثير

في الخلايا الأندوتليالية وتحمل

الكوليستيرول إلى الكبد

تصنع في الكبد وتفرز إلى البلازما وهي

تحمل إلى النسيج الشحمي

حيث تتحول إلى و

(الكوليستيرول السيء) يوصل

الكوليستيرول إلى النسيج المحيطية (المستقبلات)

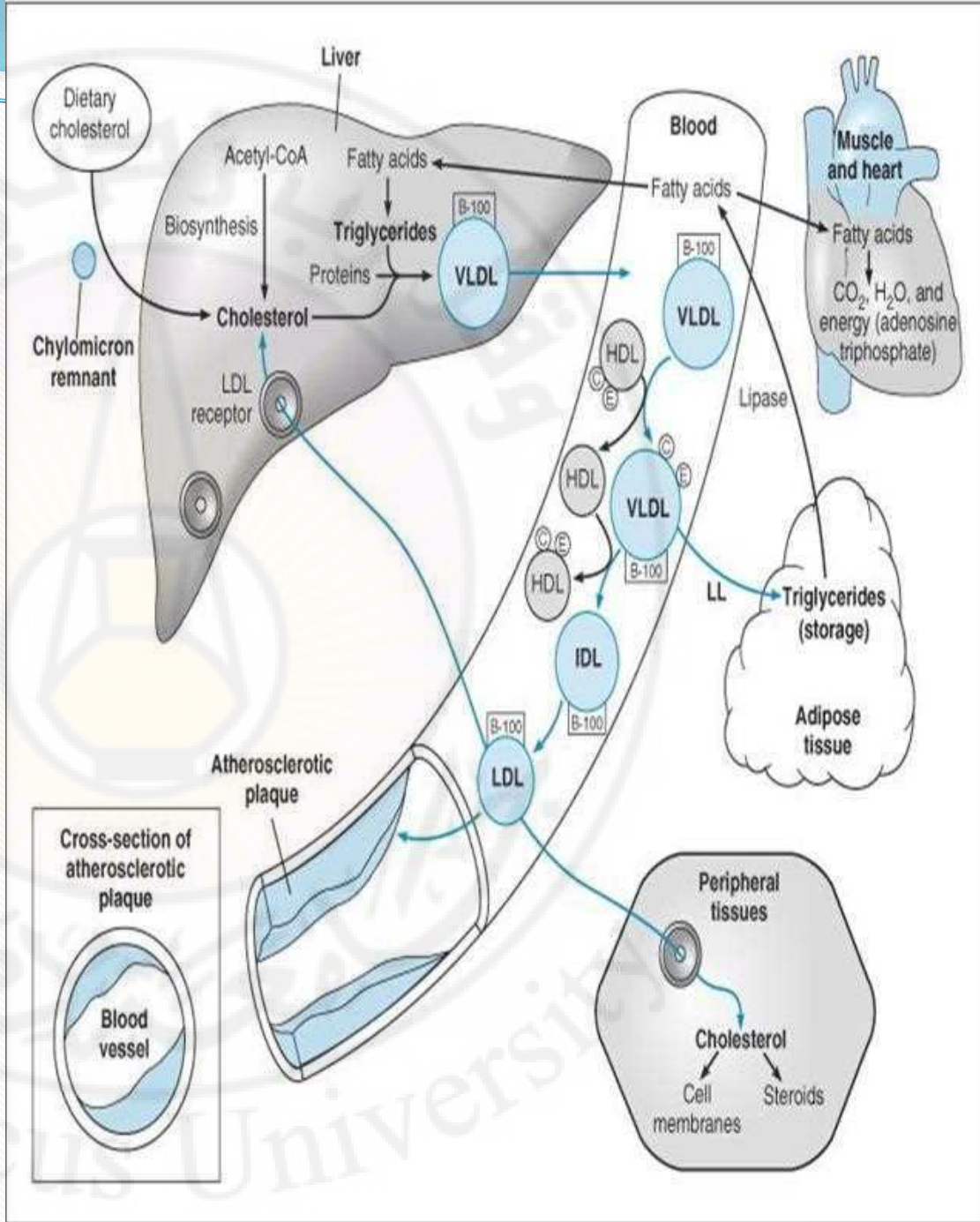
ويلتهم من قبل البالعات وبالتالي يوصل

الكوليستيرول إلى اللوحات (العصيدية)

(الكوليستيرول الجيد) ينتج من جهاز

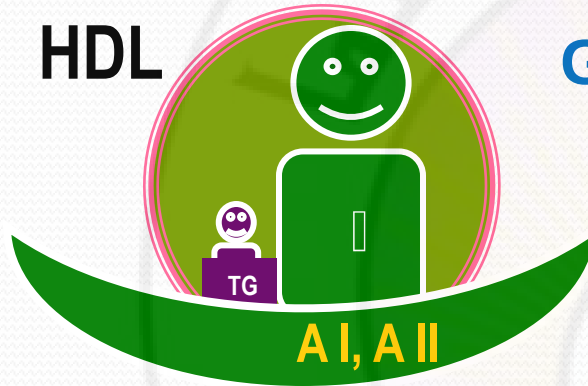
الهضم وخلايا الكبد، يحمل الكوليستيرول من

اللوحة العصيدية إلى الكبد



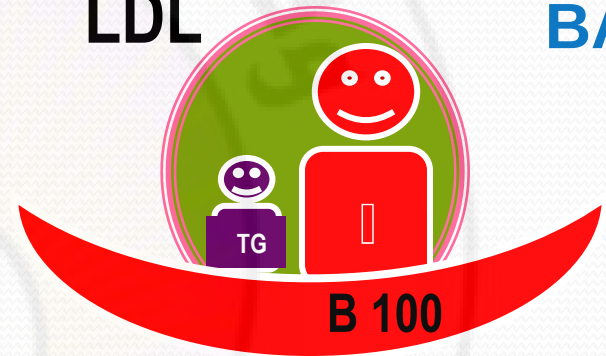
الجيد، السيئ، البغيض، المهميت

HDL



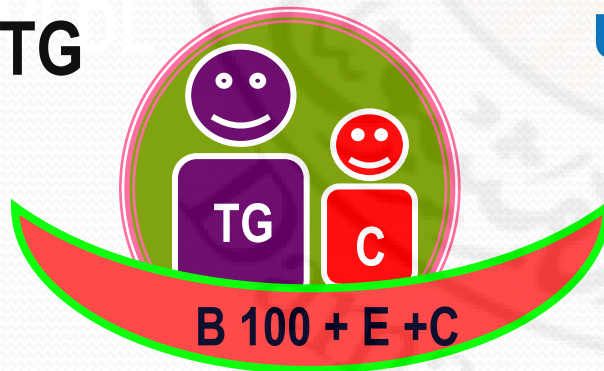
GOOD

LDL



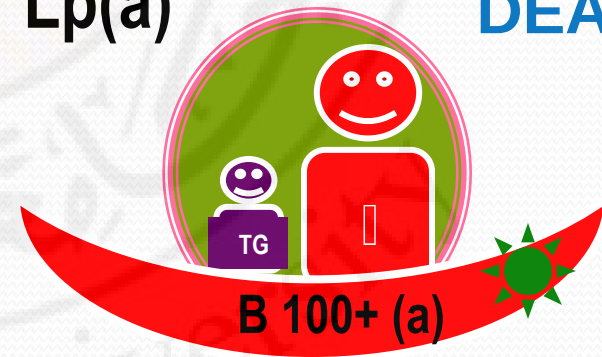
BAD

TG



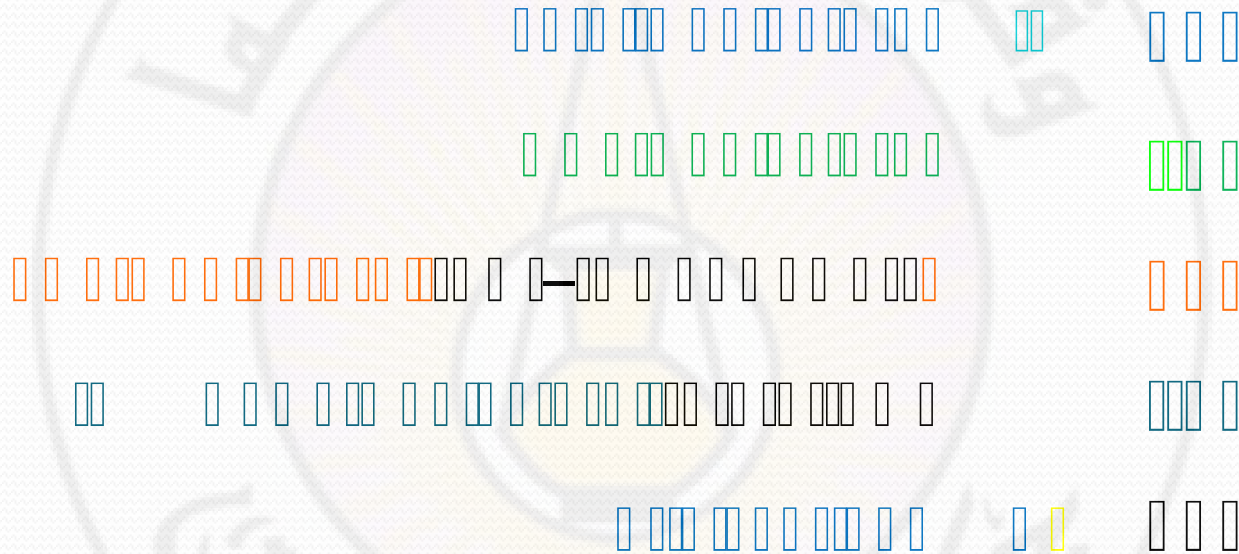
UGLY

Lp(a)



DEADLY

Lipid Calculations



حساب الـ LDLc Friedewald Equation

$$\text{LDL} = \text{TC} - (\text{TG}/5 + \text{HDL})$$

Example: $\text{LDL} = 235 - (160/5 + 35)$

$$\text{LDL} = 235 - (32 + 35)$$

$$\text{LDL} = 235 - 67$$

$$\text{LDL} = 168$$

Today's Safer Values

- Total Cholesterol < 200 •
- Triglycerides < 150 •
- LDL Cholesterol < 100 •
- HDL Cholesterol > 50 (for women 55) •
- Bad Cholesterols the lower the better •
- Good Cholesterols the higher the better •
- Non HDL Cholesterol < 130 •
- Lp(a) values < 20 •
- Homocysteine < 14 μ mols per liter •

فرط شحوم الدم Hyperlipidemia

Types of hyperlipidemias

	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipids						
Cholesterol	N-↑	↑↑	↑↑	↑	N-↑	↑
Triglycerides	↑↑↑	N	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
Lipoproteins						
Chylomicrons	↑↑↑	N	N	N	N	↑↑↑
VLDL	N-↑	N-↓	↑↑↑	N-↑	↑↑↑	↑↑
LDL	↓	↑↑	↑↑	↑↑ (IDL)	N-↓	N-↓
HDL	↓	N	N	N	N-↓	↓

Type I (Familial hyperchylomicronemia)

- زيادة شديدة في عيار chylomicrons في البلازما حتى بعد حمية متوازنة، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG
- ينجم عن خلل في:

- lipoprotein lipase

أو - apolipoprotein CII الطبيعي (نادر)

- لا يترافق مع زيادة في أمراض القلب الإكليلية

● العلاج:

- حمية فقيرة بالشحوم

- لا توجد معالجة دوائية فعالة في النمط I

Type IIA (Familial hypercholesterolemia)

- زيادة في الـ LDL في البلازما مع مستويات VLDL طبيعية بسبب منع تخريب الـ LDL، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليسترول بينما تكون الشحوم الثلاثية TG طبيعية

- ينجم عن خلل في اصطناع LDL أو عمل مستقبلاته

- يسرع أمراض القلب الإقفارية بشكل كبير

- العلاج:

- الحمية

- الشكل متخالف الألائل heterozygotes : Cholestyramine

مع الـ Niacin أو أحد الـ Statins

Type IIB (Familial combined hyperlipidemia)

- يشبه النمط IIA لكن مع زيادة في مستويات **VLDL**، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليستيرول والدهون الثلاثية **TG** على حد سواء
- ينجم عن زيادة في الاصطناع الكبدي لـ **VLDL**
- النمط IIB شائع نسبياً
- العلاج: مشابه للنمط IIA

Type III (Familial dysbetalipoproteinemia)

- زيادة في IDL في البلازما الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الشحوم الثلاثية TG والكوليستيرول
- ينجم عن زيادة في اصطناع IDL أو نقص استعماله نتيجة طفرة في apolipoprotein E
- يتميز بظهور الأورام الصفراء xanthomas وتسريع تطور الأمراض الوعائية عند المرضى متوسطي العمر
- العلاج:
 - الحمية
 - المعالجة الدوائية: Niacin + Fenofibrate أو الـ Statins

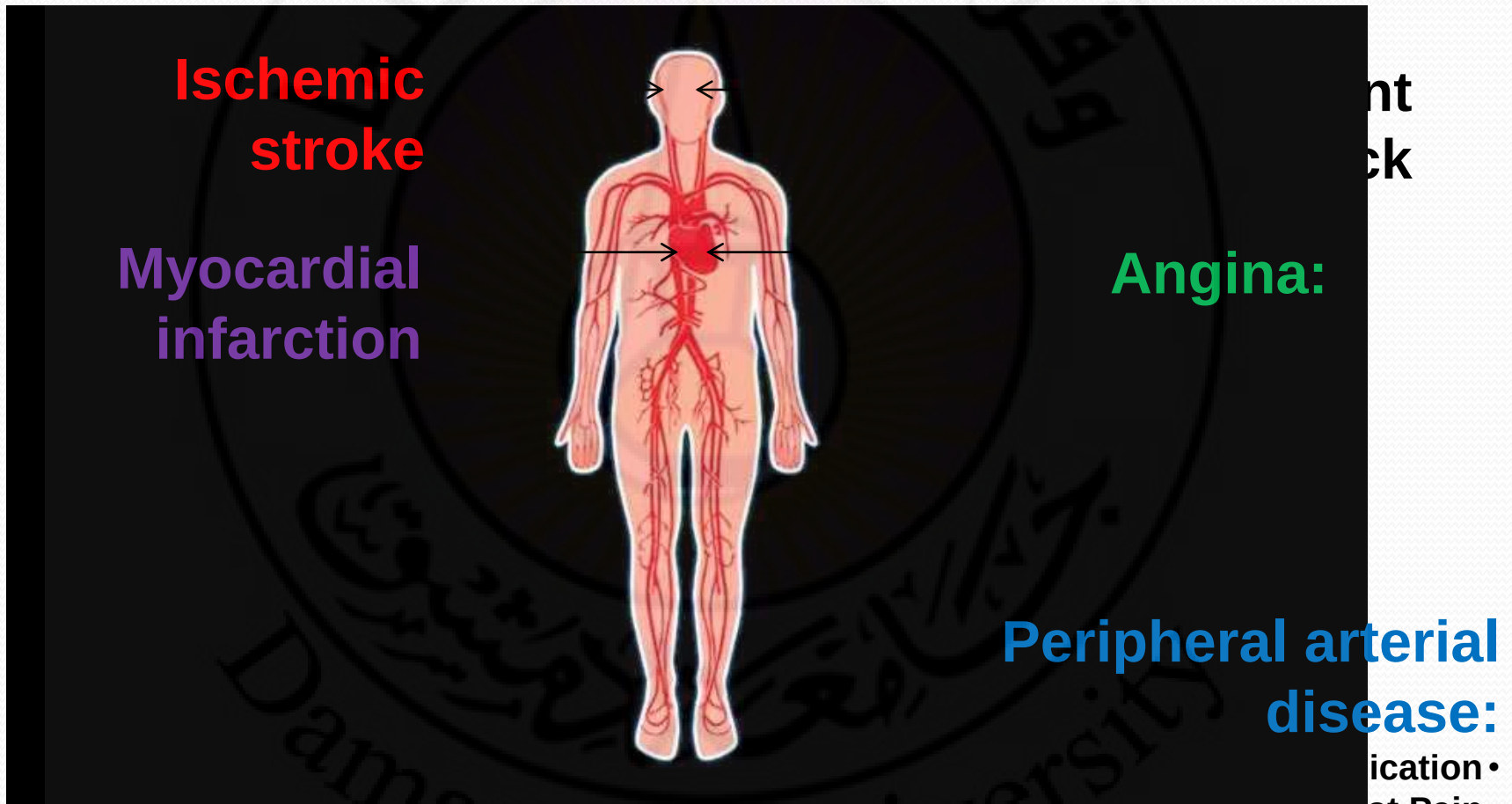
Type IV (Familial hypertriglyceridemia)

- زيادة في VLDL بينما يكون LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG مع كوليستيرول طبيعي أو مرتفع
- ينجم عن زيادة اصطناع و/أو نقص إزالة VLDL من البلازما
- مرض شائع نسبياً، يتميز بالعديد من التظاهرات السريرية (بدانة، سكري، زيادة حمض البول) بالإضافة إلى تسريع أمراض القلب الإقفارية
- العلاج:
 - الحمية
 - المعالجة الدوائية (عند الضرورة): Niacin و/أو Fenofibrate

Type V (Familial mixed hypertriglyceridemia)

- زيادة في chylomicrons و VLDL بينما يكون LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع الكوليستيرول مع زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG
- ينجم عن زيادة اصطناع أو نقص تصفية VLDL و chylomicrons (عادة بسبب خلل وراثي)
- يظهر عادة عند البالغين المصابين بالبدانة أو السكري
- العلاج:
 - الحمية
 - المعالجة الدوائية (عند الضرورة): Niacin و/أو Fenofibrate، أو أحد ال statins

Major Clinical Manifestations of Atherothrombosis



- Claudication
- Rest Pain
- Gangrene
- Necrosis

أهداف المعالجة Treatment goals

- تتكون شحوم الدم غالباً من الليبوبروتينات lipoproteins (جزيئات كروية كبيرة مكونة من الدسم lipids وبروتينات نوعية تدعى apolipoproteins)
- إن الليبوبروتينات المهمة سريرياً تشمل كلاً من LDL، VLDL، الشيلوميكرون HDL، chylomicrons
- إن معدل حدوث أمراض القلب الإكليلية يتناسب طردياً مع المستويات المرتفعة من الكوليستيرول الكلي في الدم وبشكل أقوى مع **LDLc**
- المستويات المرتفعة من HDLc تترافق مع نقص خطر حدوث أمراض القلب
- الهدف الأول في المعالجة الخافضة للشحوم هو خفض مستويات **LDLc**
- تختلف مستويات الشحوم المرغوبة باختلاف عوامل الخطورة القلبية الوعائية ووجود أمراض القلب الإكليلية

الخيارات العلاجية في فرط كوليستيرول الدم

- في حال وجود ارتفاع معتدل في شحوم الدم، يمكن لتبديل نمط الحياة (الحمية، النشاط الفيزيائي، إنقاص الوزن) أن تؤدي إلى تعديل طفيف في شحوم الدم ($\downarrow$ LDL، $\uparrow$ HDL) لكن معظم المرضى غير قادرين على تعديل نمط حياتهم بشكل كاف لذلك لا بد من اللجوء للمعالجة الدوائية
- إن المرضى الذين لديهم $LDL < 160$ ملغ % مع وجود عامل خطورة رئيسي آخر (مثل HTA، السكري، التدخين، قصة عائلية لإصابة مبكرة بـ CHD) يحتاجون للمعالجة الدوائية
- المرضى الذين لديهم عاملين أو أكثر من عوامل الخطورة القلبية الوعائية يجب أن يعالجوا بصورة أكثر فعالية بهدف تخفيض LDL إلى أقل من 100 ملغ % وأحياناً أقل من 70 ملغ %

الخيارات العلاجية في زيادة الشحوم الثلاثية

- إن الزيادة في الشحوم الثلاثية TG تترافق بشكل مستقل مع زيادة خطر حدوث أمراض القلب الإكليلية CHD
- يشكل تبديل نمط الحياة (الحمية، النشاط الفيزيائي) الخيار الأول في معالجة زيادة الشحوم الثلاثية
- يعتبر النياسين Niacin ومشتقات الفيبرات fibrates أكثر الأدوية فعالية في معالجة زيادة الشحوم الثلاثية
- إن خفض الشحوم الثلاثية يعد من الفوائد الثانوية للمعالجة بالستاتينات statins (الفائدة الأولية هي خفض LDL)

العلاج بتبديل نمط الحياة **lifestyle**

Recommended Intake

< 7% of calories

Up to 10% of calories

Up to 20% of calories

25–35% of calories

50–60% of calories

20–30 grams per day

Approx. 15% of calories

Less than 200 mg/day

Nutrient

Saturated fat

PUFA fat

MUFA fat

Total fat

Carbohydrate

Fiber

Protein

Cholesterol

المعالجة بالحمية

الأدوية الخافضة للدهن

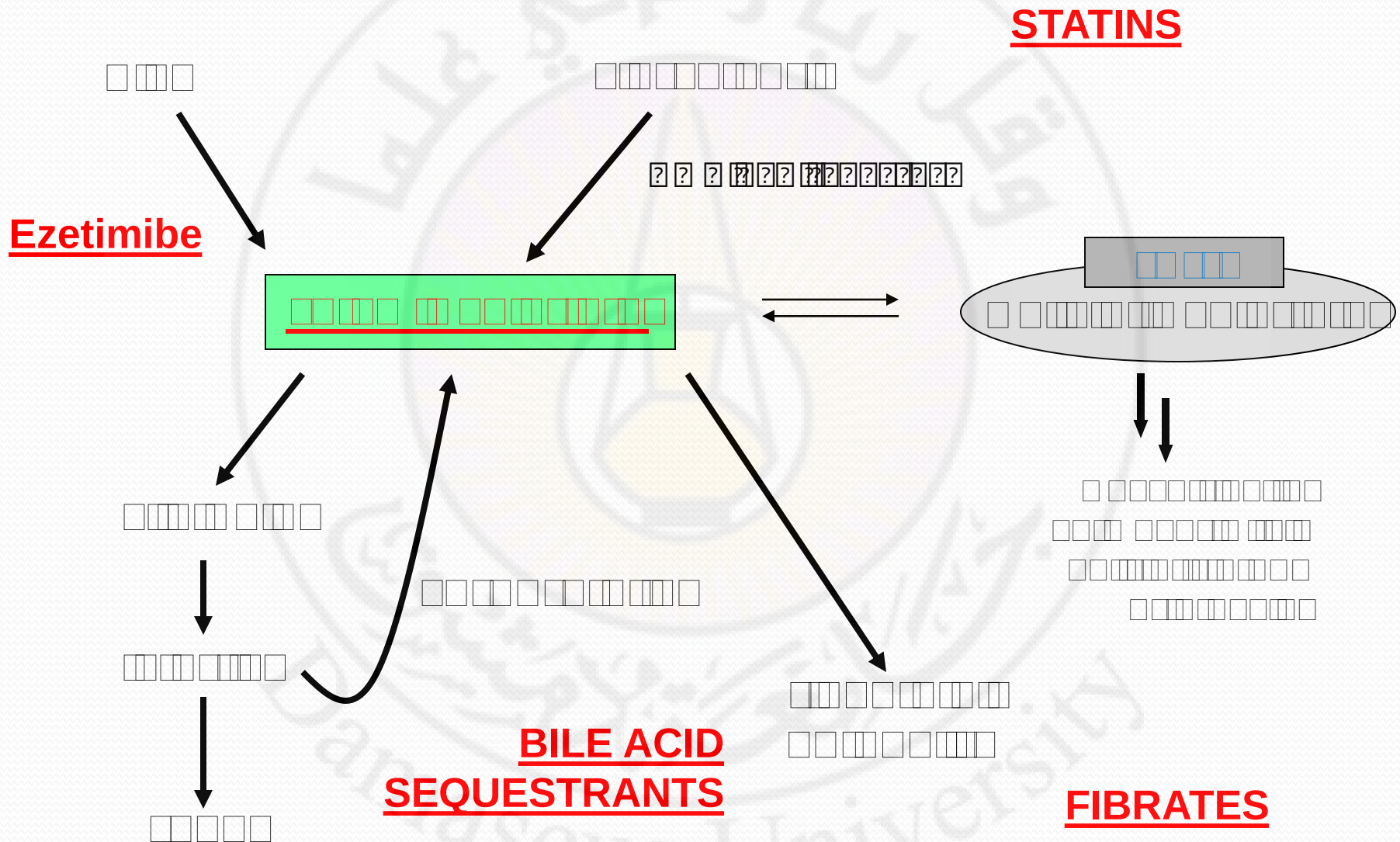
● يوجد العديد من الأدوية الخافضة لدهون الدم وهي تعمل بآليات مختلفة:

- ↓ إنتاج الليبوبروتينات
- ↑ تحلل الليبوبروتينات
- ↓ امتصاص الكوليستيرول
- ↑ إزالة الكوليستيرول من الجسم

● تستعمل الأدوية الخافضة للدهن كلاً على حدة أو تشترك مع بعضها البعض

● يجب أن تترافق هذه الأدوية مع حماية مناسبة بالإضافة إلى تصحيح عوامل الخطورة القلبية الوعائية

Strategy for Controlling Hyperlipidemia



الأدوية الخافضة لشحوم الدم

● أدوية فرط كوليستيرول الدم:

3-hydroxy-3- methylglutaryl Co A (HMG-CoA) -
reductase inhibitor

Bile acid-binding resin -

Ezetimibe -

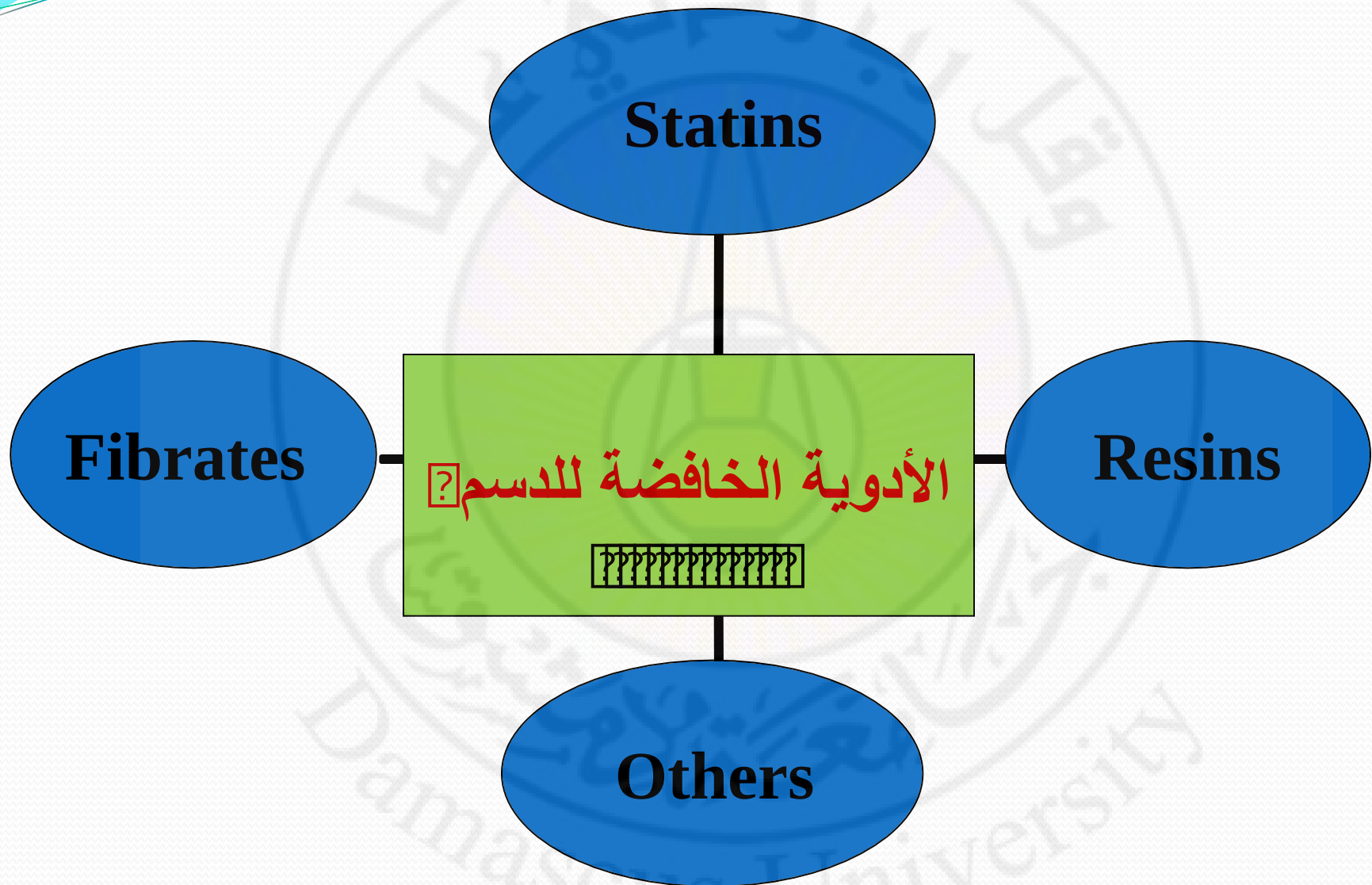
● الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع والرافعة للـ HDL-C:

Fibric acid derivatives -

Niacin -

● الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع:

Fish oil (Omega 3) -

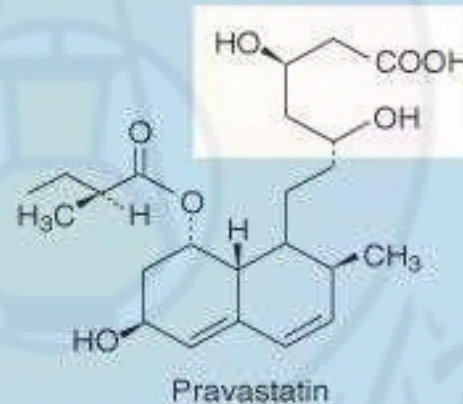
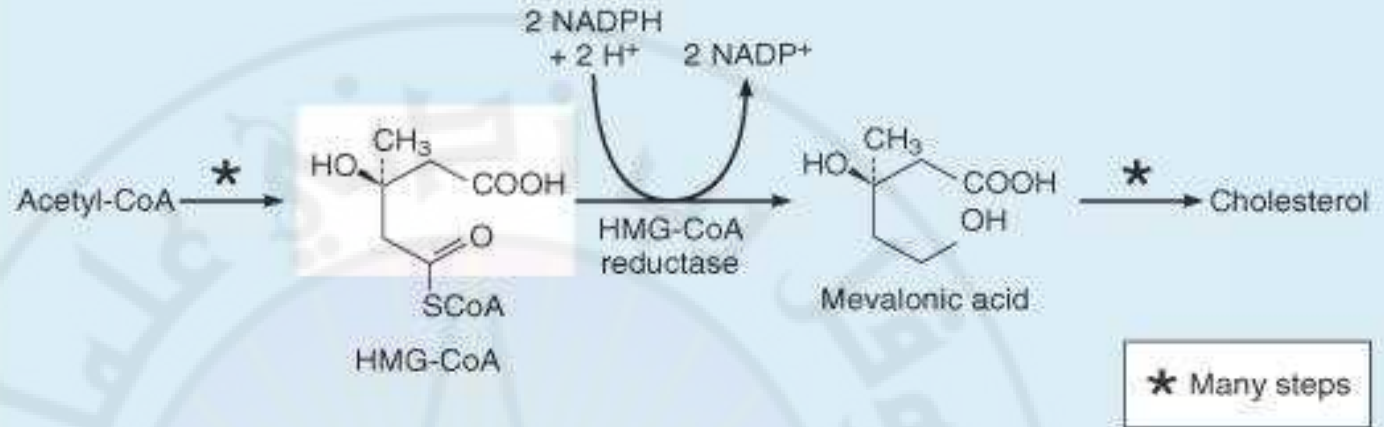


مثبطات الـ HMG-Co A reductase

- تدعى أيضاً الستاتينات statins وهي تثبط الـ 3-hydroxy-methyl glutaryl coenzyme A reductase التي تحفز تحول HMG-Co A إلى mevalonic acid
- تخفض هذه الأدوية مستويات LDL المرتفعة مؤدية إلى إنقاص معدلات الحوادث الإكليلية والوفيات الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية
- تشكل الخط الأول والأكثر فعالية في معالجة المرضى الذين لديهم زيادة في LDL cholesterol
- لقد تم إثبات أهمية خفض LDL بالـ statins عند:
 - المرضى الذين لديهم أمراض قلب اكليلية CHD مع أو بدون زيادة في شحوم الدم
 - الرجال الذين لديهم زيادة في شحوم الدم لكن بدون CHD معروفة
 - الرجال والنساء الذين لديهم مستويات طبيعية من الكوليستيرول الكلي و LDL وليس لديهم CHD معروفة

مثبطات

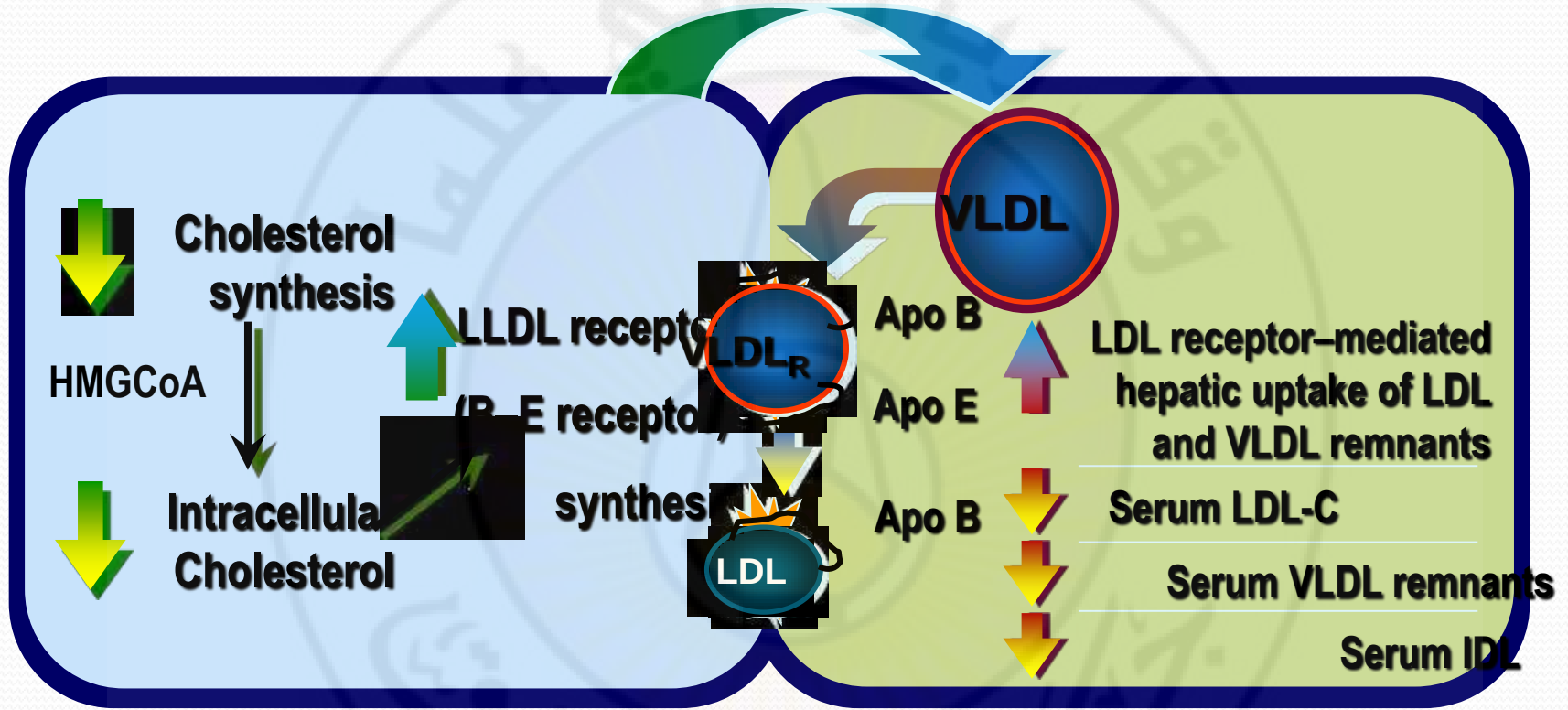
HMG-CoA reductase



© Elsevier. Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

Therapy	Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Concentration	High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Concentration	Total Triglyceride Concentration	Other Effects
HMG-CoA reductase inhibitors	↓20-50%	↑10%	↓10-40%	Increase in hepatic LDL receptors.

آلية تأثير الـ Statins



الخلية الكبدية

الدوران الجهازي

١. ↓ اصطناع الكولستيرول في الكبد
٢. ↓ الكولستيرول داخل الخلايا
٣. تنظيم أعلى لمستقبلات الـ LDL
٤. ↑ قبط الكولستيرول غير الـ HDL من الدوران

لمحة عامة عن الـ Statins

- يعتبر الـ **Mevastatin** أول statin تم اكتشافه عام 1976 بالصدفة أثناء البحث عن مضاد حيوي منتج من قبل الفطور (تأثير مثبط لاصطناع الكوليسترول).
- لم يتم تسويق هذا المركب التجريبي نهائياً.
- الـ **Lovastatin** هو أول دواء تم تسويقه تجارياً من زمرة الـ statins.
- أكثر الـ statins استعمالاً في الوقت الحاضر هي :
 - Atorvastatin
 - Rosuvastatin
 - Pitavastatin
 - Simvastatin
- قل استعمال الـ Pravastatin والـ Fluvastatin كثيراً في الوقت الحاضر.
- تم سحب الـ Cerivastatin بشكل طوعي من قبل الشركة المصنعة (Bayer) بسبب انحلال عضلي قاتل (52 حالة وفاة)

الحرائك الدوائية للـ Statins

- يتميز الـ Simvastatin والـ Lovastatin بأنها عبارة عن **طلائع دوائية** prodrugs تتحول بالحلمهة إلى مستقلبات فعالة
- تتميز الـ statins عموماً بتوافر حيوي منخفض بسبب خضوعها للاستقلاب **بالعبور الكبدي الأولي**
- **تعطى عن طريق الفم وتستقلب في الكبد (النسيج الهدف)**
- **تطرح بصورة رئيسية في الصفراء والبراز مع بعض الإطراح الكلوي**
- يتراوح العمر النصفى بين 1,5-2 ساعة عادة باستثناء الـ **Atorvastatin** (حوالي 14 ساعة) والـ **Rosuvastatin** (حوالي 19 ساعة)
- **يعتبر الـ Pitavastatin والـ Atorvastatin والـ Rosuvastatin أقوى هذه المركبات** تليها مركبات Simvastatin و Pravastatin ثم Lovastatin و Fluvastatin

الحرائك الفارماكولوجية للـ Statins الأكثر استعمالاً

	Bioavailability	Dosage (mg)	T1/2 (hours)	Metabolism	Elimination
Atorvastatin (Lipitor*)	~ 12%	10 – 80	14	hepatic	bile
Rosuvastatin (Crestor*)	~ 20%	5 – 20	19	hepatic	Urine, feces
Pitavastatin (Livalo*)	~ 60%	1 – 4	11	hepatic	feces
Simvastatin (Zocor*)	~ 5%	20 – 80	2	hepatic	Urine, feces
Pravastatin (Pravachol*)	~ 17%	10 – 40	2	hepatic	urine

الجرعات العلاجية من Statins

Dose Range

Statin

20–80 mg

Lovastatin

20–40 mg

Pravastatin

20–80 mg

Fluvastatin

20–80 mg

Simvastatin

10–80 mg

Atorvastatin

5–20 mg

Rosuvastatin

الاستعمالات السريرية للـ Statins

- الوقاية الثانوية لإحتشاء العضلة القلبية عند المرضى الذين يشكون من أعراض أمراض تصلب شرياني (خناق صدر، هجمة قصور تروية عابر) وبعد احتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة
- الوقاية البدئية لأمراض شرياني عند المرضى ذوي الخطر الشديد بسبب ارتفاع تركيز الكوليستيرول في البلازما وخاصةً عند الذين يملكون عوامل خطر أخرى للإصابة بتصلب الشرايين
- خفض الـ **Atorvastatin** كوليستيرول البلازما عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي الزيجوت المتجانس الألائل (homozygous)
- تعطى الـ statins غالباً بالمشاركة مع بقية الأدوية الخافضة للشحوم

الاستعمالات السريرية للـ Statins

- تكون هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات الكوليستيرول في جميع أشكال فرط شحوم الدم hyperlipidemias
- تكون الـ **statins** أقل فعالية عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي الزيغوت المتجانس الألائل homozygous (بسبب نقص مستقبلات LDL)
- في حوالي ربع الحالات لا تكفي المعالجة بـ statins للوقاية من الحوادث الإكليلية وبالتالي لا بد من استعمال وسائل إضافية (الحمية، النشاط الفيزيائي، أدوية أخرى)

التأثيرات غير المرغوبة adverse effects (1)

- تأثيرات جانبية مشتركة: صداع، آلام عضلية، تعب، عدم تحمل هضمي، علامات أنفلونزا
- ارتفاع إنزيمات الكبد: (0,5-2,5 %) من الحالات وهي ترتبط بالمقدار
- اعتلال عضلي myopathy عند 0,2-0,4 % من المرضى
- حالات نادرة من الانحلال العضلي rhabdomyolysis
- يمكن إنقاص هذه الأخطار ب :
 - استعمال الـ statins بحذر عند المرضى المصابين بقصور في الكلية
 - استعمال المقدار الأدنى الفعال
 - تشرك الـ statins بحذر مع الـ fibrates
 - يتطلب التسمم العضلي وقف استعمال الـ statins
- يمنع استعمال هذه الأدوية أثناء الحمل والإرضاع وعند الأطفال والمراهقين

التأثيرات غير المرغوبة adverse effects (2)

● توجد نظريتان لتفسير الألم العضلي أو الانحلال العضلي rhabdomyolysis عند استعمال الـ Statins:

- تؤثر الـ Statins على بروتين في الخلايا العضلية يلعب دوراً في نمو العضلة
- تنقص الـ Statins مادة تدعى Coenzyme Q10 (تساعد العضلات على إنتاج الطاقة)

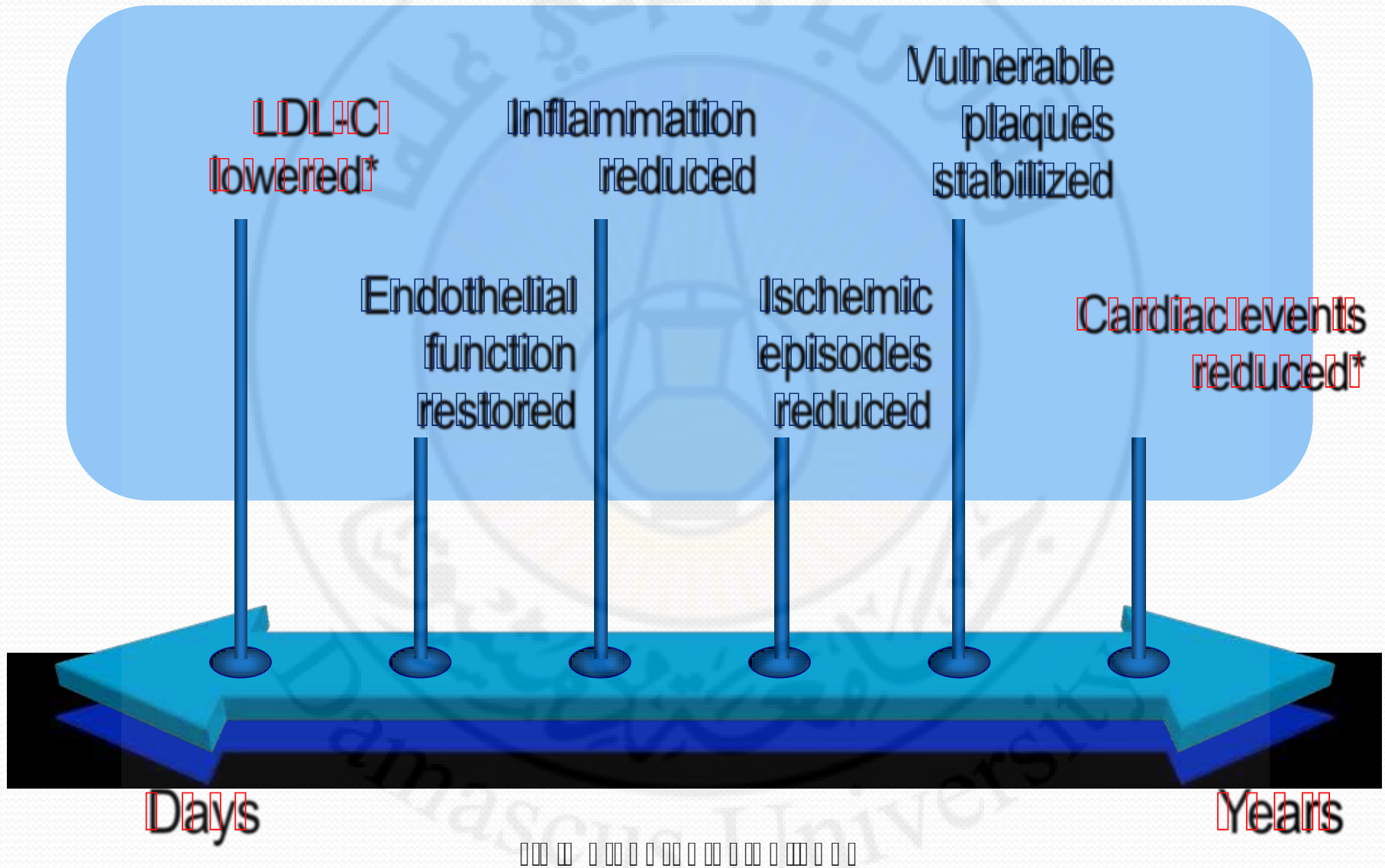
● الانحلال العضلي قد يسبب :

- أذية كبدية
- قصور كلية
- الموت في حالات نادرة

التأثيرات الفارماكودينمائية الواعدة للـ statins

- تحسين الوظيفة الاندوتليالية
- ↓ الالتهاب الوعائي والتجمع الصفحي
- تأثير مضاد للتخثر
- ثبات اللوحات العصيدية
- زيادة التوعية الجديدة في النسيج المصابة بقصور التروية
- تفاقم انحلال الفيبرين
- تثبيط المناعة
- موت الخلايا الهادمة للعظم (osteoclasts) وزيادة في اصطناع وفعالية الخلايا البانية للعظام (osteoblasts)

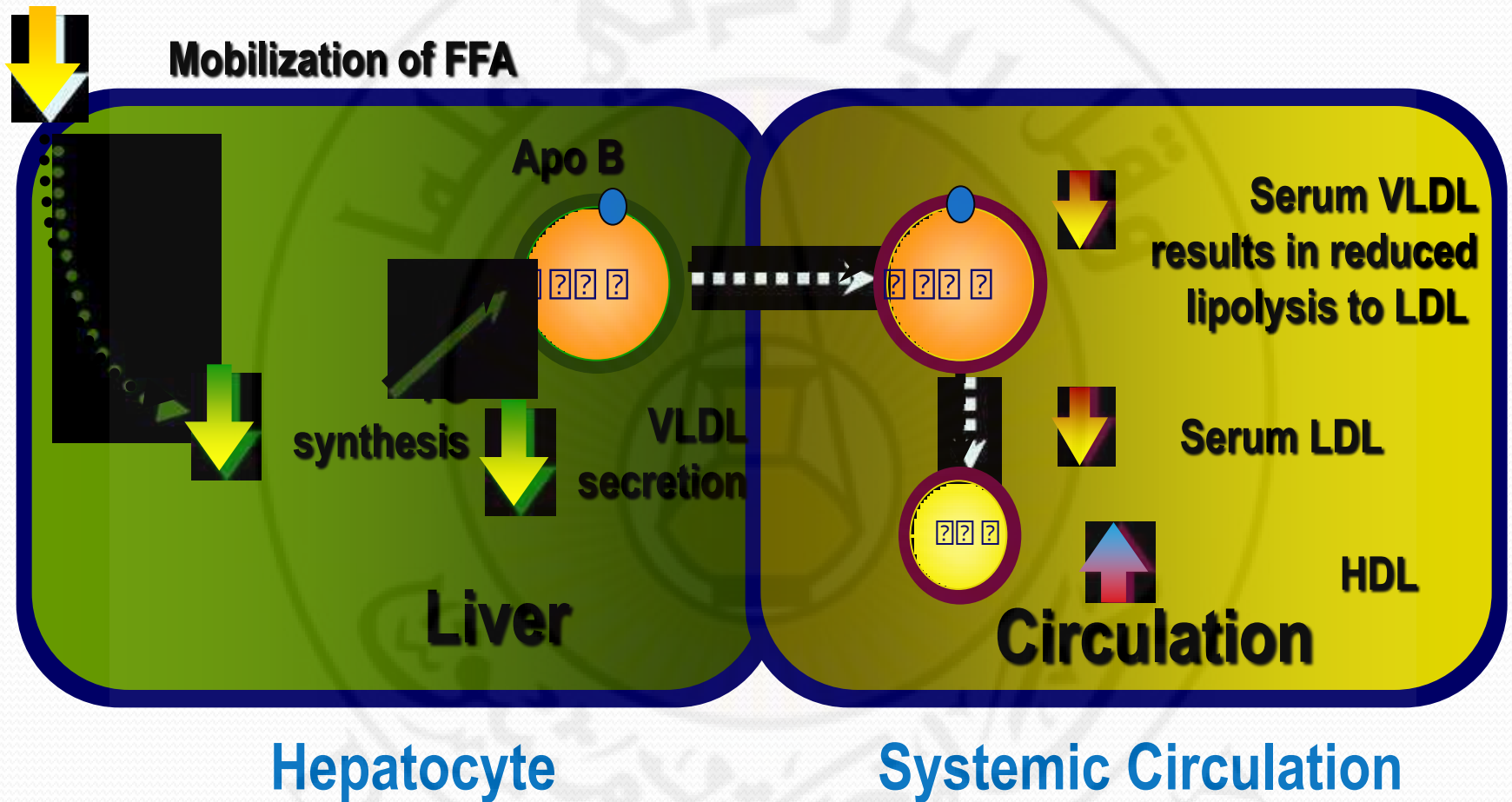
Time course of Statin effects



النياسين (Niaspan*) Niacin (Nicotinic acid)

- يدعى أيضاً الـ Vitamin B3، وهو ينقص الـ LDLc بنسبة 10-20 %
- أكثر الأدوية فعالية في زيادة HDLc (الاستطباب الأساسي)
- يخفض مستويات الكوليستيرول والـ TG لذلك فهو يفيد بشكل خاص في معالجة فرط شحوم الدم العائلي familial hyperlipidemia
- يستعمل أيضاً في معالجة الأشكال الأخرى الشديدة من فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia (غالباً بالمشاركة مع الأدوية الأخرى)
- يمكن أن يستعمل بالمشاركة مع الـ statins (توجد مشاركة ثابتة بين الـ Lovastatin والنياسين مديد التأثير = Simcor*)
- يعطى عن طريق الفم وهو يتحول في الجسم إلى nicotinamide الذي يتداخل ضمن (NAD⁺) nicotinamide-adenine dinucleotide
- الجرعة: 16 ملغ يومياً عند الرجال (14 ملغ عند النساء)
- يطرح الـ [?] [?] [?] [?] ومستقلباته عن طريق الكلية

آلية تأثير الـ Niacin (Nicotinic acid)



ينقص إنتاج الكبد للـ VLDL والـ apo B

آلية تأثير الـ Niacin

- يثبط الـ Niacin انحلال الشحوم في النسيج الشحمي (المصدر الرئيسي لل FFAs في الدوران الدموي)
- يستعمل الكبد الـ FFAs الموجودة في الدوران الدموي لاصطناع الـ TG، لذلك فإن الـ Niacin ينقص اصطناع الـ TG الضرورية لإنتاج الـ VLDL
- يتحول VLDL الجائل في الدوران إلى LDL
- بالنتيجة، ينقص الـ Niacin مستويات الشحوم الثلاثية (VLDL) والكوليسترول (LDL)
- يزيد الـ Niacin مستويات الـ HDL، لكنه لا ينقص الوفيات القلبية الوعائية
- من جهة أخرى، يقوم الـ Niacin بزيادة إفراز T-PA وإنقاص مستويات الفيبرينوجين في البلازما، لذلك فهو يستطيع معاكسة الخلل في الوظائف الاندوتيلالية التي تساهم في الخثار الوريدي المترافق مع فرط كوليسترول الدم وتصلب الشرايين

التأثيرات غير المرغوبة لـ Nicotinic Acid

التأثيرات غير المرغوبة:

- احمرار شديد في الجلد مترافق مع إحساس مزعج بالحرارة والحكة (يمكن إنقاص هذا التأثير بإعطاء الـ aspirin قبل استعمال النياسين)
 - سمية كبدية
 - تفاقم القرحة الهضمية، ألم بطني
 - عدم تحمل الغلوكوز
 - زيادة حمض البول (تثبيط الإفراز الأنبوبي لحمض البول)، مع إمكانية حدوث النقرس
- يمكن إنقاص التأثيرات غير المرغوبة باستعمال الأشكال مديدة التأثير**
- ## مضادات الاستطباب:
- أذية كبدية أو ارتفاع غير مفسر بأنزيمات الكبد
 - القرحة الهضمية

مشتقات الـ Fibric Acid (1)

● آلية التأثير:

- زيادة فعالية الـ lipoprotein lipase
- نقص اصطناع الحموض الدسمة في الكبد
- تثبيط فعالية الـ enzyme A reductase
- زيادة فعالية الـ LCAT
- زيادة إنتاج Apo A I و Apo A II
- تثبيط الالتهاب في الليف الأملس الوعائي

- تم سحب الـ [?] [?] [?] [?] [?] [?] [?] [?] من الأسواق عام [?] [?] [?] بسبب التأثيرات غير المرغوبة (زيادة معدلات الوفيات أثناء وبعد المعالجة بهذا الدواء) على الرغم من خفض الكوليسترول بشكل جيد
- لم تحدد أسباب الزيادة في الوفيات (ليست ناجمة عن الأمراض القلبية)

مشتقات الـ Fibric acid (2)

- التأثيرات الدوائية:

- TG ↓ (20-60 %)

- LDL ↓ (25 %)

- VLDL اصطناع ↓

- HDLc ↑ (10-20 %)

- الحرائك الدوائية:

- يمتص كلاً الـ Fenofibrate والـ Gemfibrozil بشكل كامل تقريباً بعد الجرعة الفموية

- يستقلبان بشكل كبير في الكبد ويطرحان عن طريق الكلية

- يتميز الـ Fenofibrate بأنه طليعة دواء prodrug يستقلب في العضوية إلى Fenofibric acid المسؤول عن التأثيرات الرئيسية للدواء

(3) مشتقات الـ Fibric Acid

الجرعة	الأشكال الصيدلانية	الدواء
100-200 mg x 1-2/day	Cap. 67, 100, 200,300 mg	Fenofibrate (Lipofen*, Lipanthyl*)
200 mg x 2/day	Tab. 200, 400 mg	Bezafibrate (Befizal*, Bezalip*)
1 tab. X 1 /day	Cap. (Tab.) 100 mg	Ciprofibrate (Lipanor*, Zentiva*)
1 tab. X 2/day (30 min. before meals)	Tab. 600 mg	Gemfibrozil (Lipur*)
Antara*: 30-90 mg x 1/day (with or without meals) Lofibra*: 67-200 mgx1/day (after meals)	Cap. 30, 67, 90 mg	Fenofibrate micronized (Antara* 30, 90 mg, Lofibra* 67 mg)

الاستعمالات السريرية لفibrates

- اضطرابات شحوم الدم المختلطة Mixed hyperlipidemia:

- النمط IIa ($\uparrow$ LDL)

- النمط III ($\uparrow$ IDL)

- النمط IV ($\uparrow$ VLDL)

- تكون أقل فعالية من ال statins في معالجة فرط شحوم الدم من النمط IIa

- المرضى ذوي ال HDL المنخفض مع خطورة عالية للإصابة بالتصلب العصيدي (غالباً مرضى السكري نمط 2)

التأثيرات الجانبية لـ Fibrates

- تأثيرات هضمية: اضطرابات معدية معوية خفيفة تتراجع تدريجياً
- زيادة إمكانية تشكل الحصيات lithiasis بسبب زيادة إطراح الكولسترول في الصفراء
- ألم عضلي myalgia وأحياناً انحلال عضلي rhabdomyolysis خاصة عند المرضى المصابين بقصور كلوي أو في حال مشاركتها مع statins
- يمكن لهذه الأدوية أن تزيد التراكم البلاسمي لمضادات التخثر الفموية والـ sulfunylureas (نتيجة إزاحتها عن مواقع ارتباطها)
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، أذية كبدية أو كلوية شديدة، أمراض صفراوية
- قامت الـ FDA عام 2016 بسحب الموافقة على المشاركة بين الـ statins والـ Fenofibrate بسبب عدم وجود زيادة في التأثيرات المفيدة مع زيادة التأثيرات غير المرغوبة

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

حصر الحموض الصفراوية في السبيل الهضمي ← يمنع عود امتصاصها
والعبور الكبدي الأولي

تكون النتيجة:

↓ امتصاص الـ CHO الخارجي و ↑ استقلاب الـ CHO الداخلي إلى حموض صفراوية



↑ في مستقبلات الـ LDL على الخلايا الكبدية



↑ في تحرك الـ LDL من الدم



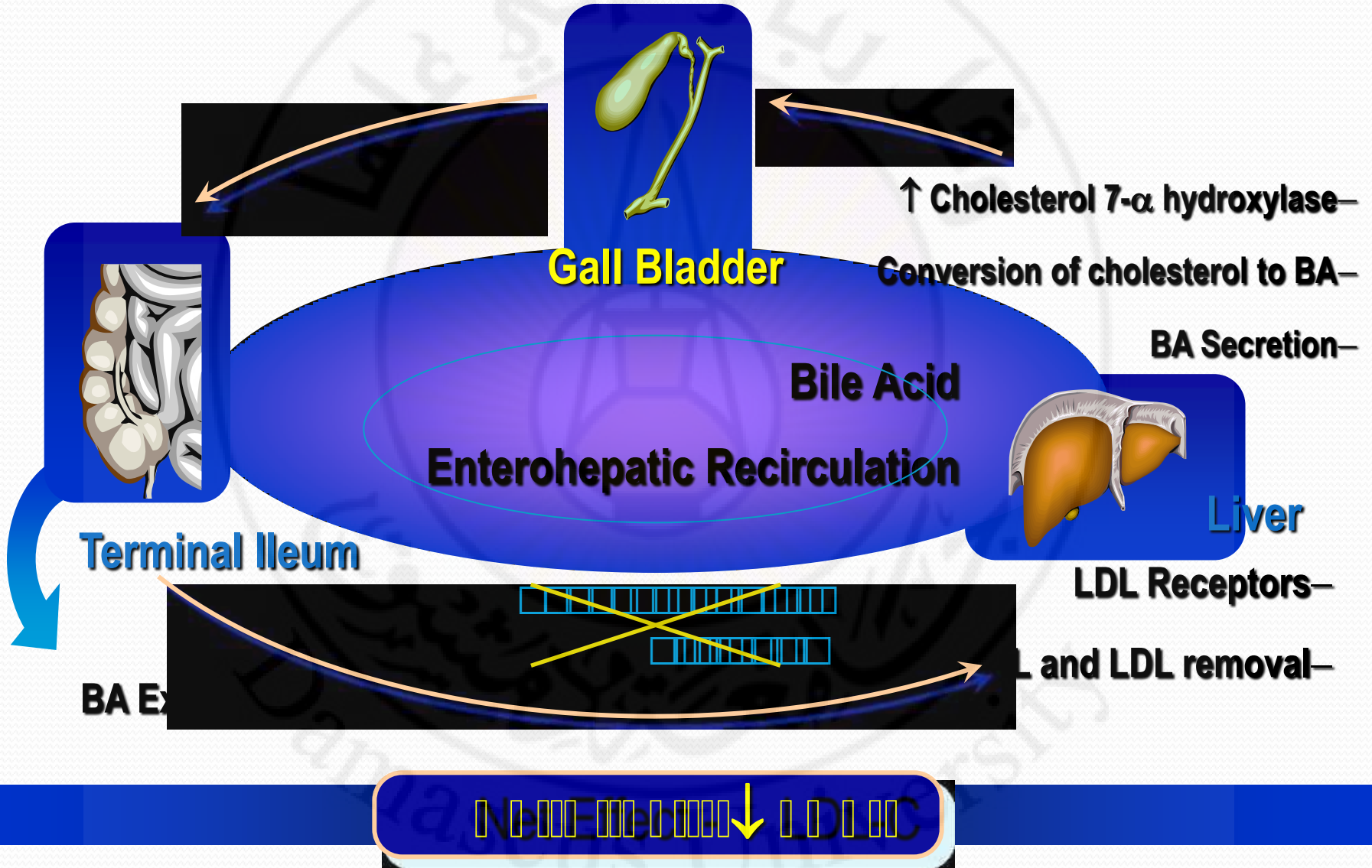
↓ تركيز الـ LDLc في البلازما

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

Bile acid resins

- معتدلة الفعالية وجيدة التحمل وهي ذات وزن جزيئي كبير وتحتوي الـ Cl^-
- راتنجيات تربط الحموض الصفراوية وتشكل معها مركباً يتم إطرأحه في البراز الأمر الذي يؤدي إلى:
 - منع عود امتصاص الحموض الصفراوية
 - زيادة تحول الكولستيرول إلى حموض صفراوية في الخلايا الكبدية
- تؤدي هذه العملية إلى **نقص تركيز الكولستيرول داخل الخلايا** الأمر الذي يؤدي إلى زيادة القبط الكبدي (نتيجة زيادة مستقبلات LDL) للكولستيرول الحاوي على جزيئات LDL (**↓ مستويات LDLc في الدم**)
- تأثيرها ضعيف على مستويات HDLc و TG
- تعتبر خياراً ممتازاً عند الأشخاص غير القادرين على تحمل بقية الأدوية

آلية تأثير الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية



الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

Bile acid-binding resins

● التأثيرات الرئيسية:

- ↓ LDLc بنسبة 15-30 %

- ↑ HDLc بنسبة 3-5 %

- تعطى عن طريق الفم وهي لا تمتص في الأمعاء (غير منحلة في الماء وهي ذات وزن جزيئي مرتفع) وتطرح في البراز

● مضادات الاستعمال:

- شذوذ الـ betalipoproteinemia

- انسداد صفراوي

- ↑ TG (< 400 ملغ/ د ل)

Bile acid resins

الجرعة	الأشكال الصيدلانية	الدواء
4-16 g/day (1-3/d)	Packets	Cholestyramine (Questran*, Prevalite*)
2 g x 2/day (Max. 16 g/d)	Tab. 1g, susp.	Colestipol (Colestid*, Cholestabyl*)
4-6 tab. /day (1-2/d)	Tab. 625 mg, powder	Colesevelam (Cholestagel*, Lodalis*)

الراتنجيات المبدلة للشوارد Colestyramin, Colestipol

● الاستعمالات السريرية:

- تعتبر الأدوية المختارة (غالباً بالمشاركة مع الحمية أو الـ Niacin) في معالجة

فرط شحوم الدم من النمط IIa و IIb

فرط كوليستيرول الدم العائلي متغاير الألائل heterozygous familial

hypercholesterolemia: تشترك مع الـ statins إذا كان الجواب غير

كاف

- فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia: عندما يكون هناك مضاد

استطباب للسباتينات statins

● استعمالات ليس لها علاقة بالتصلب العصيدي:

- الحكة عند المرضى المصابين بانسداد صفراوي جزئي

- إسهالات صفراوية (اعتلال سكري عصبي)

التأثيرات غير المرغوبة للـ bile acid-binding resins

- اضطرابات هضمية: كالغثيان والإمساك

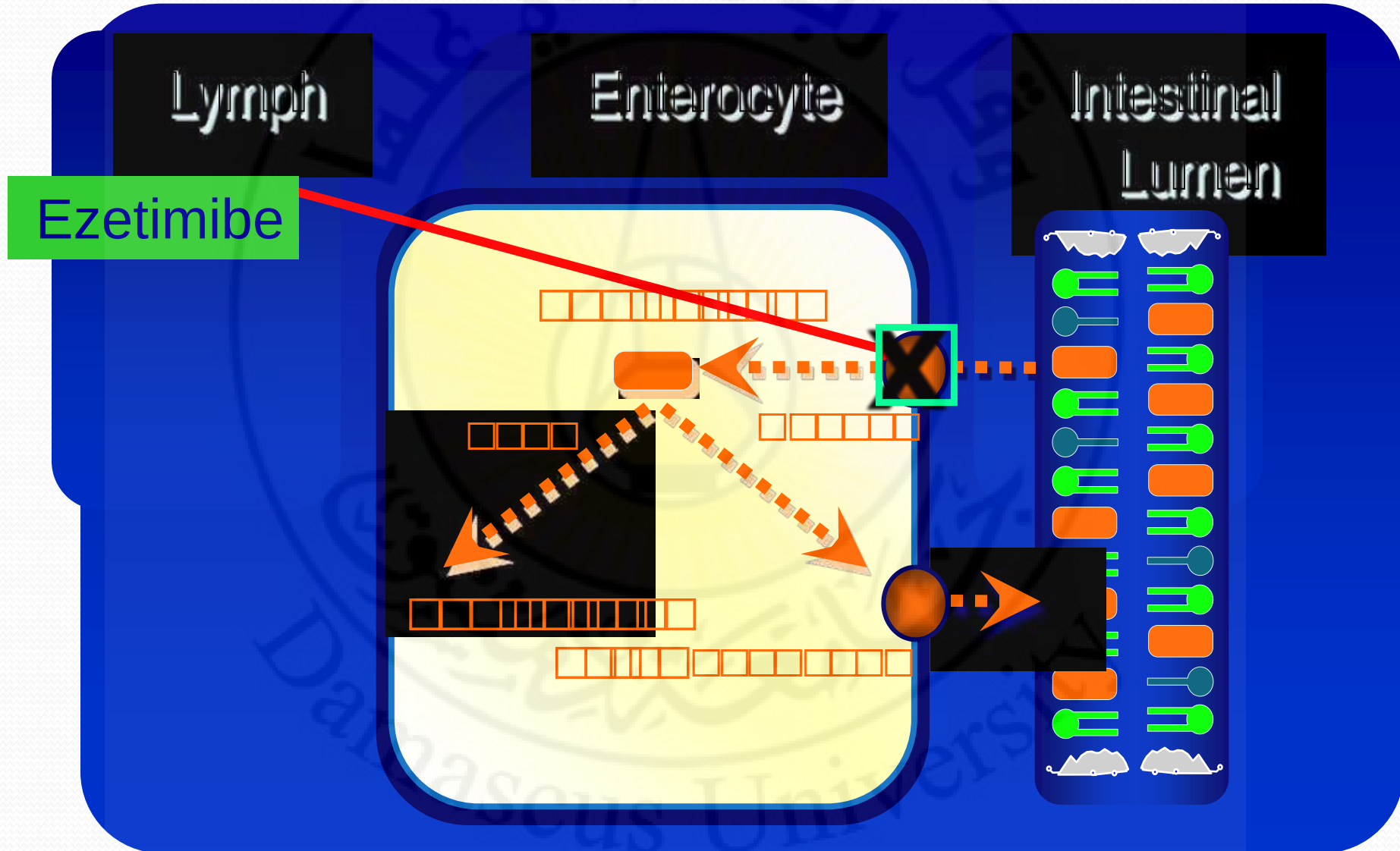
- يمكن للـ **Cholestyramine** والـ **Colestipol** أن تؤثر، عند إعطائها بجرعات عالية، على الامتصاص المعوي للفيتامينات المنحلة بالدم (A, D, E, K)

- يمكن للـ **Cholestyramine** والـ **Colestipol** أن تتداخل مع الامتصاص المعوي لبعض الأدوية مثل pravastatin, fluvastatin, digoxin, warfarin, phenobarbital, thiazides, aspirin لذلك يجب استعمال هذه الأدوية قبل ساعة إلى ساعتين أو بعد 4-6 ساعات من استعمال الراتنج

Ezetimibe (Zetia*)

- يثبط الامتصاص المعوي للكولسترول
- ينقص الـ LDL بنسبة 17 % ، لكنه لا ينقص معدلات الوفيات القلبية الوعائية
- ينقص الـ TG بنسبة 6 %، بينما يزيد الـ HDL بشكل ضئيل (1.3 %)
- يعطى مرة واحدة يومياً (10 mg) مع أو بدون الطعام
- يستقلب في الكبد، ويطرح في البول والصفراء، ويتميز بنصف عمر حيوي طويل (حوالي 22 ساعة)
- يمكن مشاركة الـ Ezetimibe مع أدوية أخرى :
 - المشاركة مع الـ statins تنقص الـ LDL-C بنسبة 20 %
 - توجد مشاركة بين الـ Ezetimibe والـ Simvastatin (Vytorin*)
- يجب عدم استعمال الـ Ezetimibe في حال وجود قصور كبد معتدل أو شديد

امتصاص الكوليستيرول



الـ (1) Anti-PCSK9

- أجسام ضدية وحيدة النسيلة حصلت على ترخيص الـ FDA عام 2015
- من هذه الأدوية:

- الـ Alirocumab (Praluent*)

- الـ Evolocumab (Repatha*)

- تقوم هذه الأجسام الضدية بتنشيط الـ PCSK9:

(Proprotein Convertase Subtilisin/Kesin Type 9)

- الـ PCSK9 هو عبارة عن أنزيم (protease) يقوم بتخريب مستقبلات الـ LDL، لذلك فإن تنشيط هذه الأنزيم يؤدي إلى زيادة عدد مستقبلات LDL على سطح الخلايا الكبدية وبالتالي زيادة قبط جزيئات الـ LDL
- تخفض هذه الأدوية مستويات الـ LDL بمقدار يصل إلى 60 %

الـ (2) Anti-PCSK9

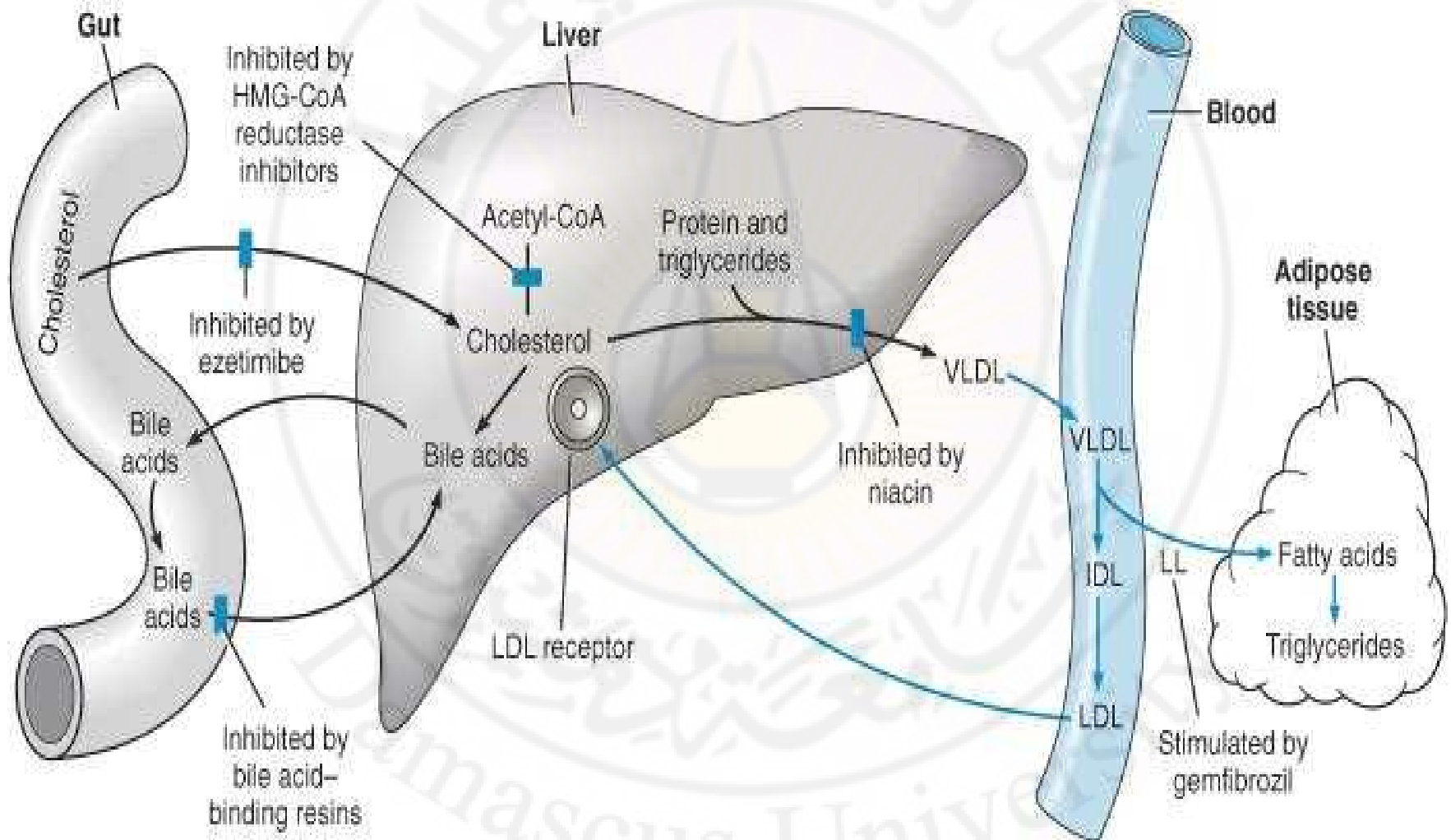
- الاستعمالات السريرية:

- حالات فرط كوليسترول الدم العائلي
- الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية

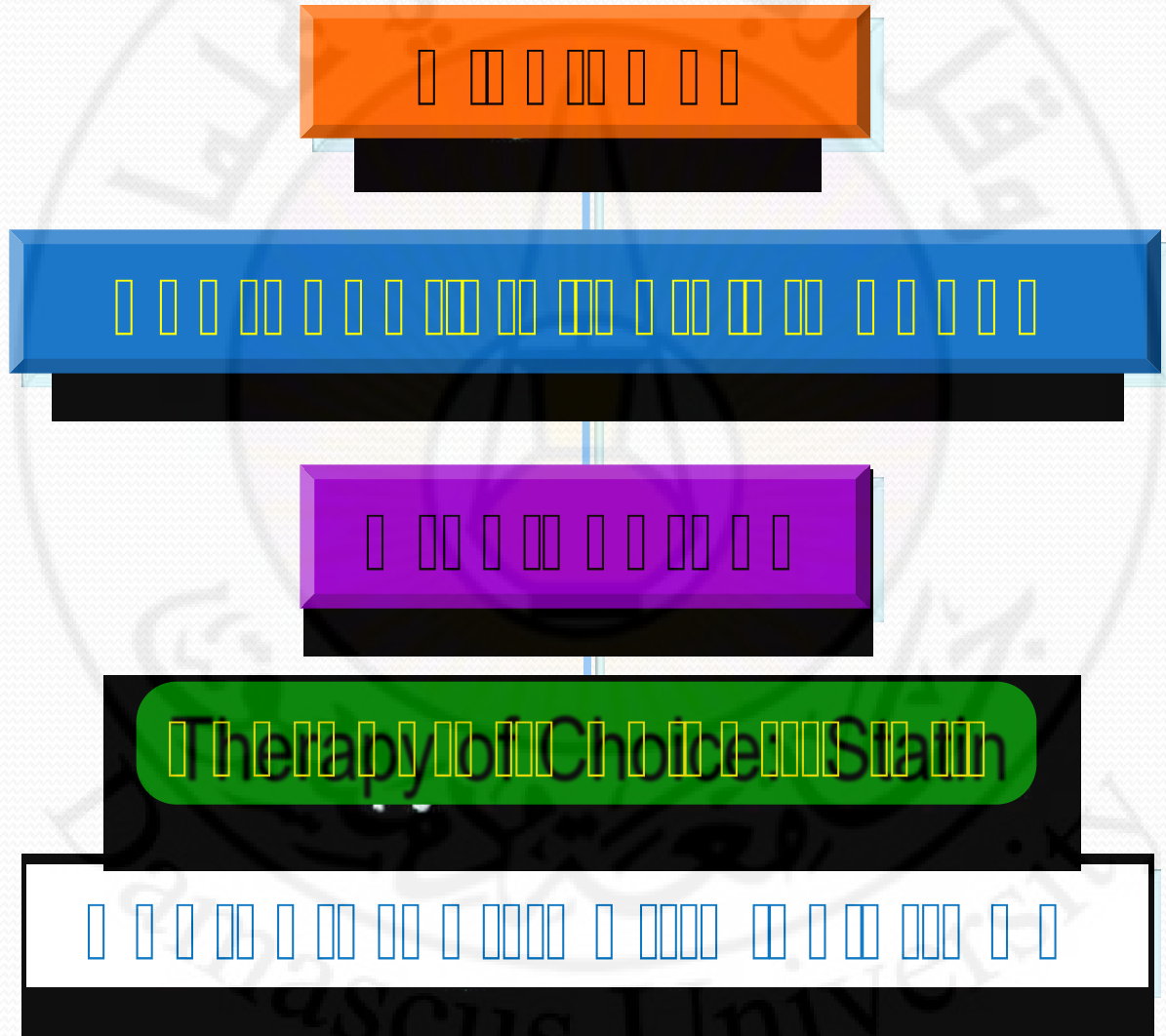
عند المرضى الذين يحتاجون إلى **خفض أكبر لمستويات الـ LDL** حيث تستعمل بالإضافة إلى الحمية والجرعات القصوى من الـ Statins

- تتميز هذه الأدوية أيضاً بتأثير **خافض لسكر الدم**
- تستعمل حقناً تحت الجلد (حقنة كل أسبوعين)، وهي غالية الثمن

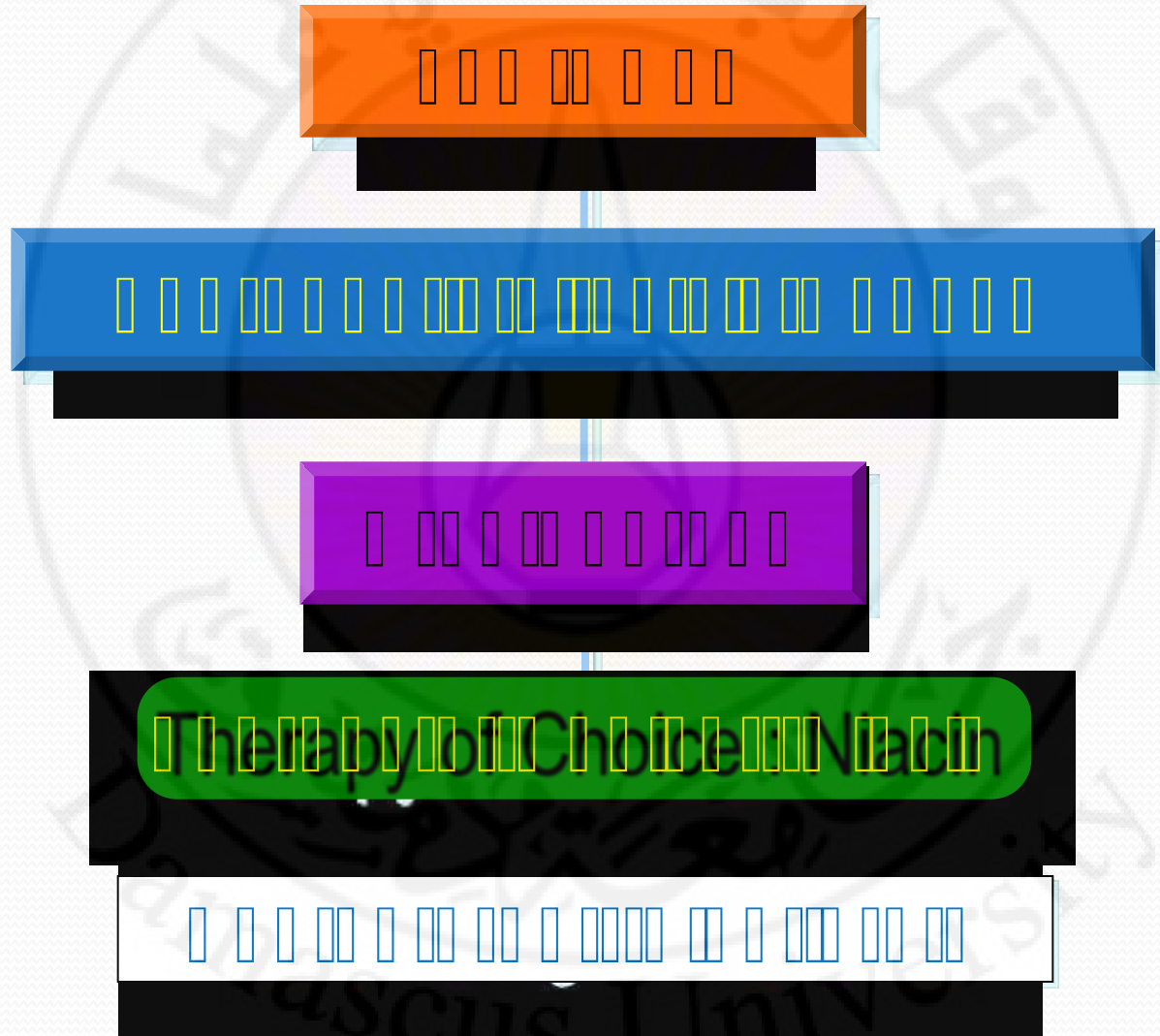
مواقع وآلية تأثير الأدوية الخافضة للشحوم



Treatment of $\uparrow$ LDLc



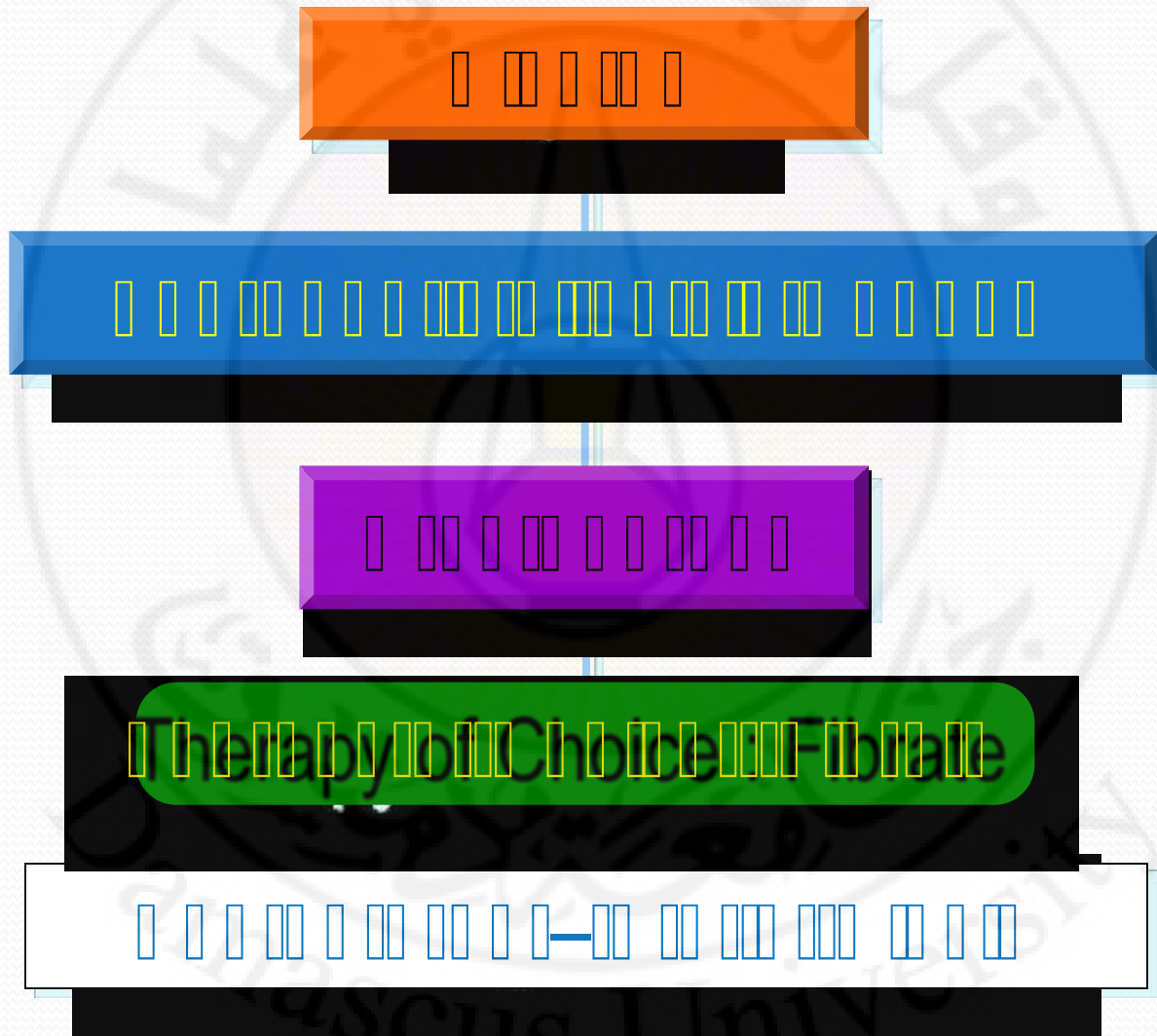
Treatment of ↓ HDLc



أسباب انخفاض الـ HDL

- التدخين
- البدانة (الدسم الحشوية)
- عدم الفعالية الفيزيائية
- حمية غنية جداً بالكاربوهيدرات
- الداء السكري نمط II
- فرط triglyceridemia
- بعض الأدوية (beta-blockers, androgenic steroids)

Treatment of ↑ TG

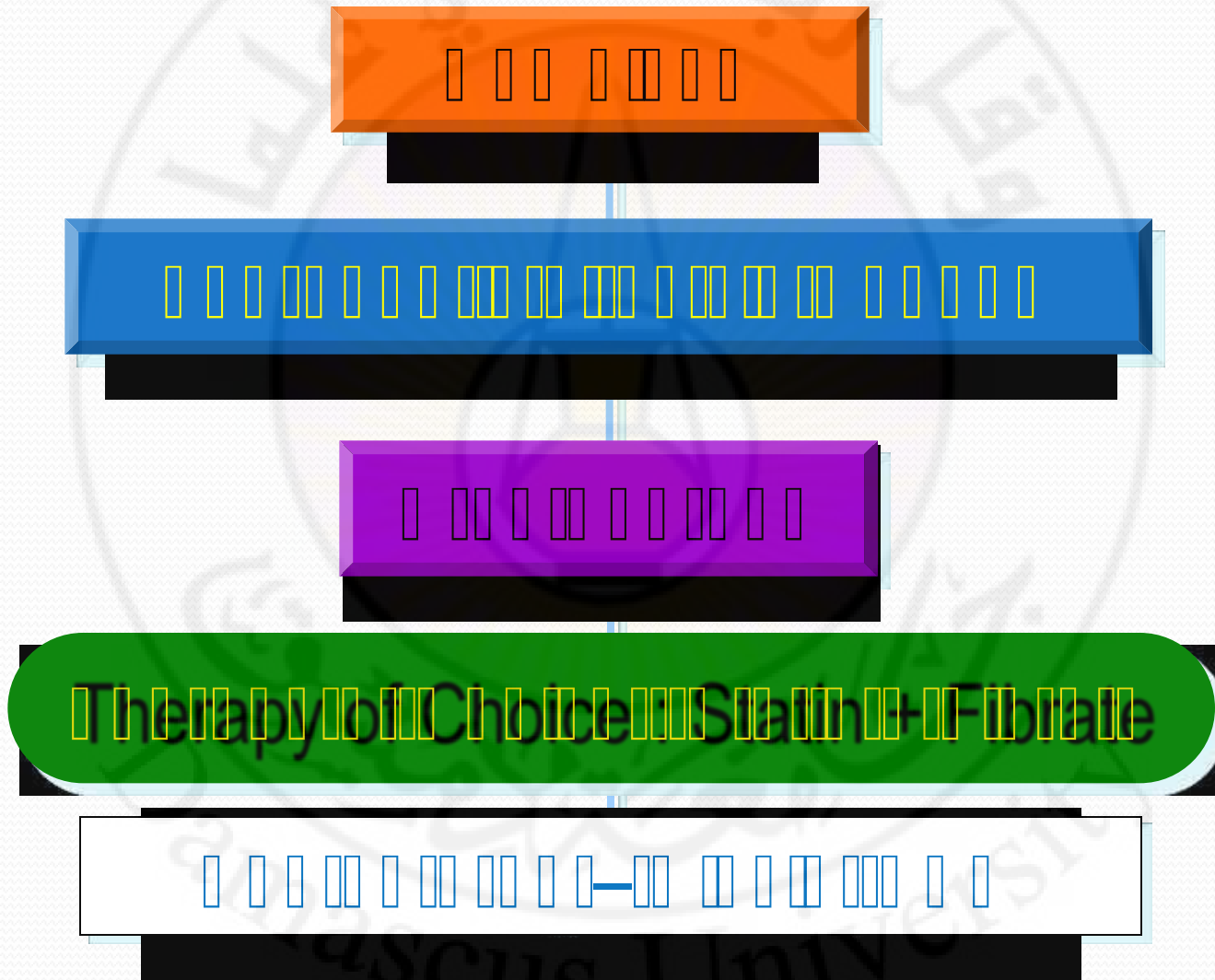


Triglycerides

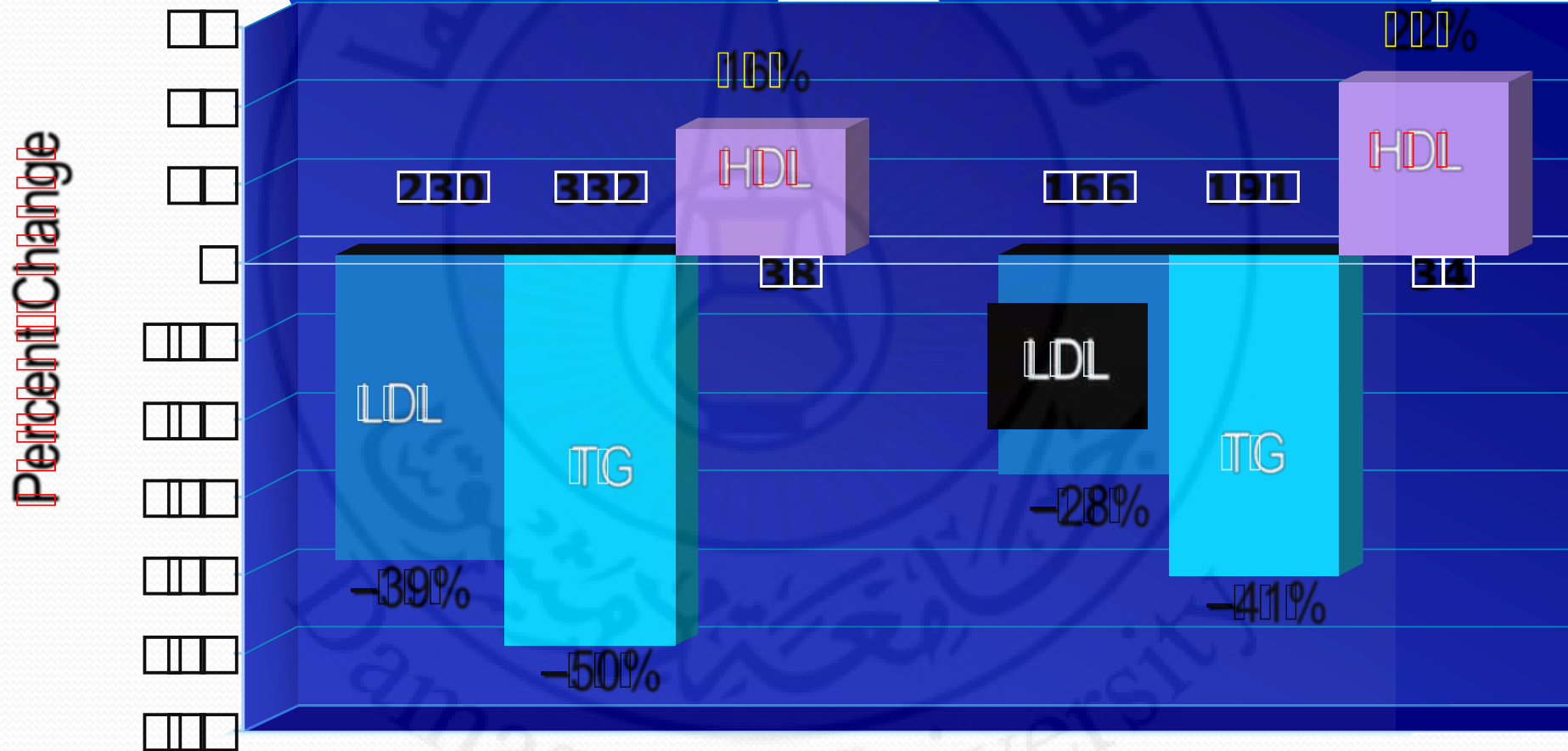
TG Level	Classification	Treatment
< 150 mg%	Normal TG	No Rx.
150 to 200 mg%	Borderline high	Diet alone
201 to 500 mg%	High	Diet + drugs
> 500 mg%	Very high	Diet + Intensive Rx

NCEP 2004 Guidelines by expert panel on TG

Treatment of $\uparrow$ LDL + $\uparrow$ TG



Statin + Fibrate



The Three Canons



كيف نعالج؟

Statins +/- EZ

Fibrates

Niacin

Niacin

Statin + Fibrate

Statin + Niacin

Fibrate + Niacin

Increased LDL •

Increased TG •

Decreased HDL •

Increased Lp(a) •

Increased LDL + TG •

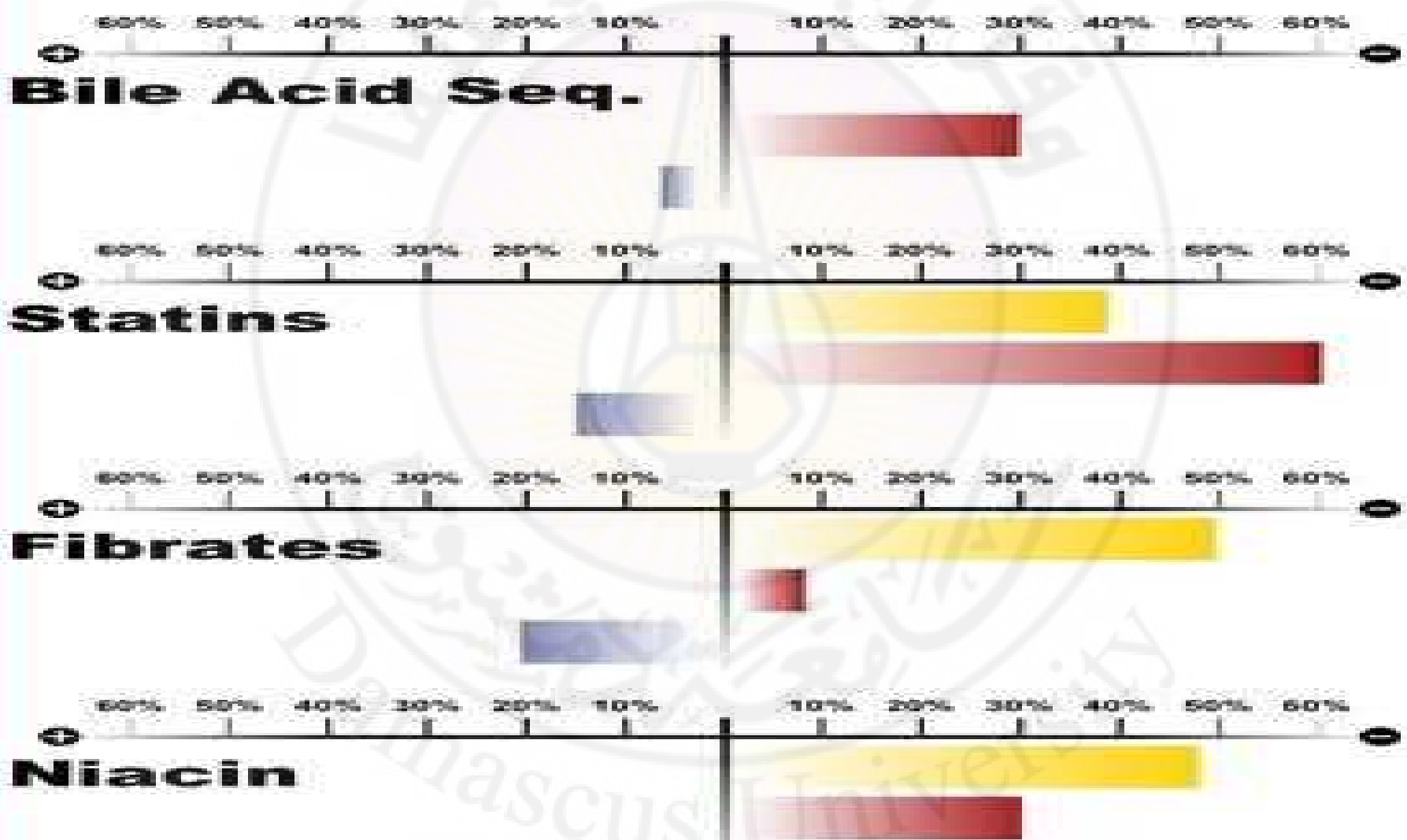
↑ LDL + ↓ HDL •

↑ TG + ↓ HDL •

Summary of Drug choice

Lipid abnormality type	First choice	Additional	Remarks
↑ LDL	Statin	Ezetimibe	Myopathy ↑
↑ TG	Fibrate	Niacin	↓ CHO intake
↓ HDL	Niacin	Fibrate	Exercise
↑ LDL + ↑ TG	Statin + Fibrate	Niacin	Myo risk ↑ ↑
↑ LDL + ↓ HDL	Statin + Niacin	Fibrate	Exercise
↑ TG + ↓ HDL	Fibrate + Niacin	Statin	Exercise
↑ LDL + ↑ TG + ↓ HDL	Statin + Fibrate		Myo risk ↑ ↑ ↑

- % Reduction: TRIG
- % Reduction: LDL
- % Increase: HDL



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

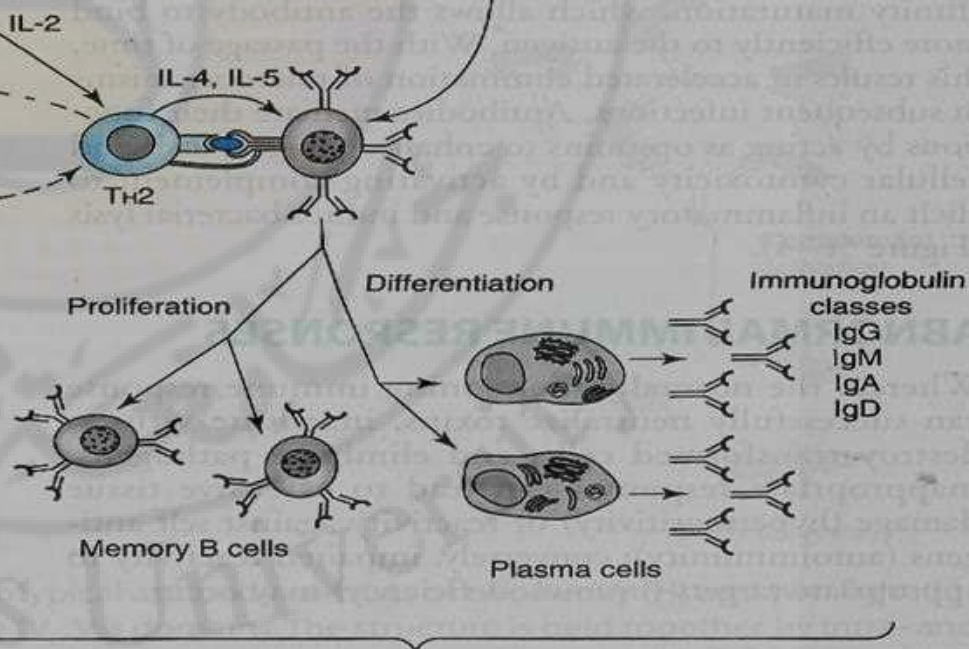
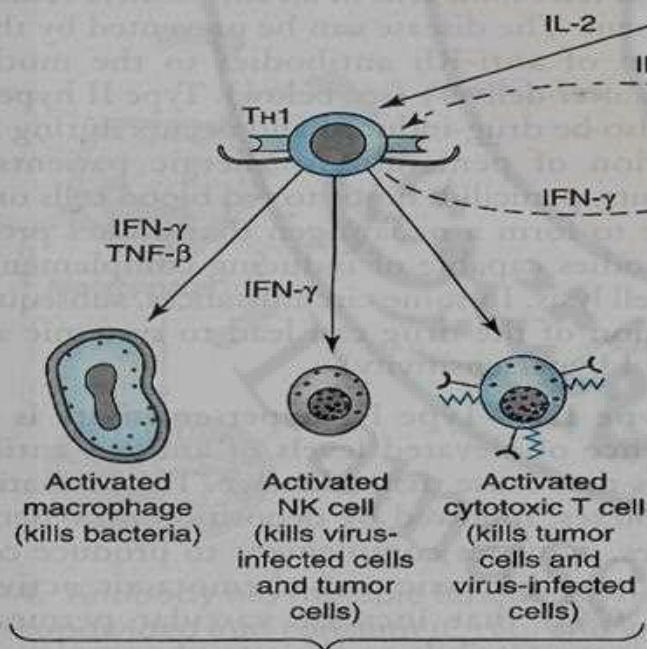
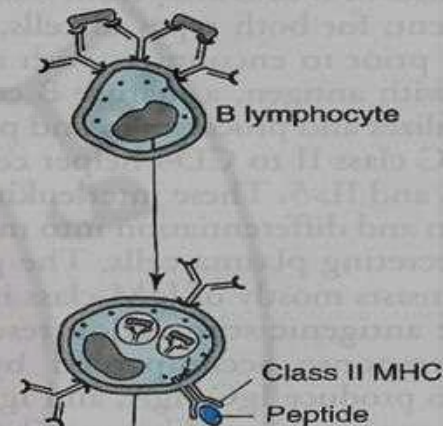
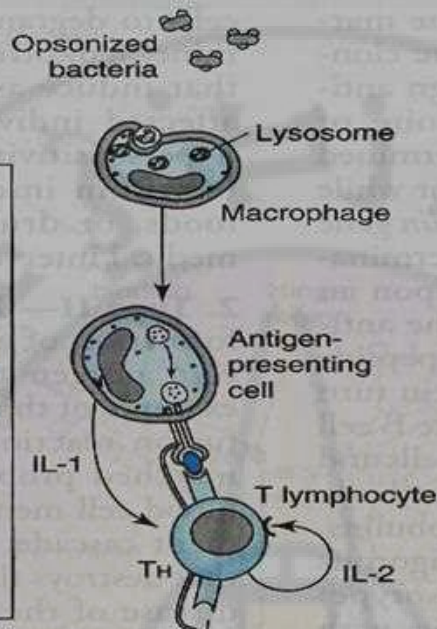
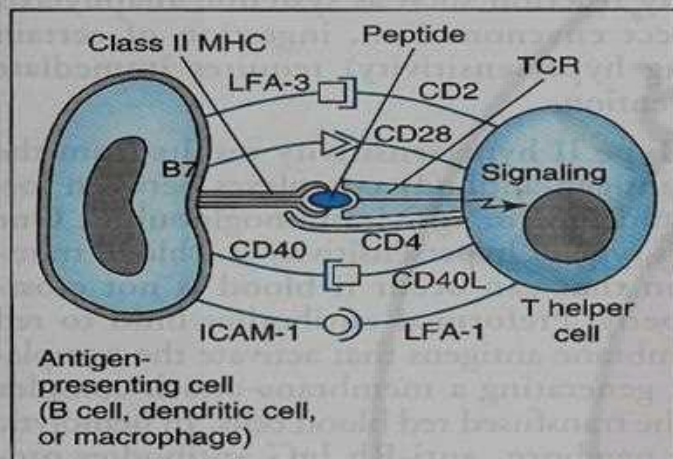
الأدوية المثبطة للمناعة
Immunosuppressant Drugs

علم المداواة السريرية

د. سفير حبيب

الجهاز المناعي

- يقوم الجهاز المناعي بحماية الجسم من المواد الغريبة الضارة
- يمكن للطعم الغيري Allograft أن يحرض استجابة مناعية قوية
- يتضمن الجهاز المناعي ذراعين أساسيين:
 - المناعة الخلوية cell-mediated immunity
 - المناعة الخلطية antibody-mediated immunity



Cell-mediated immunity

Humoral immunity

السيتوكينات Cytokines

- السيتوكينات هي عبارة عن بروتينات ذوابة ذات خواص مستضدية، ترتبط بمستقبلات نوعية موجودة على سطح الخلايا
- تتضمن السيتوكينات كلا من:

- ال Interleukins

- ال Interferons (INFs)

- ال Tumor Necrosing Factors (TNFs)

- ال Transforming Growth Factors (TGFs)

- ال Colony-stimulating Factors (CSFs)

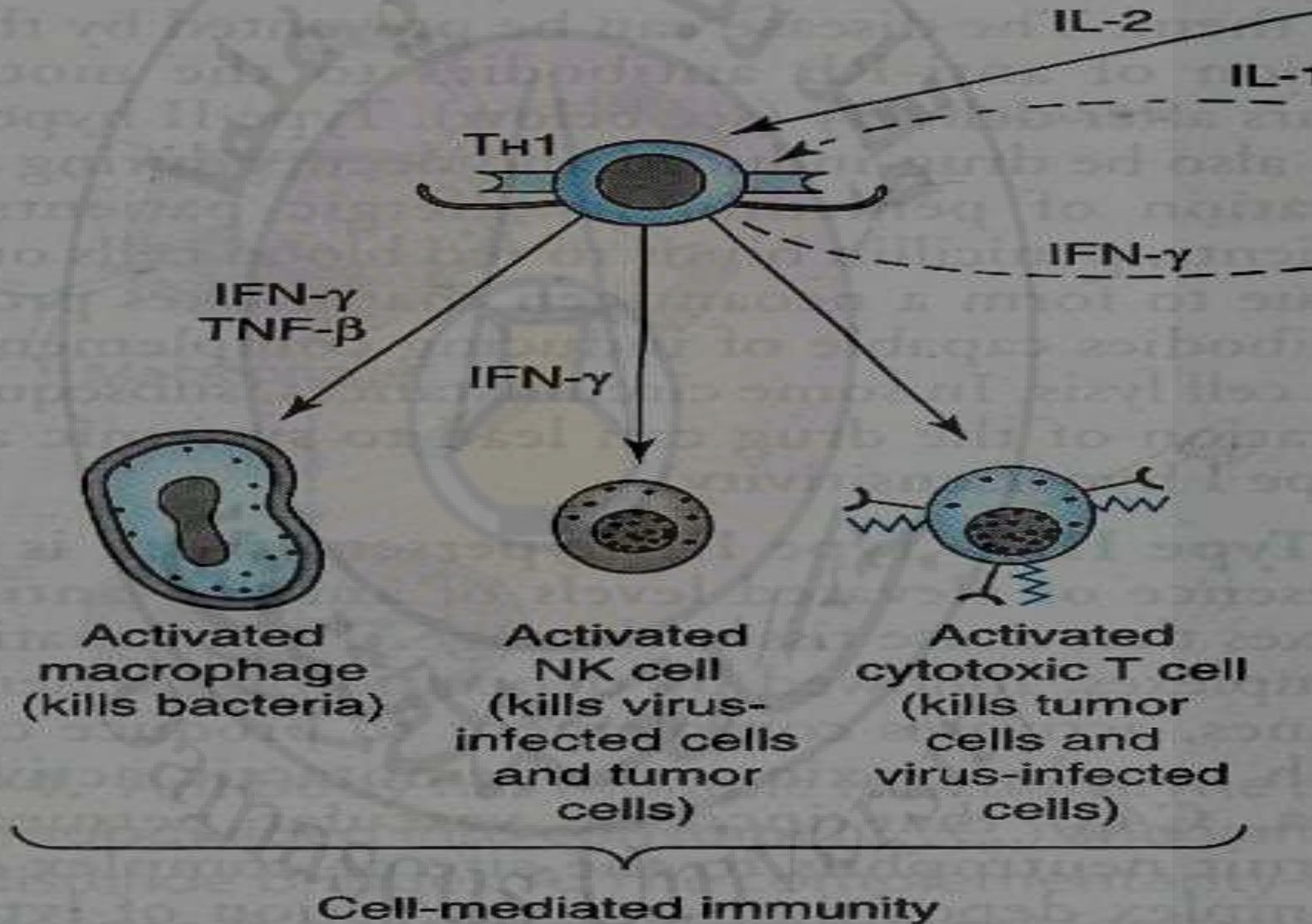
- يقوم ال IL-2 بتنبيه تكاثر الخلايا التائية المساعدة helper T cells

المناعة الخلوية

Cell-mediated immunity

- تقوم الخلايا التائية المساعدة TH1 بإنتاج المزيد من ال IL-2،
INF γ , TNF- β
- يؤدي هذا الى تفعيل:
 - الخلايا القاتلة الطبيعية NK cells (تقتل الخلايا الورمية والخلايا المصابة بالفيروسات)
 - الخلايا التائية السامة للخلايا Cytotoxic T cells (تقتل الخلايا الورمية والخلايا المصابة بالفيروسات)
 - البالعات الكبيرة Macrophages (تقتل الجراثيم)

Cell-mediated Immunity

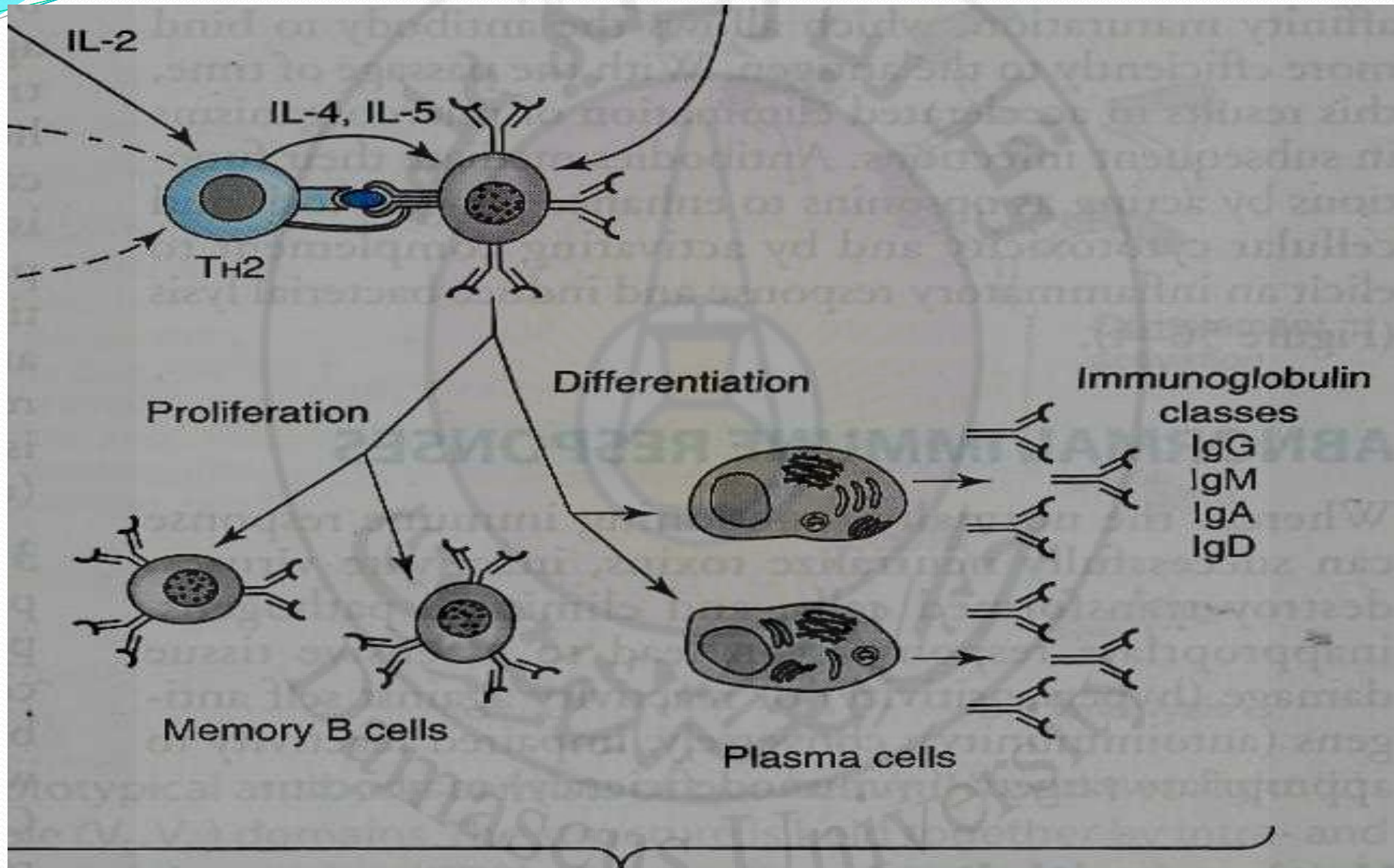


المناعة الخلطية

Humoral immunity

- تقوم الخلايا البائية B lymphocytes بتنبيه الخلايا التائية TH2 لإنتاج (IL-4, IL-5)
- تسبب هذه الـ Interleukins دورها تكاثر وتمايز الخلايا البائية إلى:
 - خلايا الذاكرة memory B cells
 - الخلايا المصلية المفرزة للأضداد Antibody secreting plasma cells

Humoral Immunity



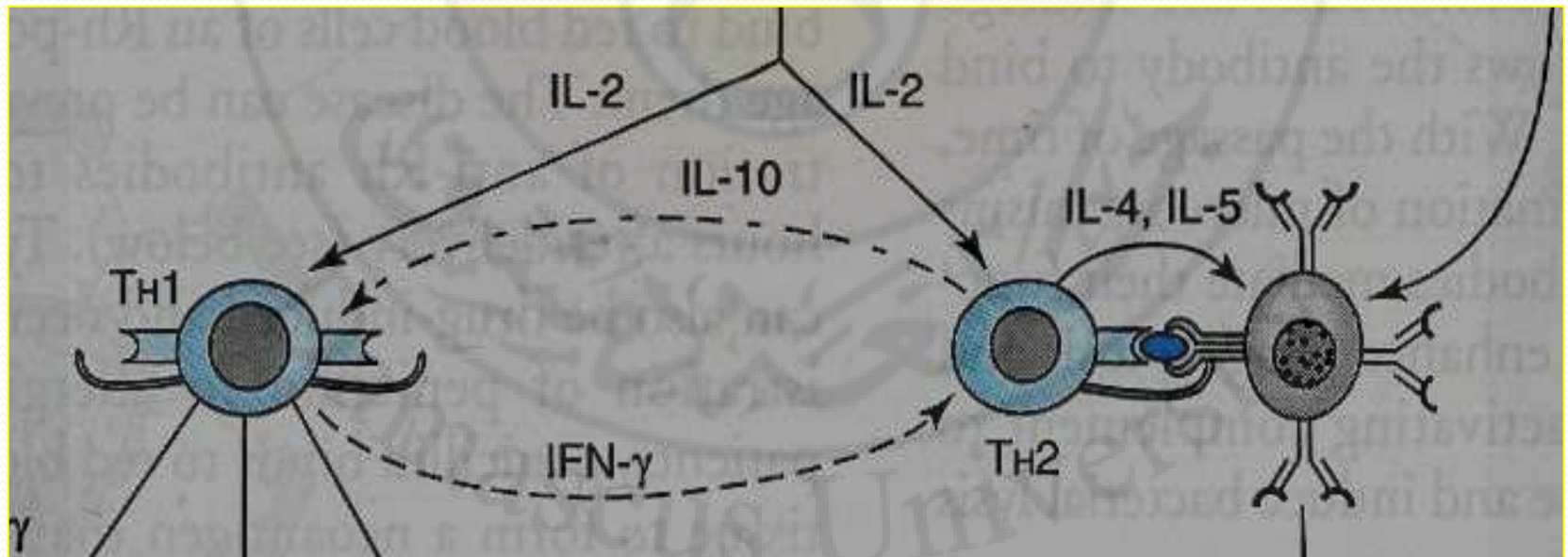
Mutual regulation of T helper lymphocytes

TH1 → interferon- γ :

inhibits TH2 cell proliferation

TH2 → IL-10:

inhibits TH1 cytokine production



الأدوية المثبطة للمناعة (١)

Immunosuppressant drugs

- مثبطات إنتاج أو تأثير السيتوكين IL-1 :
- مثبطات الـ **Calcineurin** : Cyclosporine, Tacrolimus
- الـ **Sirolimus** (Rapamycin)
- مثبطات التعبير الجيني للسيتوكين: الستيروئيدات القشرية
- الأدوية السامة للخلايا **Cytotoxic drugs** :
- مثبطات اصطناع الـ **purine** أو الـ **pyrimidine** (مضادات الاستقلاب):
Azathioprine, Mycophenolate Mofetil, Leflunomide,
Methotrexate
- العوامل المؤلفة **Alkylating agents** : Cylophosphamide

الأدوية المثبطة للمناعة (٢)

Immunosuppressant drugs

● الأجسام الضدية المثبطة للمناعة AB Immunosuppressive:

- الغلوبولينات المضادة للمفاويات (ALG) Antilymphocyte globulins
- الغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس (ATG) Antithymocyte globulins
- الغلوبولينات المناعية لـ Rho (D)

- الـ Basiliximab

- الـ Daclizumab

- الـ Muromonab

● الـ Interferon

● الـ Thalidomide

الـ (Neoral*) Cyclosporine (CsA)

- عبارة عن عديد ببتيد فطري مكون من 11 حمض أميني

- آلية التأثير:

- يعمل الـ cyclosporine من خلال منع تفعيل الخلايا التائية عن طريق

- تثبيط إنتاج الـ IL-2

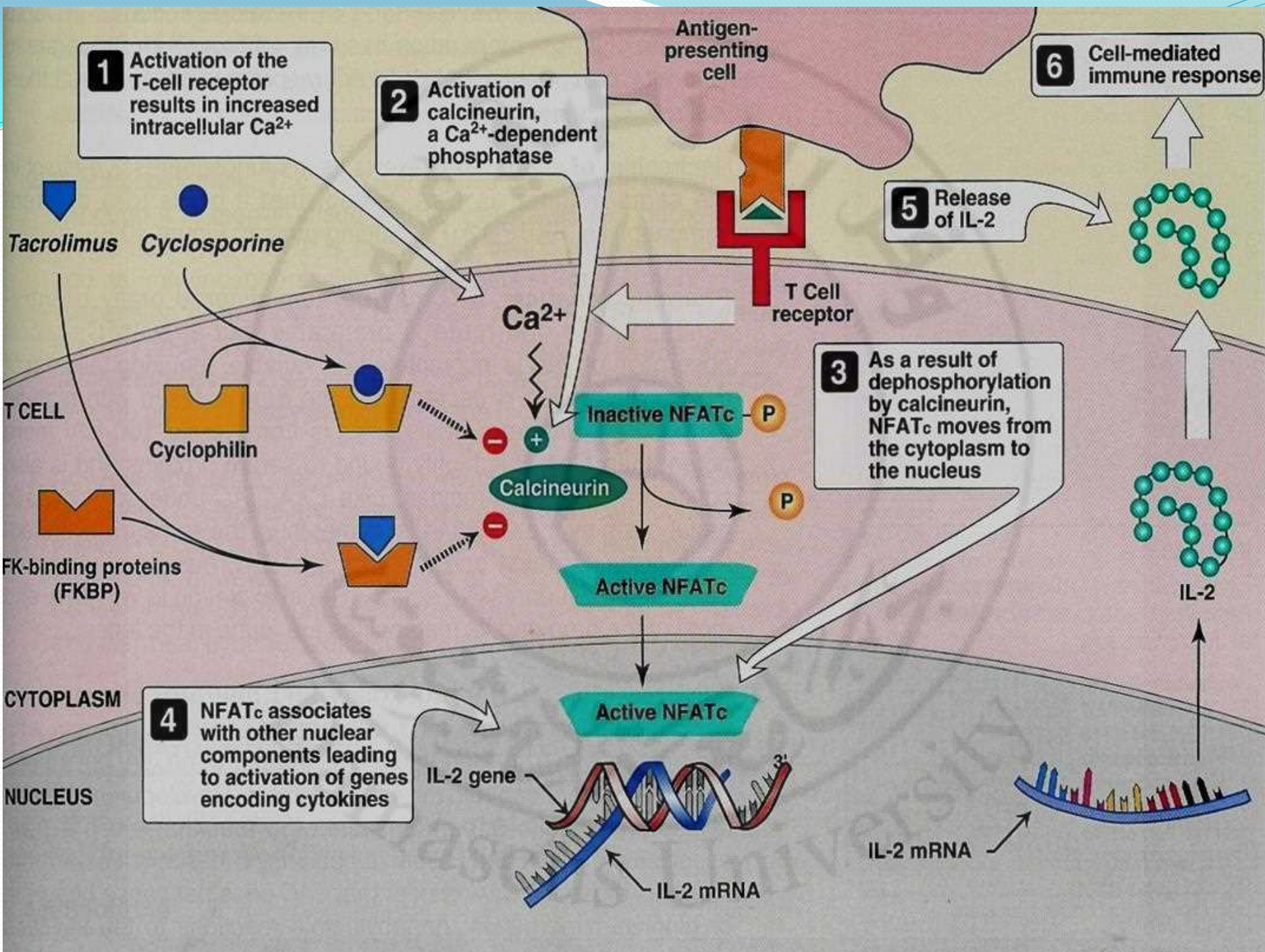
- ينقص الـ cyclosporine تكاثر وتمايز الخلايا التائية

- يرتبط الـ cyclosporine مع مستقبلات الـ cyclophilin (immunophilin) وهي مستقبلات داخل خلوية

- يقوم المعقد cyclosporine-immunophilin بتثبيط الـ calcineurin (فوسفاتاز ضروري لنزاع فسفرة عامل التناسخ NFATc)

NFATc : Nuclear Factor of Activated T cells

- تثبيط المناعة الخلوية



الحرائك الدوائية لـ Cyclosporine

- يعطى الـ cyclosporine عن طريق الفم أو التسريب الوريدي
- يتميز الامتصاص الهضمي لـ cyclosporine بأنه بطيء وغير كامل
- يستقلب في الكبد بواسطة جملعة الـ CYT-P450 وهو يطرح بصورة رئيسية عن طريق الصفراء
- يتراكم 50-60% من الـ cyclosporine في خلايا الدم (الكريات الحمر، اللمفاويات)
- يتميز الـ cyclosporine بنصف عمر اطراحي طويل (24 ساعة)

الاستعمالات السريرية لـ Cyclosporine

- عمليات زرع الأعضاء (كلية، كبد، قلب): يستعمل cyclosporine لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى مثبطة للمناعة (الستيرويدات القشرية)
- أمراض المناعة الذاتية autoimmune disorders :
 - التهاب العنبية داخلي المنشأ endogenous uveitis
 - التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
 - داء كرون Crohn الفعال
 - الصدف psoriasis
 - التناذر النفروزي nephrotic syndrome
 - الربو الشديد المعتمد على الستيرويدات القشرية
 - الداء السكري المبكر من النمط الأول early type I diabetes
- زرع الخلايا الجذعية stem cell transplants

التأثيرات الجانبية لـ Cyclosporine

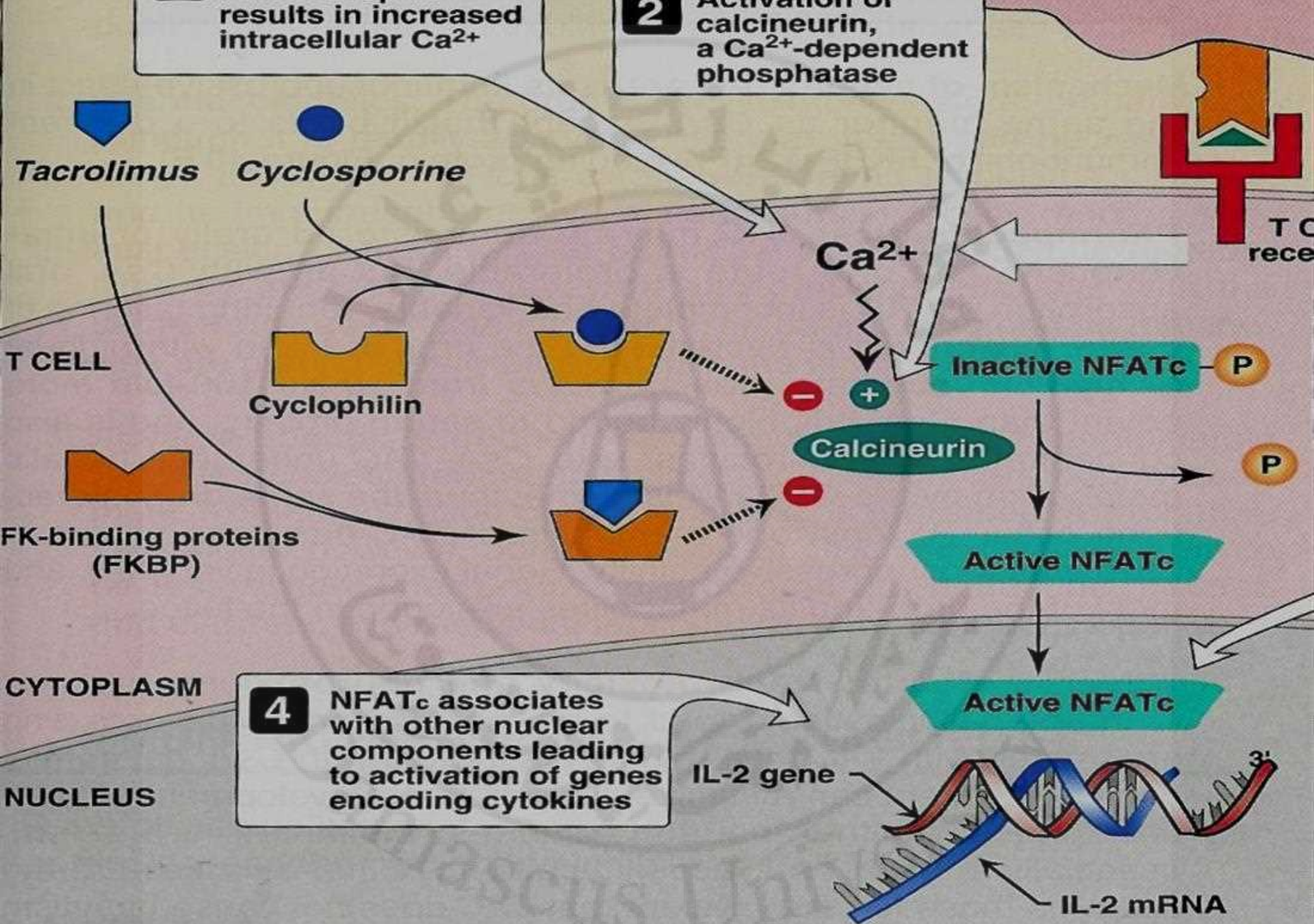
- تكون المراقبة العلاجية أساسية في العديد من الحالات
- تتضمن التأثيرات الجانبية (ترتبط بالجرعة) ما يلي:
 - السمية الكلوية (تزداد في حال استعمال الـ NSAIDs أو الأمينوزيدات)
 - خلل في وظائف الكبد
 - ارتفاع الضغط الشرياني، فرط بوتاسيوم الدم (تجنب المدرات الحافظة للبوتاسيوم)
 - زيادة سكر الدم
 - الالتهابات الفيروسية (herpes, CMV)
 - اللمفوما (إمكانية حدوث السرطان عند المتلقي)
 - الشعرانية hirsutism
 - السمية العصبية (رجفان tremor)
 - التأق anaphylaxis بعد الحقن الوريدي
 - فرط تصنع اللثة gum hyperplasia

التداخلات الدوائية لـ Cyclosporine

- تزداد تصفية الـ cyclosporine عند مشاركته مع الأدوية المنبهة لجملته الـ CYT P450 (phenobarbital, phenytoin, rifampin): نقص التأثير (زيادة احتمال الرفض)
- تتناقص تصفية الـ cyclosporine عند مشاركته مع الأدوية المثبطة لجملته الـ CYT P450 (erythromycin, ketokonazole) أو عصير الليمون الهندي grapefruit juice: زيادة التأثير (السمية)

الـ Tacrolimus (FK506) (Prograf*)

- يعتبر الـ tacrolimus (TAC) من الماكروليدات المضادة للجراثيم والفطور
- ليس له علاقة بالـ cyclosporine من حيث البنية الكيميائية، **لكنه يمتلك نفس الآلية التأثير:** - المستقبل الداخلي للـ tacrolimus هو الـ immunophilin (FK-binding protein, FK-BP)
- يقوم المعقد tacrolimus-FKBP بتنشيط الـ calcineurin
- يعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي أو موضعياً (مرهم)
- يتميز الامتصاص الهضمي للـ tacrolimus بأنه بطيء وغير كامل، وهو يتناقص عند تناول وجبات غنية بالدهن والكربوهيدرات
- يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتركز في الكريات الحمر
- يستقلب في الكبد بواسطة جملعة الـ CYT-P450 وهو يطرح بصورة رئيسية عن طريق الصفراء
- يبلغ نصف عمره الحيوي 9-12 ساعة بعد الإعطاء الوريدي



الاستعمالات السريرية لـ Tacrolimus

• مشابهة لـ cyclosporine:

- عمليات زرع الأعضاء (كلية، كبد): يستعمل بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية

- زرع الخلايا الجذعية

- الصدف psoriasis

- التهاب الجلد التأتبي (الأكزيما) atopic dermatitis

التأثيرات السمية لـ Tacrolimus

● تتضمن التأثيرات السمية لـ tacrolimus ما يلي:

- السمية الكلوية (أكثر من الـ cyclosporine)
- السمية العصبية (أكثر من الـ cyclosporine)
- زيادة سكر الدم (يتطلب استعمال الـ insulin)
- ارتفاع الضغط الشرياني
- فرط بوتاسيوم الدم
- التأق anaphylaxis
- اضطرابات هضمية

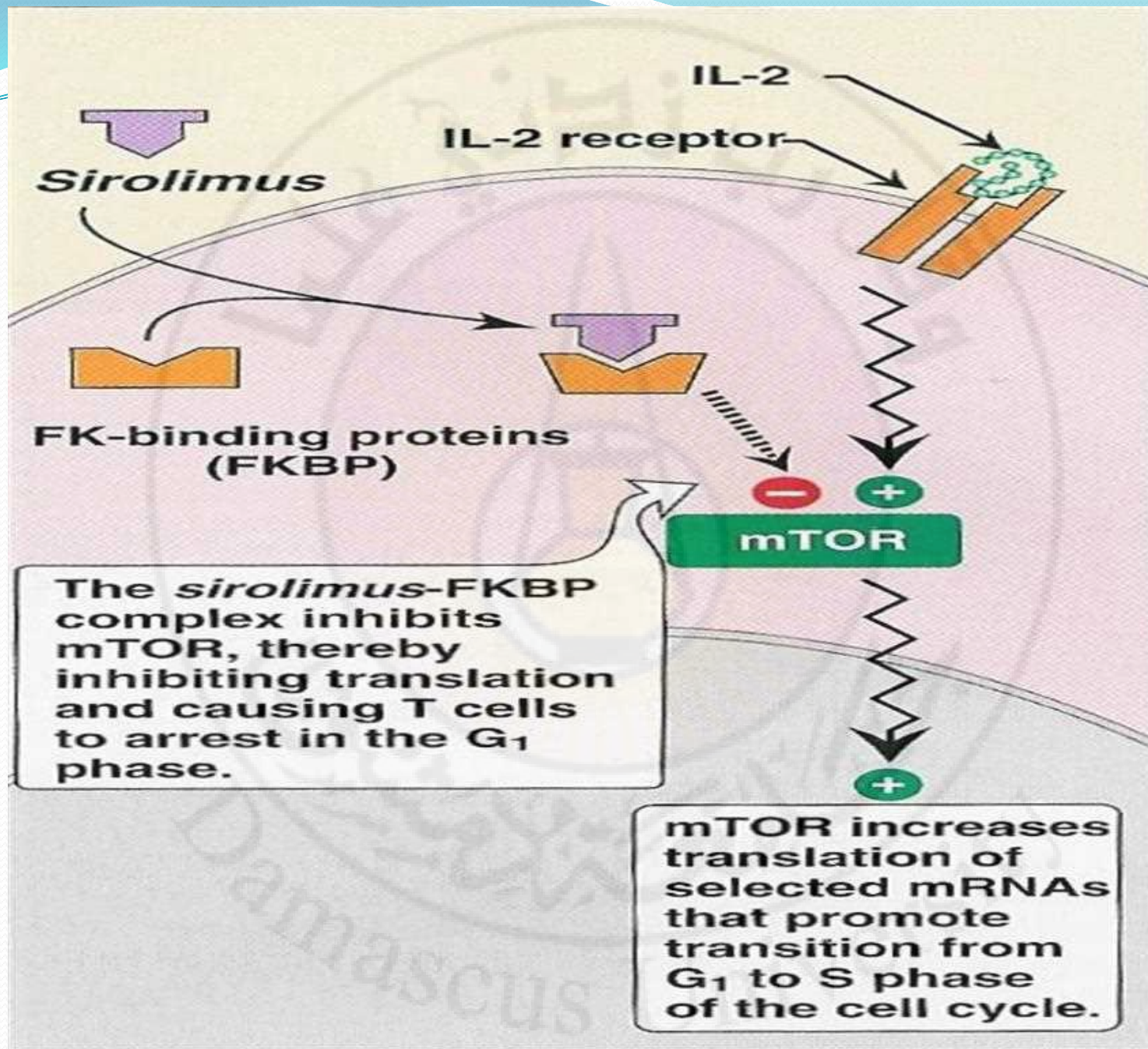
● التداخلات الدوائية مشابهة لـ cyclosporine

الفروق بين الـ Cyclosporine والـ Tacrolimus

- يفضل استعمال الـ tacrolimus أكثر من الـ cyclosporine للأسباب التالية:
 - الـ tacrolimus أكثر قوة (10-100 مرة) من الـ cyclosporine في تثبيط الاستجابة المناعية
 - ينقص الـ tacrolimus حالات الرفض
 - يشترك الـ tacrolimus مع جرعات أقل من الستيروئيدات القشرية
- لكن بالمقابل، يسبب الـ tacrolimus **سمية كلوية وعصبية** أكثر من الـ Cyclosporine

الـ Sirolimus (Rapamycin) (*) (Rapamune)

- يعتبر الـ Sirolimus (SRL) من الماكروليدات المضادة للجراثيم
- يرتبط الـ Sirolimus بالـ FKBP، والمعقد المتشكل يرتبط بالـ mTOR (mammalian Target of Rapamycin)
- الـ mTOR هو عبارة عن كيناز ضروري لتطور الدورة الخلوية وإصلاح الـ DNA واصطناع البروتينات
- لا يؤثر الـ Sirolimus على إنتاج الـ IL-2، لكنه يثبط استجابة الخلايا التائية للسيتوكينات
- يعطى عن طريق الفم (يتناقص بالوجبات الدسمة) أو موضعياً
- يرتبط بشدة ببروتينات البلازما، وهو يستقلب في الكبد بواسطة الـ CYP3A4 ويطرح عن طريق البراز
- يتميز الـ Sirolimus بتأثيرات مثبطة للمناعة ومضادة للانقسام الخلوي، وهو مشابه لـ cyclosporine من حيث القوة (القدرة)



الاستعمالات السريرية لـ Sirolimus

● تشمل الاستعمالات السريرية لـ Sirolimus ما يلي:

- الطعوم الأسوية للأعضاء الصلبة solid organ allograft

- **عمليات زرع الكلية:** يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع cyclosporine أو الـ

Tacrolimus أو الستيروئيدات القشرية أو الـ mycophenolate

- الطعوم الأسوية القلبية heart allograft

- زرع الخلايا الجذعية

- موضعياً مع cyclosporine في التهاب العنبية والشبكية uveoretinitis

● يمتلك تأثيراً تآزرياً مع cyclosporine

التأثيرات السمية لـ Sirolimus

● تتضمن التأثيرات السمية لـ sirolimus ما يلي:

- فرط شحوم الدم (الكوليسترول، الشحوم الثلاثية)

- نقص الصفائح الدموية

- نقص الكريات البيض

- السمية الكبدية

- ارتفاع الضغط الشرياني

- اضطرابات هضمية

مثبطات التعبير الجيني للسيتوكينات

Inhibitors of cytokin gene expression

- تقوم الستيروئيدات القشرية corticosteroids بتثبيط المناعة بهذه الآلية
- تتميز الستيروئيدات القشرية بتأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة
- المركبات المستعملة:

- ال prednisone
- ال prednisolone
- ال methylprednisolone
- ال dexamethasone

آلية تأثير الستيرويدات القشرية

- ترتبط الستيرويدات القشرية بمستقبلاتها النوعية
- يتداخل المعقد المتشكل مع الـ DNA لتثبيط الانتساخ الجيني gene transcription للمورثات الالتهابية
- يتناقص إنتاج الوسائط الالتهابية: prostaglandins, leukotrienes, histamine, PAF, bradykinin
- نقص اصطناع السيتوكينات: IL-1, IL-2, interferon, TNF
- تثبيت أغشية الليزوزومات
- تثبيط إنتاج الـ IgG, NO, histamine
- تثبيط عمل البالعات الكبيرة والخلايا التائية المساعدة
- إنقاص تكاثر اللمفاويات T

الاستعمالات السريرية للاستيروئيدات القشرية

- تشكل الخط الأول للعلاج في:

- الطعوم الاسوية للأعضاء الصلبة solid organ allograft
- زرع الخلايا الجذعية المولدة للدم haematopoeitic stem cell

- تستعمل في أمراض المناعة الذاتية مثل:

- التهاب المفاصل الناكس refractory rheumatoid arthritis
- الذئبة الحمامية الجهازية (SLF) systemic lupus erythematosus
- الربو القصبي

- الرفض الحاد أو المزمن للطعوم الاسوية للأعضاء الصلبة

التأثيرات الجانبية للاستيروئيدات القشرية

- يترافق استعمال الستيروئيدات القشرية مع الكثير من التأثيرات غير المرغوبة:
 - تثبيط قشر الكظر
 - ترقق العظام
 - زيادة كوليسترول الدم
 - زيادة سكر الدم
 - ارتفاع الضغط الشرياني
 - الساد
 - زيادة خطر الانتانات

الأدوية السامة للخلايا

Cytotoxic Drugs

- مثبطات اصطناع البورين أو البيريميدين (Antimetabolites):

- azathioprine

- mycophenolate mofetil

- leflunomide

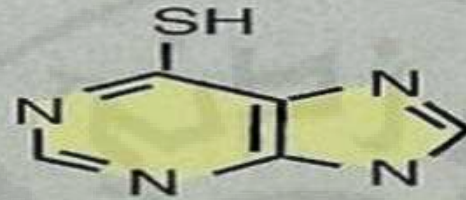
- methotrexate

- العوامل المؤلكة Alkylating agents:

- Cyclophosphamide

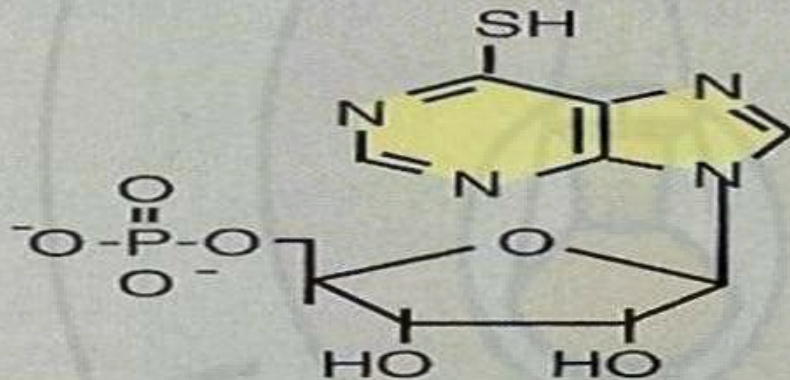
الـ Azathioprine (Imuran*) (١)

- عبارة عن طليعة دوائية، مشتق من الـ mercaptopurine
- يثبط اصطناع البورينات الضرورية لتكاثر اللبافويات
- يعطى عن طريق الفم أو الوريد
- ينتشر بشكل واسع، لكنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي
- يستقلب في الكبد بواسطة الـ xanthine oxidase ويطرح في البول بصورة رئيسية
- المشاركة مع الـ allopurinol قد تسبب سمية ناجمة عن تثبيط الـ xanthine oxidase



6-Mercaptopurine

Hypoxanthine-guanine
phosphoribosyl
transferase



**6-Thioinosinic acid
(thio-IMP)**

Feedback
inhibition
of phospho-
ribosylamine
synthesis

IMP → AMP
IMP → XMP

Thio-GMP

RNA

١ Azathioprine (٢)

• الاستعمالات السريرية:

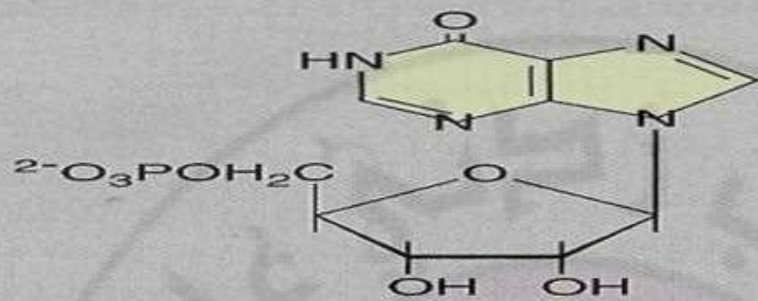
- الذئبة الحمامية الجهازية (SLF)
- التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
- داء كرون Crohn

• التأثيرات غير المرغوبة:

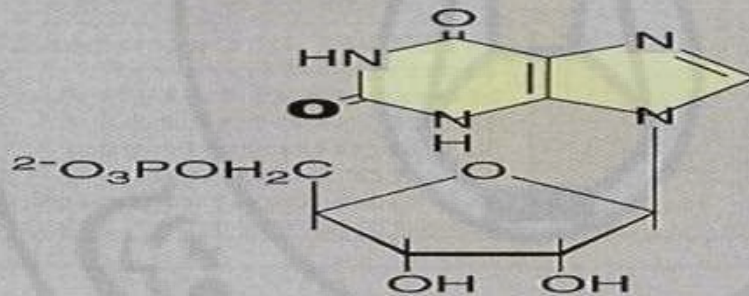
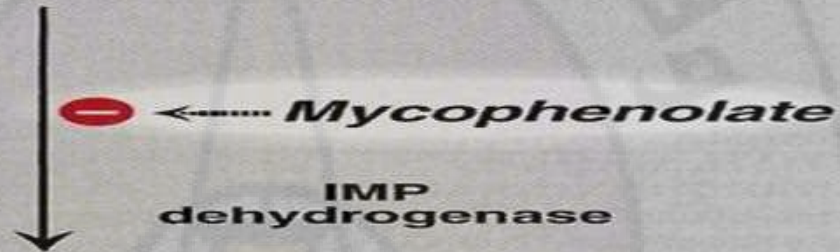
- تثبيط نقي العظم: نقص الكريات البيض leukopenia
- نقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia
- سمية معدية معوية
- سمية كبدية
- زيادة خطر الانتانات

١) (Myfortic*) Mycophenolate Mofetil

- عبارة عن طليعة دوائية، يتحول إلى mycophenolic acid
- يثبط اصطناع البورينات (مثبط قوي لـ inosine monophosphate dehydrogenase الضروري لاصطناع البورينات)، الأمر الذي يؤدي إلى حرمان اللمفاويات المتكاثرة (T, B) من الحموض النووية
- يعطى عن طريق الفم أو الحقن الوريدي أو العضلي
- يرتبط بشدة بالبروتينات، وهو يستقلب في الكبد وي طرح في البول
- الجرعة: 2-3 غ/ اليوم



Inosine monophosphate



Xanthosine monophosphate



Blocking the formation of GMP deprives rapidly proliferating T and B cells of a key precursor required for nucleic acid synthesis.

١) Mycophenolate Mofetil (٢)

• الاستعمالات السريرية:

- عمليات زرع الأعضاء الصلبة solid organs في حالات الرفض الناكس
- عمليات زرع الخلايا الجذعية المولدة للدم الناكسة بعد استعمال الستيروئيدات
- حيث تستعمل بالمشاركة مع ال prednisone كبديل لـ cyclosporine أو ال tacrolimus
- التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis، والأمراض الجلدية

• التأثيرات غير المرغوبة:

- سمية معدية معوية: غثيان، إقياء، إسهال، ألم بطني
- نقص الكريات البيض leukopenia، نقص العدلات neutropenia
- لمفوم lymphoma

• يمنع استعماله أثناء الحمل

الـ (Leflunomide (Arava*)

- عبارة عن طليعة دوائية، يمكن إعطاؤه عن طريق الفم، وهو يتميز بمدة تأثير طويلة
- يثبط اصطناع البيريமிدين (مثبط مناعي مضاد للاستقلاب)
- مرخص للاستعمال فقط في التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
- التأثيرات غير المرغوبة:
 - ارتفاع أنزيمات الكبد
 - أذية كلوية
 - تأثيرات محدثة للطفرات
 - تأثيرات قلبية (تسرع قلب)

الـ (Methotrexate (Trexal*)

- **معاكس لحمض الفوليك**، يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الـ (IV, IM)، وهو يطرح في البول
- يثبط الـ dihydrofolate reductase الضروري لتفعيل حمض الفوليك (tetrahydrofolate)
- يثبط اصطناع الحموض النووية والبروتينات، ويتداخل مع تكاثر الخلايا T
- **الاستعمالات السريرية:** التهاب المفاصل الرثياني ، الصدف، داء كرون
- **التأثيرات غير المرغوبة:**
 - اضطرابات هضمية: غثيان، إقياء، إسهال
 - حاصة (ثعلبة) alopecia
 - تثبيط نقي العظم
 - تليف رئة
 - اضطرابات كبدية وكلوية

Diet or
intestinal flora

Folate

Methotrexate

TARGET CELL

Folate

Active-
transport
process

Dihydrofolate
reductase

Methotrexate

dTMP

FH₂

FH₄

Dihydrofolate
reductase

dUMP

N⁵,N¹⁰-Methylene-FH₄

Adenine
Guanine
Thymidine
Methionine
Serine

Leucovorin rescue

Administer N⁵-formyl-FH₄
(*leucovorin* or *folinic acid*)
which is converted to
N⁵,N¹⁰-methylene-FH₄
and, therefore, bypasses
the inhibited reductase.

أ) Cyclophosphamide (Cytosan*) (١)

- عبارة عن طليعة دوائية يتحول إلى phosphamide، وهو عامل مؤلئ لل DNA
- يعطى عن طريق الفم أو الوريد
- يارب الخلايا اللمفية في مرحلة التكاثر
- يتميز بتأثير مضاد للسرطان ومثبط للمناعة
- فعال في أمراض المناعة الذاتية :
 - التهاب المفاصل الرثياني
 - الذئبة الحمامية الجهازية
 - فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

٢) Cyclophosphamide

• التأثيرات غير المرغوبة:

- حاصة alopecia
- التهاب مثانة نزفي hemorrhagic cystitis
- تثبيط نقي العظم
- اضطرابات هضمية: غثيان، إقياء، إسهال
- العقم sterility (ضمور الخصية، ضهى amenorrhea)
- سمية قلبية

الأجسام الضدية Antibodies

● الأجسام الضدية المثبطة للمناعة Immunosuppressive AB:

- الغلوبولينات المضادة للمفاويات Antilymphocyte globulins (ALG)
- الغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس Antithymocyte globulins (ATG)
- الغلوبولينات المناعية لـ Rho (D)
- الـ Basiliximab
- الـ Daclizumab
- الـ Infliximab
- الـ Alemtuzumab
- الـ Bortezomib
- الـ Rituximab

طرق اصطناع الأجسام الضدية Antibodies

- يتم اصطناع الأجسام الضدية بإحدى الطرق التالية:

- **immunization** تمنيع الأرانب أو الخيول بالخلايا اللمفية البشرية، لإنتاج مزيج من الأجسام الضدية وحيدة النسيلة أو عديدة النسائل

تكون الأضداد موجهة للعديد من مستضدات اللمفاويات (غير نوعية)

- **تقنية خلايا الورم الهجين** hybridoma (اندماج خلايا الفأر المنتجة للأجسام الضدية مع الخلايا البلاسمية الورمية غير المميتة).

تكون الأضداد الناتجة وحيدة النسيلة (نوعية).

- **تقنية الـ DNA المأشوب recombinant**: يتم استبدال جزء من سلسلة جينات الفأر mouse gene sequence بمادة وراثية بشرية

- الأجسام الضدية من الفئران تحتوي على Muro في اسمها، أما الأضداد المؤنسنة **humanized** فتتضمن XI أو ZU في اسمها

الغلوبولينات المضادة للمفاويات ALG

والغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس ATG (١)

- أجسام ضدية عديدة النسائل polyclonal نحصل عليها من بلاسما أو مصل الخيول الممنعة بالمفاويات البشرية
- ترتبط إلى سطح الخلايا التائية الجائلة
- تتم بلعمة هذه الخلايا في الكبد والطحال، الأمر الذي يؤدي إلى نقص اللمفاويات lymphopenia وخلل في استجابة الخلايا التائية والمناعة الخلوية
- تعطى حقناً عضلياً أو بالتسريب الوريدي البطيء
- تتميز بنصف عمر حيوي طويل (3-9 أيام)

الغلوبولينات المضادة للمفاويات ALG

والغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس ATG (٢)

● الاستعمالات السريرية:

- عمليات زرع نقي العظم (بالمشاركة مع cyclosporine)
- حالات الرفض الحاد للطعوم الاسوية
- حالات الرفض المقاومة للستيروئيدات

● التأثيرات غير المرغوبة:

- استتداد antigenicity
- نقص الكريات البيض leukopenia، نقص الصفيحات thrombocytopenia
- خطر الانتانات الفيروسية
- الصدمة التأقية وداء المصل serum sickness (حمى، عرواءات chills، متلازمة شبيهة بالرشح flu-like syndrome)

١) (Orthoclone *) Muromonab-CD3

- عبارة عن جسم ضدي وحيد النسيلة يستخلص من الفئران، يحضر بتقنية الـ hybridoma
- موجهة ضد المستضد الغليكوبروتيني CD3 للخلايا التائية البشرية
- يعطى عن طريق الوريد
- يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الصفراء
- آلية التأثير: يرتبط بالبروتينات CD3 على الخلايا التائية، الأمر الذي يؤدي إلى تفعيل وتحرر السيتوكين بشكل عابر، ويتبع ذلك خلل في وظيفة الخلايا التائية ونفاذ هذه الخلايا، وبالتالي نقص الاستجابة المناعية
- يعطى الـ prednisolone والـ diphenhydramine لإنقاص متلازمة تحرر السيتوكين

الـ ٢) Muromonab-CD3

• الاستعمالات السريرية:

- حالات الرفض الحاد للطعوم الاسوية الكلوية
- حالات الرفض المقاومة للاستيرويدات
- استنفاد الخلايا T من نقي العظم عند المتبرع قبل الزرع

• التأثيرات غير المرغوبة:

- الصدمة التأقية
- حمى
- تأثيرات عصبية مركزية (نوبات seizures)
- الانتانات
- متلازمة تحرر السيتوكين (متلازمة شبيهة بالرشح flu-like syndrome، أو ارتكاسات شبيهة بالصدمة)

الغلوبيولين المناعي Rho (D)

- الـ Rho (D) هو عبارة عن محلول مركز من الـ IgG₁ البشري، يحتوي على تراكيز أعلى من الأضداد الموجهة ضد **المستضدات Rho (D)** في الكريات الحمر، وهو **وحيد النسيلة**
- يعطى للأمهات سلبية الـ Rh خلال (24-72) ساعة، بعد ولادة طفل إيجابي الـ Rh (2 مل بالحقن العضلي) لتجنب انحلال الدم عند ولادة أطفال آخرين إيجابي الـ Rh (أرام الحمر الجنيني erythroblastosis fetalis)
- **التأثيرات الجانبية:**
 - ألم موضعي
 - حمى

الأجسام الضدية وحيدة النسيلة

Monoclonal Antibodies

● يوجد العديد من الأضداد وحيدة النسيلة المستعملة لتنشيط المناعة :

- ال Basiliximab

- ال Daclizumab

- ال Infliximab

- ال Omalizumab

- ال Alemtuzumab

- ال Rituximab

- ال Bortezomib

الأل Basiliximab (Simulect*)

والأل Daclizumab (Zinbryta*) (١)

- نحصل على هذه الأضداد وحيدة النسيلة باستبدال سلاسل الحموض النووية عند الفئران بسلاسل بشرية
- الأل Basiliximab هو مزيج من الأل IgG (75 % من البروتين البشري، و25% من الفئران)، بينما يحتوي الأل Daclizumab على 90 % من البروتين البشري
- يتميز هذان المركبان بنصف عمر حيوي أطول واستضداد antigenicity أقل بالمقارنة مع الأضداد التي نحصل عليها من الفئران
- يعطيان عن طريق الوريد، ونصف العمر الحيوي هو 7 أيام بالنسبة للأ Basiliximab و20 يوماً بالنسبة للأ Daclizumab
- جيدة التحمل (اضطرابات هضمية فقط)

الـ Basiliximab والـ Daclizumab (٢)

• آلية التأثير:

- تعاكس الـ **IL-2** عن طريق الارتباط بالـ CD25 (الوحيدة α من مستقبلات الـ IL-2 على اللمفاويات المفعلة)
- تحصر تناسخ واستجابة الخلايا التائية المنبهة بالـ **IL-2**
- الـ Basiliximab أقوى من الـ Daclizumab

• الاستعمالات السريرية:

- يستعملان بالمشاركة مع الـ cyclosporine والستيروئيدات القشرية **للوقاية من الرفض الحاد للطعوم الكلوية**

الـ (Infliximab (Remicade*)

- الـ Infliximab هو مزيج من الـ IgG (الانسان، الفأر)
- ينتمي للأضداد وحيدة النسيلة، وهو يعاكس الـ $\text{TNF-}\alpha$
- مرخص للاستعمال في الحالات التالية:

- التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis

- داء كرون

- التهاب المفاصل الرثياني

الـ (Xolair*) Omalizumab

- الـ Omalizumab هو عبارة عن وحيد النسيلة (IgE)
- يحصر مستقبلات الـ Fc على الخلايا البدينة mast cells والأنسبات basophils
- مرخص للاستعمال في علاج الربو المعند على الستيروئيدات steroid-refractory asthma

أد (Alemtuzumab (Campath*)

- ينتمي للأضداد وحيدة النسيلة

- الاستعمالات السريرية:

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia

- التصلب المتعدد multiple sclerosis

- عمليات زرع الأعضاء

الـ (Rituxan*) Rituximab

- من الأضداد وحيدة النسيلة، يعطى بالتسريب الوريدي
- الاستعمالات السريرية:
 - التهاب المفاصل الرثياني
 - B-cell lymphoma
 - post-transplant lymphoproliferative disorders

الـ (Bortezomib (Velcade*)

- مثبط للـ proteasome، يعطى بالتسريب الوريدي أو حقناً تحت الجلد
- الاستعمالات السريرية:
 - النقيوم المتعدد multiple myeloma
 - حالات رفض الأعضاء المزروعة

١) Interferons

- لدينا ثلاثة أنواع من الـ IFNs
- النمط الأول type 1 IFNs (α , β):
 - تؤثر على نفس المستقبلات، ويتم تحريضها بالانتانات الفيروسية
 - يتم إنتاج الـ α -IFN من قبل الكريات البيض، أما الـ β -IFN فيتم إنتاجه من قبل الأرومات الليفية fibroblasts والخلايا البطانية endothelial cells
- النمط الثاني type 2 IFNs (γ):
 - يؤثر على مستقبلات مختلفة، ويتم إنتاجه من قبل اللمفاويات T المفعلة
- التأثيرات الفارماكولوجية:
 - يعزز γ -IFN المناعة من خلال تفعيل البالعات الكبيرة والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية السامة للخلايا
 - يؤثر النمط الأول (α , β) عن طريق تثبيط التكاثر الخلوي

٢) Interferons

● الاستعمالات السريرية:

- معالجة بعض الانتانات كالتهاب الكبد الفيروسي C ($\text{IFN-}\alpha$)
- أمراض المناعة الذاتية كالتهاب المفاصل الرثياني
- بعض السرطانات (melanoma, renal cell carcinoma)
- التصلب المتعدد ($\text{IFN-}\beta$) multiple sclerosis

الـ (Thalidomide (Contergan*)

- دواء مركن، يمكن أن يحدث تأثيرات مشوهة للأجنة (class-X)
- يمكن إعطاؤه عن طريق الفم
- يمتلك تأثيرات معدلة للمناعة immunomodulatory action، حيث يثبط الـ $TNF-\alpha$
- ينقص عملية البلعمة من قبل العدلات neutrophils، ويسبب زيادة في إنتاج الـ $IL-10$
- الاستعمالات السريرية:
 - النقيوم myeloma
 - التهاب المفاصل الرثياني
 - علاج التظاهرات الجلدية للذئبة الحمامية الجهازية

DRUG	ACTION	ADVERSE EFFECTS
 Antigen ↓ T-cell receptor ↓ Activated calcineurin ↓ Dephosphorylation of NFATc ↓ IL-2 gene promotion ↓ IL-2 ↓ IL-2 receptors ↓ Progression into cell cycle ↓ Cell proliferation	<i>Antithymocyte globulins</i> <i>Muromonab-CD3</i> Destruction of T lymphocytes	Profound immunosuppression Cytokine release syndrome
<i>Cyclosporine</i> <i>Tacrolimus (FK506)</i>	Blocks calcineurin and inhibits IL-2 synthesis Blocks calcineurin and inhibits IL-2 synthesis	Nephrotoxicity, neurotoxicity, hepatotoxicity Nephrotoxicity, neurotoxicity, diabetes
<i>Basiliximab</i> <i>Daclizumab</i>	Blocks the IL-2 receptor Blocks the IL-2 receptor	Gastrointestinal disorders Gastrointestinal disorders
<i>Sirolimus</i>	Blocks cytokine-stimulated cell proliferation	Hyperlipidemia, thrombocytopenia, leukopenia, headache, nausea
<i>Azathioprine</i> <i>Mycophenolate mofetil</i>	Inhibits purine synthesis Inhibits purine synthesis	Bone marrow suppression, hepatotoxicity, thrombocytopenia, anemia, neoplasia GI upset, nausea, diarrhea, leukopenia, tumors, increases susceptibility to infection

CLINICAL USES OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

DISEASE	AGENT USED
Autoimmune Disease: Acute glomerulonephritis	Prednisone*, mercaptopurine. Cyclophosphamide.
Autoimmune haemolytic anaemia.	Prednisone*, cyclophosphamide, mercaptopurine, azathioprine, high dose δ - globulin.

Organ transplant:

- **Renal**

- **Heart**

**Cyclosporine, Azathioprine,
Prednisone, ALG, Tacrolimus.**

- **Liver**

**Cyclosporine, Prednisone,
Azathioprine, Tacrolimus.**

- **Bone marrow**

**Cyclosporine,
Cyclophosphamide,
Prednisone, Methotrexate,
ALG, total body radiation.**

الأدوية التي يجب أن نتذكرها:

مضادات تجمع الصفائح:

- Aspirin
- Clopidigrel
- GP IIb/IIIa inhibitors:
 - Abciximab
 - Eptifibatide
 - Tirofiban

مضادات التخثر:

- Heparin
- LMWH
- Desirudine
- Warfarin

الأدوية الحالة للخرثرات:

- Streptokinase
- Anistreplase
- Tissue Plasminogen Activator (TPA) -
- Alteplase
- Reteplase
- Tenecteplase

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الأدوية المستعملة في علاج البدانة

علم المداواة السريرية

د. سفير حبيب

لمحة عامة

- **البدانة (السمنة)** obesity هي داء مزمن ناجم عن تداخل عوامل عديدة وراثية وبيئية
- تعرف البدانة حسب منظمة الصحة العالمية استناداً الى **مفهوم مشعر كتلة الجسم BMI (Body Mass Index)** الذي بحسب بقسمة الوزن مقاساً بالكيلوغرام على مربع الطول مقاساً بالمتر
- تتراوح **القيمة الطبيعية لـ BMI** عند البالغين بين ١٨.٥ و ٢٤.٩ كغ / م^٢

تصنيف البدانة حسب مؤشر كتلة الجسم

التصنيف	BMI
نحافة / نقص وزن	أقل من ١٨.٥ كغ/م ²
طبيعي	18.5 - 24.9
زيادة وزن overweight	25.0 - 29.9
بدانة درجة ١	30.0 - 34.9
بدانة درجة ٢	35.0 - 39.9
بدانة درجة ٣	٤٠ كغ/م ² فما فوق

تصنيف البدانة حسب الشكل

(١) بدانة مركزية

(٢) بدانة محيطية

(٣) بدانة مختلطة

عوامل الخطورة

■ العوامل الوراثية

■ العوامل الهرمونية

■ العوامل البيئية

■ العوامل الفردية

اختلاطات البدانة

إن زيادة الشحوم و خاصة في منطقة البطن يرفع الضغط داخل البطن وبالتالي يؤهب إلى اختلاطات كثيرة :

١. ارتفاع الضغط الشرياني
٢. سوء الوظيفة التنفسية
٣. سوء الوظيفة القلبية
٤. سوء الوظيفة الهضمية
٥. سوء وظيفة المثانة
٦. سوء وظيفة العضلات الهيكلية
٧. سوء الوظيفة الكلوية

تدبير البدانة

- الحماية الغذائية
- النشاط الفيزيائي
- العلاج الدوائي
- العلاج الجراحي

المرضى الذين يحتاجون لعلاج صارم

يجب اتباع نظام علاجي صارم عند وجود عاملين على الأقل من عوامل
الخطورة التالية :

- ارتفاع التوتر الشرياني.
- التدخين.
- ارتفاع الشحوم البروتينية منخفضة الكثافة LDL.
- انخفاض قيمة الشحوم البروتينية مرتفعة الكثافة HDL.
- قصة عائلية لأمراض قلبية.
- الرجال بعمر ٤٥ سنة فما فوق، والنساء بعمر ٥٥ سنة فما فوق.
- قصور القلب.
- توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم.

المعالجة المحافظة

يتضمن العلاج المحافظ في البدانة ما يلي :

- تعديل النظام الغذائي وعادات تناول الطعام : اعتماد نظام غذائي قليل الحريرات وغني بالألياف والبروتينات.
- زيادة النشاط الفيزيائي : (٢٢٥-٣٠٠) دقيقة في الأسبوع من التمارين متوسطة الشدة على مراحل
- تعديل نمط الحياة.

العلاج الجراحي

يستطب العلاج الجراحي في الحالات التالية :

- BMI < ٤٠ كغ/م² بوجود أو غياب أمراض أخرى.
- BMI بين ٣٥ - ٤٠ كغ/م² مع وجود واحد على الأقل من الأمراض المرافقة للبدانة.
- BMI بين ٣٠ و ٣٥ كغ/م² مع وجود داء سكري نمط ثاني أو وجود متلازمة استقلابية

يشترط أن يكون المريض :

- مستقر نفسياً.
- قد خضع لمحاولات للعلاج غير جراحية دون جدوى.
- قصة بدانة من خمس أعوام أو أكثر.

العمليات الجراحية

- قص المعدة.
- طي المعدة.
- الحلقة المعدية القابلة للتعديل.
- تحويل المسار (التحويل البنكرياسي الصفراوي) مع أو دون تحويلة عفجية.
- المجازة المعدية Roux-en-Y .
- حقن البوتكس في جدار المعدة.

العلاج الدوائي للبدانة

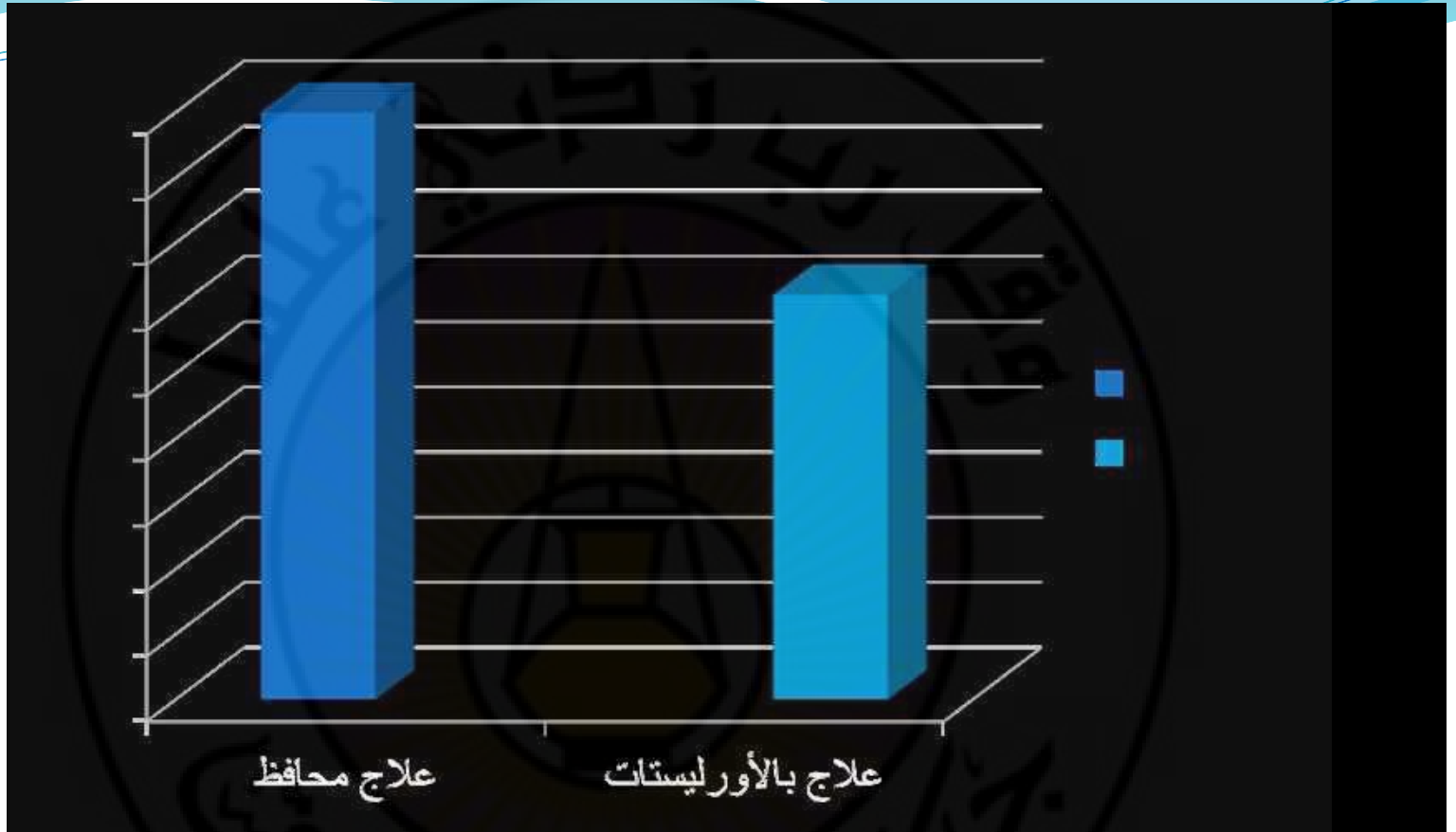
- ينصح باستخدام الأدوية المضادة للبدانة عند المرضى الذين لديهم BMI ٣٠ كغ / م^٢ أو ٢٧ كغ / م^٢ عند المصابين بأمراض مرافقة
- يستهدف العلاج الدوائي الحالي للسمنة الاضطرابات العصبية والهرمونية التي تسبب زيادة الوزن و تمنع فقدان الوزن بشكل مستمر
- يوصى بمتابعة العلاج بالأدوية المضادة للبدانة لفترات مختلفة لأن التجارب أثبتت أن معظم المرضى يستعيدون ثلث إلى ثلثي وزنهم خلال عام بعد انتهاء العلاج

أهم الأدوية المستعملة في علاج البدانة

- Orlistat
- Liraglutide
- Semaglutide
- Pramlintide
- Phentermine
- Topiramate
- Bupropion
- Setmelanotide
- Metformine
- Phentermine/Topiramate
- Bupropion/Naltrexone

Orlistat (Xenical*, Alli*)

- تمت الموافقة على Orlistat لعلاج البدانة عند البالغين والأطفال (١٢ - ١٦) عاماً
- يعطى بجرعة ١٢٠ ملغ ثلاث مرات يومياً أثناء الوجبة أو خلال ساعة من تناول الوجبة
- آلية التأثير: يعزز Orlistat فقدان الوزن من خلال تثبيط الليباز المعدي المعوي، وبالتالي تقليل امتصاص الدهون بنسبة ٣٠ %



حسب تجربة إيكسندوس التي أجريت في السويد لمدة ٤ سنوات تبين إنخفاض المعدل التراكمي للإصابة بالسكري من النمط الثاني عند العلاج بالأورليستات .

الـ Liraglutide (Saxenda*)

- تمت الموافقة عليه من قبل وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA عام 2014 كدواء مضاد للبدانة لدى البالغين
- أثبتت فعاليته عند الأطفال الكبار (12-18 سنة)
- آلية التأثير: ينبه الـ Liraglutide مستقبلات الـ GLP-1
- يستعمل بشكل أساسي كدواء مساعد في علاج الداء السكري من النمط الثاني (0.6-1.8 ملغ حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً)
- الجرعة المستعملة في علاج البدانة:
 - الجرعة البدئية: 0.6 ملغ/اليوم حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً لمدة أسبوع
 - يتم زيادة الجرعة بمقدار 0.6 ملغ/الأسبوع حتى الوصول للجرعة القصوى (3 ملغ يومياً)

تأثير العلاج بالـ Liraglutide على الضغط الشرياني وشحوم الدم

علاج محافظ	علاج بالليراغلوتيد	
□ ١,٨ ملم زئبقي	□ 2,٦ ملم زئبقي	ضغط انبساطي
□ ١,٥ ملم زئبقي	□ ٤,٢ ملم زئبقي	ضغط انقباضي
٥,٥%	١٣%	شحوم ثلاثية

الـ Semaglutide (Ozempic*, Rybelsus*)

- تمت المرافقة عليه من قبل وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA عام 2021 كدواء مضاد للبدانة لدى البالغين

- آلية التأثير: ينبه الـ Semaglutide مستقبلات الـ GLP-1

- الجرعة:

- يعطى حقناً تحت الجلد (Ozempic*) مرة كل أسبوع بمقدار متزايد تدريجياً (2.4-0.25 ملغ)

- يعطى أيضاً عن طريق الفم (Rybelsus*) بجرعة يومية متزايدة تدريجياً (3 ملغ في الشهر الأول و 7 ملغ في الشهر الثاني و 14 ملغ في الشهر الثالث)

علاج بالسيماتيد لمدة ٦٨ %	علاج بالسيماتيد لمدة ٢٠ أسبوع	نقص الوزن بعد العلاج الوهمي
٧,٩%	١٠,٦%	٦,٨%

علاج محافظ	STEP I	
١,٠٦ ملم زئبقي ▼	٦,١ ملم زئبقي ▼	الضغط الانقباضي
٠,٤٢ ملم زئبقي ▼	٢,٨ ملم زئبقي ▼	الضغط الانبساطي
٠,١٧%	٠,٥٢%	الخضاب السكري
٤٧ من المرضى	٨٤ من المرضى	السكر الطبيعي خلال فترة علاج ٦٨ أسبوع

الـ Setmelanotide (Imcivree*)

- مرخص للاستعمال في حالات البدانة المرتبطة بخلل في:

- الـ POMC (Proopiomelanocortin)

أو- الـ PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Hexin type 1)

أو- مستقبلات الليبتين LEPR

- الجرعة البدئية: 2 ملغ يوميا حقناً تحت الجلد لمدة أسبوعين

- يمكن زيادة الجرعة إلى 3 ملغ يوميا

ال (Lomaira*, Adipex-P*) Phentermine

- مقلد ودي غير مباشر (زيادة تحرر ال noradrenaline) يشبه ال amphetamine
- يعمل على إنقاص الشهية وزيادة استهلاك الطاقة
- مرخص من قبل ال FDA للاستعمال في علاج البدانة لمدة قصيرة (١٢ أسبوع كحد أقصى)
- يعطى ال Lomaira* عن طريق الفم بمقدار 8 ملغ ثلاث مرات يوميا قبل الوجبة بـ 30 دقيقة
- يعطى ال (tab, cap) Adipex-P* عن طريق الفم بمقدار 37.5 ملغ مرة واحدة يوميا قبل الافطار بساعة أو بعده بساعة أو ساعتين

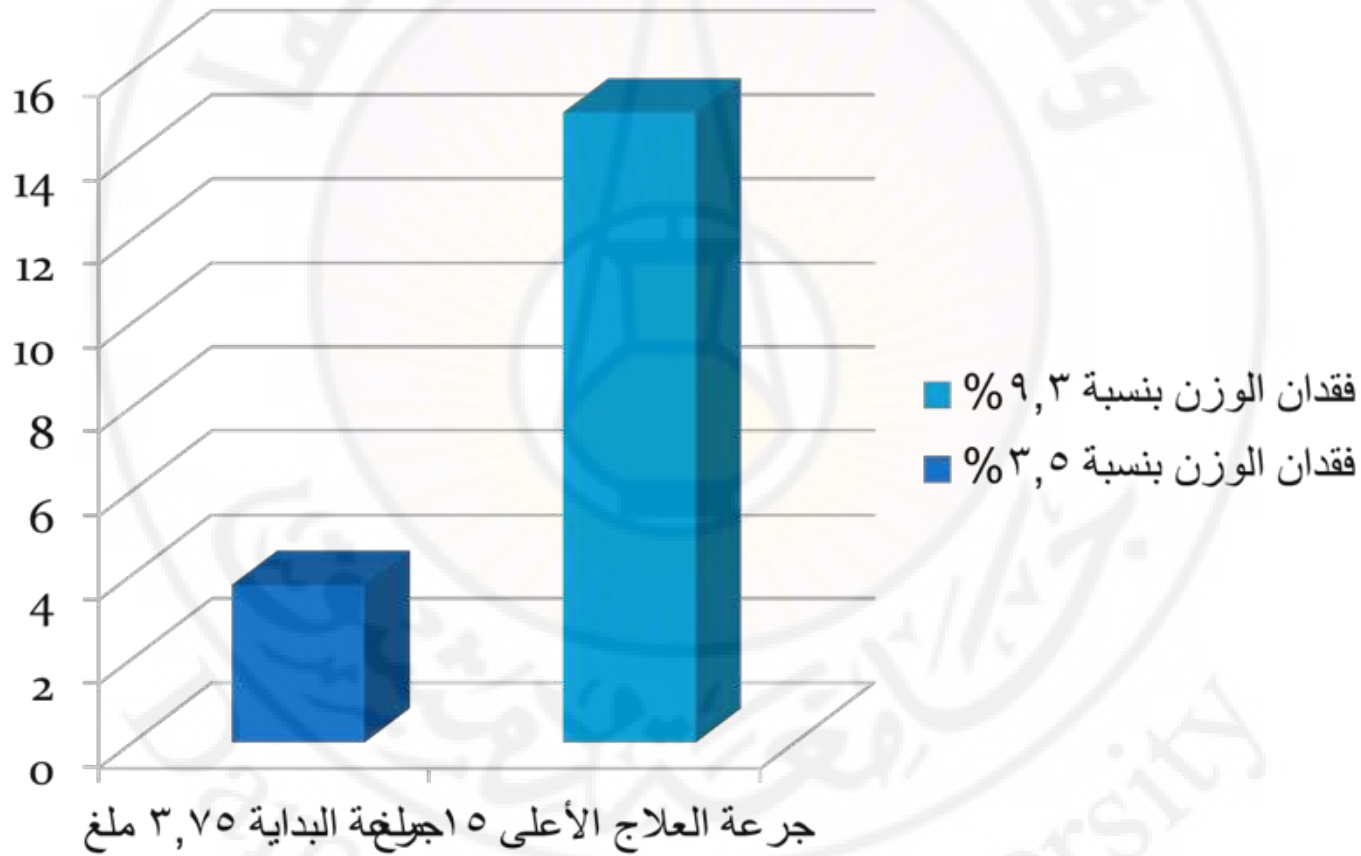
Phentermine/Topiramate الـ

- تمت الموافقة على المشاركة Phentermine / Topiramate من قبل الـ FDA عام 2012 لعلاج حالات البدانة الخفيفة ($BMI = 27 - 30$)
- تتوفر هذه المشاركة (Qsymia*) بجرعات متعددة (مرة واحدة يومياً):
 - جرعة بدئية (3.75/23) ملغ
 - جرعة علاجية (7.5/46) ملغ
 - الجرعة القصوى (15/92) ملغ
- آلية التأثير:

- الـ **Phentermine** مقلد ودي غير مباشر (زيادة تحرر الـ noradrenaline) حيث يعمل على إنقاص الشهية وزيادة استهلاك الطاقة

- الـ **Topiramate** مرخص من قبل الـ FDA كمضاد اختلاج وللوقاية من الشقيقة وهو ينقص الوزن من خلال خلق شعور بالنفور من الطعام

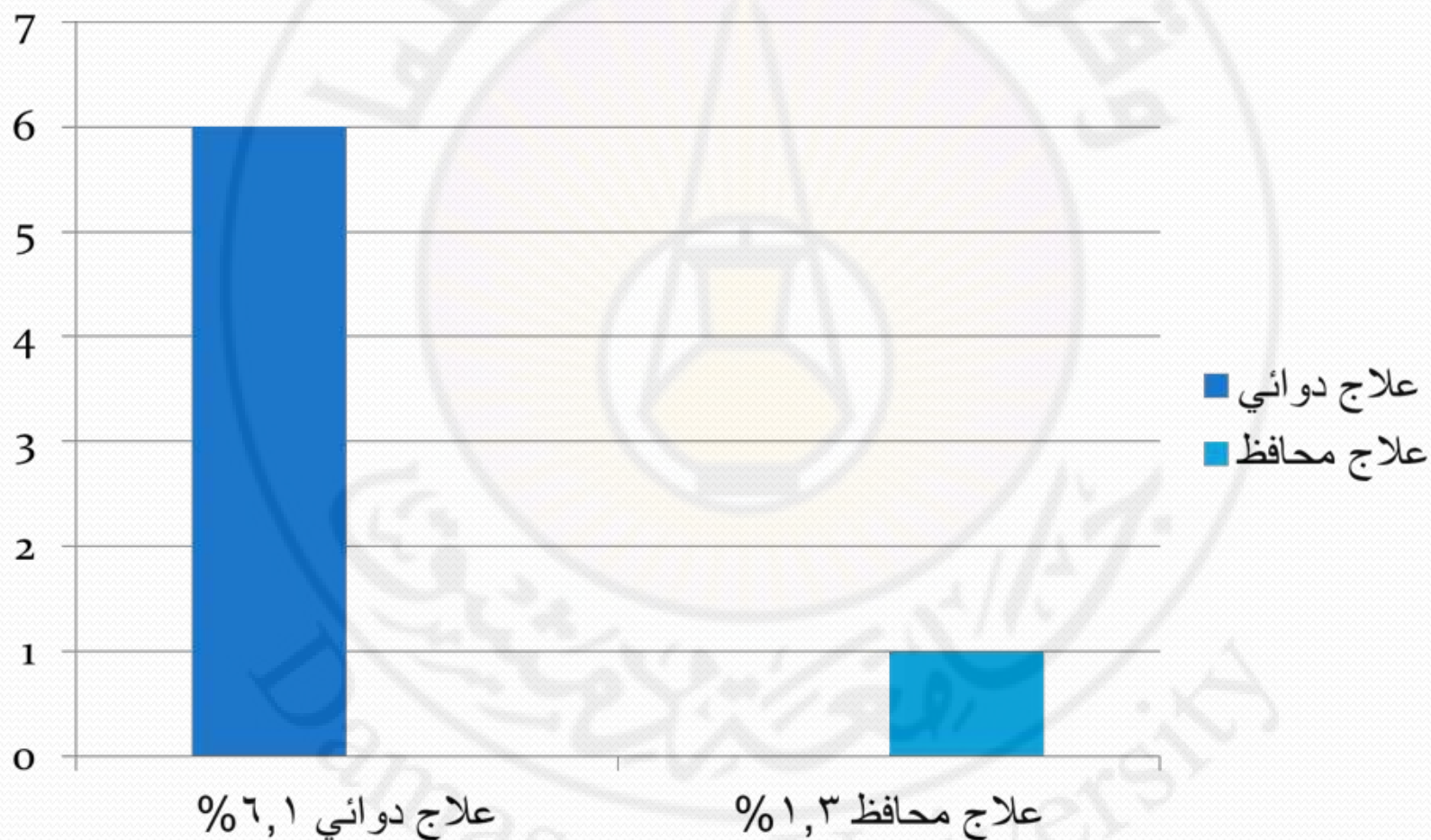
المقارنة بين الجرعة البدئية والجرعة القصوى (٥٦ أسبوعاً) تجربة EQUIP



Bupropion / Naltrexone الـ (Contrave*)

- تمت الموافقة على المشاركة Bupropion/Naltrexone من قبل الـ FDA عام 2014 كدواء مضاد للبدانة
- الجرعة اليومية : 360-90 ملغ من Bupropion و 8-32 ملغ من Naltrexone (حبوب مديدة التأثير 90/8 ملغ)
- نبدأ العلاج بجرعة صغيرة (حبة واحدة صباحاً) ويتم زيادة الجرعة تدريجياً حتى الوصول للجرعة القصوى (حبتان صباحاً وحبتان مساءً)
- آلية التأثير:
- يثبط الـ Bupropion عود التقاط السيروتونين والدوبامين، أما الـ Naltrexone فهو معاكس تنافسي للمورفينات
- يؤدي استعمال هذه المشاركة إلى زيادة الإحساس بالشبع

نقص الوزن بعد استعمال المشاركة Bupropion/Naltrexone



الـ (Symlin*) Pramlintide

- دواء مشابه لـ Amylin يستعمل حقناً تحت الجلد كدواء مساعد في علاج الداء السكري
- يمكن استعماله في علاج البدانة بجرعات أعلى من الجرعات المستعملة في الداء السكري، حيث يعطى حقناً تحت الجلد بمقدار 240 مكغ قبل الوجبات الرئيسية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الأدوية المستعملة في علاج البدانة

علم المداواة السريرية

د. سفير حبيب

لمحة عامة

- **البدانة (السمنة)** obesity هي داء مزمن ناجم عن تداخل عوامل عديدة وراثية وبيئية
- تعرف البدانة حسب منظمة الصحة العالمية استناداً الى **مفهوم مشعر كتلة الجسم BMI (Body Mass Index)** الذي بحسب بقسمة الوزن مقاساً بالكيلوغرام على مربع الطول مقاساً بالمتر
- تتراوح **القيمة الطبيعية لـ BMI** عند البالغين بين ١٨.٥ و ٢٤.٩ كغ / م^٢

تصنيف البدانة حسب مؤشر كتلة الجسم

التصنيف	BMI
نحافة / نقص وزن	أقل من ١٨.٥ كغ/م ²
طبيعي	18.5 - 24.9
زيادة وزن overweight	25.0 - 29.9
بدانة درجة ١	30.0 - 34.9
بدانة درجة ٢	35.0 - 39.9
بدانة درجة ٣	٤٠ كغ/م ² فما فوق

تصنيف البدانة حسب الشكل

(١) بدانة مركزية

(٢) بدانة محيطية

(٣) بدانة مختلطة

عوامل الخطورة

■ العوامل الوراثية

■ العوامل الهرمونية

■ العوامل البيئية

■ العوامل الفردية

اختلاطات البدانة

إن زيادة الشحوم و خاصة في منطقة البطن يرفع الضغط داخل البطن وبالتالي يؤهب إلى اختلاطات كثيرة :

١. ارتفاع الضغط الشرياني
٢. سوء الوظيفة التنفسية
٣. سوء الوظيفة القلبية
٤. سوء الوظيفة الهضمية
٥. سوء وظيفة المثانة
٦. سوء وظيفة العضلات الهيكلية
٧. سوء الوظيفة الكلوية

تدبير البدانة

- الحماية الغذائية
- النشاط الفيزيائي
- العلاج الدوائي
- العلاج الجراحي

المرضى الذين يحتاجون لعلاج صارم

يجب اتباع نظام علاجي صارم عند وجود عاملين على الأقل من عوامل
الخطورة التالية :

- ارتفاع التوتر الشرياني.
- التدخين.
- ارتفاع الشحوم البروتينية منخفضة الكثافة LDL.
- انخفاض قيمة الشحوم البروتينية مرتفعة الكثافة HDL.
- قصة عائلية لأمراض قلبية.
- الرجال بعمر ٤٥ سنة فما فوق، والنساء بعمر ٥٥ سنة فما فوق.
- قصور القلب.
- توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم.

المعالجة المحافظة

يتضمن العلاج المحافظ في البدانة ما يلي :

- تعديل النظام الغذائي وعادات تناول الطعام : اعتماد نظام غذائي قليل الحريرات وغني بالألياف والبروتينات.
- زيادة النشاط الفيزيائي : (٢٢٥-٣٠٠) دقيقة في الأسبوع من التمارين متوسطة الشدة على مراحل
- تعديل نمط الحياة.

العلاج الجراحي

يستطب العلاج الجراحي في الحالات التالية :

- BMI < ٤٠ كغ/م² بوجود أو غياب أمراض أخرى.
- BMI بين ٣٥ - ٤٠ كغ/م² مع وجود واحد على الأقل من الأمراض المرافقة للبدانة.
- BMI بين ٣٠ و ٣٥ كغ/م² مع وجود داء سكري نمط ثاني أو وجود متلازمة استقلابية

يشترط أن يكون المريض :

- مستقر نفسياً.
- قد خضع لمحاولات للعلاج غير جراحية دون جدوى.
- قصة بدانة من خمس أعوام أو أكثر.

العمليات الجراحية

- قص المعدة.
- طي المعدة.
- الحلقة المعدية القابلة للتعديل.
- تحويل المسار (التحويل البنكرياسي الصفراوي) مع أو دون تحويلة عفجية.
- المجازة المعدية Roux-en-Y .
- حقن البوتكس في جدار المعدة.

العلاج الدوائي للبدانة

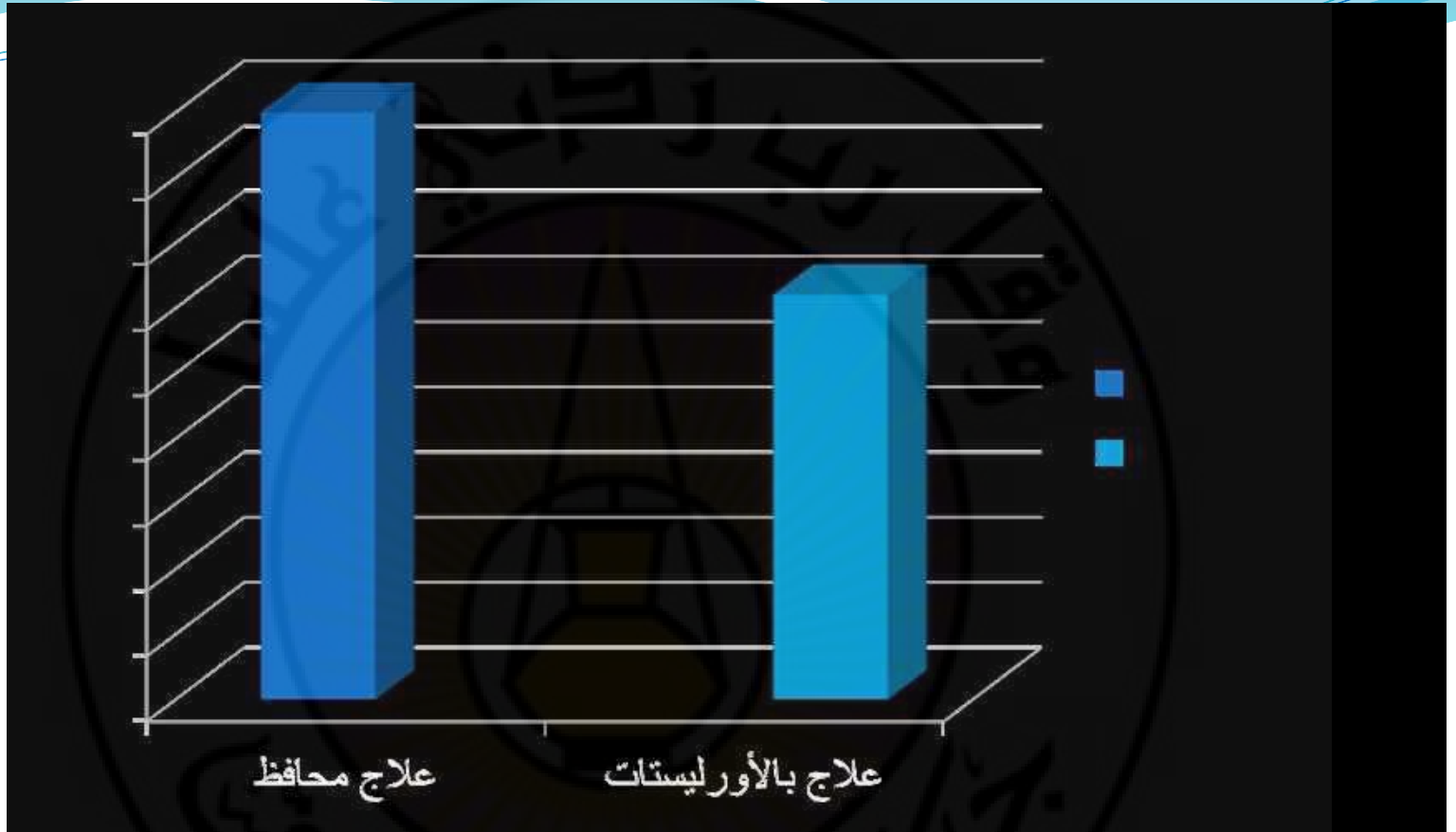
- ينصح باستخدام الأدوية المضادة للبدانة عند المرضى الذين لديهم BMI ٣٠ كغ / م^٢ أو ٢٧ كغ / م^٢ عند المصابين بأمراض مرافقة
- يستهدف العلاج الدوائي الحالي للسمنة الاضطرابات العصبية والهرمونية التي تسبب زيادة الوزن و تمنع فقدان الوزن بشكل مستمر
- يوصى بمتابعة العلاج بالأدوية المضادة للبدانة لفترات مختلفة لأن التجارب أثبتت أن معظم المرضى يستعيدون ثلث إلى ثلثي وزنهم خلال عام بعد انتهاء العلاج

أهم الأدوية المستعملة في علاج البدانة

- Orlistat
- Liraglutide
- Semaglutide
- Pramlintide
- Phentermine
- Topiramate
- Bupropion
- Setmelanotide
- Metformine
- Phentermine/Topiramate
- Bupropion/Naltrexone

Orlistat ال (Xenical*, Alli*)

- تمت الموافقة على Orlistat ال لعلاج البدانة عند البالغين والأطفال (١٢ - ١٦) عاماً
- يعطى بجرعة ١٢٠ ملغ ثلاث مرات يومياً أثناء الوجبة أو خلال ساعة من تناول الوجبة
- آلية التأثير: يعزز Orlistat ال فقدان الوزن من خلال تثبيط الليباز المعدي المعوي، وبالتالي تقليل امتصاص الدهون بنسبة ٣٠ %



حسب تجربة إيكسندوس التي أجريت في السويد لمدة ٤ سنوات تبين إنخفاض المعدل التراكمي للإصابة بالسكري من النمط الثاني عند العلاج بالأورليستات .

الـ Liraglutide (Saxenda*)

- تمت الموافقة عليه من قبل وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA عام 2014 كدواء مضاد للبدانة لدى البالغين
- أثبتت فعاليته عند الأطفال الكبار (12-18 سنة)
- آلية التأثير: ينبه الـ Liraglutide مستقبلات الـ GLP-1
- يستعمل بشكل أساسي كدواء مساعد في علاج الداء السكري من النمط الثاني (0.6-1.8 ملغ حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً)
- الجرعة المستعملة في علاج البدانة:
 - الجرعة البدئية: 0.6 ملغ/اليوم حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً لمدة أسبوع
 - يتم زيادة الجرعة بمقدار 0.6 ملغ/الأسبوع حتى الوصول للجرعة القصوى (3 ملغ يومياً)

تأثير العلاج بالـ Liraglutide على الضغط الشرياني وشحوم الدم

علاج محافظ	علاج بالليراغلوتيد	
□ ١,٨ ملم زئبقي	□ 2,٦ ملم زئبقي	ضغط انبساطي
□ ١,٥ ملم زئبقي	□ ٤,٢ ملم زئبقي	ضغط انقباضي
٥,٥%	١٣%	شحوم ثلاثية

الـ Semaglutide (Ozempic*, Rybelsus*)

- تمت المرافقة عليه من قبل وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA عام 2021 كدواء مضاد للبدانة لدى البالغين

- آلية التأثير: ينبه الـ Semaglutide مستقبلات الـ GLP-1

- الجرعة:

- يعطى حقناً تحت الجلد (Ozempic*) مرة كل أسبوع بمقدار متزايد تدريجياً (2.4-0.25 ملغ)

- يعطى أيضاً عن طريق الفم (Rybelsus*) بجرعة يومية متزايدة تدريجياً (3 ملغ في الشهر الأول و 7 ملغ في الشهر الثاني و 14 ملغ في الشهر الثالث)

علاج بالسيماتيد لمدة ٦٨ %	علاج بالسيماتيد لمدة ٢٠ أسبوع	نقص الوزن بعد العلاج الوهمي
٧,٩%	١٠,٦%	٦,٨%

علاج محافظ	STEP I	
١,٠٦ ملم زئبقي ▼	٦,١ ملم زئبقي ▼	الضغط الانقباضي
٠,٤٢ ملم زئبقي ▼	٢,٨ ملم زئبقي ▼	الضغط الانبساطي
٠,١٧%	٠,٥٢%	الخضاب السكري
٤٧ من المرضى	٨٤ من المرضى	السكر الطبيعي خلال فترة علاج ٦٨ أسبوع

الـ Setmelanotide (Imcivree*)

- مرخص للاستعمال في حالات البدانة المرتبطة بخلل في:

- الـ POMC (Proopiomelanocortin)

أو- الـ PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Hexin type 1)

أو- مستقبلات الليبتين LEPR

- الجرعة البدئية: 2 ملغ يوميا حقناً تحت الجلد لمدة أسبوعين

- يمكن زيادة الجرعة إلى 3 ملغ يوميا

ال (Lomaira*, Adipex-P*) Phentermine

- مقلد ودي غير مباشر (زيادة تحرر ال noradrenaline) يشبه ال amphetamine
- يعمل على إنقاص الشهية وزيادة استهلاك الطاقة
- مرخص من قبل ال FDA للاستعمال في علاج البدانة لمدة قصيرة (١٢ أسبوع كحد أقصى)
- يعطى ال Lomaira* عن طريق الفم بمقدار 8 ملغ ثلاث مرات يوميا قبل الوجبة بـ 30 دقيقة
- يعطى ال (tab, cap) Adipex-P* عن طريق الفم بمقدار 37.5 ملغ مرة واحدة يوميا قبل الافطار بساعة أو بعده بساعة أو ساعتين

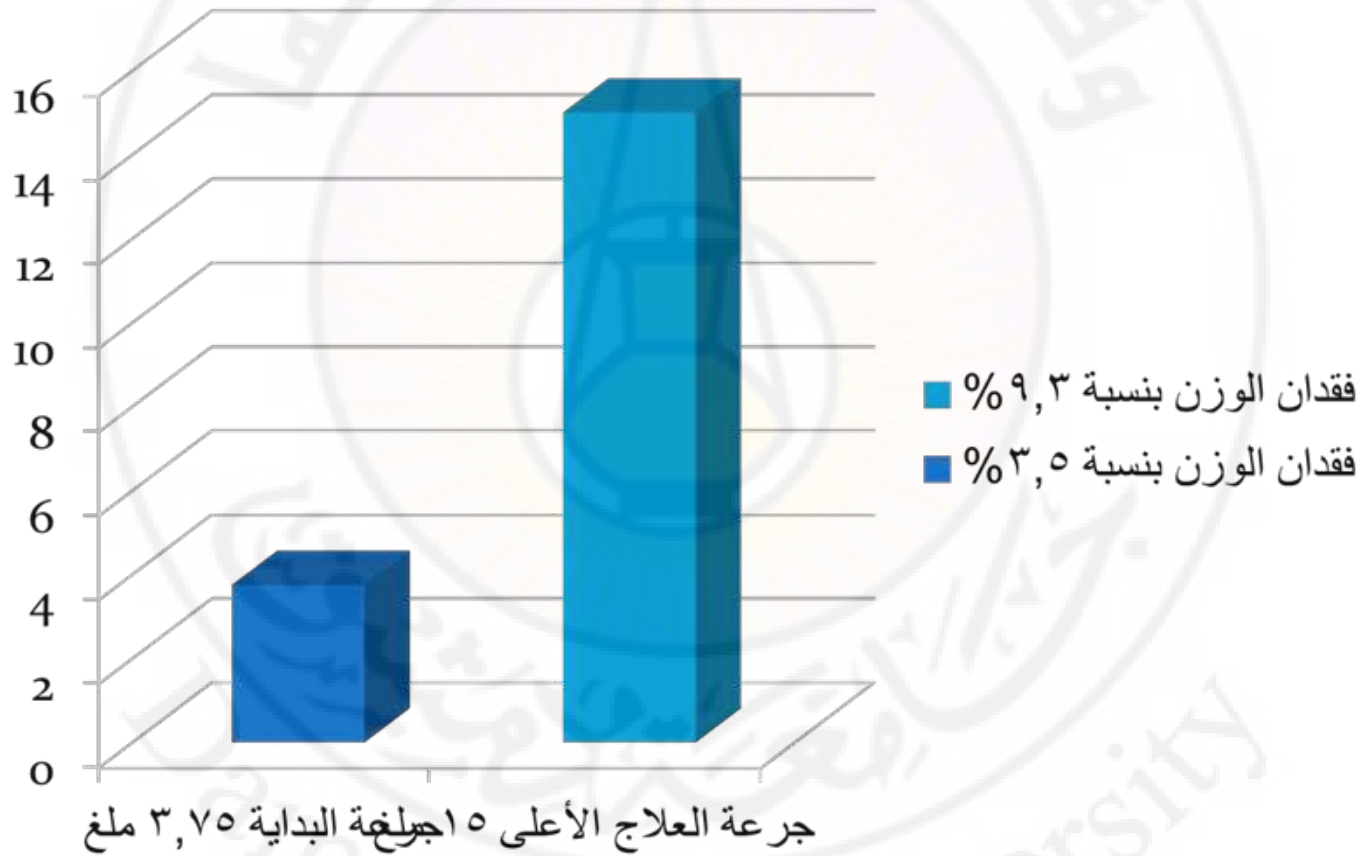
Phentermine/Topiramate الـ

- تمت الموافقة على المشاركة Phentermine / Topiramate من قبل الـ FDA عام 2012 لعلاج حالات البدانة الخفيفة ($BMI = 27 - 30$)
- تتوفر هذه المشاركة (Qsymia*) بجرعات متعددة (مرة واحدة يومياً):
 - جرعة بدئية (3.75/23) ملغ
 - جرعة علاجية (7.5/46) ملغ
 - الجرعة القصوى (15/92) ملغ
- آلية التأثير:

- الـ **Phentermine** مقلد ودي غير مباشر (زيادة تحرر الـ noradrenaline) حيث يعمل على إنقاص الشهية وزيادة استهلاك الطاقة

- الـ **Topiramate** مرخص من قبل الـ FDA كمضاد اختلاج وللوقاية من الشقيقة وهو ينقص الوزن من خلال خلق شعور بالنفور من الطعام

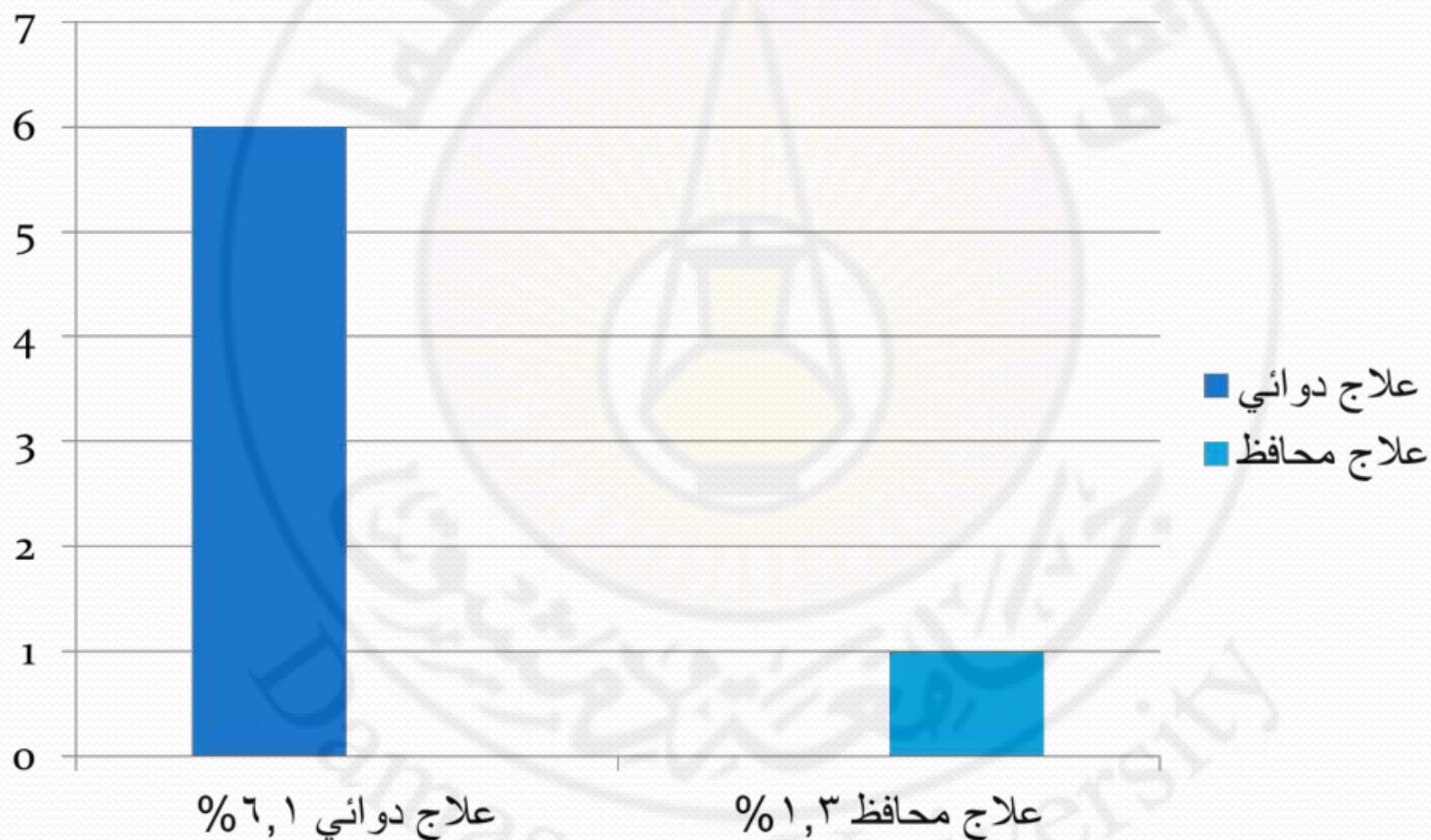
المقارنة بين الجرعة البدئية والجرعة القصوى (٥٦ أسبوعاً) تجربة EQUIP



Bupropion / Naltrexone ال (Contrave*)

- تمت الموافقة على المشاركة Bupropion/Naltrexone من قبل ال FDA عام 2014 كدواء مضاد للبدانة
- الجرعة اليومية : 360-90 ملغ من Bupropion و 8-32 ملغ من Naltrexone (حبوب مديدة التأثير 90/8 ملغ)
- نبدأ العلاج بجرعة صغيرة (حبة واحدة صباحاً) ويتم زيادة الجرعة تدريجياً حتى الوصول للجرعة القصوى (حبتان صباحاً وحبتان مساءً)
- آلية التأثير:
- يثبط ال Bupropion عود التقاط السيروتونين والدوبامين، أما ال Naltrexone فهو معاكس تنافسي للمورفينات
- يؤدي استعمال هذه المشاركة إلى زيادة الإحساس بالشبع

نقص الوزن بعد استعمال المشاركة Bupropion/Naltrexone



الـ (Symlin*) Pramlintide

- دواء مشابه لـ Amylin يستعمل حقناً تحت الجلد كدواء مساعد في علاج الداء السكري
- يمكن استعماله في علاج البدانة بجرعات أعلى من الجرعات المستعملة في الداء السكري، حيث يعطى حقناً تحت الجلد بمقدار 240 مكغ قبل الوجبات الرئيسية

الـ Gelesis (Plenity*)

- عبارة عن كبسولة هيدروجيل شديدة الامتصاص تتوسع في المعدة الأمر الذي يؤدي إلى شعور بالامتلاء
- الجرعة: 3 كبسولات (2.25 غ) مع 500 مل من الماء قبل وجبتي الغداء والعشاء
- يعمل بألية ميكانيكية حيث يشغل حوالي ثلث حجم المعدة

الـ Gelesis (Plenity*)

- عبارة عن كبسولة هيدروجيل شديدة الامتصاص تتوسع في المعدة الأمر الذي يؤدي إلى شعور بالامتلاء
- الجرعة: 3 كبسولات (2.25 غ) مع 500 مل من الماء قبل وجبتي الغداء والعشاء
- يعمل بألية ميكانيكية حيث يشغل حوالي ثلث حجم المعدة

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط الشرياني Antihypertensive drugs

علم المداواة السريرية
د. سفير حبيب

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (١)

● تعريف ارتفاع الضغط الشرياني Arterial Hypertension:

- SBP > 140 mm Hg

- DBP > 90 mm Hg

● ينجم ارتفاع الضغط الشرياني عن زيادة المقوية الوعائية المحيطية الأمر الذي يؤدي إلى:

- زيادة المقاومة بمستوى الشريينات arterioles

- نقص قابلية التوسع capacitance في الجهاز الوريدي

● ارتفاع الضغط الشرياني كثير الانتشار وهو يصيب 15% من سكان USA ويكون أكثر شيوعاً عند الكهول (< 50%)

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (٢)

- قد يكون ارتفاع الضغط الشرياني غير عرضي
- يمكن لارتفاع الضغط الشرياني المزمن أن يؤدي إلى حدوث:
 - حوادث وعائية دماغية Strokes
 - قصور قلب احتقاني Congestive HF
 - احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction
 - أذية كلوية Renal damage
 - تلف الأوعية الدموية
 - تسرع في حدوث تصلب العصيدي Atherosclerosis
- يمكن إنقاص معدلات المراضة morbidity والوفيات mortality عن طريق:
 - التشخيص المبكر
 - العلاج المناسب

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (٣)

• بدئي (أساسي) Essential HT : 90-95 %

عوامل الخطورة: - وجود قصة عائلية

- العمر والجنس

- البدانة Obesity

- التدخين

- التوتر أو القلق

- ارتفاع شحوم الدم

- المتلازمة الاستقلابية MS

- المقاومة للأنسولين IR

- زيادة الملح في الغذاء

- زيادة تناول المشروبات الكحولية

• ثانوي Secondary HT : 5-10 %

تصنيف الضغط الشرياني

Blood Pressure Classification	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	Follow-up Recommendations
Normal	< 120	< 80	Check again in 2 years
Prehypertension	120-139	or 80-89	Check again in 1 year
Stage 1 hypertension	140-159	or 90-99	Confirm within 2 months
Stage 2 hypertension	> 160	or > 100	Evaluate within 1 week to 1 month

آليات تنظيم الضغط الشرياني

- يتم تنظيم الضغط الشرياني HT بشكل دقيق بحيث يتم تأمين التروية الدموية المناسبة للأنسجة بدون إحداث أذية في البطانة الوعائية
- يتعلق الضغط الشرياني بنتاج القلب والمقاومات الوعائية المحيطية
- الضغط الشرياني BP = نتاج القلب CO x المقاومة الوعائية المحيطية PVR
- نتاج القلب = حجم الضخ الإنقباضي x تواتر القلب
- $CO = \text{Stroke volume} \times \text{heart rate}$
- المقاومة الوعائية المحيطية (PVR) هي مقاومة الدفق الدموي ضمن الشريينات
- يتم ضبط نتاج القلب والمقاومة الوعائية المحيطية بآليتين رئيسيتين:
 - Baroreceptors التي يتحكم بها الجهاز العصبي الودي SNS
 - Renin-angiotensin-aldosterone system -

مستقبلات بارو والجهاز العصبي الودي

- تتوضع هذه المستقبلات في قوس الأبهر aortic arch والجيوب السباتية carotid sinuses
 - مسؤولة عن التنظيم الآني والسريع للضغط الشرياني
 - هبوط الضغط الشرياني يؤدي إلى تنبيه مستقبلات بارو وبالتالي تنبيه المراكز القلبية الوعائية في جذع الدماغ ← تنبيه الودي وتنشيط نظير الودي بمستوى القلب والأوعية ← تقبض وعائي vasoconstriction وزيادة نتاج القلب CO ← ارتفاع
- معاوض لضغط الدم

Renin-angiotensin-aldosterone system

- تتدخل الكلية في التنظيم طويل الأمد للضغط الشرياني عن طريق تعديل حجم الدم
- يؤدي هبوط الضغط الشرياني إلى زيادة تحرر renin نتيجة تنبيه BR الكلوية وبالتالي تفعيل جملة **renin-angiotensin-aldosterone**
- يتميز **angiotensin II** بأنه أقوى **مقبض وعائي** في الجسم حيث يقبض الشريينات والأوردة مؤدياً إلى زيادة الضغط الشرياني
- يؤثر **angiotensin II** بشكل أكبر على الشريينات الصادرة efferent في الكبيبات الكلوية الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الرشح الكبي
- ينبه **angiotensin II** أيضاً إفراز **aldosterone** مؤدياً إلى:
 - زيادة احتباس الصوديوم والماء
 - زيادة حجم الدم
- يتم توسط تأثيرات **angiotensin II** بتنبيه **angiotensin II Rs**.

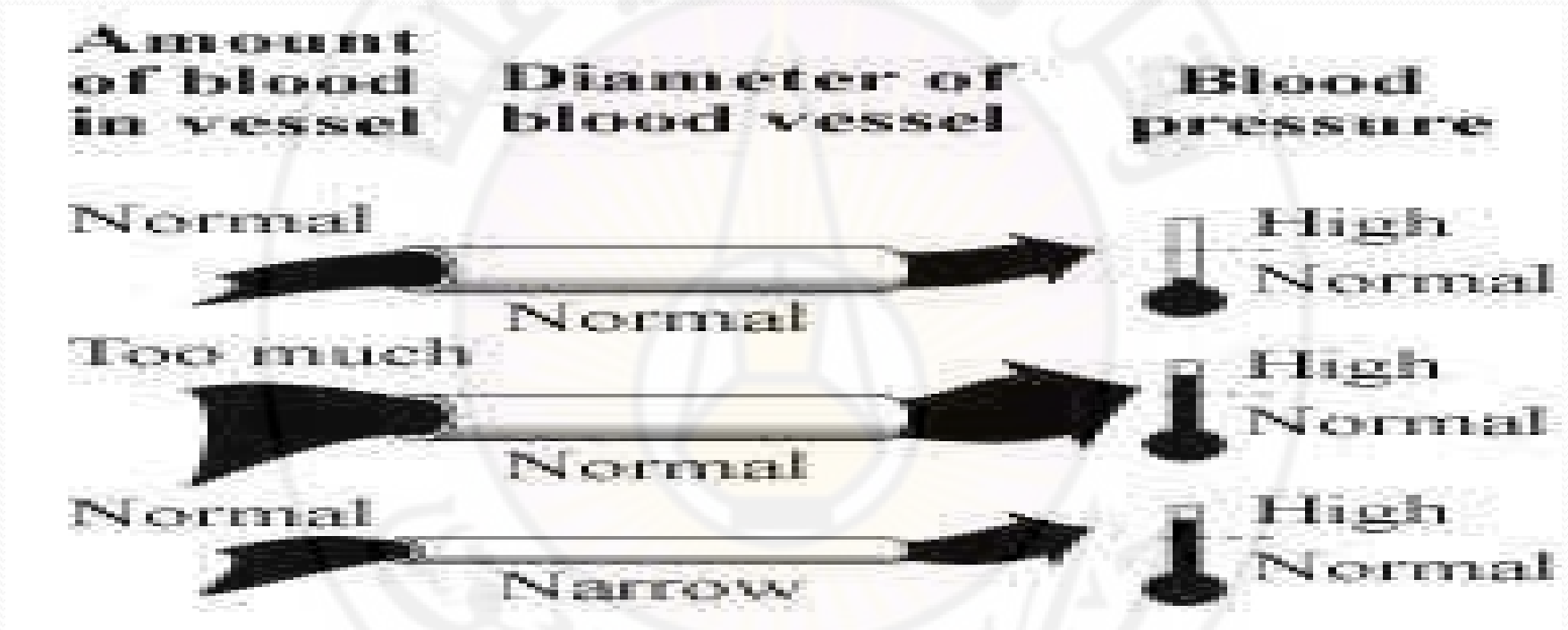
زيادة إضافية في ضغط الدم

Haemodynamic Pattern in Hypertension

□□□□□□□↑□□□□□↑□□□□□□□

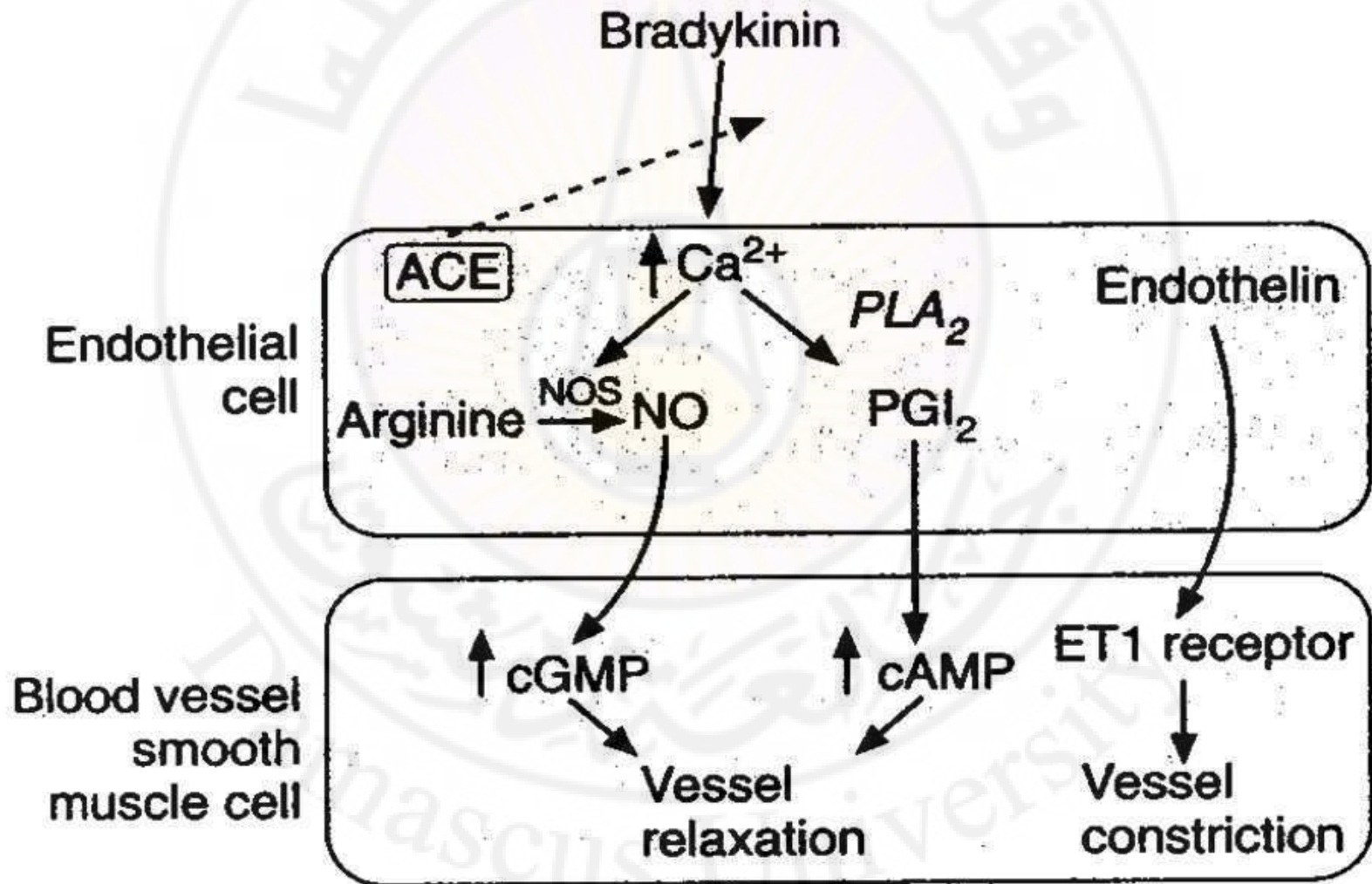
□□□□□□□↑□□□□□↓□□□□□↑↑□□□□

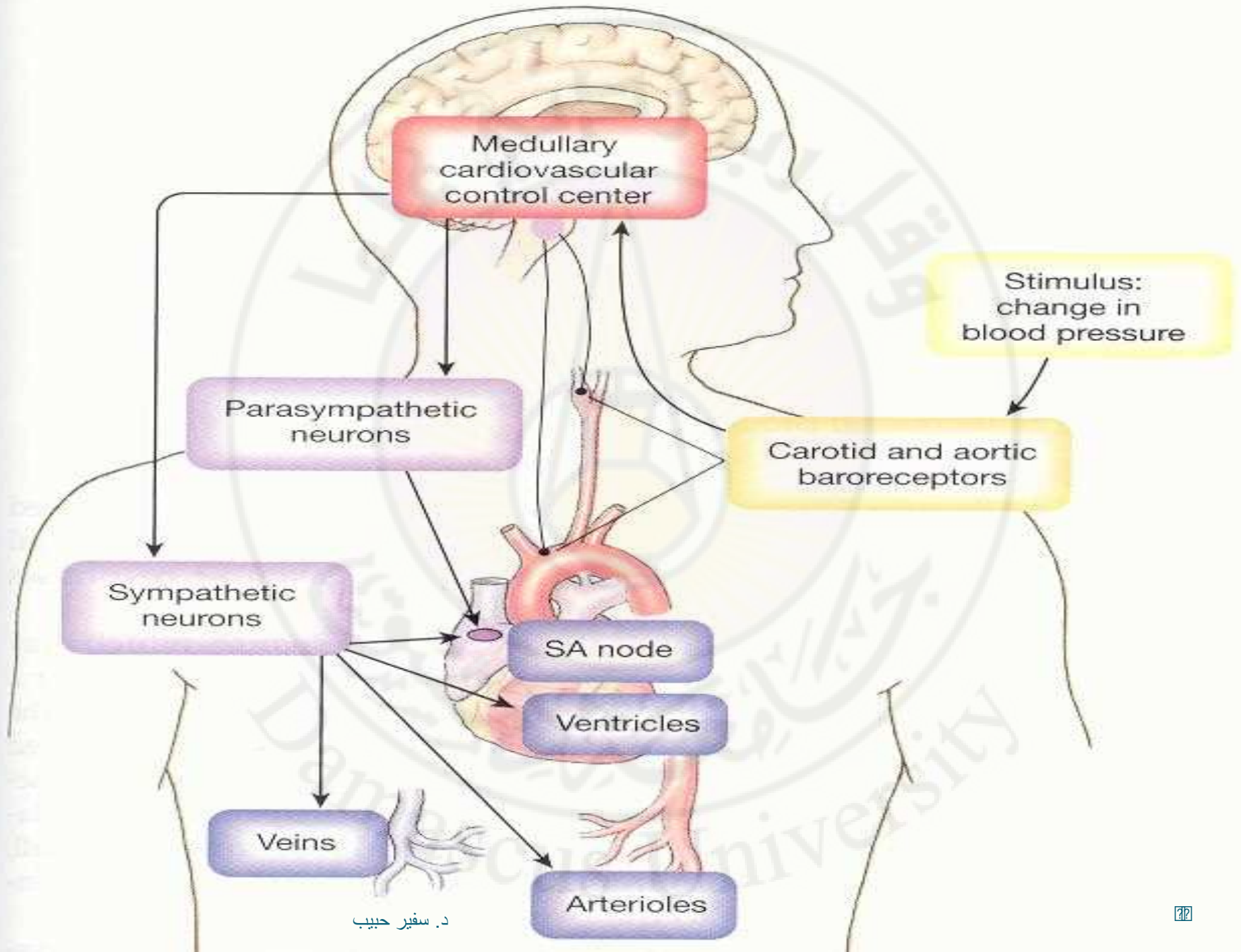
Vessel الوعاء الدموي



- تلف الأندوتيليوم
- إنتاج مقبضات وعائية vasoconstrictors
- عدم القدرة على التجاوب مع موسعات الأوعية vasodilators

الضبط الموضوعي للمقوية الوعائية





أسباب ارتفاع الضغط الشرياني

- بدئي (أساسي): 90 - 95 % Essential (primary) HT
- ثانوي secondary: 5 %
 - أمراض الكلية أو الأمراض الوعائية الكلوية
 - أمراض الغدد الصم: - أورام القواتم pheochromocytoma
 - متلازمة Cushing
 - متلازمة Conn
 - ضخامة النهايات
 - فرط نشاط الدرق
 - تضيق الأبهر aortic stenosis
 - علاجي المنشأ: - الهرمونات / مانعات الحمل الفموية
 - NSAIDs

ارتفاع الضغط الأساسي EHT

- تفعيل الجهاز العصبي الودي SNS ← تقبض وعائي مديد
- تفعيل جملة **renin-angiotensin-aldosterone** ←
 - ↑ المقاومة الوعائية طويلة الأمد ← ثخانة جدر الأوعية ←
 - ↓ إنتاج الـ nitric oxide (موسع وعائي vasodilator)
 - و ↑ endothelin (↑ المقوية الوعائية vascular tone)
- فرط أنسولين الدم والمقاومة للأنسولين IR ← سوء وظيفة الأندوتيليوم
 - (↑ الجذور الحرة للأوكسجين) ← تلف الأندوتيليوم و ↓ NO
 - و ↑ الجواب الودي ← ↑ التقبض constriction والمقوية الوعائية vascular tone

ارتفاع الضغط الشرياني : القاتل الصامت

احتشاء القلب

**Myocardial
infarction**

السكتة الدماغية
stroke



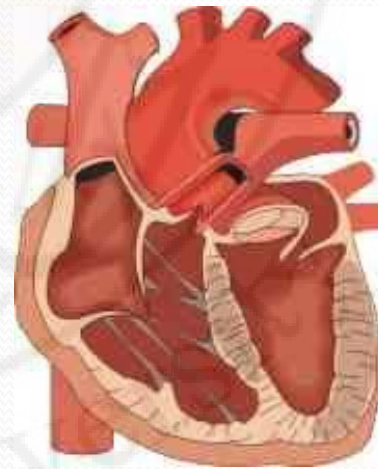
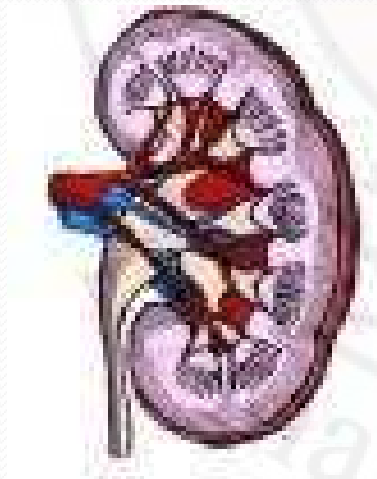
قصور الكلية

Kidney failure

ارتفاع الضغط الشرياني – غير عرضي

تلف الأعضاء النهائية مسؤول عن الامراضية والوفيات

الأعضاء الهدف



Leading Risks For Premature Death

HYPERTENSION



Tobacco Use



Alcohol



Cholesterol



Overweight



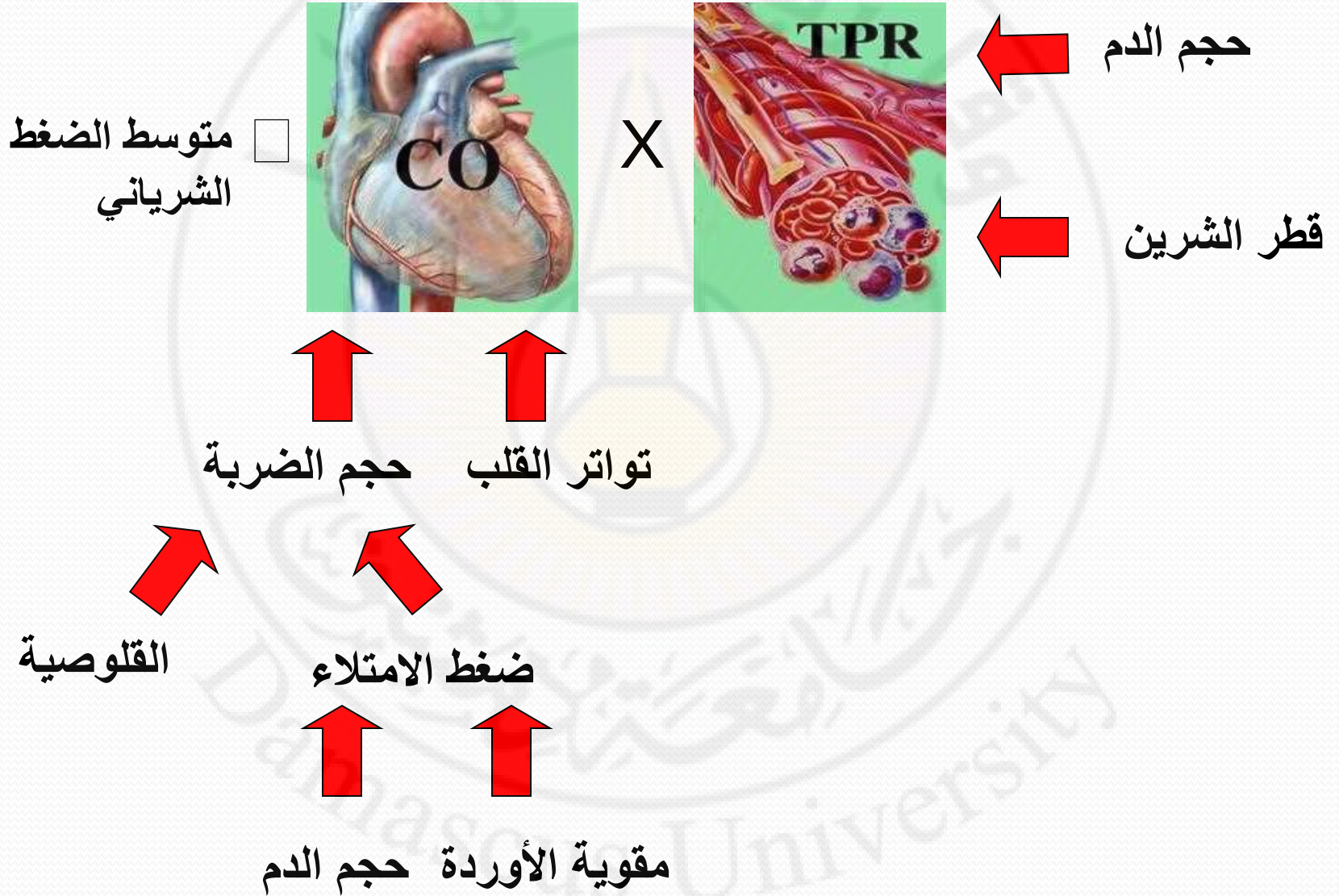
$$\text{الضغط الشرياني الدموي} = \text{المقاومة المحيطية} \times \text{نتاج القلب}$$
$$\text{BP} = \text{CO} \times \text{PVR}$$

$$\text{نتاج القلب CO} = \text{حجم الضربة SV} \times \text{تواتر القلب HR}$$

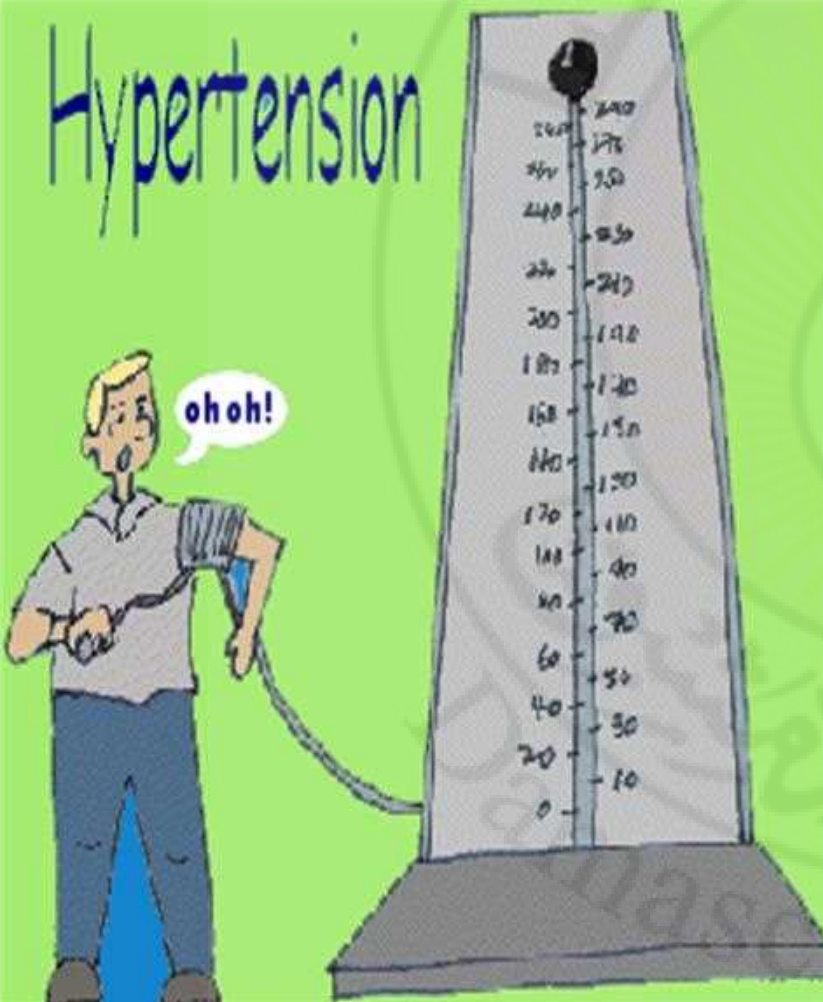
إذن يمكن إنقاص الضغط الشرياني

- (a) توسيع الأوعية Vasodilation
- (b) إنقاص تواتر القلب Heart rate
- (c) إنقاص حجم الدم Blood volume

محددات الضغط الشرياني



نماذج وأسباب ارتفاع الضغط الشرياني



1- ارتفاع الضغط المرتبط باللباس الأبيض
White coat HT

2- ارتفاع الضغط الثانوي secondary
HT الناتج عن مرض عضوي
- تضيق الشريان الكلوي

- ورم القواتم
- أورام الكظر
- تضيق الأبهر

3- ارتفاع الضغط الأساسي EHT مجهول
السبب

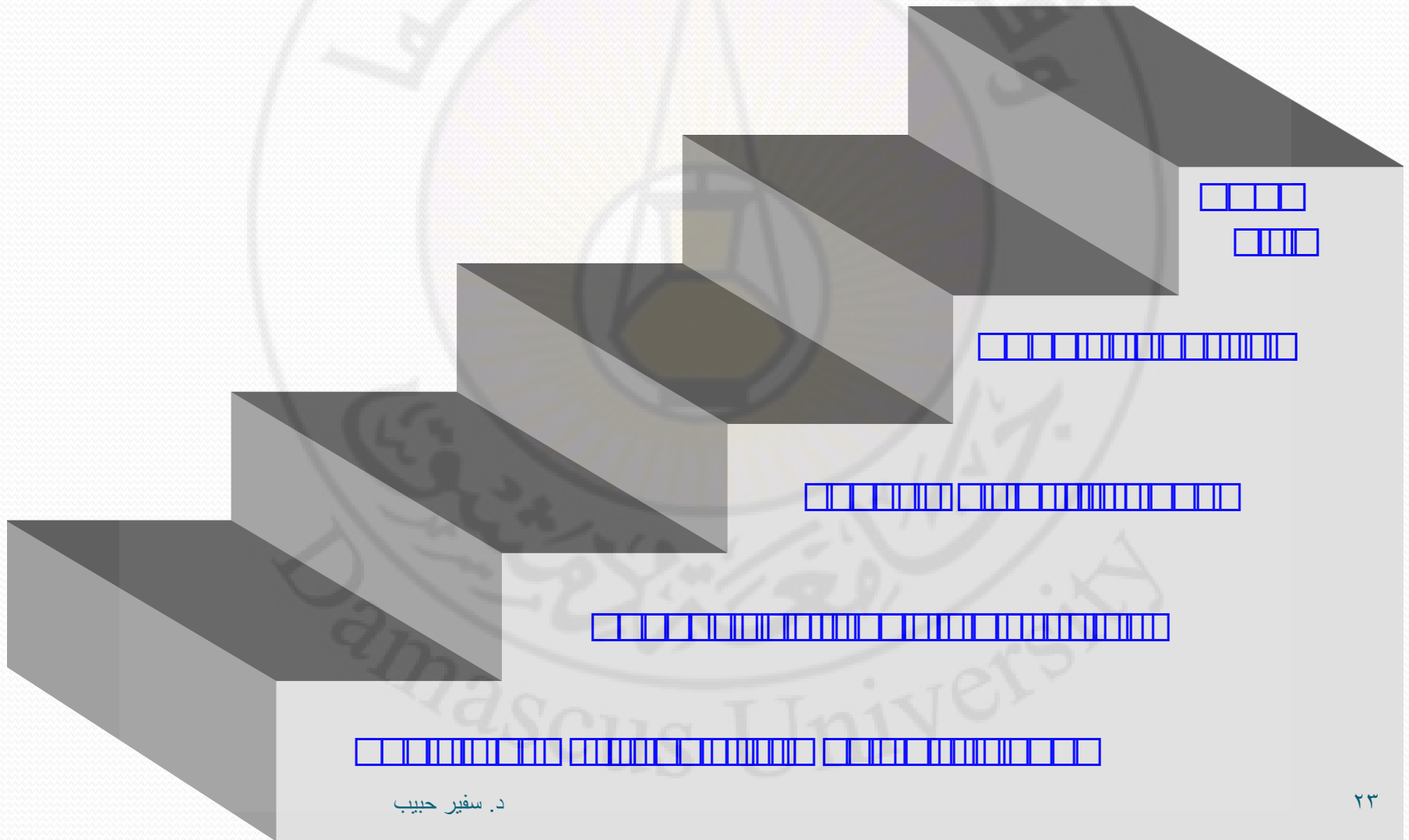
الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني (١)

- التشخيص بعد ٣-٦ قياسات منفصلة
- تحديد نوعية ارتفاع الضغط (بدئي / ثانوي)
- معالجة أسباب ارتفاع الضغط الثانوي
- البدء بتبديل العادات المعيشية في ارتفاع الضغط البدئي EHT
 - وقف التدخين smoking
 - تخفيض الوزن
 - الحمية
 - إنقاص الشدة
 - منع شرب الكحول
- المعالجة الدوائية

الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني (٢)

- إن الهدف من معالجة ارتفاع الضغط الشرياني هو إنقاص معدلات المراضة morbidity والوفيات mortality القلبية الوعائية
- أي تخفيض في الضغط الشرياني المرتفع - مهما كان بسيطاً - **ينقص خطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية CVD**
- إن التصنيف الجديد الذي يتحدث عن حالة ما قبل ارتفاع الضغط الشرياني يظهر أهمية خفض الضغط الشرياني عند عامة الناس عن طريق التثقيف وتبديل العادات الغذائية ونمط الحياة

Non pharmacological Treatment of hypertension



تبدیل نمط الحياة life style

Modification	Approximate SBP reduction (range)
إنقاص الوزن	5–20 mm/10 kg wt loss
الالتزام بنظام غذائي	8–14 mmHg
النشاط الفيزيائي	4–9 mmHg
حمية ناقصة الصوديوم	2–8 mmHg
منع شرب الكحول	2–4 mmHg

DASH diet

- تهدف حمية DASH إلى خفض أو ضبط الضغط الشرياني المرتفع

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

- تتضمن التوصيات الرئيسية لهذه الحمية:

- تناول الخضار والفواكه والحبوب الكاملة
- تناول مشتقات الحليب الخالية من الدسم (أو قليلة الدسم) والأسماك ولحوم الدجاج والبقوليات والمكسرات والزيوت النباتية
- الحد من تناول الأغذية الغنية بالحموض الدسمة المشبعة (كاللحوم الحمراء ومشتقات الحليب كاملة الدسم وزيت جوز الهند وزيت النخيل)
- الحد من تناول السكريات والحلويات والمشروبات المحلاة بالسكر

المعالجة الدوائية (١)

• تصنيف الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع:

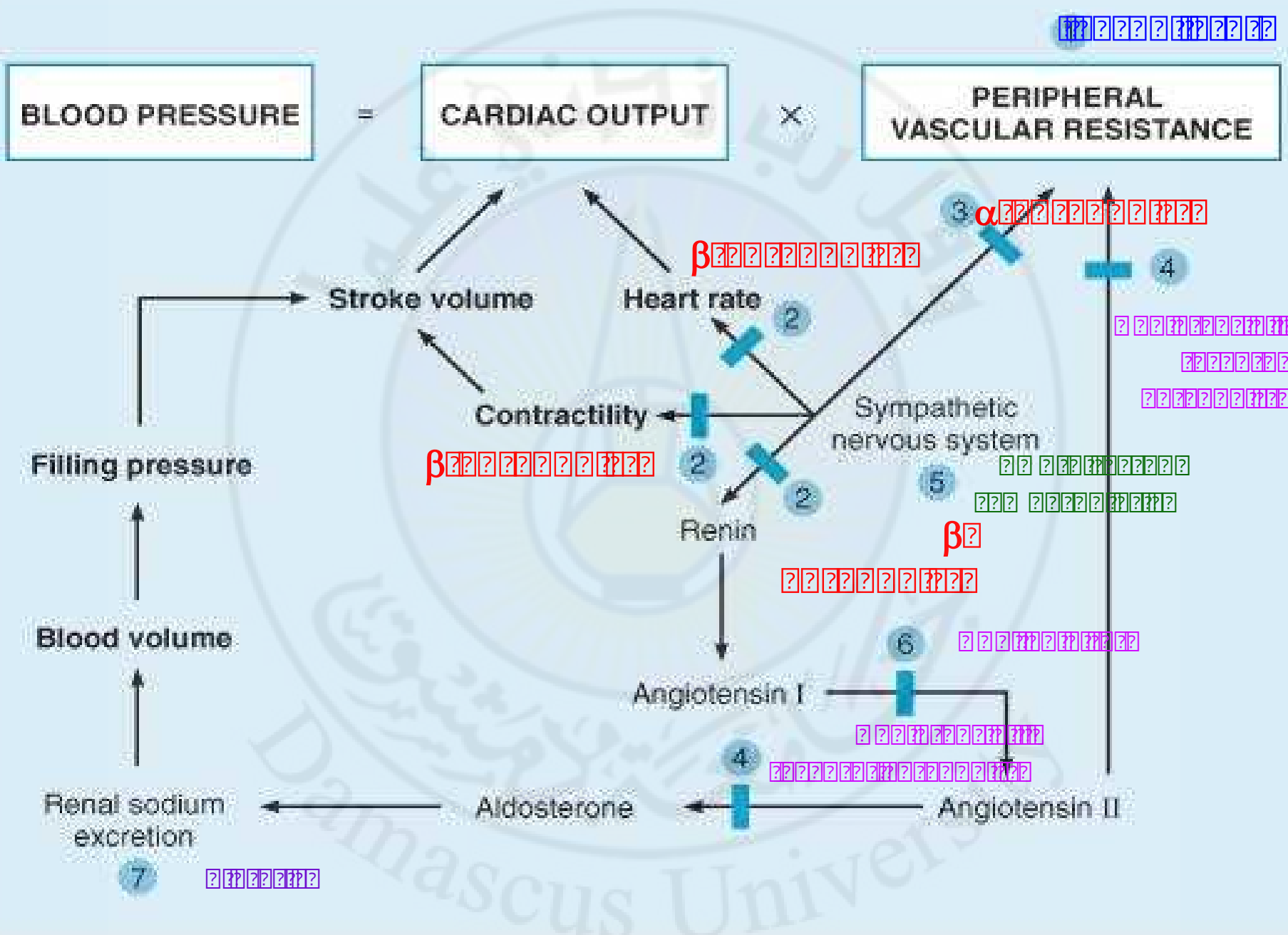
- المدرات diuretics
- حاصرات β الأدرنجية β -blockers
- الأدوية المضادة لـ angiotensin II
- حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs
- حاصرات المستقبلات الأدرنجية المحيطية $\alpha 1$ blockers
- حالات الودي المركزية $\alpha 2$ -agonists
- موسعات الأوعية Vasodilators

المعالجة الدوائية (٢)

- يتم ضبط الحالات الخفيفة من ارتفاع الضغط الشرياني عادة باستعمال دواء واحد لكن معظم المرضى يحتاجون إلى أكثر من دواء
- يتم البدء عادة بأحد حاصرات β عند الشباب أو مدر ثيازيدي Thiazide عند المسنين (ما لم يكن هناك أسباب وجيهة للبدء بدواء آخر) ويمكن إضافة دواء ثان حسب الضرورة
- يمكن إضافة دواء ثان حسب الضرورة:
 - β - blocker عادة إذا كان الدواء الأول مدرّاً ثيازيدياً
 - مدر بولي إذا كان الدواء الأول من حاصرات β
- يمكن إضافة موسع وعائي كخطوة ثالثة إذا لم تكن الاستجابة كافية
- يمكن بدء المعالجة أيضاً باستعمال:
 - مضادات Angiotensin II (ARBs, ACE inhibitors)
 - حاصرات الكلسيوم CCBs

ملاحظات هامة حول المعالجة الدوائية

- تتأثر الاستجابة الدوائية بالعديد من العوامل كالعمر والعرق أو وجود أمراض أخرى مرافقة
- يستجيب المرضى من العرق الأسود بشكل جيد للمدرات وحاصرات الكالسيوم CCBs بينما تكون حاصرات β ومثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors أقل فعالية
- تكون المدرات ومثبطات أنزيم التحويل و حاصرات الكالسيوم مفضلة عند المسنين أما حاصرات β وحاصرات α فهي أقل تحملاً
- من أهم أسباب فشل المعالجة عدم التزام المريض بالعلاج
- وجود تأثيرات جانبية مزعجة (β - blockers مثلاً) قد يدفع المريض إلى الامتناع عن تناول الأدوية
- من المهم اختيار الأدوية بشكل دقيق بحيث يتم التقليل من التأثيرات غير المرغوبة وإنقاص عدد مرات تناول الدواء



موقع تأثير الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع

المقاومة المحيطية الكلية $\times$ نتاج القلب = الضغط الشرياني

$$CO = HR \times St \text{ volume}$$

Beta Blockers

CCBs:

Verapamil

Diuretics:

Indapamide

ACE Inhibitors

AT1 Blockers

Alpha 1 Blockers

Alpha 2 Agonists

CCBs: Nifedipine group

DA1 Agonists

Diuretics

Sympatholytics

Vasodilators

(1) Diuretics المدرات

1. Thiazides:

المدرات التيازيدية

Hydrochlorothiazide (Esidrex*); Chlorthalidone (Hygroton*)

2. Loop diuretics

مدرات العروة: تستعمل في قصور الوظيفة الكلوية

Furosemide (Lasilix*); Bumetanide (Burinex*); Ethacrynic acid (Edecrin*), Piretanide (Burelix*)

3. K⁺ Sparing diuretics

المدرات الحافظة للبوتاسيوم:

مدرات بطيئة تستعمل عادةً بالمشاركة

Amiloride (Modamide*); Spironolactone (Aldactone*); Triamterene (Dyrenium*)

- ## 4. Combinations:
- HCTH + Triamterene (Prestole*, Dyazide*)
 - Furosemide + Spironolactone (Aldalix*)
 - Furosemide + Amiloride (Logirene*)
 - HCTH + Amiloride (Moduretic*)

(2) Diuretics المدرات

١ موقع التأثير

النفرون الكلوي

٢ آلية التأثير

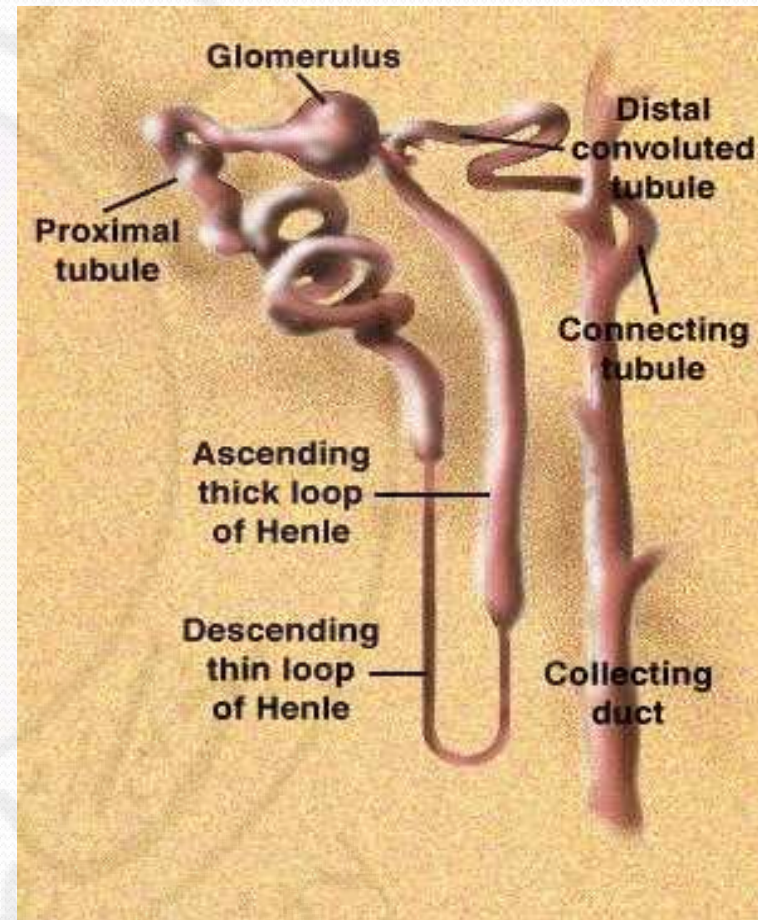
↑ Urinary Na⁺ excretion
Urinary water excretion

↓ Extracellular Fluid
and/or Plasma Volume

٣ التأثير على الجمة القلبية الوعائية

↓ Acute decrease in CO

↓ Chronic decrease in TPR, normal CO
Mechanism(s) unknown



المدرات (3) Diuretics

- تستعمل كخط أول في المعالجة ما لم يكن هناك سبب وجيه للبدء بدواء آخر
- تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الناتج عن انحباس الصوديوم والماء
- يمكن أن تستخدم لوحدها
- يفضل استعمالها عند المسنين والأمريكيين الأفارقة
- يجب أن تتضمن في أي معالجة متعددة الأدوية
- إن جرعة خفيفة من المدرات تتميز بأنها آمنة، رخيصة الثمن وفعالة في الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية واحتشاء العضلة القلبية وقصور القلب الاحتقاني
- بينت الدراسات الحديثة أن المدرات أكثر فعالية من حاصرات β في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المسنين

(4) Diuretics المدرات

- تجنب زيادة الملح في الطعام
- يجب عيار البوتاسيوم في البلاسما بشكل دوري
- زيادة الطعام الغني بالبوتاسيوم
- المرضى السكريين ؟
- التحسس للضوء
- تبديل الوضعية ببطء
- تؤخذ مع الطعام



المدرات التيازيدية Thiazide diuretics

- **المدرات التيازيدية** هي أكثر المدرات استخداماً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني

- تتميز المدرات التيازيدية **Thiazides** بأنها:

- مدرات قوية

- غير فعالة في إحداث إدرار آني

- تستعمل في العلاج طويل الأمد

- **آلية التأثير:** تزيد إخراج الماء والصوديوم الأمر الذي يؤدي إلى نقص السوائل خارج الخلوية وبالتالي إنقاص نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي

- **في المعالجة طويلة الأمد** يقترب حجم البلازما من الطبيعي بينما تنقص المقاومة الوعائية المحيطية

- تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم غالباً بالمشاركة مع الـ **Thiazides**

الاستعمالات السريرية للمدرات التيازيدية

- تنقص thiazides الضغط الشرياني في وضعيتي الوقوف والاضطجاع
- يحدث هبوط الضغط الانتصابي في حالات نادرة (خاصة عند المسنين)
- تعاكس thiazides احتباس الماء والصوديوم المشاهد لدى استعمال بعض خافضات الضغط مثل Hydralazine لذلك تعتبر thiazides مفيدة في العديد من المشاركات مع الأدوية الأخرى الخافضة للضغط (حاصرات β ، مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors، معاكسات الأنجيوتنسين ARBs، المدرات الحافظة للبوتاسيوم)
- تكون thiazides مفيدة بشكل خاص عند المرضى المسنين والسود
- المدرات التيازيدية غير فعالة في حال قصور الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين > 50 مل/د) ويستطب في هذه الحالة استعمال مدرات العروة Loop diuretics

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية للتيازيدات

- تكون المدرات التيازيديّة thiazides فعالة عن طريق الفم وتختلف معدلات الامتصاص والإطراح من مركب إلى آخر
- قد تتنافس الـ thiazides مع حمض البول uric acid على الإطراح
- التأثيرات غير المرغوبة: **نقص بوتاسيوم الدم**، نقص صوديوم الدم، زيادة حمض البول، **زيادة سكر الدم**، زيادة شحوم الدم
- يجب مراقبة بوتاسيوم الدم بشكل دقيق عند المرضى المهيئين للإصابة باضطرابات النظم (ضخامة البطين الأيسر، قصور قلب مزمن، الداء القلبي الإقفاري) والمرضى المعالجين بالتيازيدات والـ Digoxin

مدرات العروة Loop diuretics

- تتميز **مدرات العروة loop diuretics** بأنها سريعة التأثير حتى في حال نقص الوظيفة الكلوية أو عند المرضى الذين لا يستجيبون بشكل جيد للتيازيدات أو المدرات الأخرى
- **تنقص مدرات العروة المقاومة الوعائية الكلوية وتزيد الجريان الدموي الكلوي**
- بخلاف الـ thiazides، تزيد مدرات العروة محتوى البول من الكالسيوم

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

Potassium-sparing diuretics

- تنقص هذه الأدوية **ضيق البوتاسيوم** في البول ونذكر منها:

Amiloride -

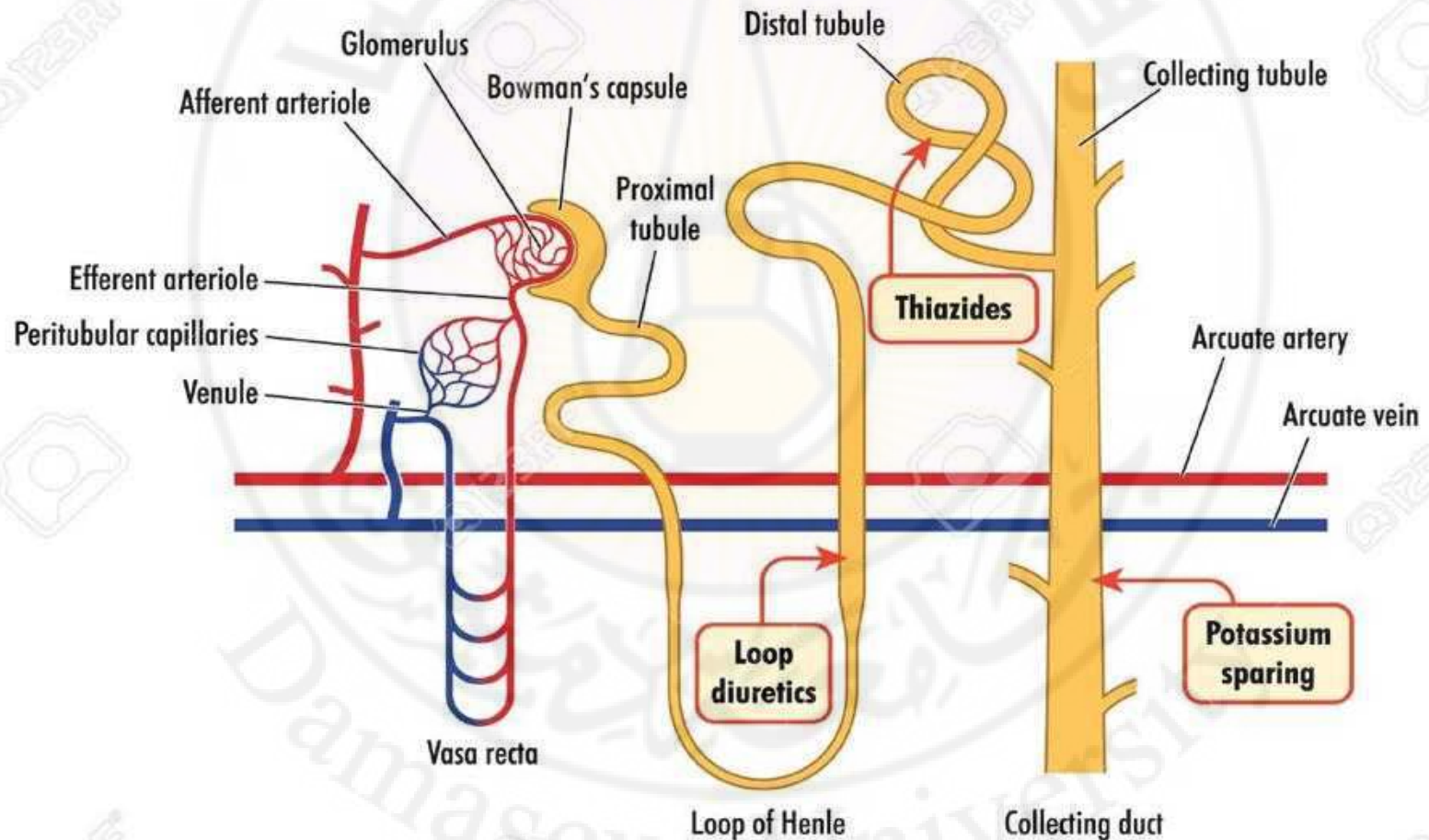
Triamterene -

Spironolactone -

Eplerenone -

- يتميز الـ **Spironolactone** بفائدة إضافية حيث ينقص إعادة تشكيل القلب **cardiac remodeling** الذي يحدث في سياق قصور القلب

مواقع تأثير المدرات البولية



حاصرات المستقبلات الأدرنجية β (١)

- تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية β بشكل تنافسي، وهي تقسم إلى مجموعتين:

- حاصرات β غير الانتقائية nonselective: تؤثر على مستقبلات β_1 و β_2
- حاصرات β_1 الانتقائية cardioselective: تؤثر على مستقبلات β_1

- تختلف هذه الأدوية بـ : - الفعالية الداخلية المقلدة للودي

- التأثيرات العصبية

- الحرائك الدوائية

- تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني المرتفع، وينصح باستخدامها كخط أول

عند وجود أمراض مرافقة مثل قصور القلب HF

- تتميز بأنها فعالة لكن يوجد العديد من مضادات الاستطباب

حاصرات المستقبلات الأدرنجية β (٢)

- **مواقع التأثير:** القلب، الكلية
- **آلية التأثير:** تحصر تنافسياً مستقبلات β الأدرنجية
- **تنقص:** - تواتر القلب HR
- القوة التقلصية القلبية contractility
- نتاج القلب CO
- حاجة القلب من الـ O_2
- تحرر الرينين renin من الكلية
- تنبيه الجهاز العصبي الودي SNS
- تستعمل حاصرات β_1 الانتقائية (metoprolol, atenolol, ..) بشكل واسع، وهي تستعمل بحذر عند مرضى الربو

أهم حاصرات β

● حاصرات β_1 الانتقائية:

- Atenolol (Tenormine*)
- Metoprolol (Lopressor*)
- Acebutolol (Sectral*)
- Esmolol (Brevibloc*)

● حاصرات β غير الانتقائية:

- Propranolol (Inderal*)
- Pindolol (Visken*)
- Nadolol (Corgard*)

● حاصرات α و β :

- Carvedilol (Coreg*)

الاستعمالات السريرية لحاصرات β

- تكون حاصرات β أكثر فعالية في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HT عند المرضى البيض والشباب بالمقارنة مع المرضى السود والمسنين
- إن الحالات المرضية التي تحد من استعمال حاصرات β (قصور القلب الاحتقاني، الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD، مرض وعائي محيطي انسدادى شديد) تكون أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري
- تكون حاصرات β مفيدة في معالجة الحالات المرضية المرافقة لارتفاع الضغط الشرياني مثل:
 - اضطرابات النظم التسرعية فوق البطينية
 - قصور قلب مزمن
 - احتشاء عضلة قلبية سابق
 - خناق صدر Angina pectoris
 - الصداع النصفي Migraine

حاصرات β الأدرنرجية (٣)

- التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية:

a. Cardiac-- $\downarrow$ HR, $\Rightarrow$ $\downarrow$ CO

b. Renal-- $\downarrow$ Renin $\Rightarrow$ $\downarrow$ Angiotensin II $\Rightarrow$ $\downarrow$ TPR

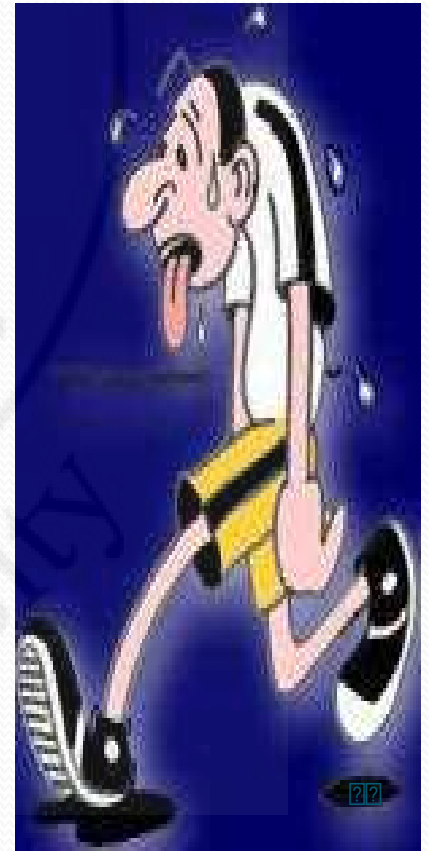
- التأثيرات غير المرغوبة:

عجز جنسي، بطء قلب، تعب، عدم تحمل الجهد، هبوط ضغط،
نقص HDLc

الوقف المفاجئ قد يؤدي إلى حدوث خناق صدر، احتشاء قلب
أو حتى موت مفاجئ

- مضادات الاستطباب:

الربو القصبي، الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD،
الداء السكري، بطء قلب، فرط الحساسية



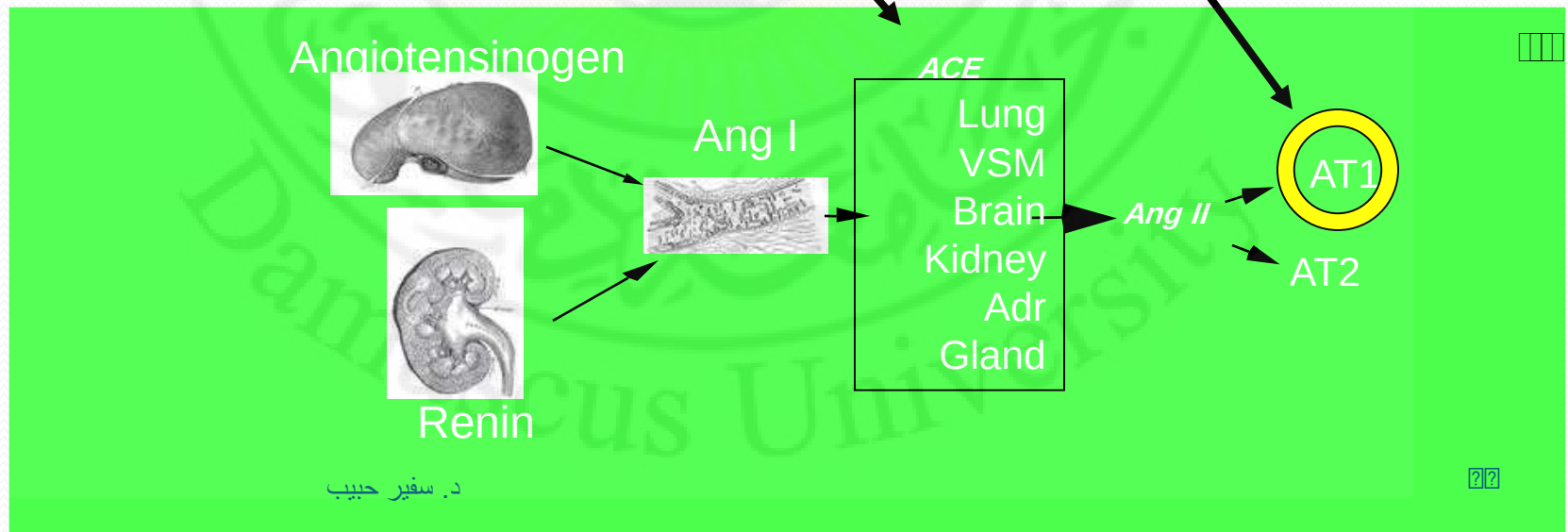
الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

1. ACE Inhibitors

Enalapril (Vasotec*)
Quinapril (Accupril*)
Fosinopril (Monopril*)
Moexipril (Univasc*)
Lisinopril (Zestril*, Prinivil*)
Benazepril (Lotensin*)
Captopril (Capoten*)

2. ARBs

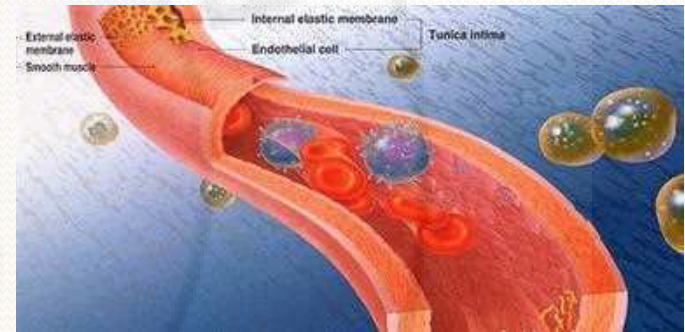
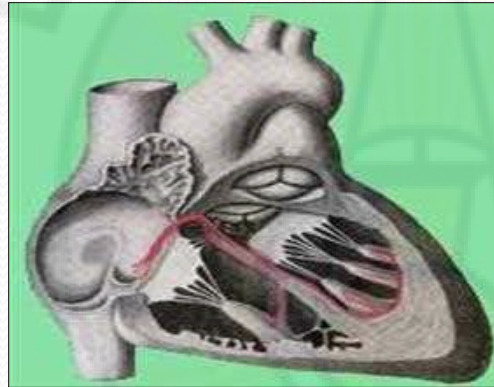
Losartan (Cozaar)*
Candesartan (Atacand*)
Valsartan (Diovan*)



الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

التأثير على الجملة القلبية الوعائية

Kidney



↓ Volume
Aldosterone
Vasopressin

↓ CO

↓ HR/SV
Angiotensin II
Norepinephrine

↓ SymNS

↓ CO

↓ Angiotensin II
Vasoconstriction

↓ SymNS

↓ TPR

مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

- يمكن استعمال مثبطات أنزيم التحويل كخط أول في علاج ارتفاع الضغط الشرياني في العديد من الحالات
- على الرغم من استعمالها الواسع فمن غير الواضح إذا كانت تزيد من خطر حدوث الأمراض الرئيسية الأخرى
- تخفض الضغط الشرياني عن طريق **إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية** بدون أن تزيد بشكل انعكاسي القلوصية contractility أو تواتر القلب، أو نتاج القلب

● آلية التأثير:

- تثبط أنزيم التحويل ACE الذي يحول angiotensin I إلى angiotensin II (↓ التقبض الوعائي، ↓ إفراز aldosterone)
- تزيد مستويات الـ **Bradykinin** (توسع وعائي)
- تعتبر الخيار المفضل في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المترافقة مع الداء السكري أو قصور القلب

التأثيرات غير المرغوبة:



- سعال جاف في 10-20 % من الحالات ($\uparrow$ bradykinin)
- هبوط الضغط الشرياني
- فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia (معيضات K^+ والمدرات الحافظة للبوتاسيوم تعتبر مضادات استطباب)
- وذمة وعائية Angioedema قد تكون مهددة للحياة
- قصور كلوي عكوس (في حال وجود تضيق شرياني شديد ثنائي الجانب)
- يفضل أن يكون الاستعمال الأول في العيادة

مضادات الاستطباب:

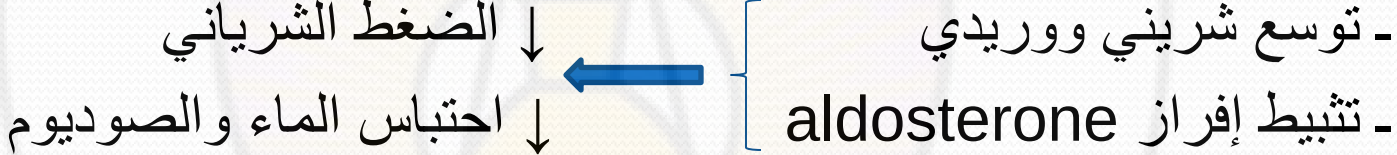
- الحمل (fetotoxic)



متبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً	tab: 5, 10 mg	Benazepril (Briem*)
50-25 ملغ X 2-3 مرات يومياً	Tab 25, 50 mg	Captopril (Lopril*)
يعطى مرة واحدة يومياً	tab: 2.5 mg	Cilazapril (Justor*)
يعطى مرة أو مرتان يومياً	Tab 5, 20 mg	Enalapril (Renitec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 10, 20 mg	Fosinopril (Fozitec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 5, 20 mg	Lisinopril (Zestril*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 2, 4 mg	Perindopril (Coversyl*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 5, 20 mg	Quinapril (Korec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Cap 1.25, 2.5, 5 mg	Ramipril (Triatec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 0.5, 2 mg	Trandolapril (Odrik*)

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

- تعتبر حاصرات مستقبلات angiotensin II (ARBs) بديلاً لمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors
- آلية التأثير:** تحصر مستقبلات angiotensin II
- تمتلك تأثيرات دوائية مشابهة لـ ACE inhibitors:
- 
 - توسع شرياني ووريدي
 - تثبيط إفراز aldosterone

↓ الضغط الشرياني
↓ احتباس الماء والصوديوم
- لا تزيد ARBs مستويات الـ bradykinin
- تنقص الـ ARBs السمية الكلوية للداء السكري لذلك تعتبر خيارات جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HT عند المرضى السكريين
- التأثيرات الجانبية:** مشابهة لمثبطات أنزيم التحويل لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً
- مضادات الاستطباب:** الحمل

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً (مرتان يومياً في حالات نادرة)	tab: 50 mg	Losartan (Cozaar*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Cap 40, 80, 160 mg	Valsartan (Tareg*)
يعطى مرة واحدة يومياً	tab: 75, 150, 300 mg	Irbesartan (Aprovel*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 4, 8, 16 mg	Candesartan (Atacand*, Kenzen*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 40, 80 mg	Telmisartan (Micardis*)
يعطى مرتان يومياً	Tab 300 mg	Eprosartan (Teveten*)

مثبطات الرينين Renin inhibitors

- يستعمل الـ **Aliskerin** (مثبط انتقائي للـ renin) في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- **آلية التأثير:** يثبط الـ Aliskerin الرينين بشكل مباشر وبالتالي يمنع تحول angiotensinogen إلى angiotensin I
- تكون **الفعالية الخافضة للضغط** مساوية تقريباً لمثبطات أنزيم التحويل أو حاصرات الـ angiotensin II أو المدرات التيازيدية
- يمكن مشاركته أيضاً مع بقية **خافضات الضغط** (مثبطات أنزيم التحويل، حاصرات الـ angiotensin II، المدرات، حاصرات الكلسيوم)
- قد يسبب الـ Aliskerin السعال والوذمة الوعائية لكن بشكل أقل من مثبطات أنزيم التحويل
- **مضادات الاستطباب:** الحمل
- المشاركة بالجرعات القصوى بين الـ Aliskerin والـ Valsartan تخفض الضغط الشرياني بشكل أكبر من الجرعات القصوى لكل منهما على انفراد، لكنها لا تزيد عن فعالية المشاركات الأخرى

حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (١)

Drugs:

Diphenylalkylamines:

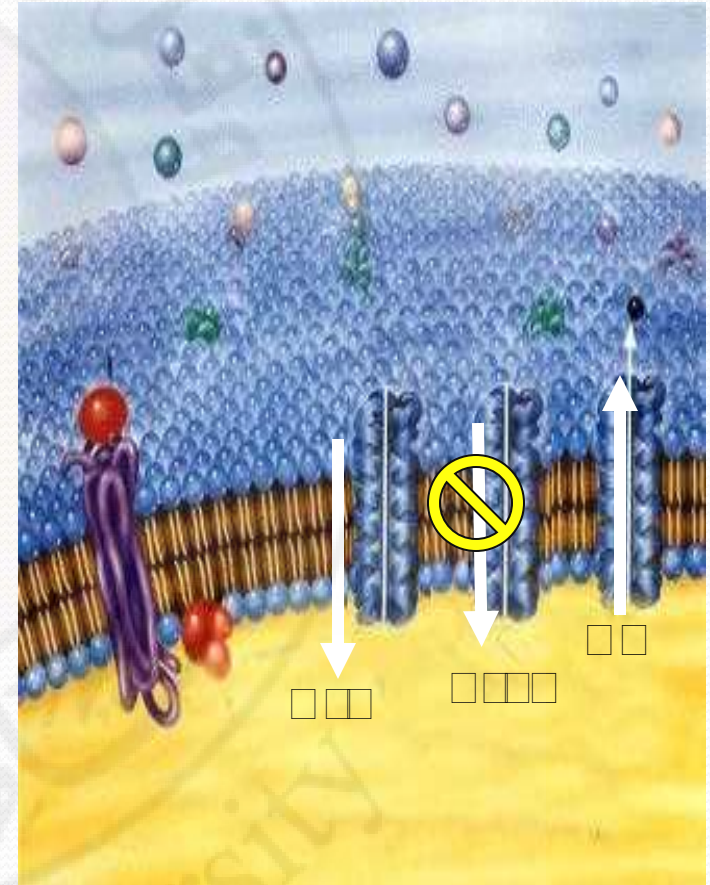
- Verapamil (Calan*, Isoptin*)

Benzothiazepines:

- Diltiazem (Cardizem*)

Dihydropyridines:

- Nifedipine (Procardia*, Adalat*)
- Amlodipine (Norvasc*)
- Felodipine (Plendil*)
- Nicardipine (Cardene*)
- Nisoldipine (Sular*)
- Isradipine (Prescal*, DynaCirc*)



تأثيرات حاصرات الكالسيوم CCBs (٢)

1. موقع التأثير:

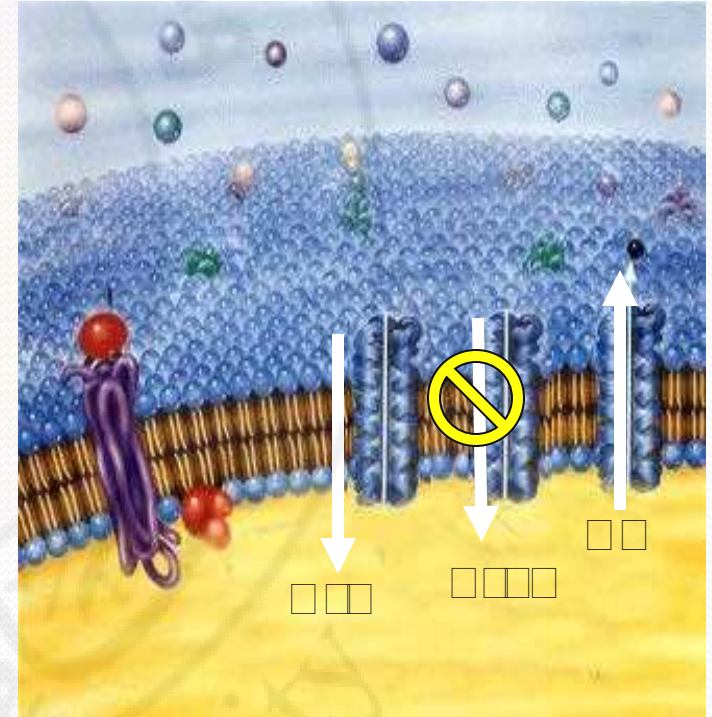
الألياف العضلية الوعائية والقلبية

2. آلية التأثير:

حصر قنوات الكالسيوم من النمط L
تنقص/ تمنع التقلص

3. التأثير على الجملة القلبية الوعائية

ارتخاء الأوعية خاصة الشريينات
إنقاص المقاومة الوعائية الكلية



حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (٣)

- يمكن استعمال حاصرات الكالسيوم CCBs كخط أول في علاج ارتفاع الضغط الشرياني في العديد من الحالات
- تمتلك حاصرات الكالسيوم تأثيراً داخلياً مدرّاً للصوديوم intrinsic natriuretic effect لذلك ليس هناك عادة حاجة لإضافة مدر بولي
- تعتبر حاصرات الكالسيوم فعالة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى الذين يعانون أيضاً من:
 - الداء السكري diabetes
 - خناق الصدر angina (حاصرات الكالسيوم هي الخيار الأول)
 - الربو القصبي asthma
 - مرض وعائي محيطي peripheral vascular disease

حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (٤)

- يجب تجنب إعطاء جرعات عالية من حاصرات الكالسيوم قصيرة التأثير بسبب **خطر حدوث احتشاء قلب MI** ناجم عن:
 - التوسع الوعائي الزائد excessive vasodilation
 - التنبيه القلبي الانعكاسي الملحوظ marked reflex cardiac stimulation
- يستجيب مرضى ارتفاع الضغط الشرياني من العرق الأسود بشكل جيد لحاصرات الكالسيوم
- يمكن استعمال حاصرات الكالسيوم عند المصابين **بقصور الكلية renal insufficiency** وهي تستعمل بحذر عند المصابين بقصور الكبد hepatic insufficiency

حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (٥)

• الحرائك الدوائية pharmacokinetics:

- تتميز معظم حاصرات الكالسيوم بعمر نصفي قصير لذلك تعطى 3 مرات يومياً
- توجد مستحضرات مديدة التأثير
- يتميز الـ Amlodipine بنصف عمر طويل جداً

• التأثيرات غير المرغوبة:

- **nifedipine**: تسرع قلب (تنبيه انعكاسي لـ SNS)، صداع، دوار vertige، وذمة محيطية

- **Dihydropyridines**: صداع، شعور بالتعب fatigue، دوام dizziness

- **بطء قلب** (Diltiazem, Verapamil)

• مضادات الاستعمال:

- قصور القلب الاحتقاني
- الحمل والإرضاع
- بعد احتشاء العضلة القلبية

الفيراباميل Verapamil

- **Verapamil** هو الدواء الوحيد في زمرة Diphenylalkylamines المرخص للاستعمال في USA
- **Verapamil** هو أقل حاصرات الكلسيوم انتقائية
- يتميز Verapamil بتأثيرات ملحوظة على الخلايا العضلية بمستوى القلب والأوعية
- تأثيرات **Verapamil** الرئيسية قلبية وهو يتداخل مع الغليكوزيدات القلبية
- يستطب **Verapamil** في معالجة:
 - خناق الصدر Angina
 - تسرعات القلب فوق البطينية
 - الصداع النصفي Migraine

الدلتيازيم Diltiazem

- **Diltiazem** ال هو الدواء الوحيد في زمرة Benzothiazepines المرخص للاستعمال في USA
- يؤثر ال **Diltiazem** على الخلايا العضلية القلبية والوعائية
- يتميز ال **Diltiazem** بتأثير سلبي على تقلص العضلة القلبية negative inotropic effect أقل وضوحاً من ال Verapamil كما أن تأثيراته الجانبية أقل
- يمكن لاستعمال ال **Diltiazem** أن يؤدي إلى حصار أذيني بطيني

Dihydropyridines

- يشكل الـ **Nifedipine** الدواء الأول في زمرة Dihydropyridines (DHP) التي تشمل أيضاً العديد من أدوية الجيل الثاني
- تختلف أدوية الجيل الثاني عن بعضها بالحرارة الدوائية والاستعمالات السريرية والتداخلات الدوائية
- تتميز كل أدوية الـ DHP **بألفة affinity** أكبر تجاه قنوات الكالسيوم بمستوى الأوعية لذلك تعتبر جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- بعض الأدوية الحديثة من DHP (Amlodipine, Nicardipine) تتميز بتداخلات دوائية قليلة مع بقية الأدوية القلبية الوعائية مثل **Digoxin** أو **Warfarin** التي تستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصرات الكالسيوم

حاصرات α_1 الانتقائية

- أهم الأدوية:

Prazosin (Minipress*) -

Terazosin (Hytrin*) -

Doxazosin (Cardura*) -

- تحصر بشكل تنافسي المستقبلات α_1 ما بعد المشبك post-synaptic

- تخفض الضغط الشرياني HT نتيجة :

- إنقاص المقاومة المحيطية PVR

- توسع الأوعية الوريدية ← ↓ العود الوريدي ← ↓ نتاج القلب CO بشكل طفيف

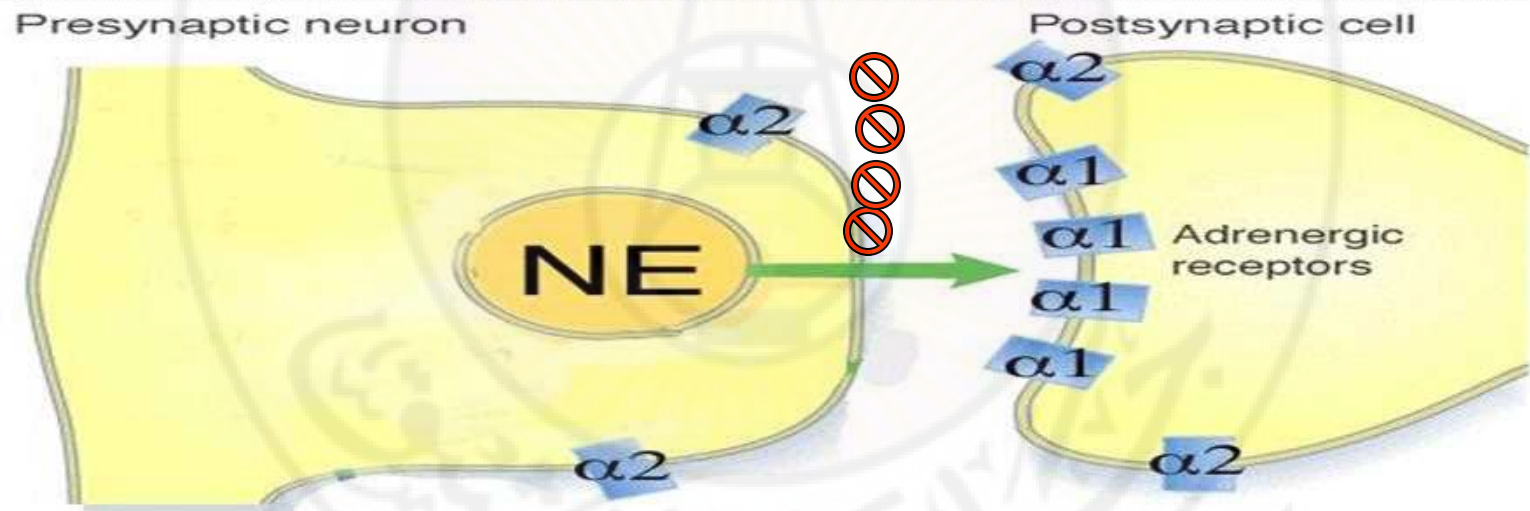
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي،

دوار vertigo، اضطرابات جنسية (تثبيط القذف أو القذف الراجع

(retrograde ejaculation)

$\alpha 1$ - blockers

١. موقع التأثير: الشريينات المحيطية، العضلة الملساء
٢. آلية التأثير: تحصر تنافسياً المستقبلات $\alpha 1$ في العضلات الملساء الوعائية (الشريينات والأوردة)



٣. التأثيرات على الجملعة القلبية الوعائية **CVS**: توسع وعائي
vasodilation، إنقاص المقاومة المحيطية PVR

Prazosin

- يستعمل الـ Prazosin في حالات ارتفاع الضغط الشرياني الخفيفة أو معتدلة الشدة، بالمشاركة مع الـ Propranolol أو أحد المدرات للحصول على تأثيرات إضافية
- يعتبر تسرع القلب الانعكاسي reflex tachycardia والإغماء syncope التاليين للجرعة الأولى من التأثيرات الشائعة
- قد تكون المشاركة مع أحد حاصرات β ضرورية للوقاية من التأثير قصير الأمد لتسرع القلب الانعكاسي
- يزداد معدل حدوث قصور القلب الاحتقاني عند استعمال الـ Prazosin لوحده بالمقارنة مع استعمال مدر تيازيدي لوحده
- ينذر استعمال حاصرات α بسبب: - تأثيراتها الجانبية
 - حدوث التحمل tolerance
 - وجود أدوية أخرى أكثر أماناً

حالات الودي المركزية (مشابغات α_2)

Drugs: Clonidine (Catapres*), Methyldopa (Aldomet)

١ . موقع التأثير:

الجملة العصبية النخاعية
المراكز القلبية الوعائية

Clonidine: direct α_2 agonist

methyldopa: "false neurotrans."

٢ . آلية التأثير:

تنبيه α_2 الأدرنجية في CNS
تثبيط الودي محيطياً

تنقص من تحرر الـ norepinephrine

٣ . التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية:

إنقاص الـ NE <---- توسع وعائي <---- $\downarrow$ TPR

تنبيه المستقبلات في النخاع ينقص الفعالية الودية المحيطية فينقص المقوية وتتوسع
الأوعية وتتناقص المقاومة المحيطية



الكلونيدين Clonidine

- منبه مباشر لمستقبلات α_2 ينقص التنبيه الودي المركزي
- يستعمل الـ **Clonidine** لمعالجة حالات ارتفاع الضغط الشرياني HT التي لا تستجيب بشكل مناسب للمعالجة بدوائين أو أكثر
- لا ينقص الـ Clonidine الجريان الدموي الكلوي ولا الرشح الكبيبي وبالتالي فهو **يفيد في معالجة** ارتفاع الضغط الشرياني **المختلط بمرض كلوي**
- يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي وهو **يطرح عن طريق الكلية**
- يؤدي الاستعمال المطول إلى **احتباس الماء والملح** (إضافة دواء مدر)
- **التأثيرات الجانبية:** خفيفة لكنه قد يحدث تهيئة وجفاف مخاطية الأنف
- يحدث ارتفاع ضغط ارتدادي rebound HT عند الوقف المفاجئ للدواء

α - Methyl Dopa

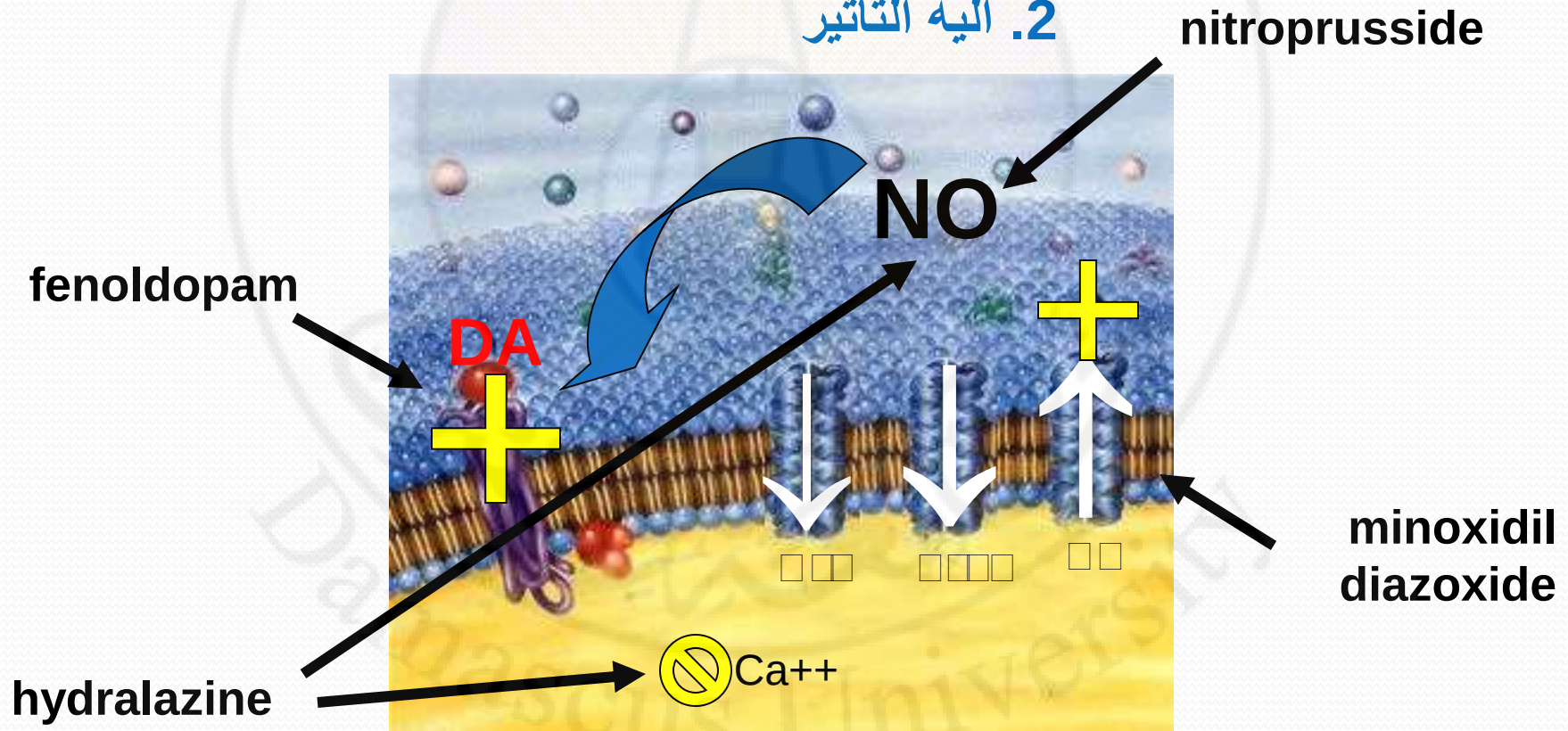
- منبه لمستقبلات α_2 يتحول مركزياً إلى methylnorepinephrine لينقص التنبيه الودي في CNS
- ينقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني بينما لا يحدث أي تبدل في نتاج القلب والجريان الدموي في الأعضاء الحيوية
- بما أن الـ methyldopa لا ينقص الجريان الدموي الكلوي فهو **يفيد** بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق بقصور كلية
- أهم التأثيرات الجانبية: تهدة sedation ونعاس drowsiness
- يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند الحوامل

(1) Vasodilators موسعات الأوعية

Drugs: Hydralazine (Apresoline*); Minoxidil (Loniten*, Regaine*); Nitroprusside (Nipride*, Nitropress*); Diazoxide (Proglycem*, Hyperstat*); Fenoldopam (Corlopan*)

1. موقع التأثير: العضلات الملساء الوعائية

2. آلية التأثير



موسعات الأوعية Vasodilators (2)

- ترخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية بشكل مباشر ← توسع ←
↓ المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي إنقاص الضغط الشرياني
- لا تستعمل بشكل أولي في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- تحدث هذه الأدوية **تنبيهاً انعكاسياً للقلب** مؤدية إلى ↑ قلوصلية العضلة القلبية و ↑ نظم القلب و ↑ الحاجة للأكسجين
- يمكن للتأثيرات السابقة أن تسرع حدوث خناق صدر أو احتشاء عضلة قلبية أو قصور قلب عند الأشخاص المهيئين
- يمكن أن تحدث **احتباساً في الصوديوم والماء** نتيجة زيادة تركيز renin في البلازما
- يمكن تجنب هذا التأثير غير المرغوب بإضافة دواء مدر وحاصر β

موسعات الأوعية Vasodilators (3)

- التأثير على الجملة القلبية الوعائية CVS:

توسع وعائي vasodilation، إنقاص المقاومة الوعائية الكلية TVR

- التأثيرات غير المرغوبة:

- تسرع قلب انعكاسي

- زيادة فعالية الجهاز الودي SNS: Hydralazine, Minoxidil, Diazoxide

- ذئبة (Hydralazine)

- شعرانية (Minoxidil)

- تسمم بالسيانيد (Nitroprusside)

- اعتبارات علاجية:

- Nitroprusside في الوريد IV فقط

- Hydralazine آمن عند الحامل

- Diazoxide إسعافي يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الخطر

الهيدرالازين Hydralazine

- يحدث **Hydralazine** توسعاً وعائياً خاصة بمستوى الشرايين والشريينات مؤدياً إلى إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي هبوط الضغط
- يترافق استعمال Hydralazine مع زيادة انعكاسية في نظم القلب ونتاج القلب
- يستعمل الـ Hydralazine لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني معتدل الشدة
- يستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصر β مثل الـ **Propranolol** (لمعاكسة تسرع القلب الانعكاسي) ومدر (لإنقاص احتباس الصوديوم)
- تنقص هذه المشاركة الثلاثية كلاً من نتاج القلب وحجم البلازما و المقاومة الوعائية المحيطية
- تعتبر المشاركة السابقة مقبولة في معالجة ارتفاع الضغط **المحرض بالحمل**
- **التأثيرات الجانبية:** صداع، تسرع قلب، غثيان، تعرق، اضطراب نظم، تسريع حدوث الذبحة الصدرية
- قد تحدث **متلازمة شبيهة بالذئبة** باستعمال جرعات عالية وهي تتراجع عند وقف الدواء

المينوكسيديل Minoxidil

- يحدث الـ Minoxidil توسعاً في الشريينات في حين أنه لا يؤثر على الوريدات (يحسن من خروج K^+ من الخلايا العضلية الملساء الوعائية VSMC)
- يستعمل الـ Minoxidil لمعالجة حالات ارتفاع الضغط الشرياني الشديدة والخبيثة (انسداد الشريان الكلوي أو متلازمة Conn) والتي تكون معندة على الأدوية الأخرى
- قد يكون تسرع القلب الانعكاسي واحتباس السوائل شديدين الأمر الذي يتطلب إضافة أحد مدرات العروة مع حاصر β
- يحدث الـ Minoxidil احتباساً خطيراً للماء والصوديوم مؤدياً إلى **حدوث الوذمات وقصور قلب احتقاني**
- المعالجة بالـ Minoxidil تؤدي أيضاً إلى نمو الأشعار لذلك **يستعمل هذا الدواء موضعياً لمعالجة الصلع (male pattern baldness)**

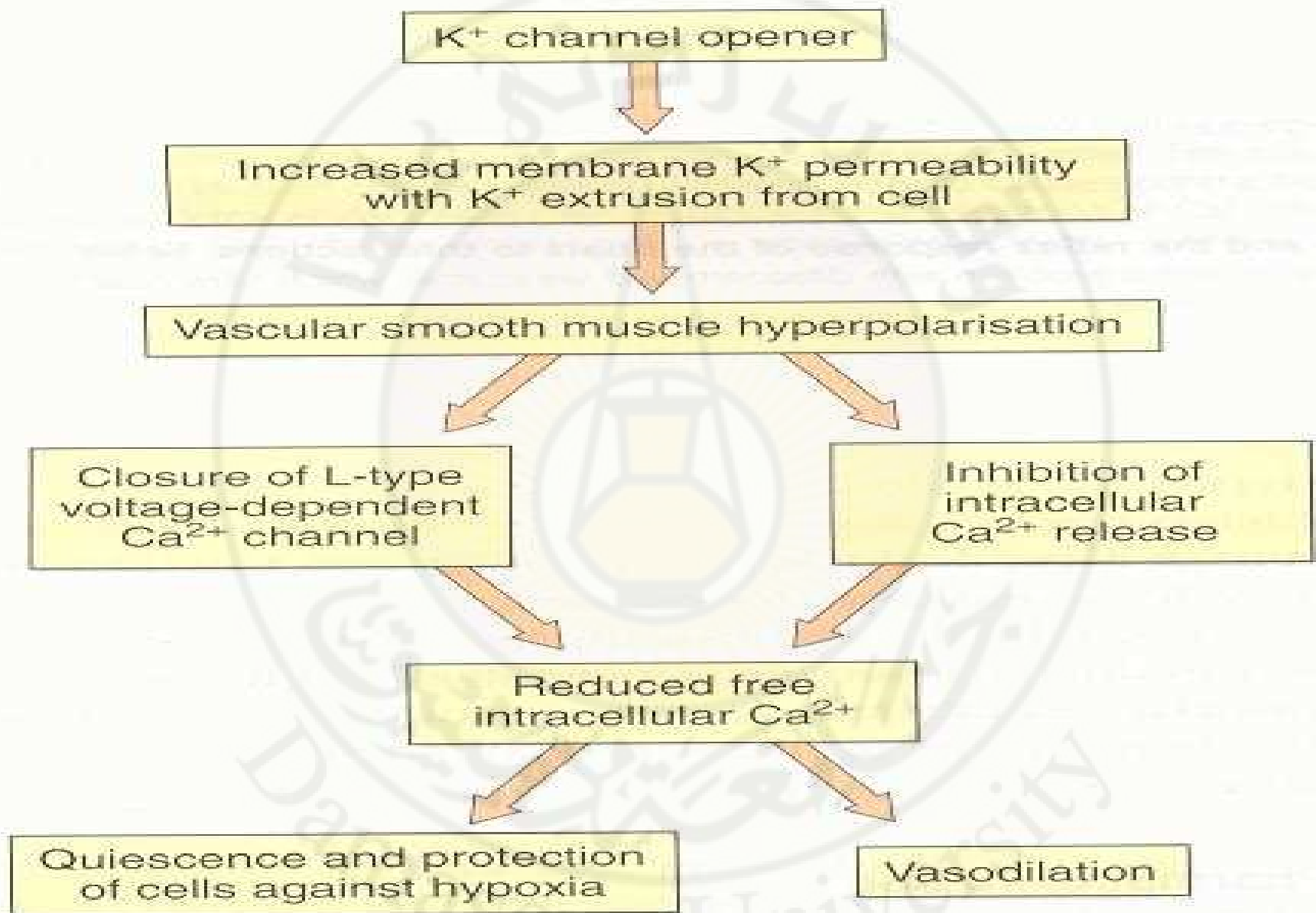


Fig. 5.5
The mechanism of action of K⁺ channel activators.

الأهداف العلاجية في تدبير ارتفاع الضغط الشرياني

ESSENTIAL

Target BP reduction by at least 20/10 mmHg, ideally to <140/90 mmHg

OPTIMAL

<65 years : BP target <130 / 80 mmHg if tolerated (but >120 / 70 mmHg).
≥65 years : BP target <140 / 90 mmHg if tolerated but consider an individualised BP target in the context of frailty, independence and likely tolerability of treatment.

Aim for
BP control
within 3 months

خطوات العلاج حسب توصيات ISH 2020 (١)

• ارتفاع الضغط الشرياني المعتدل I grade:

- البدء بتبديل نمط الحياة والعادات الغذائية.
- بدء المعالجة الدوائية مباشرة عند المرضي ذوي الخطورة العالية (الداء السكري، الأمراض القلبية الوعائية، أمراض الكلية المزمنة، أذية الأعضاء الانتهازية).
- بدء المعالجة الدوائية إذا بقي الضغط الشرياني مرتفعاً بعد 3-6 أشهر من الاجراءات العامة (تبديل نمط الحياة والعادات الغذائية).

• ارتفاع الضغط الشرياني الشديد II grade:

- بدء المعالجة الدوائية مباشرة.
- تبديل نمط الحياة والعادات الغذائية.

خطوات العلاج حسب توصيات ISH 2020 (٢)

• تعديل نمط الحياة life style:

- وقف التدخين
- زيادة النشاط الفيزيائي
- إنقاص الوزن
- تناول الأغذية والمشروبات الصحية
- إنقاص الوارد من الملح
- التخفيف من المشروبات الكحولية

• أساسيات المعالجة الدوائية:

- استخدام أي دواء من الأدوية المذكورة لاحقاً
- استخدام المعالجة الأحادية في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المعتدل غير المترافق بعوامل خطورة وعند المرضى فوق الـ 80 سنة.
- محاولة اعطاء الجرعات مرة واحدة يومياً.

خطوات المعالجة الدوائية المثالية

- **الخط الأول:** المشاركة بالجرعات الصغيرة (عادة 50% من الجرعة القصوى) بين مضادات الأنجيوتنسين (ACEi or ARBs) وحاصرات الكلس من زمرة DHP
- **الخط الثاني:** المشاركة بالجرعات الكبيرة بين مضادات الأنجيوتنسين وحاصرات الكلس من زمرة DHP
- **الخط الثالث:** المعالجة الثلاثية (إضافة مدر تيازيدي)
- **الخط الرابع:** إضافة الـ spironolactone أو (في حال عدم تحمل أو وجود مضاد استتباب للـ spironolactone) amiloride أو doxazosin أو Eplerenone أو clonidine أو أحد حاصرات β
- يجب عدم استعمال مضادات الأنجيوتنسين عند النساء الحوامل أو اللواتي يخططن للحمل.

بعض الملاحظات الهامة حول المعالجة الدوائية المثالية (١)

• يمكن استعمال حاصرات β في الحالات التالية:

- قصور القلب المزمن
- خناق الصدر
- بعد احتشاء القلب
- الرجفان الأذيني
- النساء الحوامل أو اللواتي يخططن للحمل

• يفضل استعمال المشاركة بين مضادات الأنجيوتنسين والمدرات البولية في الحالات التالية:

- بعد السكتة الدماغية
- قصور القلب
- عدم تحمل حاصرات الكلس
- المرضى المسنين

بعض الملاحظات الهامة حول المعالجة الدوائية المثالية (٢)

- يفضل استعمال المشاركة بين مضادات الأنجيوتنسين وحاصرات الكلس أو المدرات البولية وحاصرات الكلس **عند المرضى من العرق الأسود**
- يفضل دائماً استعمال المشاركات الدوائية الثابتة SPC (Single Pill Combination)
- **يجب الحذر عند استعمال الـ spironolactone** (أو بقية المدرات الحافظة للبوتاسيوم) اذا كان معدل الرشح الكبيبي GFR أقل من 45 مل/د أو اذا كان بوتاسيوم الدم أعلى من 4.5 ميلي مول/الليتر

Established Diagnosis of Hypertension

Lifestyle advice

Grade 1
BP 140–159 / 90–99 mmHg

ESSENTIAL **OPTIMAL**

Immediate drug treatment in
high-risk patients or those with
CVD, CKD, DM or HMOD

ESSENTIAL

Limited drug
Availability?

Yes

No

In those at lower risk, supply lifestyle
intervention for 3–6 months.
If BP still not controlled and where
possible start drug treatment in those
aged 50–80 years

OPTIMAL

Drug treatment in low to
moderate risk patients
without CVD, CKD, DM
or HMOD after 3–6
months of lifestyle
intervention, if BP still
not controlled

Grade 2
BP ≥ 160 / 100 mmHg

ESSENTIAL **OPTIMAL**

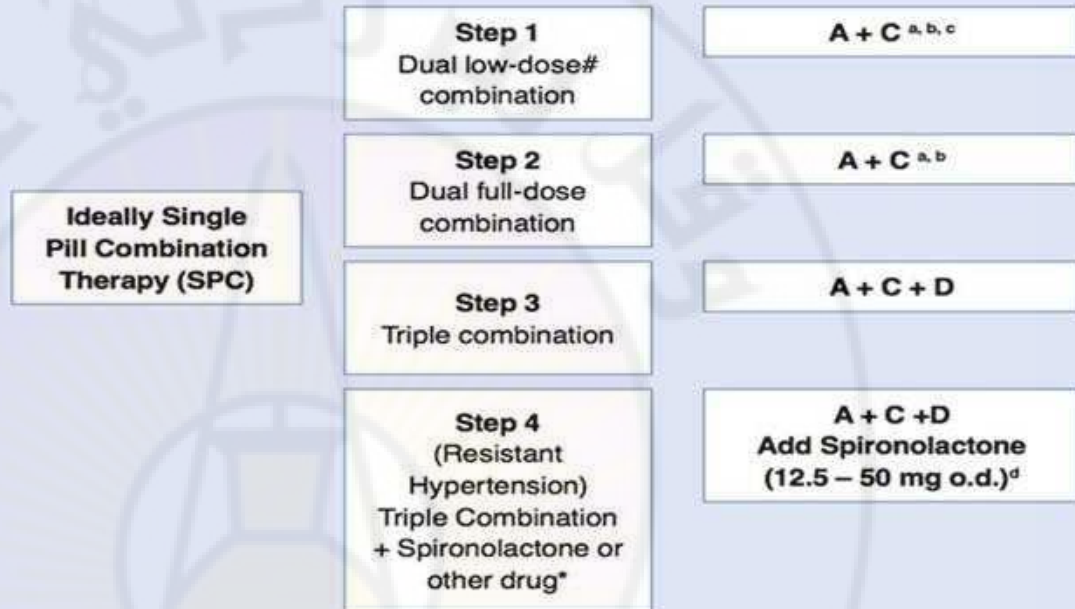
Immediate drug treat-
ment in all patients

ESSENTIAL

- Use whatever drugs are available with as many of the ideal characteristics (see **Table 9**) as possible.
- Use free combinations if SPCs are not available or unaffordable
- Use thiazide diuretics if thiazide-like diuretics are not available
- Use alternative to DHP-CCBs if these are not available or not tolerated (i.e. Non-DHP-CCBs: diltiazem or verapamil).

ESSENTIAL OPTIMAL

Consider beta-blockers at any treatment step when there is a specific indication for their use, e.g. heart failure, angina, post-MI, atrial fibrillation, or younger women with, or planning pregnancy.

OPTIMAL

- Consider monotherapy in low risk grade 1 hypertension or in very old (≥ 80 yrs) or frailer patients.
- Consider A + D in post-stroke, very elderly, incipient HF or CCB intolerance.
- Consider A + C or C + D in black patients.
- Caution with spironolactone or other potassium sparing diuretics when estimated GFR < 45 ml/min/1.73m² or K⁺ > 4.5 mmol/L.

A = ACE-Inhibitor or ARB (Angiotensin Receptor Blocker)

C = DHP-CCB (Dihydropyridine -Calcium Channel Blocker)

D = Thiazide-like diuretic

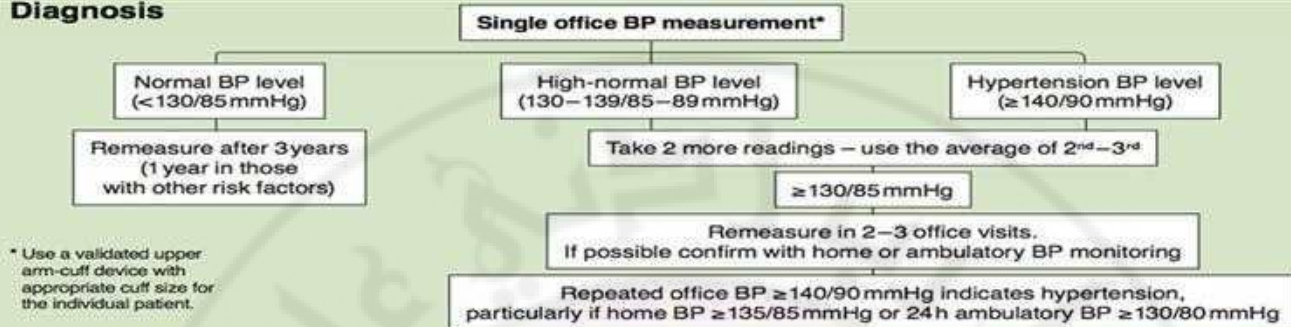
Supportive references: A + C,^{69,70} Spironolactone,⁷¹ Alpha-blocker,⁷² C + D⁷³.

* Alternatives include: Amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker.

low-dose generally refers to half of the maximum recommended dose

RCT-based benefits between ACE-I's and ARB's were not always identical in different patient populations. Choice between the two classes of RAS-Blockers will depend on patient characteristics, availability, costs and tolerability.

Diagnosis



Evaluation

History & Physical Exam

- Exclude drug-induced hypertension
- Evaluate for organ damage
- Assess total CV risk
- Search for symptoms/signs of secondary hypertension

Lab Tests

- Serum sodium, potassium & creatinine
- Lipid profile & glucose
- Urine dipstick
- 12 lead ECG

Additional Tests

- If necessary for suspected organ damage or secondary hypertension

Treatment

Grade 1 Hypertension:

140–159/90–99 mmHg

1. Start lifestyle interventions
2. Start drug treatment in:
 - High-risk patients (CVD, CKD, diabetes, organ damage, or aged 50–80 years)
 - All others with persistent BP elevation after 3–6 months of lifestyle intervention

Grade 2 Hypertension:

≥160/100 mmHg

1. Start drug treatment immediately
2. Start lifestyle intervention

Lifestyle Interventions

- Stop smoking
- Regular exercise
- Lose weight
- Salt reduction
- Healthy diet and drinks
- Lower alcohol intake

Drug Therapy Steps

Use any drugs available and include as many of those below as possible. Consider monotherapy in low-risk grade 1 hypertension and in patients aged >80 years or frail. Simplify regimen with once daily dosing and single pill combinations.

Non-Black Patients

1. Low dose ACEI/ARB* + DHP-CCB
2. Increase to full dose
3. Add thiazide/thiazide-like diuretic
4. Add spironolactone or, if not tolerated or contraindicated, amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker

Black Patients

1. Low dose ARB* + DHP-CCB or DHP-CCB + thiazide/thiazide-like diuretic
2. Increase to full dose
3. Add diuretic or ARB /ACEI
4. Add spironolactone or, if not tolerated or contraindicated, amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker

* No ACEI/ARB in women with or planning pregnancy

Monitoring

Target

- Reduce BP by at least 20/10 mmHg, ideally to < 140/90 mmHg
- Individualize for elderly based on frailty

Monitor

- BP control (achieve target within 3 months)
- Adverse effects
- Long-term adherence

Referral

- If BP still uncontrolled, or other issue, refer to care provider with hypertension expertise

علاج الحالات الخاصة من ارتفاع ضغط الدم (١)

النساء الحوامل:

- يفضل استخدام **α methyldopa كخط أول** لعلاج ارتفاع ضغط الدم المزمن أثناء الحمل.
- ينبغي عدم استخدام المدرات البولية كخط أول ولكن خلاف ذلك ربما تكون آمنة.
- **يمنع استعمال مثبطات أنزيم التحويل ومعاكسات مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ أثناء الحمل** بسبب التأثيرات الكلوية المتكررة على الجنين والموت.
- **في حالات ما قبل الارتعاج preeclampsia** عندما تكون الولادة وشيكة (في أقل من ٤٨ ساعة) الأدوية الخافضة للضغط بالطرق الخلالية تكون عملية وفعالة: **الـ hydralazine** في الوريد هو الخيار الأول والـ **labetolol** هو خط العلاج الثاني.

علاج الحالات الخاصة من ارتفاع ضغط الدم (٢)

• مرضى السكري:

- مدرات البول الثيازيدية مفيدة ، إما بمفردها أو كجزء من نظام مشترك.
- يوصى باستخدام كل من مثبطات أنزيم التحويل وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في الداء السكري من النمط ٢ مع الحالات المزمنة من أمراض الكلى (تؤخر تدهور وتناقص معدل الرشح الكبيبي).

• اضطراب شحوم الدم:

- موسعات الأوعية المباشرة ترفع الـ HDLC وتخفض الشحوم الثلاثية.
- تقلل حاصرات ألفا وحاصرات بيتا ذات الفعالية الداخلية المقلدة للودي كل من الكوليسترول الكلي والـ LDLC والشحوم الثلاثية.
- حاصرات الكالسيوم وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs محايدة بالنسبة للدهون.
- المدرات الثيازيدية ترفع الشحوم الثلاثية والكوليسترول.

علاج الحالات الخاصة من ارتفاع ضغط الدم (٣)

• زيادة الوزن والسمنة:

- تخفيف الوزن وإنقاص الوارد من الملح
- يوصى بممارسة نشاط بدني منتظم لمدة ٣٠ دقيقة على الأقل يوميا

• ضعف الانتصاب:

- الأدوية المختلفة الخافضة للضغط قد تزيد من حدوثها جزئياً لأن خفض ضغط الدم يؤدي إلى انخفاض تدفق الدم في القضيب.
- كشفت إحدى الدراسات، **أن لا فرق** في حدوث الخلل الوظيفي الجنسي بين حاصرات الكلس CCBs، ومثبطات أنزيم التحويل ACEIs، وحاصرات بيتا والـ hydrochlorothiazide عند مقارنتها بالدواء الوهمي placebo.
- يجب تشجيع المرضى على تعديل نمط الحياة لمنع حدوث ضعف الانتصاب لأن البدانة ونقص النشاط الفيزيائي والتدخين من العوامل المؤهبة لحدوث ضعف الانتصاب.

ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي (١)

● ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي Hypertensive emergency
هو حالة نادرة لكنها مهددة للحياة

● تعريف ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي:

- $DBP > 150 \text{ mm Hg}$ ($SBP > 210 \text{ mm Hg}$) عند مريض

سليم من النواحي الأخرى

- $DBP > 130 \text{ mm Hg}$ عند مريض لديه **اختلاطات مسبقة** مثل:

اعتلال الدماغ، النزف الدماغي، قصور البطين الأيسر، تضيق الأبهر

ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي (٢)

- الهدف العلاجي هو إنقاص الضغط الشرياني بسرعة

- أهم الأدوية المستعملة:

(Nipride*) Sodium nitroprusside -

(Trandate*) Labetolol -

(Corlopam*) Fenoldopam -

(Cardene*) Nicardipine -

Sodium nitroprusside (Nipride*)

- يعطى وريدياً وهو يسبب **توسعاً و عائياً شديداً** مع تسرع قلب انعكاسي
- ينقص الضغط الشرياني مهما كان السبب
- يتميز بتأثيرات قليلة خارج الجهاز الوعائي وهو يؤثر بشكل متساو على العضلات الملساء الشريانية والوريدية
- ينقص الحمل القلبي cardiac preload (لأنه يؤثر على الأوردة)
- يتميز **بنصف عمر قصير جداً** (دقائق) لذلك يعطى بالتسريب الوريدي للحفاظ على التأثير الخافض للضغط
- يؤدي استقلاب الـ Nitroprusside إلى تشكل شوارد **cyanide** وفي حال حدوث **تسمم بالسيانيد** (نادر) يمكن معالجته عن طريق تسريب **sodium sulfate** لإنتاج thiocyanate التي هي أقل سمية وتطرح عن طريق الكلية
- يكون الـ Nitroprusside ساماً عند إعطائه فموياً وهو حساس للضوء

Labetolol (Trandate*)

- يتميز الـ Labetolol بأنه حاصر للمستقبلات الأدرنجية α و β
- يعطى **وريدياً** (حقناً أو بالتسريب) في ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي
- لا يحدث تسرع قلب انعكاسي
- له نفس مضادات استطباب حاصرات β غير الانتقائية
- يتصف بنصف عمر طويل نسبياً

Fenoldopam (Corlopam*)

- ينبه ال Fenoldopam مستقبلات الدوبامين D1 المحيطية
- يعطى بالتسريب الوريدي
- يتميز عن بقية خافضات الضغط التي تعطى بالطرق الخلاقية بأنه **يحافظ على (أو يزيد) الجريان الكلوي** في حين أنه يخفض الضغط الشرياني
- يستعمل ال Fenoldopam بأمان في جميع حالات ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي وهو **يفيد بشكل خاص في حال وجود قصور كلية**
- يمنع استعماله عند مرضى الزرق Glaucoma

Nicardipine (Cardene*)

- ينتمي ال Nicardipine إلى زمرة حاصرات الكالسيوم
- يمكن اعطاؤه بالتسريب الوريدي في الحالات الإسعافية بجرعة أولية 5 مغ/ الساعة (الجرعة القصوى 15 مغ/ الساعة)
- المشكلة الرئيسية في استعمال ال Nicardipine في حالات ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافية هي نصف عمره الطويل (حوالي 8 ساعات)

Logical Combinations

	Diuretics	β blockers	CCBs	ACE inhibitors	α blockers
Diuretics	██████████	✓	██████████	✓	✓
β blockers	✓	██████████	✓*	██████████	✓
CCBs	-	✓*	-	✓	✓
ACE inhibitors	✓	██████████	✓	██████████	✓
α blockers	✓	✓	✓	✓	██████████

* Verapamil + beta-blocker = absolute contra-indication

Fixed combinations in HTA (1)

:Loop diuretics + K⁺ sparing diuretics •

Furosemide + Spironolactone (Aldalix*) -

Furosemide + Amiloride (Logirene*) -

:Thiazide diuretics + K⁺ sparing diuretics •

Altizide + Spironolactone (Aldactazine*) -

Cyclothiazide + Triamterene (Cycloteriam*) -

Methyclothiazide + Triamterene (Isobar*) -

Hydrochlorthiazide + Triamterene (Prestole*) -

Hydrochlorthiazide + Amiloride (Moduretic*) -

Perindopril + Indapamide (Preterax*) •

Bendroflumethiazide + Reserpine (Tensionorme) •

Fixed combinations in HTA (2)

:ACE inhibiteurs + Thiazide diuretics •

- Quinapril + Hydrochlorthiazide (Koretic*) -
- Benazepril + Hydrochlorthiazide (Cibadrex*) -
- Captopril + Hydrochlorthiazide (Captea*) -
- Enalapril + Hydrochlorthiazide (Co-renitec*) -
- Fozinopril + Hydrochlorthiazide (Foziretic*) -
- Lisinopril + Hydrochlorthiazide (Zestoretic*) -

:ARBs + Thiazide diuretics •

- Losartan + Hydrochlorthiazide (Hyzaar*) -
- Valsartan + Hydrochlorthiazide (Cotareg*) -
- Candesartan + Hydrochlorthiazide (Cokenzen*) -

Fixed combinations in HTA (3)

:Beta blockers + Diuretics •

- Metoprolol + Chlortalidone (Logroton*) -
- Timolol + Amiloride + Hydrochlorthiazide (Moducren*) -
- Oxyprenolol + Chlortalidone (Trasitensine*) -
- Pindolol + Clopamide (Viskaldix) -
- Bisoprolol + Hydrochlorthiazide (Lodoz*) -
- Atenolol + Chlortalidone (Tenoretic*) -

:Beta blockers + CCBs •

- Atenolol + Nifedipine (Beta-adalate*) -
- Metoprolol + Felodipine (Logimax*) -
- Trandolapril + Verapamil (Tarka* LP) •

Antihypertensive therapy: Side-effects and Contraindications

مضادات الاستطباب/ احتياطات الاستعمال	أهم التأثيرات الجانبية	الزمرة الدوائية
فرط الحساسية	اضطرابات الشوارد شح البول زيادة الكوليسترول الكلي و LDL نقص HDL زيادة سكر الدم زيادة حمض البول	المدرات التيازيدية Ca^{2+} (مثال $Clonidine$)
بطء القلب اضطرابات النقل القلبي الداء السكري الربو القصبي قصور القلب الشديد	عجز جنسي Ca^{2+} بطء قلب تعب	حاصرات β (مثال $Propranolol$)
فرط الحساسية	هبوط ضغط انتصابي	حاصرات α (مثال $Phenylephrine$)

Side-effects and Contraindications

الزمرة الدوائية	أهم التأثيرات الجانبية	مضادات الاستطباب / احتياطات الاستعمال
حاصرات الكلسيوم مثال: دلتا-كلسيم [?][?][?][?]	صداع وذمة بالقدمين	[?][?][?][?][?][?][?][?][?][?][?][?] [?][?][?][?][?][?][?][?][?][?][?][?] فرط الحساسية، بطء القلب، اضطرابات النقل القلبي، قصور القلب المزمن، اضطرابات في وظيفة البطين الأيسر
مثبطات أنزيم التحويل [?][?][?][?] [?][?] (مثال [?][?][?][?][?][?])	سعال هبوط ضغط وذمة وعائية	فرط الحساسية، الحمل تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب
حاصرات الأنجيوتنسين [?] (مثال [?][?][?][?][?][?])	صداع دوام [?][?][?][?][?][?]	فرط الحساسية، الحمل تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب

Choice of Drugs

[illegible]

Choice of Drugs

١٢٣٤٥٦٧٨٩	١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤
١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤	١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠ ١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠ ١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠
١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠	١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠ ١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠ ١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠
١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠	١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠ ١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠
١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠	١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠ ١٢٣٤٥٦٧٨٩١٠١١١٢١٣١٤١٥١٦١٧١٨١٩٢٠

Hypertensive Agents: Important Points

Each class of antihypertensive agent:

1. has a specific mechanism of action,
2. acts at one or more major organ systems,
3. on a major physiological regulator of blood pressure,
4. reduces CO and/or TPR to lower blood pressure,
5. has specific indications, contraindications, and therapeutic advantages and disadvantages associated with the mechanism of action.

In regards to anti-hypertensives, should not abruptly stop any of them. May develop rebound hypertension.

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الأدوية المضادة لحناق الصدر
Antianginal drugs

علم المداواة السريرية
د. سفير حبيب

لمحة عامة عن خناق الصدر

- يتميز **خناق الصدر (الذبحة الصدرية)** angina pectoris بألم صدري ضاغط، شديد ومفاجئ، ينتشر إلى العنق والفك والظهر والذراعين
- **ينجم خناق الصدر عن نقص الجريان الدموي الإكليلي** بحيث لا يتمكن من تأمين حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين وبالتالي حدوث نقص تروية
- **عدم التوازن بين O2 الواصل و O2 المطلوب قد ينجم عن:**
 - زيادة الجهد الفيزيائي
 - تشنج في العضلات الملساء الوعائية
 - انسداد في الأوعية الدموية بسبب التصلب العصيدي
- إن هذه الحالات العابرة من نقص التروية (15 ثانية - 15 دقيقة) لا تسبب موتاً خلوياً كما هو الحال في **احتشاء القلب**

Types of Angina تصنيف خناق الصدر

● توجد 3 نماذج من خناق الصدر:

- خناق الصدر المستقر أو النموذجي stable (typical) angina
- خناق الصدر غير المستقر unstable angina
- خناق Prinzmetal أو الخناق المتبدل variant angina

● تنجم هذه النماذج عن المشاركة بين عاملين:

- زيادة حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين
- نقص التروية في العضلة القلبية

خناق الصدر المستقر Stable angina

- هو الشكل الأكثر شيوعاً (يدعى أيضاً **خناق الصدر النموذجي typical**)
- يتميز **بألم خلف القص أو في الصدر الأيسر** أو بإحساس بالحرقة أو الضغط أو الثقل في الصدر وقد ينتشر الألم إلى الكتف والذراع والفك
- **ينجم عن نقص في التروية القلبية** بسبب وجود انسداد ثابت ناجم عن تصلب في الشرايين الإكليلية
- **يصبح القلب حساساً لنقص التروية** حالما تكون هناك زيادة في حاجة القلب:
 - النشاط الفيزيائي
 - الانفعالات العاطفية
 - أي سبب آخر يزيد عمل القلب
- **تزول أعراض خناق الصدر المستقر بسرعة بالراحة أو بإعطاء موسع وعائي مثل الـ Nitroglycerin (Trinitrine)**

خناق الصدر غير المستقر Unstable angina

- وهو شكل وسيط بين خناق الصدر النموذجي من جهة واحتشاء العضلة القلبية من جهة أخرى
- في خناق الصدر غير المستقر: يزداد تواتر حدوث الآلام الصدرية تدريجياً ومع الزمن يصبح أقل جهد كافياً لتحريض الألم
- هناك خطر شديد لحدوث احتشاء قلب (20-25 %)
- لا تزول الأعراض بالراحة أو بإعطاء الـ Nitroglycerin بل **تتطلب** القبول في المشفى مع معالجة فعالة لتجنب الموت أو تطور الحالة إلى احتشاء القلب

الحناق المتبدل Prinzmetal's angina

- يدعى أيضا الحناق التشنجي الوعائي vasospastic angina
- شكل غير شائع من الحناق العرضي (العابر) الذي يحدث أثناء الراحة وينجم عن تشنج في الشرايين الإكليلية حيث تحدث الأعراض نتيجة نقص الجريان الدموي في العضلة القلبية
- على الرغم من أن بعض المصابين بحناق Prinzmetal قد يكون لديهم تصلب عصيدى واضح في الشرايين الإكليلية، فإن نوبات الحناق لا ترتبط بالنشاط الفيزيائي أو نظم القلب أو ضغط الدم
- بشكل عام، يستجيب حناق Prinzmetal بسرعة للموسعات الوعائية مثل Nitroglycerin وحاصرات الكلس
- يتميز بتبدلات عكوسة في تخطيط القلب الكهربائي بدون زيادة في الأنزيمات القلبية

الأشكال المختلطة من خناق الصدر

- في حال وجود داء إكليلي متطور ، قد تحدث نوبات الخناق أثناء الجهد أو الراحة على حد سواء
- يمكن تفسير هذه الحالة بوجود انسداد ثابت مترافق مع أذية في الاندوتيليوم

تشخيص خناق الصدر (1)

● الاستجواب:

- علاقة الألم بالجهد
- تكرار النوبات
- الاستجابة لـ Trinitrine
- عوامل الخطورة
- التشخيص التفريقي للآلام الصدرية

● الفحوص المخبرية:

- استبعاد وجود احتشاء قلب في حالة الخناق غير المستقر (CPK, Troponin I)
- البحث عن أمراض تزيد وخامة خناق الصدر (تعداد عام وصيغة، سرعة التثفل، شوارد الدم، الكرياتينين creatinine، TSH)
- البحث عن عوامل الخطورة: سكر الدم، الكوليسترول، الشحوم الثلاثية، الفيبرينوجين

تشخيص خناق الصدر (2)

- ECG: قد يكون طبيعياً تماماً وقد تكون هناك علامات لاحتشاء قلب سابق (موجة Q مرضية، غياب الموجة R) أو تبدلات غير نوعية
- ECG أثناء الجهد: قد تحدث نوبة خناق صدر أثناء الجهد مع تحسن الحالة في طور الاستعادة أو بعد إعطاء الـ Nitrates
- ECG المديد (Holter): يستطب خاصة في حال وجود اضطرابات نظم، وقد تفيد في تشخيص خناق برانز ميتال Prinzmetal
- تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية: استبعاد الأسباب القلبية الأخرى للألم الصدري (التهاب تامور، تسلخ الأبهر)

تدبير خناق الصدر (1)

• الاجراءات العامة:

- تعديل عوامل الخطورة: وقف التدخين، إنقاص الوزن، حمية فقيرة

بالكولسترول، تخفيف الشدة

- معالجة الأمراض المرافقة: الداء السكري، فرط شحوم الدم، ارتفاع

الضغط الشرياني، اعتلال الدسامات، فرط نشاط الدرق

- نشاط فيزيائي منتظم

• المعالجة الدوائية: - النيترات العضوية organic nitrates

- حاصرات بيتا β blockers

- حاصرات الكلس CCBs

• الخيارات العلاجية الأخرى: الجراحة، رأب الأوعية angioplasty

تدبير خناق الصدر (2)

- توجد 3 مجموعات دوائية تستعمل لوحدها أو بالمشاركة فيما بينها لمعالجة خناق الصدر المستقر وهي:
 - النترات العضوية
 - حاصرات β
 - حاصرات الكلس
- تنقص الأدوية السابقة حاجة القلب للأوكسجين بالتأثير على:
 - الضغط الدموي
 - العود الوريدي
 - قلووية العضلة القلبية
- تستعمل مضادات تجمع الصفائح للوقاية من الحوادث الخثرية
- يمكن استعمال الأدوية الخافضة للشحوم (statins)

النيترات العضوية Organic nitrates

- إن النيترات (أو النيتريت) nitrates or nitrites العضوية المستعملة في معالجة خناق الصدر هي عبارة عن **ايسترات بسيطة للغليسيرول** (nitric or nitrous acid) glycerol
- تختلف هذه المشتقات بالقدرة الطيارة **volatility**:
- يكون الـ **Isosorbid dinitrate** و الـ **Isosorbid mononitrate** صلبين بدرجة حرارة الغرفة
- يكون الـ **(Trinitrine) Nitroglycerin** طياراً بشكل معتدل
- بينما يكون الـ **Amyl nitrite** طياراً بشكل كبير
- **تنقص** هذه المركبات **حاجة القلب من O₂** مع زوال الأعراض بسرعة
- تكون هذه الأدوية فعالة في كل أشكال خناق الصدر

أهم المستحضرات المتوفرة من النيترات

- النيترات ذات التأثير السريع:

Sublingual trinitrine (Lentiral* spray) -

Isosorbide dinitrate (Risordan*) -

- النيترات ذات التأثير المديد:

Isosorbide dinitrate (Risordan* LP) -

Isosorbide mononitrate (Monicor* LP) -

Oral trinitrine (Lentiral*) -

Trinitrine (Nitriderm* TTS, Trinipatch*) - اللصاقات الجلدية:

- أدوية مشابهة للنيترات Molsidomine (Corvasal*)

- مفعلات قنوات البوتاسيوم Potassium channel activators: تتميز

بصفات قريبة من النيترات مديدة التأثير Nicorandil (Adancor*, Ikorel*)

آلية تأثير النيترات

- تنقص النيترات التشنج أو التقبض الوعائي الإكليلي ← زيادة تروية العضلة القلبية
- ترخي النيترات أيضاً الأوردة الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص الحمل القلبي واستهلاك القلب من O_2
- يعتقد بأن النيترات مثل الـ **Nitroglycerin** (Glyceryl trinitrate) ترخي العضلات الملساء الوعائية بتحويلها داخل الخلية إلى شوارد nitrites ومن ثم إلى أكسيد الازوت NO
- يفعل أكسيد الازوت بدوره الـ guanylate cyclase مؤدياً إلى زيادة **cGMP الخلوي**
- تؤدي زيادة cGMP في النهاية إلى نزع فسفرة السلسلة الخفيفة من الميوزين myosin مؤدية إلى ارتخاء العضلات الملساء الوعائية

Administered nitrates

↑ Nitrates

↑ Nitric oxide

↑ cGMP

↑ Dephosphorylation
of myosin light chain

**Vascular smooth
muscle relaxation**

تأثيرات النيترات على الجهاز القلبي الوعائي

- جميع هذه المركبات فعالة لكنها تختلف عن بعضها بـ **زمن بدء التأثير ومعدل الإطراح**
- يعتبر الـ **Nitroglycerin** (sublingual, spray) **الدواء المختار لإزالة الأعراض بسرعة** في النوبة المحرصة بالجهد أو الانفعالات العاطفية
- يمتلك الـ **Nitroglycerin** بالجرعات العلاجية تأثيرين رئيسيين:
 - توسع الأوردة الكبيرة ← ↓ العود الوريدي ← **↓ عمل القلب**
 - توسع الشرايين الكليلية ← **↑ التروية الدموية للعضلة القلبية**
- ينقص الـ **Nitroglycerin** استهلاك القلب من O_2 نتيجة إنقاصه لعمل القلب

الحرائك الدوائية للنيترات

- يتراوح **زمن بدء التأثير** بين دقيقة واحدة بالنسبة لـ Nitroglycerin وساعة بالنسبة لـ Isosorbide mononitrate
- يخضع **الـ Nitroglycerin** لاستقلاب مهم بالعبور الكبدي الأولي لذلك يعطى غالباً بطريق تحت اللسان أو اللصاقات عبر الجلد
- يتميز **الـ Isosorbide mononitrate** بتوافر حيوي جيد وزمن تأثير طويل نتيجة ثباته تجاه الاستقلاب الكبدي
- يتحول **الـ Isosorbide dinitrate** الفموي إلى جزيئين mononitrates يمتلكان فعالية مضادة لخدق الصدر

التأثيرات الجانبية للنيترات

- أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً لـ Nitroglycerin و بقية النيترات هو **الصداع**
- يحدث الصداع لدى 30-60 % من المرضى المعالجين بالمستحضرات مديدة التأثير
- يمكن للجرعات العالية من النيترات أن تسبب:
 - هبوط ضغط وضعي
 - احمرار وجه
 - تسرع قلب
- يزيد الـ **Sildenafil** من تأثير النيترات لذلك تعتبر هذه المشاركة مضاد استطباب لتجنب حدوث هبوط ضغط خطير

ظاهرة التحمل تجاه النيترات

- تتطور **ظاهرة التحمل tolerance** بسرعة تجاه النيترات حيث تصبح الأوعية الدموية غير حساسة للتوسع الوعائي
- يمكن التغلب على ظاهرة التحمل عن طريق المحافظة على فترة خالية من النيترات
- المدة النموذجية 10-12 ساعة وتكون عادة في الليل
- توضع لصاقات الـ Nitroglycerin لمدة 12 ساعة
- يكون الخناق المتبدل أسوأ في الصباح الباكر (ربما بسبب الزيادة الليلية في الـ catecholamines) لذلك يجب أن تكون الفترة الخالية من النيترات في نهاية فترة بعد الظهر
- في حال استمرار نوبات الخناق على الرغم من المعالجة بالنيترات، **يمكن إضافة زمرة أخرى من الأدوية المضادة لخناق الصدر**

حاصرات β (1)

- تنقص حاصرات β حاجة القلب من O_2 عن طريق إنقاص تواتر وقوة تقلص العضلة القلبية
- تثبط حاصرات β التنبيه القلبي عن طريق حصر مستقبلات β_1 ، وهي تنقص عمل القلب عن طريق إنقاص كل من: تواتر القلب، قلووية العضلة القلبية، نتاج القلب، الضغط الشرياني
- تنقص حاصرات β حاجة العضلة القلبية للأوكسجين أثناء الجهد والراحة على حد سواء
- يعتبر الـ **Propranolol** (Inderal*) الدواء التقليدي في هذه المجموعة لكنه غير انتقائي للقلب لذلك يفضل استعمال المركبات الانتقائية للقلب (تحصر مستقبلات β_1) مثل الـ **Metoprolol** (Lopressor*) أو الـ **Atenolol** (Tenormin*)
- جميع حاصرات β غير انتقائية بالجرعات العالية (الانتباه عند مرضى الربو)

حاصرات β (2)

- إن المركبات التي تملك فعالية داخلية مقلدة للودي مثل الـ **Pindolol** تكون أقل فعالية ويجب عدم استعمالها في معالجة خناق الصدر
- تنقص **حاصرات β** تواتر وشدة نوبات خناق الصدر
- تكون **حاصرات β** مفيدة بشكل خاص في معالجة **احتشاء العضلة القلبية** وقد بينت الدراسات أنها تطيل مدة البقاء
- يمكن استعمال **حاصرات β مع النيترات** من أجل زيادة مدة الجهد القيزيائي والتحمل

مضادات استطباب حاصرات β

● تشمل مضادات استطباب حاصرات β كلاً من:

- الربو القصبي

- الداء السكري

- ببطء قلب شديد

- مرض وعائي محيطي

- مرض رئوي انسدادى مزمن COPD

● يجب عدم وقف حاصرات β بشكل فجائي (تنقص الجرعة تدريجياً خلال 10-5 أيام)

حاصرات قناة الكالسيوم CCBs

- يلعب الكالسيوم Ca^{++} دوراً أساسياً في التقلص العضلي
- يؤدي نقص الأكسجة (وبالتالي نقص التروية) إلى زيادة تيار الكالسيوم نتيجة زوال استقطاب الغشاء الخلوي، ويؤدي هذا بدوره إلى تحفيز فعالية العديد من الأنزيمات المستهلكة لـ ATP وبالتالي **استنفاد مخازن الطاقة وزيادة حالة نقص التروية سوءاً**
- تحمي حاصرات الكلس الأنسجة عن طريق تثبيط دخول الكالسيوم Ca^{++} إلى الخلايا العضلية الملساء الوعائية والخلايا العضلية القلبية لذلك **تعتبر جميع حاصرات الكلس موسعة للأوعية حيث:**
 - تنقص مقوية العضلات الملساء الوعائية
 - تنقص المقاومة الوعائية المحيطية

ال Nifedipine (Adalat*) (1)

- يعمل ال Nifedipine (من مجموعة ال dihydropyridines) بصورة رئيسية كموسع للشريينات وله تأثير محدود على النقل القلبي وتواتر القلب
 - تتميز بقية الأدوية من زمرة ال dihydropyridines مثل:
 - Amlodipine
 - Felodipine
 - Nicardipine
- بتأثيرات قلبية وعائية مشابهة باستثناء ال Amlodipine الذي لا يؤثر على نتاج القلب وتواتر القلب

١ Nifedipine (Adalat*) (2)

- يعطى الـ Nifedipine عن طريق الفم (عادة بالشكل المديد)، وهو يستقلب في الكبد ويطرح في البول والبراز
- يستعمل الـ Nifedipine في خناق الصدر المتبدل
- التأثيرات الجانبية: - احمرار الوجه
- صداع
- هبوط ضغط
- وذمة محيطية
- إمساك
- قد يسبب الـ Nifedipine تسرع قلب انعكاسياً
- هناك اتفاق عام على تجنب استعمال مشتقات الـ dihydropyridines قصيرة التأثير في أمراض القلب الاكليلية

الـ Verapamil (Isoptin*)

- يبطئ الـ Verapamil (من مجموعة diphenylalkylamine) النقل الأذيني البطيني بشكل مباشر وهو ينقص كلا من : الضغط الشرياني، تواتر القلب، قلووية العضلة القلبية والحاجة للأكسجين
- يسبب الـ Verapamil تأثيراً سلبياً على قلووية العضلة القلبية أكبر من تأثير الـ Nifedipine لكن تأثيره الموسع للأوعية أضعف
- يستقلب الـ Verapamil بشكل كبير في الكبد لذلك يجب الانتباه كثيراً في حال وجود قصور كبد
- مضادات الاستطباب:
 - اضطرابات النقل الأذيني البطيني
 - قصور سابق في الوظيفة القلبية
- يستعمل الـ Verapamil بحذر عند المرضى المعالجين بالـ Digoxin (يزيد من مستويات الـ Digoxin)

ال Diltiazem* (Cardizem)

- يمتلك ال Diltiazem تأثيرات قلبية وعائية مشابهة لل Verapamil:
 - إبطاء النقل الأذيني البطيني
 - إنقاص معدل توليد النظم القلبي في العقدة الجيبية
- ينقص ال Diltiazem كلاً من:
 - تواتر القلب (بدرجة أقل من ال Verapamil)
 - الضغط الشرياني
- يستقلب ال Diltiazem بشكل كبير في الكبد
- التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية حاصرات الكلس
- التداخلات الدوائية مشابهة لل Verapamil

ال Molsidomine (Corvasal*)

- يتميز ال Molsidomine بخصائص قريبة من النيترات مديدة التأثير وهو خال من التأثيرات المثبطة للقلوصية والنقل القلبي كما أنه لا يؤثر على تواتر القلب
- يتميز بتأثير مضاد لتجمع الصفائح في الزجاج
- يستعمل للوقاية من حدوث نوبات الخناق بكافة أشكاله
- ينصح بالبدء بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً خاصة عند المسنين ومرضى القصور الكبدي والمرضى المعالجين بأدوية أخرى موسعة للأوعية
- مضادات الاستطباب:
 - هبوط ضغط شديد مع حالة صدمة
 - لم تثبت سلامة هذا الدواء عند الحامل والمرضع
- التأثيرات الجانبية: صداع و هبوط ضغط معتدل في بداية المعالجة تتراجع بسرعة

ال Nicorandil (Adancor*)

- يقوم ال Nicorandil بتفعيل قنوات البوتاسيوم وهو يتميز بخصائص قريبة من النيترات مديدة التأثير (موسع للأوعية الإكليلية ومضاد للتشنج) وهو خال من التأثيرات المثبطة للقلوصية
- يستعمل للوقاية من حدوث نوبات الخناق المحرصة بالجهد كبديل عن النيترات
- ينصح بالبدء بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً بسبب الصداع الشائع
- مضادات الاستطباب: هبوط الضغط الشرياني، صدمة من منشأ قلبي
- لم تثبت سلامة هذا الدواء عند الحامل والمرضع
- التأثيرات الجانبية: صداع شائع لكنه عابر
- في حالات نادرة: هبوط ضغط، خفقان، اضطرابات هضمية، دوار
- التداخلات الدوائية: تقوي التأثير الخافض للضغط لحاصرات β وحاصرات الكلس كما أنه يقوي تأثير مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

الـ Ranolazine (Ranexa*)

- يستعمل للوقاية من حدوث النوبات في خناق الصدر المستقر
- يثبط تيار الـ Na^+ الداخل في العضلة القلبية الأمر الذي يؤدي إلى نقص تركيز Ca^{++} الحر داخل الخلايا العضلية القلبية وبالتالي **إنقاص الحاجة للأكسجين**
- يثبط أكسدة الحموض الدسمة ويعزز أكسدة الغلوكوز وينقص إنتاج حمض اللبن ويحسن وظيفة القلب
- يعطى بمقدار 100-500 ملغ مرتان يومياً
- يمكن مشاركته مع حاصرات β ، النيترات، حاصرات الكلس، مضادات تجمع الصفائح، الأدوية الخافضة للشحوم

ال Trimetazidine (Vastarel*)

- يتميز بتأثير مضاد لنقص التروية في خلايا العضلة القلبية.
- آلية التأثير:
 - ينتمي إلى العوامل الاستقلابية المعروفة **بمثبطات الـ 3 KAT** (3 Ketoacyl CoA Thiolase)، حيث ينقص الأذية الاستقلابية الناجمة عن نقص التروية.
 - يثبط أكسدة β في الحموض الدسمة، الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص أكسدة الحموض الدسمة وزيادة أكسدة الجلوكوز.
- عند مرضى خناق الصدر، تتراكم الحموض الدسمة الحرة والتي تقوم خلايا العضلة القلبية بأكسدتها للحصول على الطاقة.
- تتطلب هذه الأكسدة كمية من الـ ATP أكثر من أكسدة الجلوكوز وبالتالي زيادة الحاجة لـ O_2 (تزداد الحالة سوءاً).
- يقوم الـ Trimetazidine بإزاحة الاستقلاب باتجاه أكسدة الجلوكوز.

الاستعمالات السريرية لـ Trimetazidine

- تشمل الاستعمالات السريرية لـ Trimetazidine :
 - الوقاية من نوبات خناق الصدر.
 - الإصابات الوعائية في المشيمة والشبكية.
 - الدوار من منشأ وعائي (دوار Menier).
- يعطى الـ Trimetazidine بمقدار 20 ملغ X (2-3) مرات يومياً.

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

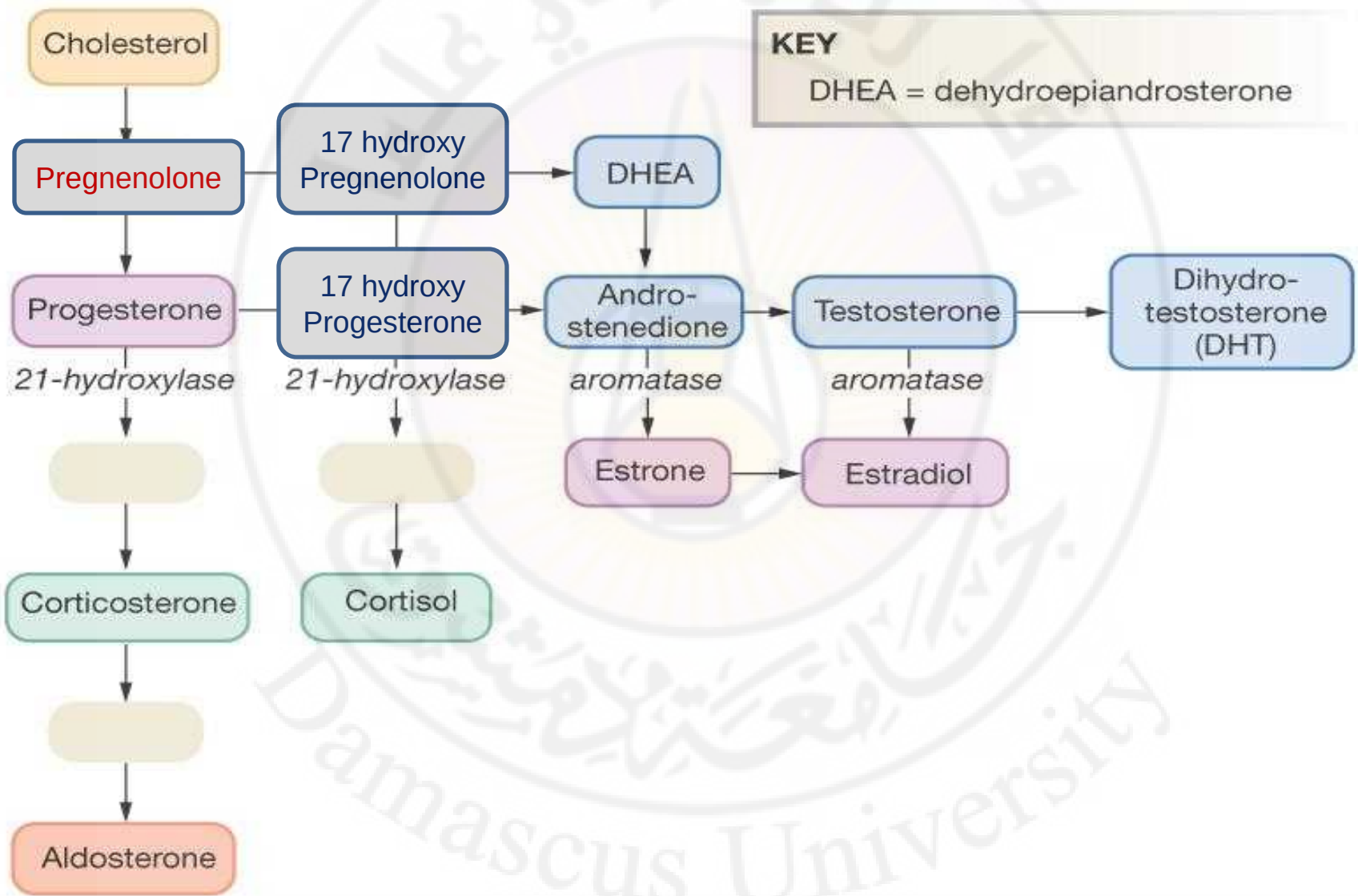
الستيرويدات القشرية Corticoids

علم المداواة السريرية - السنة الخامسة
د. سفير حبيب

لمحة عن قشر الكظر (1)

- تتألف الغدة الكظرية من القشر واللب
- قشر الكظر مسؤول عن تصنيع وإفراز مجموعتين من الهرمونات الستيرويدية:
 - الستيرويدات القشرية الكظرية adrenocorticosteroids:
 - السكرية glucocorticoids والمعدنية mineralocorticoids
 - الأندروجينات الكظرية adrenal androgens
- يقسم قشر الكظر إلى ثلاث مناطق مسؤولة عن تصنيع الستيرويدات المختلفة اعتباراً من الكوليستيرول:
 - المنطقة الخارجية تنتج الستيرويدات القشرية المعدنية كـ aldosterone
 - المنطقة المتوسطة تنتج الستيرويدات القشرية السكرية كـ cortisol
 - المنطقة الداخلية تنتج الأندروجينات الكظرية كـ dihydroepiandrosterone

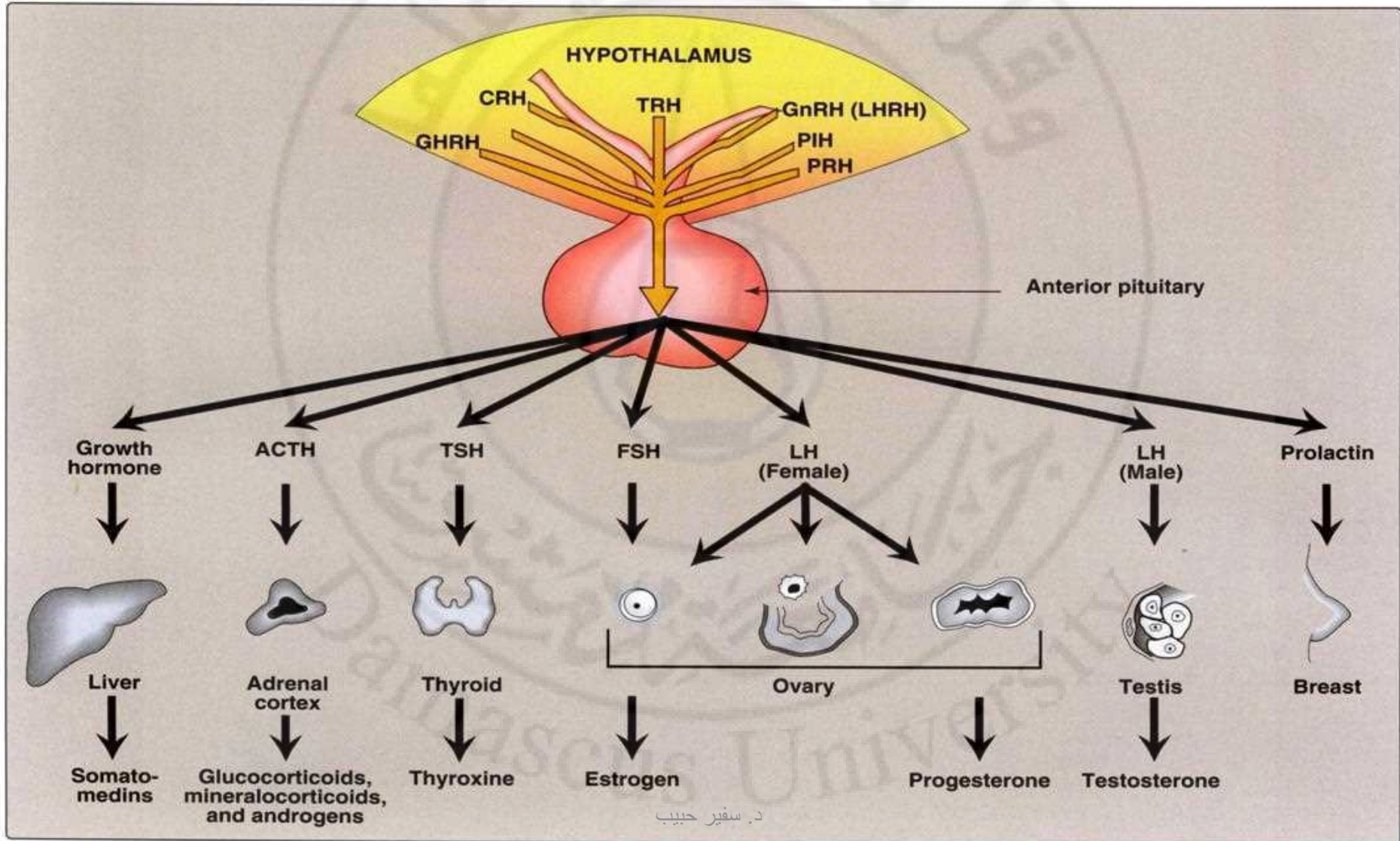
Adrenal Cortex: Steroid Hormone Production



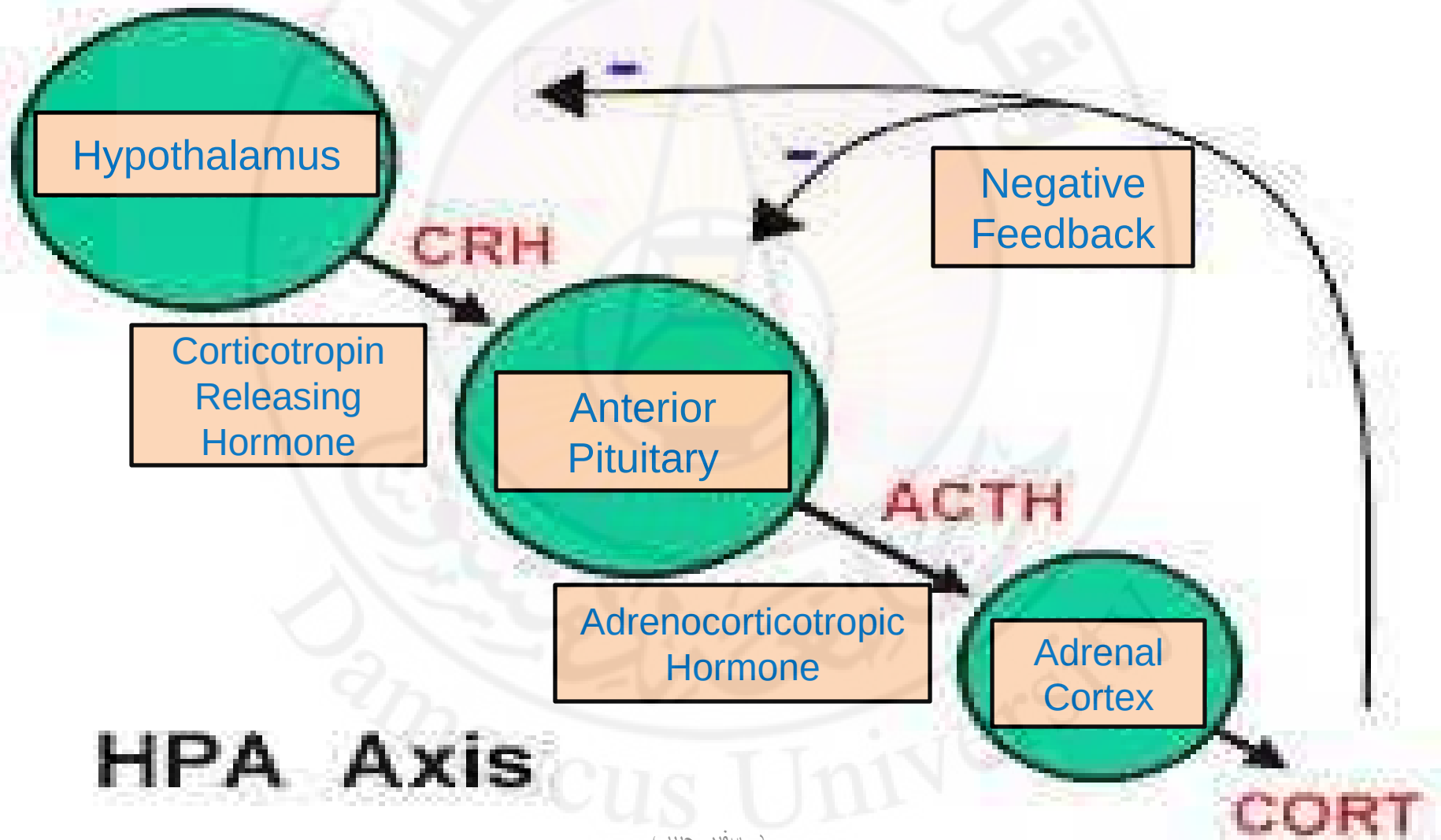
لمحة عن قشر الكظر (2)

- يتم ضبط إفراز الهرمونات من المنطقتين الداخليتين وإلى درجة ما المنطقة الخارجية بواسطة الهرمون الموجه لقشر الكظر **ACTH** (corticotropin) الذي يتحرر كجواب للهرمون المطلق للكورتيكوتروبين **CRH** (corticotropin releasing hormone)
- تعمل الستيروئيدات القشرية السكرية كمثبطات لإفراز الـ **ACTH** و الـ **CRH** بالتلقيح الراجع **feedback**
- تستعمل هرمونات قشر الكظر في:
 - المعالجة المعاوضة replacement therapy
 - معالجة الربو القصبي والأمراض الالتهابية الأخرى كالتهاب المفاصل الرثياني
 - تدبير الارتكاسات التحسسية الشديدة
 - علاج بعض السرطانات
 - المعالجة المثبطة للمناعة

تنظيم إفراز الستيرويدات القشرية



المحور الوطائي النخامي الكظري



الستيرويدات القشرية الكظرية

- ترتبط الستيرويدات القشرية الكظرية adrenal corticosteroids إلى مستقبلات سيتوبلاسمية داخل خلوية خاصة في النسيج المستهدفة
- تتوزع مستقبلات الستيرويدات القشرية السكرية بشكل واسع في العضوية في حين أن مستقبلات الستيرويدات القشرية المعدنية محصورة في الأعضاء المفرزة كالكلية والقلولون والغدد اللعابية والعرقية
- الكورتيزول (الهيدروكورتيزون) هو الستيرويد القشري السكري الرئيسي عند الإنسان
- يتم إنتاج الكورتيزول عادة في النهار مع ذروة مبكرة في الصباح
- تؤثر بعض العوامل كالشدة ومستوى الستيرويدات في الدم على إفراز الكورتيزول
- تأثيرات الكورتيزول متعددة ومتنوعة

Cortisol Effects: Body Responses to Stress

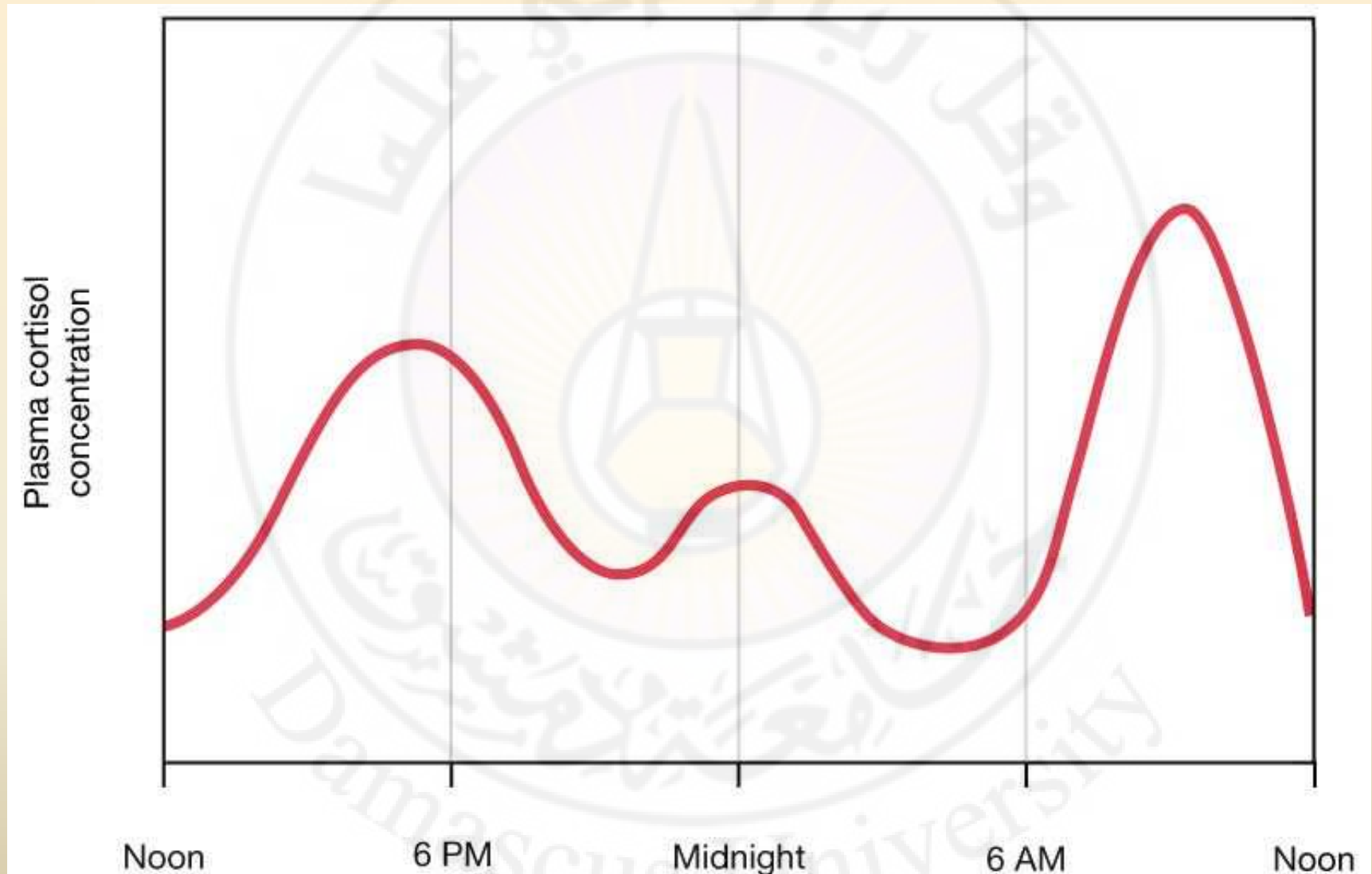


Figure 23-4: Circadian rhythm of cortisol secretion

التأثيرات الفارماكولوجية للستيروئيدات القشرية السكرية

- تحفيز الاستقلاب الطبيعي: استحداث السكر gluconeogenesis، تقويض البروتينات protein catabolism، تحلل الشحوم lipolysis
- زيادة المقاومة تجاه الشدة stress (الرضوض، الخوف، الإنتان، النزف) عن طريق زيادة مستويات السكر في البلازما
- تعديل مستويات خلايا الدم:
 - نقص اللمفاويات والأسسات والحمضات ووحيدات النوى
 - زيادة الخضاب والكريات الحمر والصفائح الدموية وعديدات النوى
- تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة
- التأثير على الغدد الصماء الأخرى: تثبيط إنتاج الـ ACTH الناجم عن زيادة الستيروئيدات القشرية السكرية يؤدي إلى تثبيط اصطناع الستيروئيدات والهرمون الحاث للدرق TSH في حين تحدث زيادة في إنتاج هرمون النمو
- التأثيرات على بقية الأعضاء: ترتبط غالباً بالتأثيرات غير المرغوبة

الستيرويدات القشرية المعدنية Mineralocorticoids

- تساعد في ضبط توازن السوائل والشوارد خاصة الصوديوم والبوتاسيوم
- يؤثر الـ **Aldosterone** على النبيبات الكلوية والقنوات الجامعة مؤدياً إلى عود امتصاص الصوديوم والبيكربونات والماء
- ينقص الـ **Aldosterone** عود امتصاص البوتاسيوم الذي يطرح في البول مع شوارد الهيدروجين
- زيادة مستويات الـ **Aldosterone** يمكن أن تؤدي إلى حدوث قلاء alkalosis ونقص بوتاسيوم الدم hypokalemia
- يعالج فرط الألدوستيرون hyperaldosteronism باستعمال الـ **Spironolactone**

الستيرويدات القشرية Corticosteroids

الستيرويدات السكرية متوسطة التأثير:

(12-36 ساعة)

- Prednisone
- Prednisolone
- Methylprednisolone
- Triamcinolone

الستيرويدات السكرية قصيرة التأثير:

(6-12 ساعة)

- Hydrocortisone
- Cortisone

الستيرويدات المعدنية:

- Aldosterone
- Fludrocortisone
- Deoxycorticosterone

الستيرويدات السكرية مديدة التأثير:

(36-72 ساعة)

- Betamethasone
- Dexamethasone

الاستعمالات السريرية للستيرويدات القشرية السكرية

- يوجد العديد من المشتقات نصف الصناعية للستيرويدات القشرية السكرية وهي تختلف عن بعضها بـ:
 - القدرة المضادة للالتهاب
 - درجة احتباس الماء والصوديوم
 - مدة التأثير
- تستعمل الستيرويدات القشرية السكرية في:
 - المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدئي (داء أديسون Addison) أو الثانوي أو الثالثي، أو فرط تنسج قشر الكظر الولادي
 - تخفيف الأعراض والتظاهرات الالتهابية
 - معالجة الحالات التحسسية (الربو القصبي، التهاب الأنف التحسسي،...)
 - المعالجة المثبطة للمناعة (أمراض المناعة الذاتية، عمليات زرع الأعضاء)
 - تسريع نضج الرئتين عند الخدج
 - تشخيص تنادر كوشينغ Cushing

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدئي (داء أديسون)

- يحدث داء أديسون نتيجة خلل في وظيفة قشر الكظر ويتم تشخيصه بنقص استجابة المريض لإعطاء الـ ACTH
- يعطى الـ Hydrocortisone (مشابه للكورتيزول الطبيعي) لتصحيح هذا الخلل (الفشل في ذلك قد يؤدي إلى الموت)
- تعطى ثلثا جرعة الـ Hydrocortisone صباحاً والثلث الباقي بعد الظهر في محاولة لتقليد التغيرات الطبيعية للهرمون
- إعطاء الـ Fludrocortisone قد يكون ضرورياً لزيادة الفعالية الستيرويدية القشرية المعدنية إلى مستوياتها الطبيعية

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر الثانوي أو الثالثي

- يحدث القصور نتيجة نقص في إنتاج:
 - الهرمون المطلق للكورتيكوتروبين **CRH** في الوطاء
 - أو - الهرمون الموجه لقشر الكظر **ACTH** في النخامى
- يكون الخلل في إنتاج الستيروئيدات القشرية المعدنية أقل أهمية
- يستعمل **الهيدروكورتيزون** Hydrocortisone أيضاً لتصحيح هذا الخلل

المعالجة المعاوضة لفرط تنسج قشر الكظر الولادي

Congenital adrenal hyperplasia

- مجموعة من الأمراض الناجمة عن عيب أنزيمي في اصطناع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيروئيدية الكظرية
- قد يؤدي هذا الخلل إلى حدوث استرجال virilization عند النساء بسبب الإنتاج المفرط للأندروجينات الكظرية
- تعالج هذه الحالة عن طريق إعطاء كميات كافية من الستيروئيدات القشرية السكرية لإعادة مستويات الهرمونات عند المريض إلى حدودها الطبيعية عن طريق تثبيط تحرر الـ CRH والـ ACTH
- اختيار المعالجة يعتمد على نوع العيب الأنزيمي

تخفيف الأعراض والتظاهرات الالتهابية

- تنقص الستيروئيدات القشرية السكرية **التظاهرات الالتهابية**، وتتضمن هذه التظاهرات الاحمرار والتورم والحرارة الموضعية في مكان الالتهاب
- تستعمل الستيروئيدات القشرية في **الأمراض التي تختلط فيها العوامل الالتهابية والمناعية الذاتية** (التهاب المفاصل الرثياني، التهابات النسيج الضامة، الأمراض الالتهابية للأمعاء، بعض أشكال فقر الدم الانحلالي، الفرفرية بنقص الصفائح مجهول السبب)
- **يعتقد أن التأثير على العملية الالتهابية ينجم عن عدة عوامل:**
 - إعادة توزيع الكريات البيض إلى قطاعات أخرى في الجسم
 - زيادة تركيز العدلات، نقص تركيز اللمفاويات والحمضات والأسسات ووحيدات النوى
 - تثبيط قدرة الكريات البيض والبالعات الكبيرة على الاستجابة لمولدات الضد
 - نقص إنتاج **البروستاغلاندينات واللوكوترينات**
 - نقص كمية **الهستامين** المتحررة من الحمضات والخلايا البدينة وبالتالي نقص تفعيل جهاز الكينين

معالجة الحالات التحسسية

- تعتبر الستيروئيدات القشرية السكرية مفيدة في معالجة أعراض:

- الربو القصبي

- الارتكاسات التحسسية الشديدة

- التظاهرات التحسسية من منشأ دوائي

- المعالجة الموضعية في الحالات الالتهابية (الأكزيما، التهاب الملتحمة التحسسي، التهاب الأنف التحسسي)

- تكون هذه الأدوية غير شافية

- يمكن إعطاء الـ Beclomethasone dipropionate والـ Triamcinolone موضعياً في الطرق التنفسية بالاستنشاق الأمر الذي يسمح بتخفيف التأثيرات الجهازية وإنقاذ الحاجة لاستعمال الستيروئيدات الفموية أو الاستغناء عنها بشكل تام

استعمال الستيرويدات القشرية في تثبيط المناعة ومعالجة الأورام

- تستعمل الستيرويدات القشرية السكرية في معالجة بعض السرطانات:
 - بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية في **معالجة بعض الأورام الخبيثة** (داء هودجكن، ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد)
 - **إنقاص الوذمة الدماغية** في حال وجود ورم دماغي بدئي أو ثانوي (يعطى الـ Dexamethasone)
- يمكن استعمال الستيرويدات القشرية السكرية أيضاً **لتثبيط المناعة والوقاية من حالات الرفض** بعد عمليات زرع الأعضاء أو زرع نقي العظم

تسريع نضج الرئتين

- تعتبر متلازمة العسرة التنفسية من المشاكل المصادفة عند الأطفال الخدج
- يلعب الكورتيزول الجنيني دوراً منظماً لنضج الرئتين
- يمكن استعمال جرعة من الـ **Beclomethasone** بالحقن العضلي عند الأم قبل 48 ساعة من الولادة، تتبعها جرعة ثانية قبل 24 ساعة من الوضع

تشخيص تناذر كوشينغ Cushing

- يحدث تناذر كوشينغ كنتيجة لفرط إفراز الستيرويدات القشرية السكرية الناجم عن:
 - فرط تحرر الكورتيكوتروبين ACTH من النخامى الأمامية أو - ورم في قشر الكظر
- يستعمل اختبار التثبيط بالـ **Dexamethasone** لتشخيص سبب تناذر كوشينغ
- يقوم الـ **Dexamethasone** (ستيرويد قشري سكري صناعي) بتثبيط تحرر الـ Cortisol عند الأشخاص المصابين بتناذر كوشينغ المتعلق بالنخامى بينما لا يؤثر على تحرر الـ Cortisol من أورام قشر الكظر
- من الجدير بالذكر أن المعالجة المزمنة بجرعات عالية من الستيرويدات القشرية السكرية سبب شائع لتناذر كوشينغ علاجي المنشأ **iatrogenic**

CUSHING'S SYNDROME



الحرائك الدوائية للستيرويدات القشرية السكرية

- إن المشتقات الصناعية للستيرويدات القشرية السكرية التي تعطى عن طريق الفم تمتص بشكل جيد من السبيل المعدي المعوي
- بعض المركبات يمكن أن تعطى بطرق أخرى (الوريد، العضل، ضمن المفصل، الاستنشاق، تطبيق موضعي على الجلد)
- ترتبط ببروتينات البلازما بنسبة تزيد عن 90 % (غالباً بالغلوبولين الرابط للستيرويدات القشرية CBG والقسم المتبقي بالألبومين)
- تستقلب في الكبد وتطرح عن طريق الكلية
- الستيرويد القشري الوحيد الذي لا يؤثر على الجنين هو الـ Prednisone وهو طليعة دوائية لا يتحول إلى المركب الفعال Prednisolone في كبد الجنين
- أي Prednisolone متشكل عند الأم يتم تحويله إلى Prednisone من قبل الجنين

تحديد الجرعات من الستيرويدات القشرية السكرية

- عند تحديد الجرعات من الستيرويدات القشرية السكرية، يجب أن نأخذ في الاعتبار العديد من العوامل:

- النسبة بين الفعالية الستيرويدية السكرية والمعدنية

- مدة التأثير

- نمط المستحضر

- توقيت الإعطاء

- مثلاً عند الحاجة لإعطاء جرعات كبيرة ولمدة طويلة (أكثر من أسبوعين) يحدث **تنشيط للمحور الوطائي - النخامي - الكظري**، الأمر الذي يتطلب أحياناً نظاماً خاصاً للمعالجة (المعالجة المتناوبة = إعطاء الدواء مرة كل يومين **(alternative day administration)**)

- يسمح هذا النظام للمحور الوطائي - النخامي - الكظري بالعمل أو استعادة وظيفته في الأيام التي لا تعطى فيها الستيرويدات

التأثيرات الجانبية للستيرويدات القشرية السكرية (1)

- إن التأثيرات الجانبية الشائعة الناجمة عن الاستعمال المديد للستيرويدات القشرية السكرية تتضمن:

- **ترقق العظام osteoporosis**: بسبب تثبيط الامتصاص المعوي للكالسيوم وتثبيط تشكل العظم ونقص اصطناع الهرمونات الجنسية استعمال المعالجة المتناوبة **alternative day dosing** لا يمنع ترقق العظام وينصح المرضى بتناول مستحضرات الكالسيوم والفيتامين د بالإضافة إلى الأدوية النوعية

- **زيادة الشهية**: تعتبر من التأثيرات المرغوبة أحياناً حيث تعتبر أحد أسباب استعمال الـ Prednisone في المعالجة الكيميائية للسرطان

- **التناذر الكلاسيكي الشبيه بتناذر كوشينغ** (إعادة توزيع شحوم الجسم، **الوجه المتورم puffy face**، زيادة نمو شعر الجسم، العد، الأرق، زيادة الشهية): يمكن ملاحظته عند وجود زيادة في الستيرويدات القشرية

التأثيرات الجانبية للستيرويدات القشرية السكرية (2)

- زيادة خطر حدوث القرحة الهضمية

- زيادة خطر حدوث الأخماج

- وذمات محيطية

- ارتفاع الضغط الشرياني

- يمكن أن تحدث زيادة في تواتر حدوث الساد cataract في المعالجة طويلة الأمد

- زيادة في سكر الدم يمكن أن تتطور إلى داء سكري

- يجب مراقبة سكر الدم عند مرضى السكري وتعديل جرعات الأدوية المضادة للسكري عند الضرورة

- نقص بوتاسيوم الدم : يمكن معالجته بإعطاء مستحضرات البوتاسيوم

- يجب الانتباه إلى التداخلات الدوائية مع الأدوية التي تحت أو تثبط الأنزيمات الكبدية

الهيدروكورتيزون Hydrocortisone

- الـ **Hydrocortisone** هو الهرمون الستيرويدي الطبيعي (الفعالية القشرية السكرية هي المسيطرة مع فعالية قشرية معدنية معتدلة أقل من الألدوستيرون)، وهو يعمل على ضبط: - مستوى سكر الدم بالتأثير على استحداث السكر
- توازن السوائل والشوارد بالمشاركة مع الألدوستيرون
- يمتلك الـ Hydrocortisone أيضاً تأثيراً مضاداً للالتهاب والتحسس
- الـ Hydrocortisone هو الدواء المفضل في المعالجة المعاوضة:
 - قصور قشر الكظر الحاد
 - قصور قشر الكظر المزمن من منشأ كظري أو نخامي
 - فرط تنسج قشر الكظر الولادي
- يعطى عن طريق الفم (امتصاص سريع) أو بالطرق الخلاقية أو حقناً موضعياً
- يستقلب في الكبد والكلية ويطرح في البول
- الـ Cortisone مركب غير فعال يستقلب إلى Hydrocortisone

البريدنيزولون Prednisolone

- يمتلك الـ **Prednisolone** تأثيراً مضاداً للالتهاب أقوى بـ 5 مرات من تأثير الـ Hydrocortisone
- الـ **Prednisone** مركب خامل يستقلب إلى Prednisolone
- يكون التأثير المضاد للالتهاب للـ **Methylprednisolone** أقوى من تأثير الـ **Prednisolone**
- الـ Prednisolone والـ Methylprednisolone من الأدوية المفضلة في المعالجة الجهازية المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة
- يعطى الـ **Prednisolone** عن طريق الفم أو بالطرق الخلاقية أو حقناً موضعياً (الحقن أو الارتشاح **infiltration** داخل أو حول المفصل أو في المرفق أو القناة الرسغية)

الديكساميثازون Dexamethasone

- مشتق صناعي من الستيرويدات القشرية، يتميز بفعالية مضادة للالتهاب ومشطة للمناعة
- أقوى من الكورتيزول بـ 25 مرة من حيث الفعالية الستيرويدية القشرية السكرية في حين أن فعاليته القشرية المعدنية محدودة
- يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخالية بالإضافة إلى الاستعمالات الموضعية
- يستعمل الـ **Dexamethasone** بشكل خاص عندما يكون احتباس الماء غير مرغوب (الوذمة الدماغية مثلاً)
- الـ **Dexamethasone** هو الدواء المختار لتنشيط إنتاج الـ ACTH

الخصائص العامة للستيرويدات القشرية

الستيرويد القشري	الفعالية المضادة للالتهاب	الفعالية الحابسة للسوديوم	الجرعة المكافئة (ملغ)	نصف العمر الحيوي (دقيقة)
Hydrocortisone	1	1	20	90
Cortisone	0.8	0.8	25	30
Prednisone	3.5	0.8	5	60
Prednisolone	4	0.8	5	200
Methylprednisolone	5	ضئيلة	4	180
Triamcinolone	5	0	4	300
Betamethasone	25	مهلة	0.6	300-100
Dexamethasone	30	ضئيلة	0.75	300-100

طرق إعطاء الستيرويدات القشرية

- جميع الستيرويدات القشرية يمكن أن تعطى عن طريق الفم
- الحقن العضلي IM: Cortisone, Desoxycorticosterone, Triamcinolone
- الحقن العضلي IM أو الوريدي IV: Hydrocortisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Dexamethasone
- الإبراز Aerosol: Beclomethasone, Flunisolide, Fluticasone, Triamcinolone
- موضعياً: Beclomethasone, Dexamethasone, Hydrocortisone, Triamcinolone

الأخطار الناجمة عن سحب الستيروئيدات القشرية السكرية

- وقف استعمال الستيروئيدات القشرية قد يسبب مشكلة خطيرة، لأنه إذا حدث تثبيط للمحور الوطائي - النخامي - الكظري فإن **الوقف المفاجئ للستيروئيدات القشرية قد يسبب قصوراً حاداً في قشر الكظر** وقد يكون هذا القصور قاتلاً
- إن التأثير السابق مع إمكانية حدوث **اعتماد نفسي** على الدواء بالإضافة إلى أن وقف الدواء قد يؤدي إلى تفاقم المرض، تدفعنا إلى **وقف الدواء تدريجياً مع مراقبة المريض بعناية**

الأدوية المثبطة للستيرويدات القشرية الكظرية

- أثبتت العديد من المستحضرات فعاليتها في تثبيط اصطناع الستيرويدات الكظرية:

- الـ Metyrapone

- الـ Aminoglutethimide

- الـ Ketoconazole

- الـ Trilostane

- الـ Spironolactone

- الـ Eplerenone

- يتنافس الـ **Mifepristone** مع الستيرويدات القشرية السكرية على المستقبلات

الـ Metyrapone

- يستعمل الـ **Metyrapone** في اختبارات وظائف الكظر كما يمكن استعماله في معالجة تناذر كوشينغ عند المرأة الحامل
- يستعمل حالياً اختبار التثبيط بالـ **Dexamethasone** بشكل أكبر في التشخيص
- يحصر الـ **Metyrapone** المرحلة الأخيرة من اصطناع الستيرويدات السكرية (11 hydroxylation) مؤدياً إلى زيادة في:
 - 11-Deoxycortisol
 - الأندروجينات الكظرية
 - 11-Deoxycorticosterone (ستيرويد معدني قوي)
- **التأثيرات الجانبية:** احتباس الماء والملح، الشعرانية، دوام عابر، اضطرابات معدية معوية

الـ Aminoglutethimide

- يثبط تحول الكوليستيرول إلى **Pregnenolone** الأمر الذي يؤدي إلى نقص في اصطناع جميع الستيروئيدات
- استعمل الـ Aminoglutethimide في معالجة **سرطان الثدي** (بالمشاركة مع الـ **Dexamethasone**) لإنقاص أو إلغاء إنتاج الأندروجين والاستروجين، لكن تم استبداله حالياً بالـ **Tamoxifen** في معظم الحالات
- قد يكون الـ Aminoglutethimide مفيداً في معالجة **سرطانات قشر الكظر** لإنقاص إفراز الستيروئيدات

Mifepristone ال

- معاكس قوي - بالجرعات العالية - للستيروئيدات القشرية السكرية بالإضافة إلى أنه **مضاد للبروجيستي** Antiprogesterin
- استعماله حالياً محدود في الحالات غير القابلة للتدخل الجراحي من **متلازمة الـ ACTH المنتبذة** ectopic ACTH syndrome (ورم منتبذ غير نخامي مفرز لـ ACTH)

Spironolactone ال

- مدر حافظ للبوتاسيوم يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني، وهو يتنافس مع الستيروئيدات القشرية المعدنية على المستقبلات
- يثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية
- يمكن أن يعاكس أيضاً اصطناع الألدوستيرون والتستوستيرون
- الاستعمالات السريرية:
 - فرط الألدوستيرونية hyperaldosteronism
 - الشعرانية hirsutism عند النساء (ربما بالتداخل مع مستقبلات الأندروجين في الجراب الشعري)
- التأثيرات الجانبية: فرط بوتاسيوم الدم، تثدي، اضطرابات الدورة الطمثية، اندفاعات جلدية

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأدوية والمداواة



المداواة السريرية - السنة الخامسة

د. سفير حبيب

لمحة عامة

- **المدرات البولية** هي أدوية قادرة على إحداث **زيادة في الإدرار البولي**، وهي عبارة عن **مثبطات لأجهزة نقل الشوارد الكلوية** حيث تنقص عود امتصاص الصوديوم في مواقع مختلفة من الأنبوب البولي
- كنتيجة لذلك تكون كمية الصوديوم وشوارد أخرى كالكلور في البول أكبر من الطبيعي مع الماء الذي يجري بشكل منفعل للحفاظ على التوازن الحلولي
- تزيد المدرات حجم البول، كما أنها تغير غالباً باهاء البول pH بالإضافة إلى تركيز الشوارد في البول والدم
- تختلف فعالية الزمر المختلفة من المدرات بشكل كبير حسب الزيادة في إطراح الصوديوم التي تتراوح بين أقل من 2 % (المدرات الضعيفة الحافظة للبوتاسيوم) حتى 20 % (مدرات العروة)
- **بالإضافة إلى مثبطات نقل الشوارد توجد أنواع أخرى من المدرات: معاكسات الألدوستيرون، مثبطات الأنهيدراز الكربونية، المدرات الحلولية**

أقسام الأنبوب البولي nephrone

- تؤثر المدرات البولية على مواقع مختلفة من الأنبوب البولي:
 - الكبيبة الكلوية

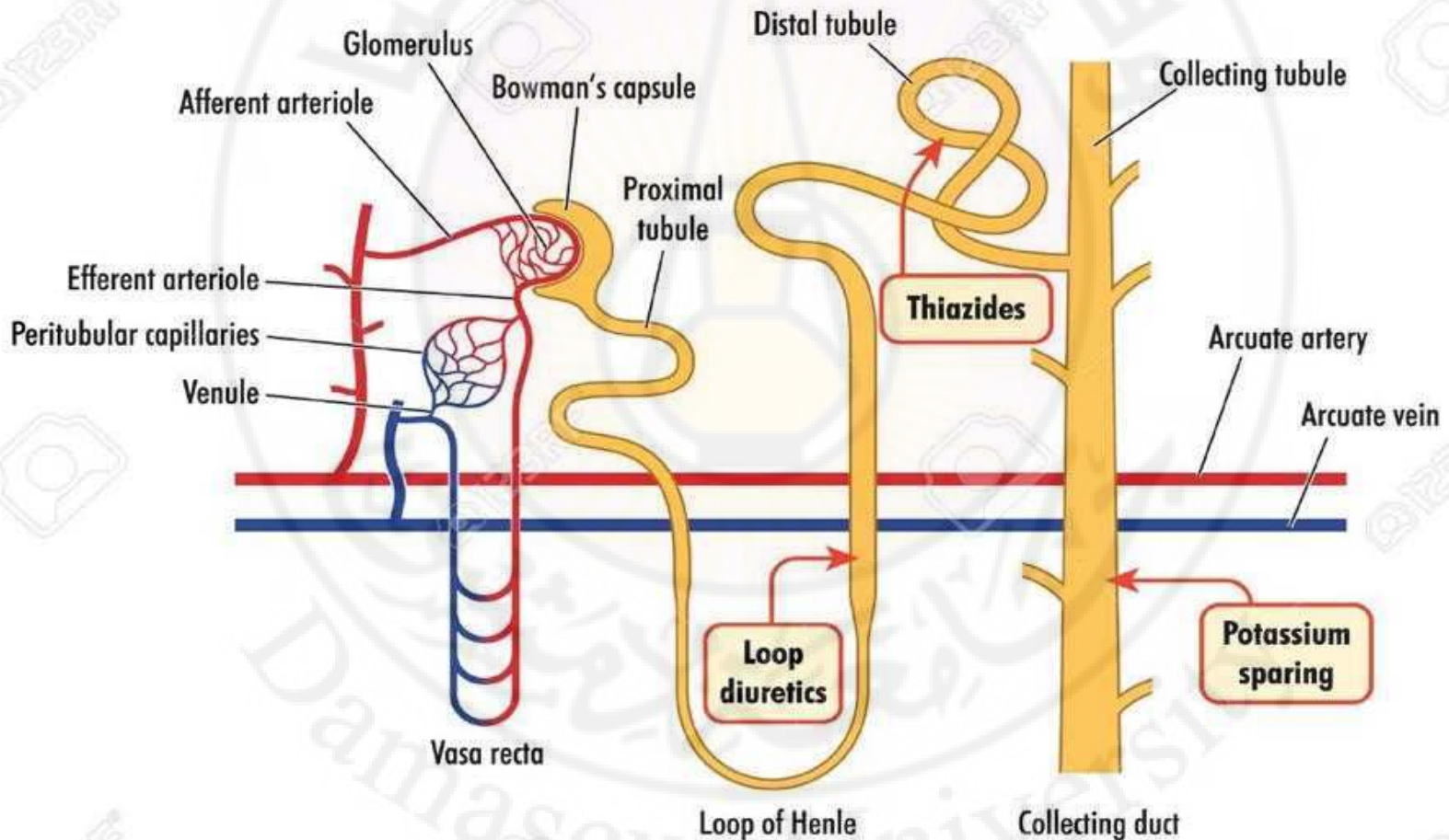
- الأنبوب المعوج القريب: مثبطات الأنهيدراز الكربونية مثل الـ acetazolamide

- عروة هانله: مدرات العروة loop diuretics كالـ furosemide

- الأنبوب المعوج البعيد: المدرات التيازيدية thiazides كالـ chlorothiazide

- الأنبوب الجامع: المدرات الحافظة للبوتاسيوم كالـ spironolactone

مواقع تأثير المدرات البولية



تصنيف المدرات البولية

● يمكن تصنيف المدرات البولية إلى المجموعات التالية:

- المدرات التيازيدية **thiazides**: chlorothiazide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide, metolazone

- مدرات العروة **loop diuretics**: bumetanide, ethacrynic acid, furosemide, torsemide

- المدرات الحافظة للبوتاسيوم **potassium-sparing diuretics**: amiloride, eplerenone, spironolactone, triamterene

- مثبطات الأنهيدراز الكربونية **carbonic anhydrase inhibitors**: acetazolamide

- المدرات الحلولية **osmotic diuretics**: mannitol, urea

الاستعمالات السريرية للمدرات البولية

● يمكن تصنيف الحالات السريرية التي تستعمل فيها المدرات البولية إلى مجموعتين:

- الحالات المترافقة مع وذمات edematous states:

- 1- قصور القلب
- 2- الحبن (ارتفاع الضغط البابي، فرط الألدوستيرون الثانوي)
- 3- التناذر النفروزي
- 4- الوذمة ما قبل الطمث

- الحالات غير المترافقة مع وذمات:

- 1- ارتفاع الضغط الشرياني
- 2- فرط كلس الدم
- 3- السكري الخفي

المدرات التيازيدية والأدوية المشابهة

Thiazides and related agents

- تعتبر **التيازيدات** أكثر المدرات البولية استعمالاً، وهي **مشتقات سلفوناميدية** ترتبط من حيث البنية بمثبطات الأنهيدراز الكربونية
- على أية حال، يكون التأثير المدر للبول للتيازيدات أكبر من تأثير الـ acetazolamide، وهي تؤثر على الكلية بآليات مختلفة
- تؤثر جميع المدرات التيازيدية على الأنبوب البعيد، وهي تمتلك نفس التأثيرات المدرّة للبول، لكنها **تختلف عن بعضها البعض من حيث القوة (القدرة) potency**
- أهم التيازيدات المستعملة: chlorothiazide, hydrochlorothiazide
- الأدوية المشابهة للتيازيدات: chlorthalidone, indapamide, metazolone

التيازيدات Thiazides

- كان الـ chlorothiazide أول **التيازيدات** الحديثة الفعالة عن طريق الفم وكان قادراً على التأثير على الوزمات الشديدة المرافقة لتشمع الكبد وقصور القلب مع تأثيرات جانبية قليلة
- تعتبر خواص الـ chlorothiazide ممثلة لخصائص زمرة التيازيدات، على الرغم من أن المشتقات الأحدث مثل الـ hydrochlorothiazide أكثر استعمالاً
- يتميز الـ **hydrochlorothiazide** بأنه أقل قدرة على تثبيط الأنهيدراز الكربونية بالمقارنة مع الـ chlorothiazide، لكنه أكثر قوة **potency** كمدر للبول (الجرعة المطلوبة أقل بشكل واضح)
- من ناحية أخرى، تكون فعالية المركبين **efficacy** متشابهة

آلية تأثير التيازيدات Thiazides

- تؤثر التيازيدات بصورة رئيسية بمستوى الأنبوب البعيد حيث **تنقص** **عود امتصاص الصوديوم** عن طريق تثبيط الناقل المساعد Na^+/Cl^- على الغشاء اللمعي للأنبوب المعوج البعيد
- تكون التأثيرات أقل بمستوى الأنبوب القريب
- تزيد التيازيدات تراكيز الصوديوم والكلور في السائل الأنبوبي
- لا تؤثر التيازيدات عادة على التوازن الحمضي القلوي
- بما أن موقع تأثير المشتقات التيازيديّة هو غشاء لمعة الأنبوب لذلك يجب على هذه الأدوية أن تطرح في لمعة الأنبوب لكي تصبح فعالة، لذلك **تكون التيازيدات أقل فعالية في حال قصور الوظيفة الكلوية**

التأثيرات الفارماكولوجية للتيازيدات Thiazides

- زيادة إخراج الصوديوم والكلور (بول مفرط الحولية) وهو تأثير مختلف عن بقية المدرات
 - نقص البوتاسيوم بالاستعمال المديد
 - نقص المغنيزيوم بالاستعمال المديد (قد يتطلب إعطاء المغنيزيوم)
 - نقص إخراج الكالسيوم نتيجة زيادة عود امتصاصه (عكس مدرات العروة)
 - نقص المقاومة الوعائية المحيطية:
- الانخفاض الأولي في ضغط الدم ينجم عن نقص حجم الدم وبالتالي نقص نتاج القلب
- مع الاستعمال المستمر تحدث معاوضة لنقص الحجم في حين تستمر التأثيرات الخافضة للضغط وهي تنجم عن نقص المقاومة الوعائية المحيطية بسبب ارتخاء العضلات الملساء في الشريينات

الاستعمالات السريرية للثيازيدات Thiazides

● يمكن استعمال الثيازيدات في الحالات التالية:

- ارتفاع الضغط الشرياني hypertension

- قصور القلب heart failure

- فرط كالسيوم البول hypercalciuria

- السكري الخفي diabetes insipidus

استعمال التيازيدات Thiazides في ارتفاع الضغط الشرياني

- كانت التيازيدات لفترة طويلة الدواء الرئيسي لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني لأنها رخيصة الثمن وجيدة التحمل
- تكون فعالة في خفض الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي لفترات طويلة عند معظم المرضى المصابين بارتفاع الضغط الشرياني الأساسي خفيف أو متوسط الشدة
- بعد 3-7 أيام من المعالجة، **يستقر الضغط الشرياني على مستوى أخفض**، ويمكن المحافظة على هذا المستوى بنفس الجرعة اليومية والتي تسبب نقصاً في المقاومة الوعائية المحيطية بدون أن تمتلك تأثيراً مدرراً رئيسياً
- **يمكن للكثير من المرضى أن يعالجوا بالتيازيدات وحدها لسنوات**، على الرغم من أن نسبة قليلة من المرضى تتطلب إضافة دواء آخر كحاصرات β مثلاً
- **يزداد التأثير الخافض للضغط لمثبطات أنزيم التحويل عند مشاركتها مع التيازيدات**

استعمال التيازيدات Thiazides في قصور القلب

- يمكن للتيازيدات أن تكون المدرات المختارة لإنقاص حجم السوائل خارج الخلوية في الحالات الخفيفة والمتوسطة من قصور القلب
- في حال فشل التيازيدات قد تكون مدرات العروة مفيدة

استعمال التيازيدات Thiazides في حال زيادة كلس البول

- قد تكون التيازيدات مفيدة في معالجة حالات زيادة كلس البول المرضية لأنها تثبط إطراح الكلسيوم
- يكون هذا التأثير مفيداً بشكل خاص عند المرضى الذين لديهم حصيات من أوكزالات الكلسيوم في المجاري البولية

استعمال التيازيدات Thiazides في معالجة السكري الخفي

- تمتلك التيازيدات القدرة على إنتاج بول مفرط الحلولية، وهي قد تكون بديلة للهرمون المضاد للإدرار ADH في معالجة السكري الخفي diabetes insipidus من منشأ كلوي
- قد ينخفض حجم البول عند هؤلاء المرضى من 11 إلى 3 لترات في اليوم عند المعالجة بالتيازيدات

الحرائك الدوائية للتيازيدات Thiazides

- تعطى التيازيدات بالطريق الفموي
- تحتاج معظم التيازيدات لمدة 1-3 اسابيع للحصول على انخفاض ثابت في ضغط الدم
- تتميز التيازيدات بنصف عمر حيوي طويل (حوالي 40 ساعة)

التأثيرات غير المرغوبة للتيازيدات Thiazides

- ضياع البوتاسيوم مع إمكانية حدوث نقص بوتاسيوم الدم
hypokalemia
- نقص صوديوم الدم hyponatremia
- زيادة حمض البول في الدم hyperuricemia
- نقص حجم الدم hypovolemia
- فرط كلس الدم hypercalcemia
- زيادة سكر الدم hyperglycemia
- زيادة شحوم الدم hyperlipidemia (tChol, LDLc)
- فرط الحساسية hypersensitivity: تثبيط نقي العظم، التهاب الجلد،
التهاب الأوعية النخري، التهاب الكلية الخلالي في حالات نادرة

الأدوية المشابهة للتيازيدات Thiazide-like analogs

- تدعى بهذا الاسم لأنها تحتوي على ثمالة سلفوناميد في بنيتها الكيميائية وهي ليست تيازيدات حقيقية، لكنها تشبهها من حيث آلية التأثير
- يتميز الـ **chlorthalidone** بأنه مشتق غير تيازيدي، يؤثر بطريقة مشابهة للـ **hydrochlorothiazide**، وهو يتميز بمدة تأثير طويلة لذلك يستعمل غالباً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني حيث يعطى مرة واحدة يومياً
- يتميز الـ **metolazone** بأنه أقوى من التيازيدات لذلك يسبب - بخلاف التيازيدات - إطراح الصوديوم في قصور الكلية المتقدم
- يتميز الـ **indapamide** هو مدر غير تيازيدي، ذواب في الدسم ويتميز بمدة تأثير طويلة (بجرعات خفيفة، يخفض الضغط الشرياني مع تأثيرات مدرة خفيفة)
- يطرح الـ **indapamide** في البول والبراز لذلك فإن احتمال تراكمه عند المرضى المصابين بقصور الكلية يكون أقل، وقد يكون مفيداً في معالجتهم

Thiazide Diuretics

Mechanism of Action

Sodium and chloride are not reabsorbed, resulting in increased excretion of these ions.



10.1371/journal.pone.0141000
 DOI:10.1371/journal.pone.0141000

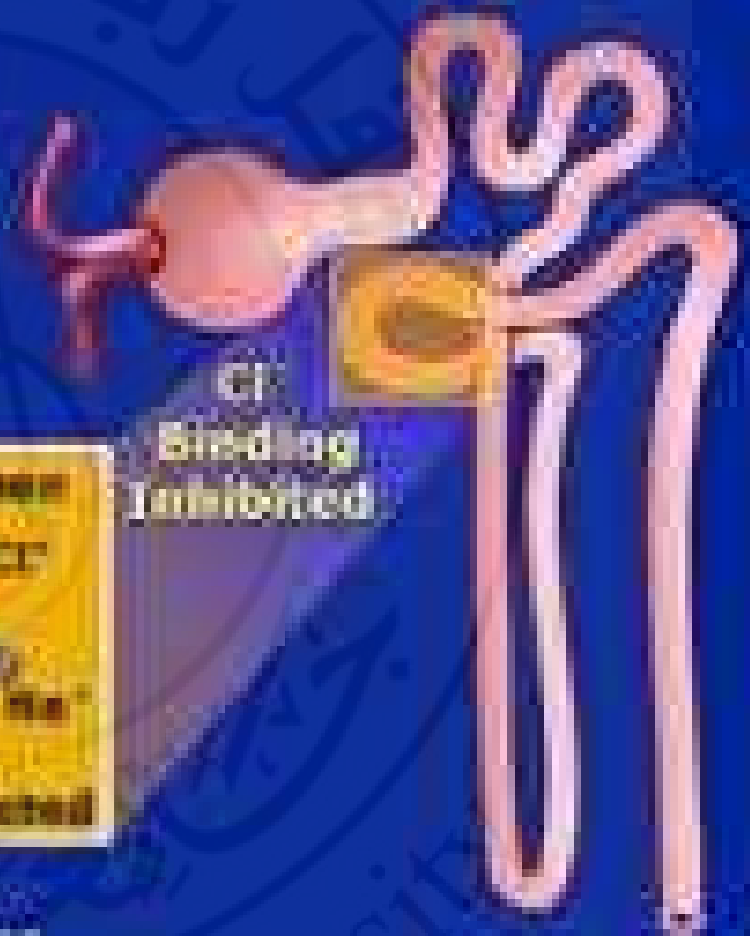
Page 78

ATP in [adenosine](#) [triphosphate](#)









مدرات العروة Loop diuretics

- تؤثر هذه الأدوية بشكل رئيس على الجزء الصاعد من عروة هانله
- من هذه الأدوية: furosemide, bumetanide, torsemide, ethacrynic acid
- هي أكثر المدرات فعالية في إطراح الصوديوم والكلور
- يعتبر الـ **furosemide** أكثر هذه المدرات استعمالاً، على الرغم من أن الـ bumetanide أكثر قوة منه، واستعماله في تزايد مستمر
- يعتبر الـ furosemide والـ bumetanide من المشتقات السلفوناميديّة
- يمتلك الـ ethacrynic acid مخطط جرعة – استجابة أكثر انحداراً، لكنه يسبب تأثيرات غير مرغوبة أكثر من بقية مدرات العروة الأمر الذي يحد من استعماله

آلية تأثير مدرات العروة Loop diuretics

- تثبط مدرات العروة نقل الصوديوم والكلور في الغشاء اللمعي للجزء الصاعد من عروة هانله، الأمر الذي ينقص عود امتصاص هذه الشوارد
- تعتبر مدرات العروة الأكثر فعالية من بين المدرات، لأن الجزء الصاعد من عروة هانله مسؤول عن 25-30 % من عود امتصاص كلور الصوديوم NaCl المرتشح، والمواقع الأبعد غير قادرة على هذا الحمل الزائد من الصوديوم

التأثيرات الدوائية لمدرات العروة Loop diuretics

- تؤثر مدرات العروة بشكل قوي حتى عند المرضى الذين لديهم قصور في وظيفة الكلية، أو الذين لا يستجيبون للتيازيدات أو المدرات الأخرى
- تسبب مدرات العروة زيادة في حجم البول مع زيادة إخراج الصوديوم والبوتاسيوم والكلسيوم
- المرضى الذين لديهم كلس طبيعي، لا يتعرضون لنقص كلس الدم نتيجة استعمال مدرات العروة (يعاد امتصاص الكلسيوم في الأنبوب المعوج البعيد)
- قد يحدث نقص في مغنيزيوم الدم
- تنقص المقاومة الوعائية الكلوية وتزيد الجريان الدموي الكلوي
- تزيد مدرات العروة إنتاج البروستاغلاندين الذي يلعب دوراً في تأثيرها المدر (كما هو الحال مع التيازيدات) بآلية غير معروفة (الأدوية التي تتداخل مع البروستاغلاندينات كـ indomethacin قد تنقص التأثير المدر)

الاستعمالات السريرية لمدرات العروة Loop diuretics

- تعتبر مدرات العروة الدواء المختار لإنقاص وذمة الرئة الحادة في قصور القلب
- تفيد في تدبير الحالات الإسعافية مثل وذمة الرئة الحادة التي تحتاج إلى إدرار بولي شديد وسريع، نظراً لسرعة تأثيرها خاصة عند إعطائها بالطريق الوريدي
- تفيد مدرات العروة (مع الإماهة) في معالجة فرط كلس الدم لأنها تنبه الإفراز الأنبوبي للكلسيوم
- قد تكون مفيدة أيضاً في معالجة فرط بوتاسيوم الدم

الحرائك الدوائية لمدرات العروة Loop diuretics

- تعطى مدرات العروة عن طريق الفم أو بالطرق الخلاقية
- تتميز بمدة تأثير قصيرة نسبياً (2-4 ساعات)
- تطرح في البول

التأثيرات غير المرغوبة لمدرات العروة Loop diuretics

● تشمل التأثيرات غير المرغوبة لمدرات العروة:

- السمية السمعية ototoxicity

- زيادة حمض البول في الدم hyperuricemia

- النقص الحاد في حجم الدم acute hypovolemia

- ضياع البوتاسيوم مع إمكانية حدوث نقص بوتاسيوم الدم

hypokalemia

- نقص مغنيزيوم الدم hypomagnesmia

مدرات العروة Loop diuretics

Indications & Side Effects

- Loop diuretics

- large volume diuresis
- isotonic urine (as compared to plasma)



- Indications

- edema
 - congestive heart failure
 - acute pulmonary edema
 - cirrhosis
 - nephrotic syndrome
- hypertension
- hypercalcemia
- forced diuresis

- Side effects

- excess volume depletion
 - circulatory collapse
 - azotemia & hyperuremia
- hypokalemia
 - cardiac arrhythmias
- hypocalcemia
- hypomagnesemia
- ototoxicity

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

Potassium-sparing diuretics

- تؤثر هذه الأدوية بمستوى الأنبوب الجامع، حيث تثبط عود امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسيوم
- تستعمل لوحدها بصورة رئيسية في حال وجود زيادة في الألدوستيرون
- الاستعمال الرئيس لهذه المدرات هو **معالجة ارتفاع الضغط الشرياني** (غالباً بالمشاركة مع التيازيدات)
- من المهم **مراقبة مستويات البوتاسيوم** عند استعمال هذه الأدوية (يوقف عادة الوارد الخارجي من البوتاسيوم عند بدء المعالجة بهذه المدرات)
- **من هذه الأدوية:** spironolactone, triamterene, amiloride, eplerenone

معاكسات الألدوستيرون Aldosterone antagonists

- تشمل هذه الأدوية الـ spironolactone والـ eplerenone
- يتميز الـ **spironolactone** بأنه ستيررويد صناعي يعاكس الألدوستيرون على مستقبلاته داخل الخلية، حيث يمنع هجرة المعقد دواء - مستقبل إلى داخل النواة في الخلية المستهدفة، وبالتالي لا يستطيع الارتباط بالـ DNA (منع اصطناع البروتينات كاستجابة للألدوستيرون)
- تقوم هذه البروتينات الوسيطة عادة بتنبيه مواقع تبادل الصوديوم والبوتاسيوم في الأنبوب الجامع، لذلك فإن النقص في هذه البروتينات يمنع عود امتصاص الصوديوم ويمنع إفراز البوتاسيوم والهيدروجين

التأثيرات الدوائية لـ Spironolactone

- تكون مستويات الألدوستيرون مرتفعة في معظم الودمات، الأمر الذي يؤدي إلى حبس الصوديوم
- عند اعطاء الـ **spironolactone** لمريض لديه مستويات مرتفعة من الألدوستيرون، فإن الدواء يعاكس فعالية الهرمون مسبباً حبس البوتاسيوم وإطراح الصوديوم
- عند المرضى الذين لديهم نقص ملحوظ في مستويات الألدوستيرون في الدم مثل مرضى داء أديسون (قصور قشر الكظر البدئي)، ليس هناك تأثير مدر للدواء
- يعتمد تأثير الـ **spironolactone** على اصطناع البروستاغلاندين في الكلية
- الـ **eplerenone** هو معاكس جديد للألدوستيرون مع تأثيرات دوائية مشابهة للـ **spironolactone**، لكن تأثيراته الغذائية الصماوية أقل أهمية

الاستعمالات السريرية لـ Spironolactone

- يكون التأثير المدر لـ spironolactone ضعيفاً بالمقارنة مع بقية المدرات، لكنه يتميز بتأثيره الحافظ للبوتاسيوم لذلك يستعمل عادة بالمشاركة مع مدر تيازيدي أو أحد مدرات العروة
- يعتبر المدر المفضل عند مرضى تشمع الكبد
- يعتبر الـ spironolactone المدر الوحيد الذي يستعمل لوحده بصورة روتينية لإحداث توازن ملح سلبي صاف، وهو فعال بشكل خاص في الحالات السريرية المرافقة لفرط الألدوستيرونية الثانوي
- يقي الـ spironolactone من إعادة نمذجة القلب cardiac remodeling الذي يحدث كمعاوضة لقصور القلب المتطور

الحرائك الدوائية لـ Spironolactone

- يمتص الـ spironolactone بشكل كامل تقريباً بعد الإعطاء الفموي، ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما
- يستقلب بسرعة إلى مستقلب فعال (canrenone)، ويرتبط تأثير الـ spironolactone بشكل كبير بتأثيرات الـ canrenone والذي يمتلك **فعالية معاكسة للستيروئيدات القشرية المعدنية**
- ينبه الـ spironolactone جملة السيتوكروم P450

التأثيرات غير المرغوبة لـ Spironolactone

- يسبب الـ spironolactone بشكل شائع انزعاجاً معدياً وقد يسبب قرحات هضمية
- بما أن الـ spironolactone يشبه الستيروئيدات الجنسية، فهو يؤثر على بعض المستقبلات في بعض الأعضاء مؤدياً إلى حدوث **تثدي عند الذكور** و**اضطرابات طمثية عند النساء**، لذلك يجب عدم إعطائه بجرعات كبيرة في المعالجة المزمنة
- من الناحية العملية، يستعمل الـ spironolactone غالباً في **الوذمات الخفيفة** حيث يعطى لعدة أيام
- يمكن استعمال الـ spironolactone بجرعات قليلة في المعالجة المزمنة مع تأثيرات جانبية قليلة (فرط بوتاسيوم الدم، غثيان، خمول، تخطيط)

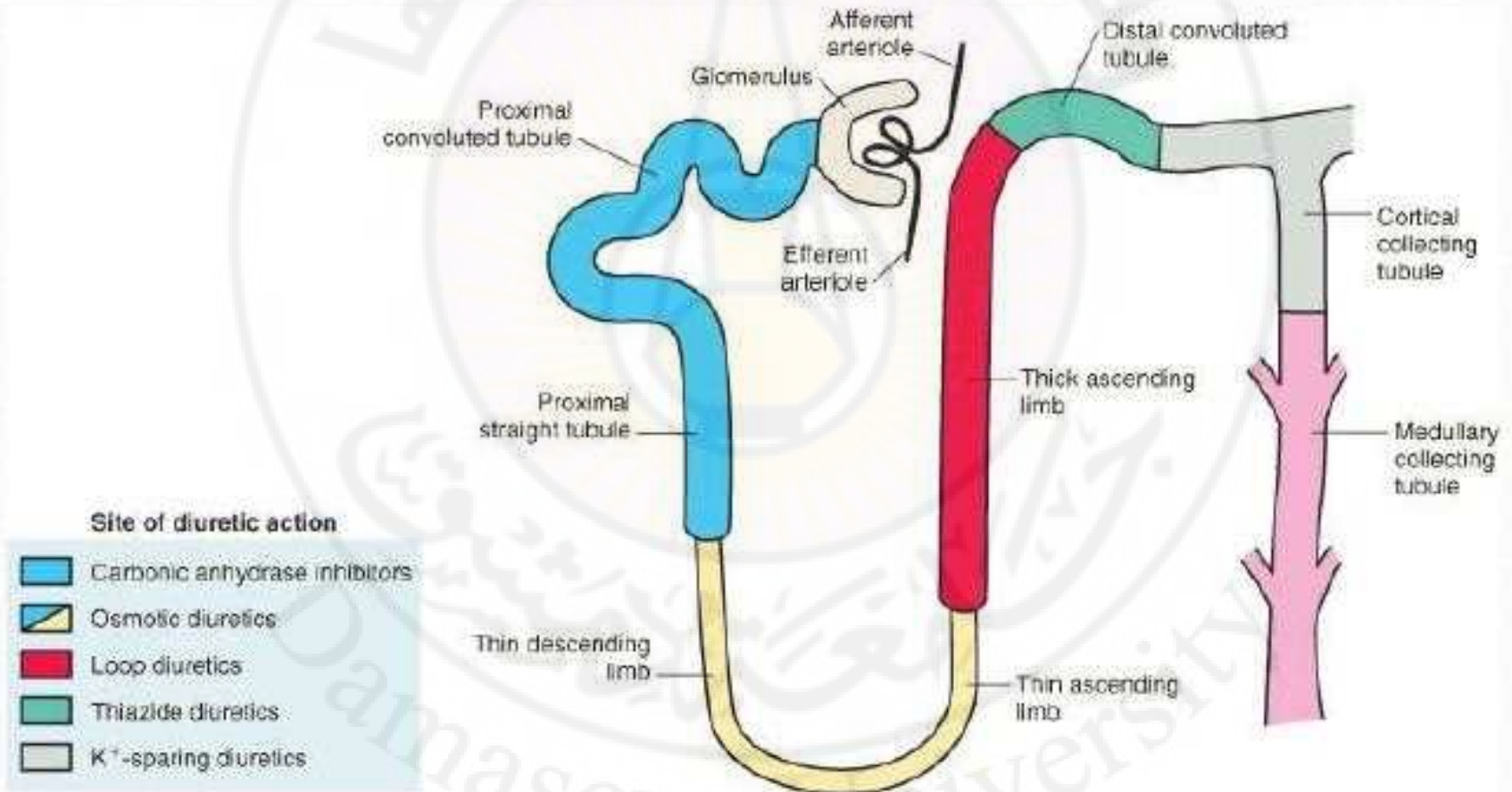
الـ Triamterene والـ Amiloride

- يحصران القنوات الناقلة للصوديوم، الأمر الذي يؤدي إلى نقص في تبادل الصوديوم والبوتاسيوم
- على الرغم من أنهما يمتلكان تأثيراً حافضاً للبوتاسيوم بشكل مشابه للـ spironolactone، فإن قدرتهما على حصر تبادل الصوديوم والبوتاسيوم في الأنبوب الجامع لا تعتمد على وجود الألدوستيرون، لذلك فهما يمتلكان تأثيراً مدرّاً للبول حتى عند الأشخاص المصابين بداء أديسون
- يتميزان بتأثير مدر ضعيف كما هو الحال مع الـ spironolactone
- يستعملان عادة بالمشاركة مع المدرات الأخرى للاستفادة من تأثيرهما الحافظ للبوتاسيوم
- التأثيرات الجانبية: معص cramp في الساق، زيادة البولة الدموية، زيادة حمض البول، احتباس البوتاسيوم

Acetazolamide الـ

- يثبط أنزيم الأنهيدراز الكربونية في الأنبوب القريب، وهو نادر الاستعمال كمدر للبول
- يستعمل في حالات سريرية أخرى للاستفادة من تأثيراته الفارماكولوجية الأخرى:
 - **الزرق glaucoma:** وهو الاستعمال الرئيس لـ acetazolamide حيث يخفض الضغط داخل العين في الزرق مفتوح الزاوية (ينقص إنتاج الخلط المائي عن طريق تثبيط أنزيم الأنهيدراز الكربونية في الجسم الهدبي للعين).
 - يستعمل في **المعالجة المزمنة للزرق**، بينما يكون الـ pilocarpine مفضلاً في تدبير النوبات الحادة
- **داء الجبال mountain sickness:** حيث يعطى بشكل وقائي بالطريق الفموي
- التأثيرات الجانبية: حمض استقلابي، ضياع البوتاسيوم، تشكل الحصيات الكلوية، نعاس، نقص الحس
- يمنع استعماله في حال **تشمع الكبد**

Nephron sites of action of diuretics



© Elsevier 2005. Minneman & Wecker; Brody's Human Pharmacology 4e www.studentconsult.com

المدرات الحلوية Osmotic diuretics (١)

- إن العديد من المواد الكيميائية البسيطة المحبة للماء والتي ترشح عبر الكبيبة (كـ mannitol و urea)، تسبب درجة من الإدرار البولي بسبب قدرتها على نقل الماء معها إلى السائل الأنبوبي
- إذا لم يحدث عود امتصاص للمادة المرتشحة فإن نتاج البول يزداد، وقد تطرح أيضاً كمية قليلة من الملح
- بما أن المدرات الحلوية تستعمل لزيادة إخراج الماء أكثر من زيادة إخراج الصوديوم، فهي غير مفيدة في معالجة الحالات التي تترافق مع احتباس الصوديوم
- تستعمل المدرات الحلوية للمحافظة على جريان البول عقب تناول مواد سامة قادرة على إحداث قصور كلوي حاد

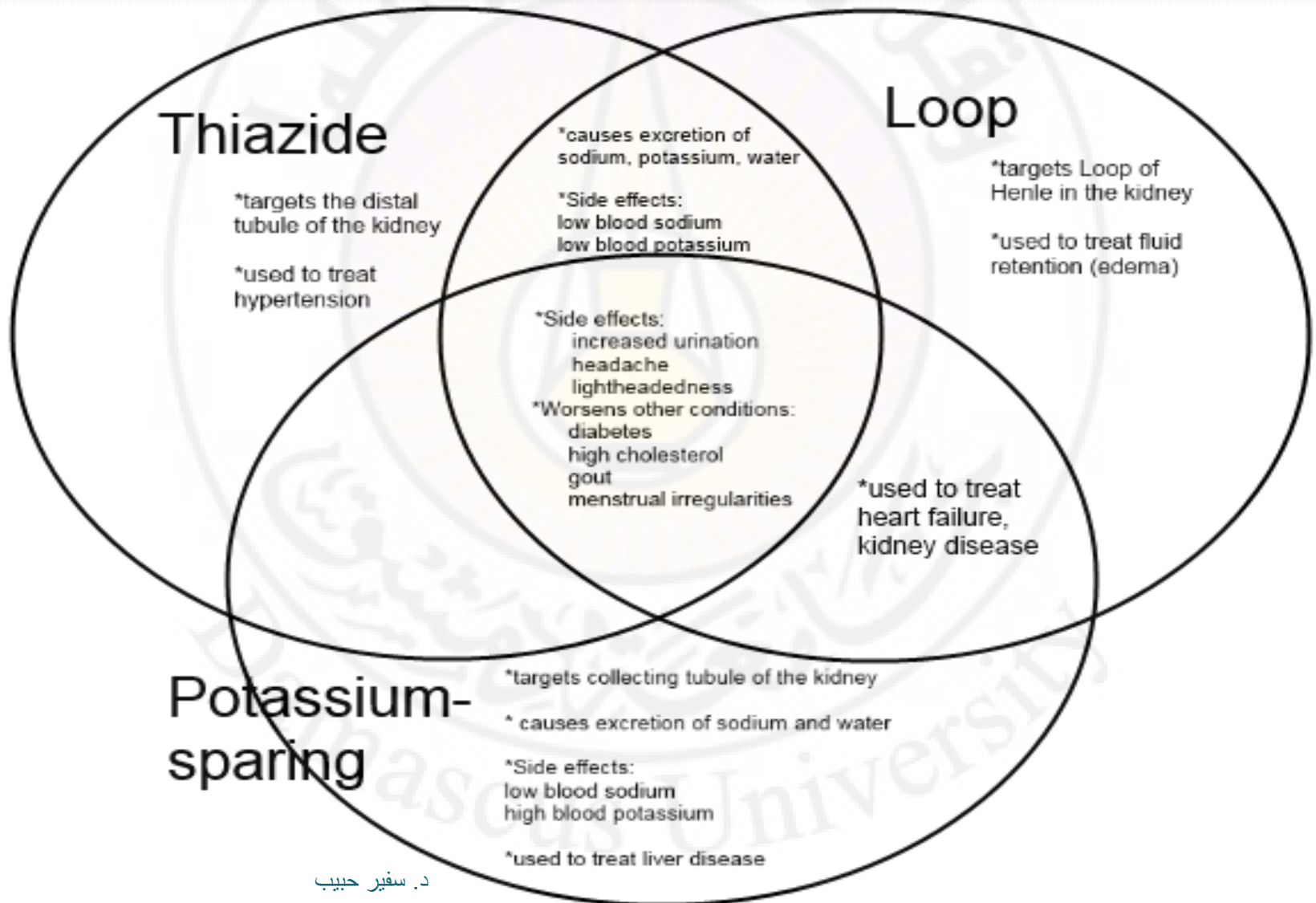
المدرات الحلوية Osmotic diuretics (٢)

- تشكل المدرات الحلوية ركيزة أساسية في معالجة المرضى الذين لديهم ارتفاع في التوتر داخل القحف أو قصور كلية حاد ناجم عن الصدمة أو الرضوض أو التسممات الدوائية
- الحفاظ على جريان البول يحمي وظيفة الكلية على المدى البعيد وقد يسمح للمريض بتجنب غسيل الكلية dialysis
- يعطى الـ mannitol فقط بالطريق الوريدي لأنه لا يمتص في الأنبوب الهضمي
- تتضمن التأثيرات غير المرغوبة تمدد الماء في الوسط خارج الخلوي والتجفاف بالإضافة إلى نقص أو زيادة صوديوم الدم:
 - يحدث تمدد الماء في الوسط خارج الخلوي لأن وجود الـ mannitol في الوسط خارج الخلوي يؤدي إلى سحب الماء من الخلايا مسبباً نقص صوديوم الدم قبل حدوث الإدرار البولي
 - من جهة أخرى، قد يحدث التجفاف إذا لم يتم تعويض الماء بالشكل المناسب

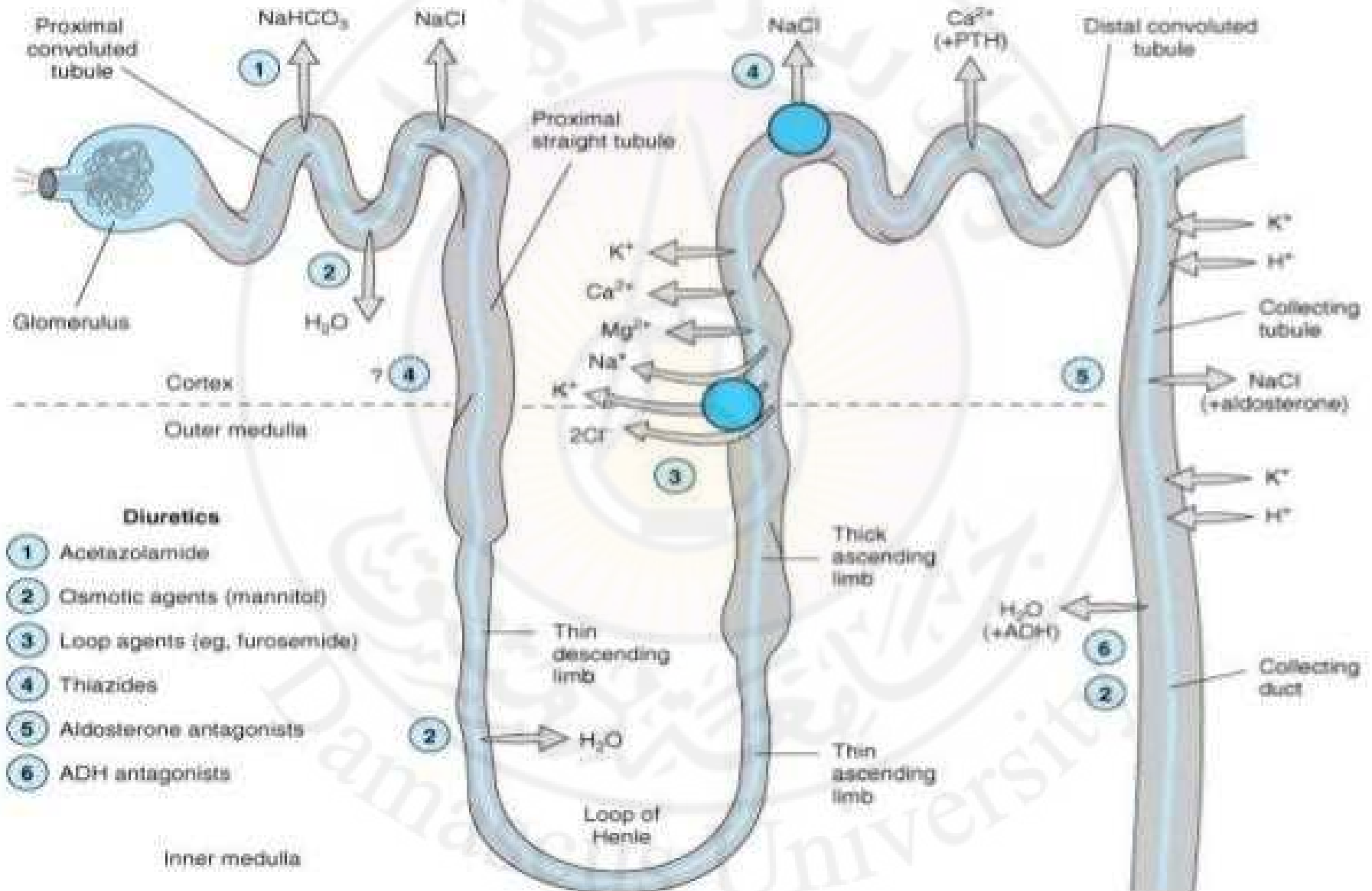
Site and Mechanisms of Actions of Diuretics

Diuretics	Site of Action	Mechanism
Osmotic Diuretic	1. Proximal tubules 2. Loop of Henle 3. Collecting duct	Inhibition of water and Na ⁺ reabsorption
Carbonic Anhydrase Inhibitor (CA-I)	Proximal tubules	Inhibition of bicarbonate reabsorption
Loop Diuretic	Loop of Henle (<i>thick ascending limb</i>)	Inhibition of Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ cotransport
Thiazide	Early distal tubule	Inhibition of Na ⁺ , Cl ⁻ cotransport
K ⁺ sparing diuretics	Late distal tubule Collecting duct	Inhibition of Na ⁺ reabsorption and K ⁺ secretion

الصفات المشتركة للمدرات البولية الرئيسية



Electrolyte Transport and Site of Action of Diuretics



جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الفيزيولوجيا والأدوية

الصادات الحيوية Antibiotics

علم المداواة السريرية - السنة الخامسة
د. سفير حبيب

المعالجة الكيميائية Chemotherapy

- المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية
- المعالجة بالأدوية المضادة للسرطانات

المعالجة المضادة للأحياء المجهرية:

- مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية) Antibacterial drugs
- الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral drugs
- الأدوية المضادة للفطور Antifungal drugs
- مضادات الأولي Antiprotozoal drugs
- مضادات الديدان Anthelmintic drugs

تصنيف الجراثيم

- صفات التلون بالـ Gram:

- إيجابية الـ Gram

- أو - سلبية الـ Gram

- المورفولوجيا:

- المكورات Coccus

- أو- العصيات bacillus

- الحاجة للأوكسجين:

- هوائية Aerobic

- أو- لاهوائية Anaerobic

آلية تأثير المضادات الحيوية

المضادات الحيوية	آلية ومكان التأثير
β-lactams, Glycopeptides, Fosfomycine	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
Nystatines, Amphotericin B, Colistine, Polymyxin, Isoniazid	تثبيط وظيفة الغشاء السيتوبلازمي
Aminosides, Macrolides, Cyclines, Fusidic acid	تثبيط اصطناع البروتينات
Quinolones, Sulfamides, Trimethoprim	تثبيط الاستقلاب الجرثومي
Fluoroquinolones, Rifampin	تثبيط اصطناع أو وظيفة الحمض النووي

تصنيف المضادات الحيوية

• تصنف المضادات الحيوية حسب:

- البنية الكيميائية
- آلية التأثير
- موقع التأثير
- طيف التأثير الجرثومي ؟ ؟ (تبدل دائم بسبب تطور المقاومة)

شروط تأثير المضادات الحيوية ومقاومتها الجرثومية

شروط فعالية المضادات الحيوية	آليات المقاومة المكتسبة تجاه المضادات الحيوية
دخول الصادة إلى الجرثوم	عدم دخول الصادة إلى الجرثوم
وجود الجزيء الهدف	تخرب الجزيء الهدف (تغير في جهة التثبيت أو تخرب الهدف)
وصول الصادة بشكلها الفعال إلى الهدف	تعطيل الصادة بالأنزيمات
بقاء الصادة بتركيز كاف على تماس بالهدف	خروج الصادة من الجرثوم وعدم بقائها بتركيز كاف بتماس الهدف

المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية

- المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية، هي تناقص أو اختفاء أو غياب فعالية المضادات الحيوية
- المقاومة الجرثومية للمضاد الحيوي هي عكس طيف تأثير المضاد الحيوي
- **نميز الأنواع التالية من المقاومة الجرثومية:**
 - **المقاومة الطبيعية:** الجراثيم غير حساسة للمضاد الحيوي وهذا يعود إلى الصفات الوراثية لنوع الجرثومة
 - **المقاومة المكتسبة:** ظهور مقاومة جرثومية لفعل المضاد الحيوي من قبل جرثومة كانت تتأثر به أي لم تكن الجرثومة تقاوم المضاد الحيوي **طبيعياً**
- **أسباب المقاومة المكتسبة:**
 - تبدل في المادة الوراثية عن طريق الطفرة الصبغية ، تتم السيطرة عليه باستعمال أكثر من مضاد حيوي (مضادات السل)
 - نقل المادة الوراثية عن طريق الـ **plasmide** ، ينجم عن زيادة عدد المضادات الحيوية المستعملة

آليات المقاومة الجرثومية

- تخريب الدواء بالجرثومة
- تبديل في مستقبل (هدف التأثير) الدواء الجرثومي
- تناقص في دخول الدواء إلى الجرثومة
- تطور سبل استقلابية بديلة
- فشل في استقلاب طليعة دوائية
- خروج فاعل للدواء من الجرثومة

ما الذي يجب معرفته قبل وصف المضاد الحيوي؟

- نوعية (طبيعة) التأثير الدوائي وطيف التأثير
- آلية التأثير الدوائي والحرائك الفارماكولوجية
- آليات المقاومة الجرثومية
- الاستعمالات السريرية
- التأثيرات غير المرغوبة

تصنيف المضادات الحيوية حسب طبيعة التأثير الدوائي

المضادات الحيوية المثبطة لنمو الجراثيم	المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم
Sulfamides Cyclines Chloramphenicol Macrolides Lincomycine Fusidic acid	β-Lactams Aminosides Rifampicin Vancomycin Isoniazid Fluoroquinolones

التأثيرات الفارماكودينمائية للمضادات

- **MIC:** هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجرثوم في الزجاج وهو يحدد عتبة الفعالية الدنيا للمضاد الحيوي (اختبار الحساسية antibiogram)
- **MBC:** هو التركيز الأدنى المبيد للجرثوم والذي يترك $\geq 1/1000$ من اللقيحة الجرثومية بعد 24 ساعة
- يكون المضاد الحيوي مبيداً لأرومة عندما يكون الـ **MBC** قريباً من الـ **MIC**
يكون المضاد الحيوي مثبطاً لنمو الجرثوم عندما يكون الـ **MBC** < بحوالي 10 – 100 ضعف من **MIC**
- **PAE:** هو التأثير ما بعد المضاد الحيوي
إن التأثير المبيد لبعض المضادات الحيوية كـ **Fluoroquinolones** والـ **Aminosides** يبقى حتى لو تم سحب المضاد الحيوي من الوسط وهذا يسمح بإطالة الفواصل ما بين الجرعات

Antibiogram

جراثيم حساسة لصادة	جراثيم مقاومة لصادة	جراثيم متوسطة بين الإثنين
تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC <$	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC >$	تركيز الصادة في منطقة الإنتان قريب من MIC يمكن العمل على تحقيق الفعالية بزيادة المقدار
$< 90\%$ من الذراري حساسة للصادة	$< 50\%$ من الذراري مقاومة للصادة	غير مرئية وتحتاج إلى اختبار التحسس

الحرائك الفارماكولوجية للمضاد الحيوي

الامتصاص الهضمي:

- المضادات الحيوية التي تتخرب بحموضة المعدة:
لا تستعمل بطريق الفم بلعاً
- المضادات الحيوية التي لا تمتص من الأنبوب الهضمي :
 - لا تستعمل بطريق الفم بلعاً في معالجة الإنتانات الجهازية
 - تستعمل فقط بطريق الفم بلعاً لمعالجة الإنتانات الموضعية في جهاز الهضم

امتصاص المضادات الحيوية وأثره على المقدار وطريق الإدخال

ذات جاهزية حيوية ضعيفة أو معدومة	ذات جاهزية حيوية متوسطة	ذات جاهزية حيوية ممتازة
Aminosides Glycopeptides β-lactams بعض	β-lactams Macrolides	Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacin) Rifampicin Sulfamides Imidazoles Cyclines Cotrimoxazole
الاستعمال بالطرق الخلالية	زيادة المقدار من طريق الفم بلعاً للحصول على الفعالية نفسها في الطرق الخلالية	طريق الفم بلعاً = الطرق الخلالية يفضل طريق الفم بلعاً

إطراح المضادات الحيوية

إطراح كلوي مسيطر

Aminosides
Glycopeptides
Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacin و
(pefloxacin
 β -lactams

إطراح كبدي مسيطر

Macrolides
Lincosanides
Synergistines
Cyclines
Pefloxacin
Rifampicin
Imidazoles

- يجب دائماً حساب تصفية الكرياتينين قبل استعمال هذه المضادات الحيوية
- **في قصور الكلية:** يمنع استعمالها أو يباعد بين الجرعات إذا كان المضاد الحيوي ذو تأثير معتمد على التركيز أو إنقاص المقدار الوحيد بالتوافق مع التصفية

يمنع استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكبد

**كيف يتم اختيار المضادات الحيوية
المناسبة للحالة الإنتانية ؟**

Damascus University

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (1)

• تشخيص إنتان جرثومي:

- ترفع حروري حاد معزول دون براهين على منشئه الجرثومي لا يتطلب وصف المضادات الحيوية
- فقط التشخيص السريري الدقيق يمكن أن يؤدي إلى وصف المضادات الحيوية
- **يهدف وصف المضادات الحيوية إلى الشفاء عندما يكون:**
 - * موجهاً لإنتان جرثومي مثبت سريرياً و/أو مخبرياً
 - * أو يكون التشخيص الجرثومي احتمالياً (موقع الإنتان، الوبائيات ..) بانتظار نتائج اختبار التحسس الجرثومي
 - * أو يهدف إلى الوقاية من إنتان مؤكد في شروط محددة (التهاب الشغاف، الجراحة، التهاب السحايا بالمكورات السحائية..)

• إقرار الحاجة إلى وصف الصادات:

- أكثر من 50 % من الحالات التي توصف فيها الصادات ليست بحاجة إلى الصادات
- يؤدي استعمالها إلى حدوث التأثيرات غير المرغوبة إضافة إلى تأسيس المقاومة الجرثومية المكتسبة

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (2)

- **عزل الجرثوم:** لا يتم بشكل روتيني ولكنه ضروري في الحالات الآتية:
 - الإنتانات الخطرة
 - **تعدد العوامل الممرضة** (اختبار تحسسها للمضادات الحيوية غير معروف) في التهاب الشغاف والتهاب السحايا والخراجات وعند المرضى ذوي المناعة المثبطة وفي السل وإنتانات المشافي بالجراثيم المقيمة وفي حال وجود أجسام أجنبية
- **اختيار المضاد الحيوي حسب العامل الممرض:**
 - بعض الصادات ذات فعالية **مضادة للجراثيم اللاهوائية:**
(β -lactams , imidazoles) عدا CG1 و aztreonam
(lincosanides, macrolides , cyclines)
 - بعض الصادات تؤثر على **الجراثيم داخل الخلايا:**
(lincosanides, macrolides, fluoroquinolones, cyclines)

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (3)

- اختيار المضاد الحيوي حسب موقع الإنتان:

- * أهمية انتشار المضادات الحيوية إلى موقع الإنتان
- * تناقص اللقيحة كما هو الحال في الخراجات (تفريغ جراحي أو شعاعي)
- * العمل على زيادة الفعالية وإنقاص خطر ظهور المقاومة

- اختيار المضاد الحيوي حسب المريض:

- * استعمال المضادات الحيوية المبيدة ذات الطيف الواسع أو مشاركة أكثر من مضاد حيوي لتوسيع طيف التأثير عند المرضى ذوي المناعة المثبطة
- * الوزن والعمر
- * الأليرجيا
- * الوظيفة الكلوية والكبدية
- * الحمل
- * التداخلات الدوائية

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (4)

- معالجة بمضاد حيوي وحيد:

تكفي المعالجة بصادة وحيدة في أغلب الإنتانات الشائعة

- إشراك أكثر من مضاد حيوي:

- تساند التأثير، لزيادة سرعة التأثير المبيد (aminoside + β -lactam)

في التهاب الشغاف

- الحد من ظهور المقاومة بالطفرة الصبغية

- كثافة كبيرة للجراثيم (خراج)

- وجود جسم أجنبي

- بعض الجراثيم (عنقوديات، زوائف، متفطرات، بروسيللا

- بعض المضادات الحيوية (fusidic ac. , fosfomycine ,

fluoroquinolones rifampicin على إيجابيات الغرام)

- توسيع طيف التأثير في الإنتانات المتعددة الجراثيم والإنتانات الخطرة

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (5)

- المقدار:

- * المقادير الكبيرة تعرض إلى التسمم
- * المقادير القليلة تعرض لعدم الفعالية وظهور المقاومة

- فترة الاستعمال:

- * تتعلق بالعامل الممرض
- * تتعلق بتوضع العامل الممرض
- * ذات علاقة بالعضوية

زيادة مدة المعالجة تؤهب لظهور المقاومة

Bacteria by Site of Infection

Mouth

Peptococcus
Peptostreptococcus
Actinomyces

Skin/Soft Tissue

S. aureus
S. pyogenes
S. epidermidis
Pasteurella

Bone and Joint

S. aureus
S. epidermidis
Streptococci
N. gonorrhoeae
Gram-negative rods

Abdomen

E. coli, *Proteus*
Klebsiella
Enterococcus
Bacteroides sp.

Urinary Tract

E. coli, *Proteus*
Klebsiella
Enterococcus
Staph saprophyticus

Upper Respiratory

S. pneumoniae
H. influenzae
M. catarrhalis
S. pyogenes

Lower Respiratory

Community

S. pneumoniae
H. influenzae
K. pneumoniae
Legionella pneumophila
Mycoplasma Chlamydia

Lower Respiratory

Hospital

K. pneumoniae
P. aeruginosa
Enterobacter sp.
Serratia sp.
S. aureus

Meningitis

S. pneumoniae
N. meningitidis
H. influenza
Group B Strep
E. coli
Listeria

المضادات الحيوية والحمل

المضاد الحيوي	الثالث الأول	الثالث الثاني	الثالث الثالث
Beta-lactams Macrolides Lincosamides Synergistines Imidazoles	نعم	نعم	نعم
Nitrofuranes	نعم	نعم	نعم عدا الأسبوعين الأخيرين
Tetracyclines	مضاد استعمال	مضاد استعمال	مضاد استعمال
Aminosides	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)
Cotrimoxazoles	لا ينصح به	لا ينصح به	مضاد استعمال
Quinolones	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي
Rifampicin	يمكن استعماله (ضرورياً)	يمكن استعماله (ضرورياً)	يمكن استعماله (ضرورياً)

طرق استعمال المضادات الحيوية

- الطريق الوريدي IV: في الإنتانات الخطرة (للحصول على تراكيز عالية)
- طريق الفم بلعاً per os :
 - في غياب الاضطرابات الهضمية
 - الإنتانات قليلة الخطورة
 - جراثيم حساسة جداً
 - جاهزية حيوية جيدة من طريق الفم بلعاً
- الحقن العضلي IM:
 - عند استعمال المضادات الحيوية ذات نصف العمر الحيوي الطويل
 - عند المرضى الذين لا يشكون من اضطرابات في التخثر
- الطرق الموضعية: غير مفيدة عند كفاية المعالجة الجهازية وهي ضارة في تأسيسها للمقاومة الجرثومية

مراقبة المعالجة بالمضادات الحيوية

- يجب إعادة تقويم المعالجة بالمضادات الحيوية بعد 48 – 72 ساعة من بدء العلاج

* الفعالية:

- الفعالية السريرية (الترفع الحروري، العلامات البؤرية والعامة): يتحسن منحنى الحرارة بشكل واضح خلال 48 ساعة إذا كان العلاج مناسباً
- التحسن السريري يسمح بالمرور إلى طريق الفم بلعاً والمعالجة الوحيدة بجزيئة ذات طيف محدود يتناسب مع التحسس الجرثومي

* معايرة المضادات الحيوية البلاسمية

- التأكد من ضبط:

- توقيت الجرعة
- المدة الفاصلة بين الجرعات
- فترة الاستعمال

فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

- **تحديد الفشل :** يمكن تحديد فشل المعالجة بالمضادات الحيوية وفقاً للآتي :
 - استمرار العلامات البؤرية والعامة للإنتان بعد 48 – 72 ساعة
 - ظهور بؤرة إنتانية جديدة
 - توسع الإنتان الموضعي أو العام (صمة إنتانية)
 - استمرار الجرثوم أو الجراثيم نفسها على الرغم من المعالجة بالمضاد الحيوي أو المضادات الحيوية الموافقة بدئياً
- **الإجراءات اللازمة :** يجب العمل على توثيق الفشل
 - يوقف العلاج البدئي خلال 48 ساعة إذا لم يكن هناك داعٍ إسعافي
 - محاولة عزل الجرثوم المسؤول بأخذ العينة من موقع الخمج
 - تبديل المضاد الحيوي وذلك بتغيير المجموعة وفق الخيارات المطروحة
 - يجب عدم نسيان إمكانية وجود سبب فيروسي للإنتان (سبب هام في الفشل) أو سبب غير إنتاني للأعراض

أسباب فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

خطأ تشخيصي	خطأ جرثومي	خطأ فارماكولوجي	خطأ استراتيجي في البؤرة	المريض
- إنتان غير جرثومي - تشخيص غير إنتاني: أليرجيا، التهاب وريد	- جرثوم متحسس للمضاد الحيوي في الزجاج: - مواجهة خطأ في الفعل المبيد (اختبار التحسس لا يقوم سوى الفعل المثبط) - جرثوم أصبح مقاوماً - سلالة مختلفة	- طريق الفم: خطأ في التقيد بطريقة الاستعمال، سوء امتصاص - تداخل دوائي - مقدار غير كاف، فاصلة طويلة - انتشار سيء لمنطقة الإنتان	- مجمع قيحي: تفريغ - المواد: استئصال - حاجز: نزع - بؤرة ثانوية	مناعة مثبطة

الانتكاس والنكس

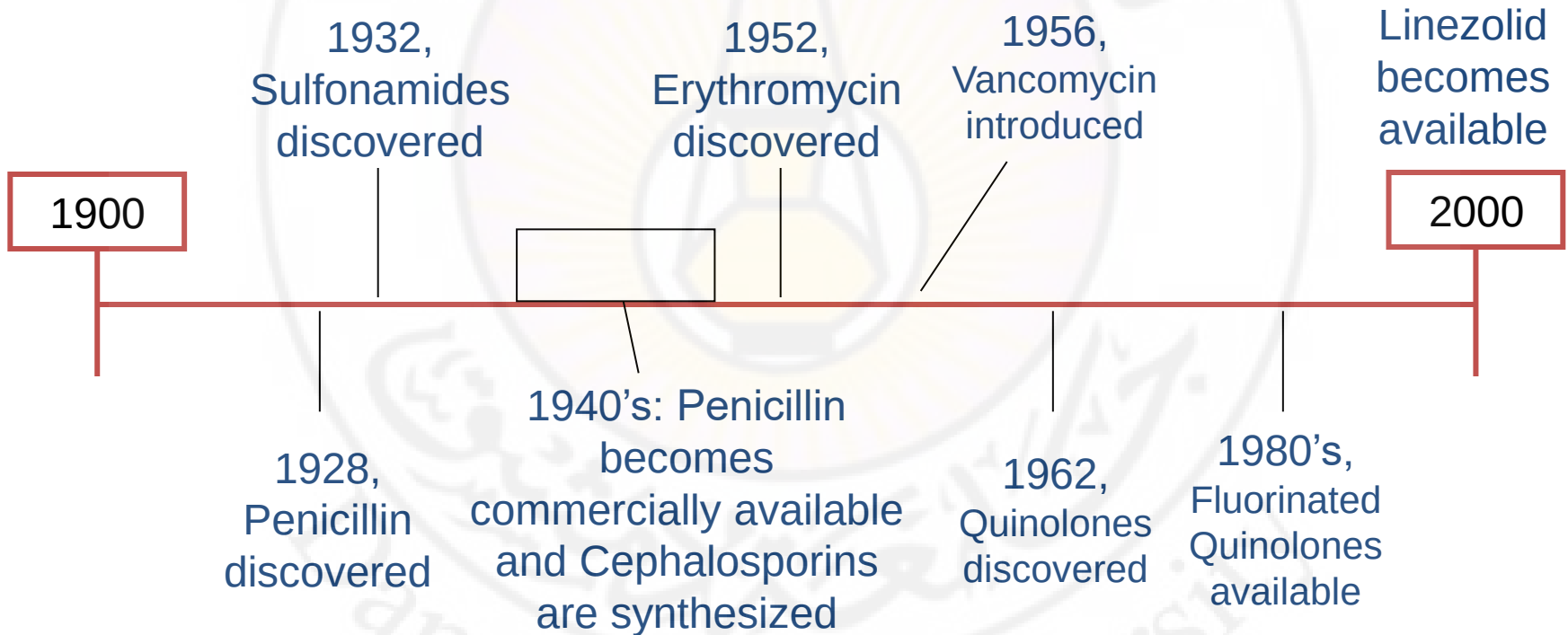
- **الانتكاس:** هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بالجرثومة نفسها) بعد وقف العلاج
- **النكس:** هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بجرثومة مختلفة) بعد وقف العلاج

غياب الانتكاس هو أكبر دليل على الشفاء من الإنتان

- **أسباب الانتكاس:**
 - **باكر:** ظهور بؤرة قيحية، انتقاء سلالة مقاومة
 - **متأخر:** وجود عوامل موضعية منعت التعقيم الكامل للإنتان (أداة، شظية عظمية ..)، معالجة مبيدة غير كافية، فترة معالجة غير كافية، استمرار بؤرة إنتانية صعب الوصول إليها، نقص أو تثبيط المناعة

المجموعات الرئيسية للصادات الحيوية

تاريخ المضادات الحيوية



Antibiotic Classes

- Penicillins
- Cephalosporins
- Carbapenems
- Monobactams
- Vancomycin
- Oxazolidinones
- Aminoglycosides
- Macrolides
- Clindamycin
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Trimethoprim/sulfa
- Metronidazole

Principles of Antibiotic Use

M	Microbiology guides therapy wherever possible (tests or resistance patterns)
I	Indications should be evidence-based; only where benefit has been demonstrated
N	Narrowest spectrum required; choose based on likely organism
D	Dosage appropriate to site and type of infection
M	Minimise duration of therapy; ideally less than 7 days
E	Ensure monotherapy in most situations

مثبطات اصطناع الجدار الجرثومي



Beta-Lactams

Penicillins (PCN)

Cephalosporins

Carbapenems

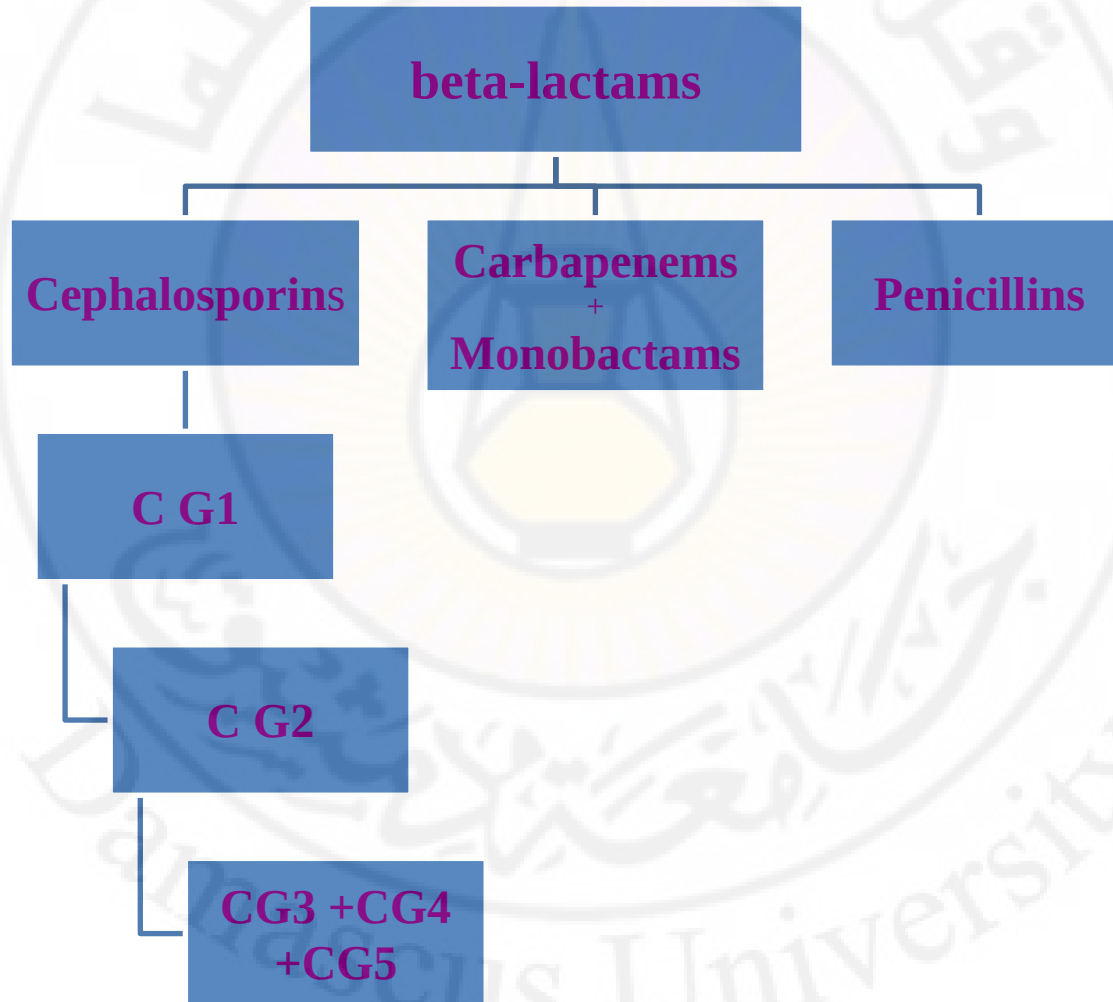
Monobactams

Vancomycin

Bacitracin

Polymyxin

مجموعة الـ Beta-lactams



الخصائص المشتركة لـ Beta-lactams

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي بالتثبيت على الـ PLP - مبيدة للجرثوم معتمدة على الزمن (carbapenems معتمدة على التركيز) - مشاركة تساندية مع aminosides وإضافية أو غير مختلفة مع fluoroquinolones	آلية التأثير
- تبديل في البروتينات الهدف PLPs وبخاصة لـ C G+ (الرئويات والعنقوديات) - إنتاج أنزيمات الـ beta-lactamases ولاسيما لـ B G- - إنقاص النفوذية للغشاء الخارجي لـ B G-	آليات المقاومة
- الامتصاص الهضمي ضعيف (كثير من الجزيئات غير متوفرة إلا بأشكال خلالية) - انتشار جيد باستثناء السائل الدماغي الشوكي والعين والبروستات (عدا C G3) - قليلة الانتشار لداخل الخلايا وذات إطراح كلوي مسيطر	الحرائك الفارماكولوجية
تظاهرات مناعية أليرجيائية (البنسيلينات < السفالوسبورينات)	التحمل

Beta-lactamases

- أنزيمات تنتج من بعض الجراثيم تعمل على **تخريب beta-lactams**
- يوجد عدة نماذج:
 - penicillinases
 - cephalosporinases
 - carbapenemases

التأثيرات غير المرغوبة لـ Beta-lactams (1)

• فرط تحسس (3-10%):

- كثير التواتر بعد الحقن الخلالي أو الأشكال التي تحتوي على الـ procaine
- تتراوح الارتكاسات من متوسطة إلى شديدة (طفح ← تأق وموت)
- إنتاج أجسام ضدية تجاه الـ penicillin نفسه أو المستحضر
- ارتكاسات تصالبية بين جميع البنسلينات وبقية الـ β -lactams
- إمكانية حدوث نزع تحسس (Desensitization)

• عصبية: ولاسيما مع الـ penicillins والـ carbapenems

- تظهر عند المرضى بعد استعمال مقادير كبيرة بوجود قصور كلوي
- تهيج، حركات رقص، تشوش ونوبات

• دموية:

- نقص الكريات البيض، نقص المعتدلات، نقص الصفائح الدموية
- تحدث بعد الاستعمال المطول (> أسبوعين)

التأثيرات غير المرغوبة لـ Beta-lactams (2)

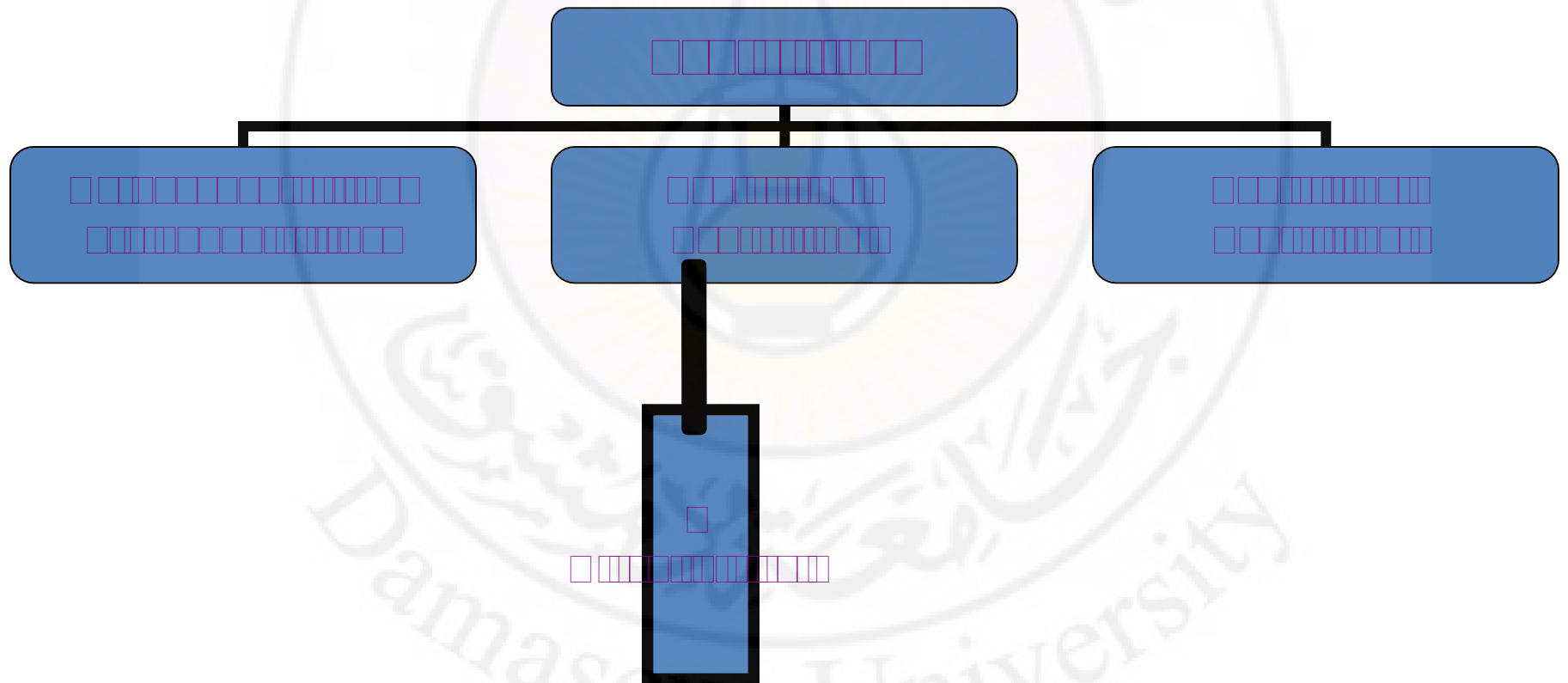
- معدية معوية: غثيان، إقياء، إسهال، التهاب القولون الغشائي الكاذب
- التهاب الكلية الخلالي Interstitial Nephritis:
 - يمكن أن يؤدي إلى قصور كلوي
 - مع الـ methicillin أو الـ nafcillin

Cephalosporin:

cefoperazone, moxalactam cefotetan, cefmetazole, cefamandole

- نقص بروترومين الدم (نقص الفيتامين K المنتج من الفلورا المعوية)
- عدم تحمل الكحول
- التهاب وريد
- نقص بوتاسيوم الدم

Betalactams



Penicillins

- **Penicillin G**: يستعمل بالطرق الخلالية فقط
- **Penicillin V**: يستعمل عن طريق الفم
- **Penicillins A (Aminopenicillins)**: Ampicillin, Amoxicillin
تستعمل عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية
- **Penicillins M**: Oxacillin, Cloxacillin
تستعمل عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية
- **Carboxypenicillins**: Ticarcillin (يستعمل بالطرق الخلالية فقط)
- **Ureidopenicillin**: Piperacillin, Mezlocillin
تستعمل بالطرق الخلالية فقط

penicillins

نوع البنسيلين	طيف التأثير	الحرائك الفارماكولوجية
Penicillin G , V	C+ : العقديات، الرئويات (peni S) C- : السحائيات B+ : الوتديات الخناقية، الملتويات البنية، الليسترية المستوحدة، البريميات، البوريلات، المطثيات	- يتخرب الـ peni G بالحموضة المعدية لذلك يستعمل فقط بالطرق الخلالية. - يستعمل الـ peni V عن طريق الفم (جاهزية ضعيفة)
Penicillin A	نفس طيف الـ peni G + أحياناً الجراثيم المعوية	امتصاص هضمي: 40% ampicillin 80% amoxicillin
Penicillin M	طيف الـ peni G + العنقوديات الذهبية oxaS	امتصاص هضمي 40-70 %
Carboxypenicillins	طيف الـ peni A + الزوائف الزنجارية والمعويات المفرزة للسيفالوسبوريناز	تستعمل فقط بالطرق الخلالية وحسراً في المستشفيات
Ureidopenicillins	طيف الـ carboxypenicillins + المعويات	تستعمل بالطرق الخلالية وتنتشر بسهولة في السحايا وبشكل ممتاز للصفراء
Carbapenems	واسع جداً تقاومها العنقوديات oxa R	تعطى بالطرق الخلالية فقط وتشترك بالـ cilastatine (يثبط تعطيلها في الكلية)
Monobactams	العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط	فقط بالطرق الخلالية

Penicillins (1)

- تحتوي البنسلينات على حلقة البيتالاكتام فتعمل على تثبيط تشكيل الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (إيجابيات الغرام خاصة)
- من الأمثلة:

Penicillin V (oral) -

Penicillin G (IV) -

Nafcillin, Oxacillin, Dicloxacillin : **Anti-staphylococcal** -
: **Extended spectrum** -

Ampicillin •

Amoxicillin •

Piperacillin •

Azlocillin •

Mezlocillin •

Ticarcillin •

Carbenicillin •

Penicillins (2)

- آلية التأثير:

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
- الارتباط مع البروتينات الرابطة للبنسيلين **PBPs** وتعطيل وظيفتها (أنزيمات جرثومية موجودة على الغشاء الخلوي، تساهم في اصطناع الجدار الخلوي)
- مبيدة للجراثيم

- آلية المقاومة الجرثومية :

- تلف في البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs):
- * الجراثيم المقاومة MRSA, Strep, Pneumo
- إنتاج أنزيمات البييتالاكتاماز (penicillinases)
- تناقص دخول/تزايد خروج الـ penicillins (pseudomonas)

Anti-staphylococcus penicillins

- methicillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin.

- تقاوم التخرّب بالـ penicillinase

- تستعمل في معالجة الإنتان بالـ *S. aureus*

- لا تضيف أي فائدة في معالجة *Strep. Species*

- **Methicillin**: استعماله نادر بسبب سميته

- **Dicloxacillin**: يصل إلى تراكيز عالية في البلازما عندما يستعمل بطريق الفم بلعاً

- **Nafcillin**: يفضل استعماله بالطرق الخلالية

- **Flucloxacillin**: مقاوم للحموضة يستعمل بطريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية مقاوم

للبيتالاكتاماز طيف تأثيره محدود في معالجة الإنتانات بـ *S. aureus*

- **Azlocillin**: يتأثر بالحموضة ويستعمل فقط بالطرق الخلالية، حساس للـ beta-

Pseudomonas aeruginosa و ذو طيف تأثير واسع يشمل الـ

والـ *Proteus species*

- يستعمل بالطريق الوريدي في معالجة الإنتانات المهددة للحياة عند المرضى ذوي المناعة

المتبطة مشرّكاً مع صادة تتبع لمجموعة الـ aminoglycosides

الاستعمالات السريرية للبنسلينات

- إنتانات العقديات (التهاب البلعوم، الحمى القرمزية): penicillin V
- إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات:
amoxicillin, ampicillin
- التهاب الجلد والأنسجة الرخوة: flucloxacillin
- التهاب الأذن الوسطى: ampicillin, amoxicillin
- الإنتانات بالـ MSSA: nafcillin
- الإنتانات بالـ *E. coli*, *Proteus*: ampicillin
- الإنتان بالزوائف *pseudomonas*: piperacillin
- الجمرة والإفرنجي والموات الغازي: penicillin G
- الحمى التيفية: ampicillin
- إنتانات العظم والمفاصل: flucloxacillin
- داء Lyme: amoxicillin

بعض الملاحظات العامة حول المعالجة بالـ penicillins

- الـ **penicillin G , V** العلاج المختار للخراج اللوزي الحاد بالعقديات المقيحة ولمدة 10 أيام
- الـ **penicillins M** هي العلاج المختار للإنتانات بالعنقوديات
- تستعمل الـ **penicillins A** في علاج:
 - الإنتانات بالأيشرشيا الكولونية
 - الإنتانات بالمستدميات النزلية
 - الإنتانات التنفسية السفلية
 - إنتانات الأذن والأنف والحنجرة
 - الإنتانات البولية (عدا إنتانات البروستات)
- يستعمل الـ **amoxicillin + clavulinic acid** في معالجة:
 - الإنتانات بالجراثيم المقاومة للـ **amoxicillin**
 - الإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (الجراثيم اللاهوائية)
- يتناقص امتصاص الـ **ampicillin** بوجود الطعام

مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز

Clavulinic acid , Sulbactam , Tazobactam

آلية التأثير	- تنتمي لمجموعة الـ β-lactams - تمتلك فعالية مضادة حيوية ضعيفة - عندما تشرك مع بعض البيتالاكتامينات تتساند في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز
طيف التأثير	- العنقوديات oxa S، اللاهوائيات، المكورات البنية، المستدميات النزلية، المعويات - ليس لها تأثير على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين والعنقوديات oxa R - لأن الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البيتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP
التأثيرات غير المرغوبة	- هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامينات بالإضافة إلى: - اضطرابات هضمية : غثيان، إقياءات، إسهال - داء الفطار بالمبيضات البيضاء

مثبطات الـ Beta-lactamases

- **Clavulanate:**
 - With Amoxicillin (Augmentin*, Ciblor*)
 - With Ticarcillin (Timentin*, Claventin*)
- **Sulbactam:**
 - With Ampicillin (Unasyn*, Unacim*)
- **Tazobactam:**
 - With Piperacillin (Zosyn*, Tazocilline*)

Carbapenems (1)

- هي الأوسع طيفاً بين المضادات الحيوية المعروفة
- تتناول في فعاليتها الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية
- ليس لها تأثير على *MRSA, Staph coagulase-negative, C. difficile, S. maltophilia, Nocardia*
- تعطى بالطريق الوريدي فقط، وهي ذات طيف تأثير واسع:
 - Imipenem مع الـ cilastin (Primaxin*)
 - Meropenem (Merrem*)
 - Ertapenem (Invanz*)
 - Doripenem (Doribax*)

Carbapenems (2)

- **الاستعمالات السريرية:** يحتفظ بهذه الصادات للانتانات الخطيرة في المشافي خاصة:
 - انتانات الدم
 - الانتانات الرئوية
 - الانتانات البولية
 - انتانات البروستات
- **آلية التأثير:**
 - تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
 - مبيدة للجراثيم
- **التأثيرات غير المرغوبة:**
 - غثيان وإقياء
 - أليرجيا تتصالب مع الـ **pencillins**
 - نوبات

Cephalosporins (1)

- 1st generation : cefazolin, cefalexin, cefadroxil
- 2nd generation : cefuroxime, cefaclor, cefbrozil, cefoxitin
- 3rd generation : ceftriaxone, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, cefdinir
- 4th generation : cefepime
- 5th generation : ceftobiprole

• تختلف فيما بينها :- طيف التأثير

- المقاومة للـ beta-lactamases

- عبور الحاجز الدموي الدماغي

• تعطى عن طريق الفم بلعاً للأجيال 1st, 2nd

• تعطى عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية بالنسبة للجيل الثالث 3rd

• تعطى بقية الأجيال حقناً في الوريد أو العضل

Cephalosporins (2)

- مركبات نصف صناعية مشتقة من الـ β -lactams
- مبيدة للجراثيم، وهي أكثر مقاومةً للـ β -lactamases عامةً
- تعتبر بدائل جيدة للـ penicillins عندما تتطلب المعالجة طيف تأثير واسع
- يجب أن لا تستعمل كخيار علاجي أولي إلا إذا كانت الجراثيم معروفة التحسس لها
- آلية التأثير: تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
- آليات المقاومة الجرثومية:
- تخریب بـ β -lactamases (cephalosporinases)
- نقص الألفة بين الـ cephalosporins والـ (PBPs)
- تدفق الـ cephalosporins من الجرثوم

Cephalosporins (3)

G1 C: العقديات ،العنقوديات oxa S ،المستدميات النزلية غير المفرزة للبيتالاكتاماز ،
سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبوريناز (أيشيريشيا القولونية
والميرابيلية)

G2 C: زيادة الفعالية على الجراثيم المعوية وزيادة الفعالية على اللاهوائيات
(cephamycine)

G3 C / الفم: زيادة الفعالية على الجراثيم G- وتناقصها على المكورات G+

G3 C /الخلال: فعالة على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين (PDSP)

G4 C فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف

G5 C : ceftobiprole

جميع السيفالوسبورينات عاطلة على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات oxa R
والجراثيم داخل الخلايا

طيف التأثير

لا ينتشر الجيل الأول والثاني إلى السائل الدماغي الشوكي

يتصف الجيل الثالث الفموي بجاهزية سيئة أقل من جاهزية الجيل الأول

يتصف الجيل الثالث الخلالي بانتشار جيد وبخاصة للسحايا

إطراح السيفالوسبورينات عن طريق الكلية (عدا الـ ceftriaxone)

يتصف الـ ceftriaxone لوحده بنصف عمر حيوي طويل مما يسمح باستعماله مرة

واحدة / اليوم

الحرائك

الفارماكولوجية

Cephalosporins (4)

• الاستعمالات السريرية:

- انتانات الجهاز التنفسي
- التهاب الجيوب والتهابات الأذن الوسطى
- انتانات المجاري البولية والسيلان البني
- انتانات الدم (cefuroxime, cefotaxime)
- انتانات العظام والمفاصل (cefuroxime)
- التهاب السحايا (ceftriaxone)
- الوقاية من الانتانات أثناء التداخلات الجراحية
- التهاب شغاف القلب
- الانتانات الهضمية
- انتانات الجلد والنسج الرخوة

التأثيرات غير المرغوبة لـ Cephalosporins

- ارتكاسات أليرجيائية ($\approx 10\%$) تتصالب مع الـ penicillins
- ركودة صفراوية باستعمال مقادير كبيرة من الـ **ceftriaxone**
- اضطرابات دموية وظاهرة الـ disulfiram بعد استعمال الـ **cefotetan**
- إنتان بالـ *Clostridium difficile*
- التهاب كلية وقصور كلوي
- خمج إضافي
- انزعاج هضمي عندما تستعمل عن طريق الفم بلعاً

ملاحظات عامة حول الـ Cephalosporines

- تختلف الأجيال بطيف تأثيرها ومقدار الـ CMI
- لا تستعمل أفراد الجيل الأول والثاني في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت (انتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية)
- تستعمل أفراد الجيل الثالث والرابع في معالجة الإنتانات المكتسبة في المشافي ولاسيما الأمعائيات المتعددة المقاومة (إجراء اختبار التحسس)
- تتناقص فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات من الجيل الأول إلى الأجيال التالية، بينما تزداد فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام
- تستعمل الأشكال الفموية في الإنتانات قليلة الخطورة

مركبات (Aztreonam) Monobactams:

- ذات طيف تأثير محدود يتناول الهوائيات سلبية الغرام

Glycopeptids

آلية التأثير	- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى - تأثير مبيد للجرثوم، بطيء معتمد على الزمن
طيف التأثير	تأثير أساسي في الإنتانات بالعنقوديات oxa R. تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام (العنقوديات، العقديات، الرئويات، المعويات، الليستريا، المطثيات الصعبة) لا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا
آلية المقاومة	نادرة الحدوث حتى الآن وتطال العنقوديات والمعويات (يجب الحد من الاستعمال)
الحرائك الفارماكولوجية	- لا تمتص من السبيل الهضمي - تطرح عن طريق الكلية (teicoplanine $t_{1/2}$ طويل)
التأثيرات غير المرغوبة	تسمم كلوي، تسمم سمعي، التهاب وريد وفرط تحسس
التحذيرات	تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة . يعطى الـ vancomycin فقط عن طريق الوريد وببطء. الـ teicoplanine عن طريق الوريد أو العضل (طول نصف عمره الحيوي)
المواد المتوفرة	Vancomycin, Teicoplanine, Telavancin, Oritavancin

Vancomycin

• آلية التأثير:

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في موقع مختلف عن الـ beta-lactams
- تثبيط اصطناع وتركيب المرحلة الثانية من الـ peptidoglycan polymers
- يرتبط بدقة مع الجزء الطبيعي من الجدار الخلوي D-alanyl-D-alanine
- مبيد للجراثيم باستثناء الـ **Enterococcus**

• المقاومة الجرثومية:

- يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى نشوء المقاومة الجرثومية
- تنتج المقاومة عن **تبدال** في موقع ارتباط الـ **D-alanyl-D-alanine** على الـ peptidoglycan:

* تستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate

* تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية

* إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للـ vancomycin تثبيطها

طيف التأثير : Vancomycin

Gram-positive bacteria:

- Methicillin-Susceptible AND **Methicillin-Resistant *S. aureus*** and coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pneumoniae* (including PRSP), viridans streptococcus, Group streptococcus
- *Enterococcus* sp.
- *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Listeria*, *Actinomyces*
- *Clostridium* sp. (including *C. difficile*), *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*

لا يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية

التأثيرات غير المرغوبة لـ Vancomycin

- تتشابه سميته مع الـ aminoglycosides لذلك يجب مراقبة تراكيزه البلاسمية
- **السمية الكلوية والسمعية:**
 - نادرة الحدوث عندما يستعمل لوحده وكثيرة الحدوث عندما يشترك مع أدوية سامة للكلية والسمع
 - **من عوامل الخطورة:** التلف الكلوي، المعالجة المطولة، المقادير الكبيرة، المشاركة مع أدوية سامة
- **الجلدية:** الطفح
- **الدموية:** نقص الكريات البيضاء، نقص الصفائح إثر المعالجة المطولة
- التهاب الوريد الخثري
- **متلازمة الرجل الأحمر:**
 - احمرار، حكة، حمى، طفح على الوجه وأعلى الصدر
 - ينتج من سرعة تسريبه في الوريد (يجب تسريبه على الأقل خلال 60 دقيقة)
 - يمكن إطالة التسريب (2-3 ساعات) أو معالجة مسبقة بـ antihistamines في بعض الحالات

الاستعمالات السريرية لـ Vancomycin

- الإنتانات الناجمة عن العنقوديات المقاومة لـ methicillin:

- إنتان الدم bacteremia
- التهاب الشغاف endocarditis
- التهاب البريتوان peritonitis
- ذات الرئة pneumonia
- انتانات الجلد والنسج الرخوة skin and soft tissue infections
- التهاب العظم والنقي osteomyelitis

- إنتانات إيجابية الغرام الخطرة عند المرضى المتحسسين لـ β -lactams

- الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة
- التهاب الشغاف أو في الوقاية الجراحية في الحالات المنتقاة

(AG) Aminoglycosides (1)

المواد	طيف التأثير الجرثومي	الحالات السريرية
□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	- فعالة: الجراثيم سلبية الغرام، العنقوديات الحساسة على الـ □ □ □ □ □ □ □ □ ، المكورات سلبية الغرام، الليستيريا - غير فعالة: العقديات ، المكورات المعوية، المكورات الرئوية، اللاهوائيات، الجراثيم داخل الخلية، العنقوديات المقاومة للـ □ □ □ □ □ □ □ □ - المكورات العقدية والمعوية تقاوم الأمينوزيدات مقاومة طبيعية - إذا كانت هذه المقاومة ذات مستوى ضعيف فتشارك مع البييتالاكتامينات لتفعيلها (فعل تساندي)	- التهابات البروستات الحادة - التهابات الطرق البولية العليا - التهاب الشغاف الإنتاني - الإنتانات الرئوية - بجراثيم المشافي - التهاب البريتوان - التهاب المفصل الوحيد الحاد - التهاب السحايا باليستريا

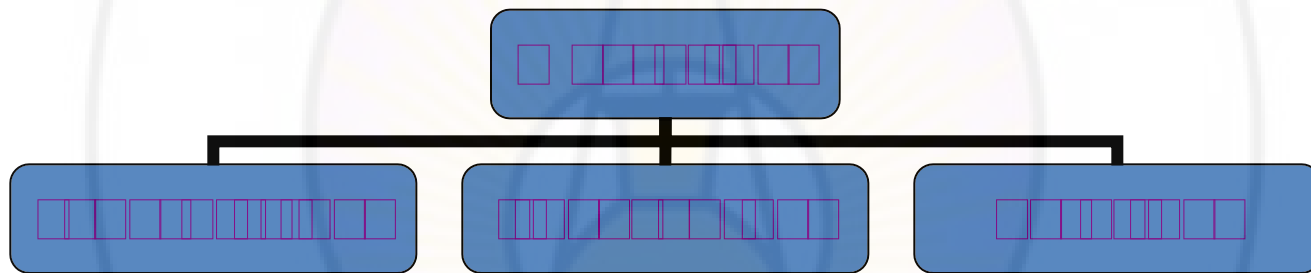
(AG) Aminoglycosides (2)

آلية التأثير	تشبيط اصطناع البروتينات بالتثبت على الريبوزومات (ما تحت الوحدة 30 S) تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز تستعمل بشكل عام مشتركة مع بيتالاکتامين (تساند في التأثير) أو كينولون مفلور
الحرانك الفارماكولوجية طريقة الاستعمال	- تستعمل فقط بالطرق الخلالية. حقنة واحدة / اليوم IV أو IM لتحسين الفعالية (تأثير مبيد معتمد على التركيز) وإنقاص السمية (التثبت الكلوي قابل للإشباع) - انتشار ضعيف (عدا الكلية والمشيمة) وإطراح كلوي بشكل فعال
التأثيرات غير المرغوبة	- تسمم كلوي عكوس عادة: بالمقادير الكبيرة أو بإطالة فترة الاستعمال أو لدى وجود مسبق لقصور كلوي أو في سياق التداخل الدوائي مع أدوية سامة للكلية - تسمم سمعي: إصابة دهليزية قوقعية تحدث إثر استعمال مقادير كبيرة أو لفترة طويلة أو نتيجة استعمال مسبق لهذه الأدوية أو لدى وجود قصور كلوي أو إصابة سمعية . الإصابة الدهليزية عكوسة أما الإصابة القوقعية فهي غير عكوسة - خطر تسمم سمعي عند الجنين (مرور عبر المشيمة) - حوادث أليرجيائية (نادرة الحدوث) - تأثيرات سامة عضلية عصبية

(AG) Aminoglycosides (3)

- تستعمل في معالجة الإنتانات بالجراثيم سلبية الغرام الهوائية الخطرة (الانتانات المكتسبة داخل المشافي nosocomial)
- تشترك عادة مع مجموعة الـ β -lactams لتوسيع طيف تأثيرها فيشمل المكورات إيجابية الغرام والعنقوديات الحساسة للـ oxacillin (methicillin) والعقديات
- لا تنتشر للسائل الدموي الدماغى الشوكي
- التأثيرات غير المرغوبة:
 - الكلوية (15-25 %) وهي عكوسة وأكثرها سمية الـ neomycin
 - القوقعية والدهليزية ($\approx 25\%$) غير عكوسة ويمكن أن تؤدي إلى فقد السمع ويبدو الـ netilmicin أقلها سمية
 - حصار حاد للوحة العصبية العضلية وحدوث زلة تنفسية (نادر)
- تستعمل حقناً (IV, IM) ويفضل إعطاؤها بجرعة وحيدة يومياً (تأثير ما بعد الصادة)
- يستعمل الـ neomycin موضعياً فقط نظراً لسميته

الـ Macrolides ومثابهاها (1)



الـ Macrolides ومثابهاها (2)

المجموعة	طيف التأثير	الحالات السريرية
<u>Macrolids</u> Erythromycin, Spiramycin, Josamycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Dirithromycin	المكورات إيجابية الغرام (عدا العنقوديات oxa – R) المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الملويات البوابية، المقوسات	هي بدائل للبنسيلين عند المرضى المتحسسين له وهي تأتي غالباً كخيار ثان -ذات الرئة بالمفطورات -الحمى القرمزية والتهاب البلعوم -الكزاز -معالجة التوكسوبلاسموز -معالجة أساسية للقرحة الهضمية
<u>Lincosanides</u> Lincomycin, Clindamycin	العقديات والعنقوديات oxa – S اللاهوائيات	
<u>Synergistines</u> Pristinamycin, Quinupristin Dalfopristin	مشابهة للماكروليدات	
<u>Ketolides</u> Telithromycin	مشابهة للماكروليدات	٦٦

الـ (3) Macrolides

- تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بالتثبث على ما تحت الوحدة الريبوزومية S50 - ذات تأثير مثبط لنمو الجراثيم وبعضها (ketolides) ذات تأثير مبيد على الرئويات	آلية التأثير
تنتقل عن طريق البلاسميد أو نتيجة طفرة صبغية	المقاومة الجرثومية
- جاهزية حيوية مختلفة - ذات انتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي) - استقلاب كبدي وإطراح صفراوي	الحرائك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال
- اضطرابات هضمية وبخاصة في سياق استعمال الإريثروميسين الذي لم يعد يستعمل حالياً - تتطلب أحياناً الاستعمال بعد الوجبة الطعامية - ارتكاسات جلدية - التهاب كبـد حال للخلايا	التأثيرات غير المرغوبة

الـ Macrolides (4)

- مضادات حيوية، تستعمل كبداية للـ penicillins، معظم أفرادها يثبط السيتوكروم P450 (كثرة التداخلات الدوائية)
- تستعمل عن طريق الفم بلعاً، وهي تدخل بسهولة إلى الخلايا
- تعتبر الخيار الأول في معالجة إنتانات الأسنان والإنتانات التنفسية السفلى بالمفطورات الرئوية والليجيونيلا و الكلاميديا والإنتانات بالعقديات ولاسيما عند المرضى الذين يبدون تحسناً للبنسيلينات
- لا تفيد في معالجة الإنتانات البولية والحشوية
- لا تعتبر خيار في معالجة الإنتانات التنفسية العليا أو في إنتانات الأذن أو الجيوب (فعالية ضئيلة على المستدميات النزلية والرئويات المقاومة)
- تتصف بقلّة إحداثها للتأثيرات غير المرغوبة الخطرة وبالتالي يمكن استعمالها عند الحامل
- يستعمل الـ spiramycin في معالجة التوكسوبلاسماز
- والـ clarithromycin في القضاء على الملويات البوابية *H. pylori* أثناء معالجة القرحة الهضمية

أهم الـ Quinolones المستعملة حالياً

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث
- Nalidixic acid (NegGram*)	- Ciprofloxacin (Cipro*, Ciflox*) - Ofloxacin- (Floxin*, Oflocet*)- - Norfloxacin- (Noroxin*)- - Pefloxacin (Peflacin*)	- Levofloxacin (Levaquin*) - Moxifloxacin" (Avelox*) "تصنف أحياناً كجيل رابع"

الـ (1) Quinolones

الاستعمالات السريية	طيف التأثير	جيل الكينولونات
مطهرات بولية	الأيشيريشيا القولونية، المتقلبات، المعويات	أفراد الجيل الأول
الإنذانات العظمية إنذانات البروستات إنذانات البول إنذان الدم والسحايا والتنفس والمفاصل والعظام	المعويات، العنقوديات oxa – S، المكورات السلبية الغرام، الجراثيم داخل الخلية، المستدميات النزلية، العصيات سلبية الغرام، العصيات إيجابية الغرام، المكورات الرئوية (levofloxacin,moxifloxacin)	أفراد الجيل الثاني والثالث والرابع

الـ (2) Quinolones

آلية التأثير	تثبيط الـ DNA gyrase الجرثومي ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز (B G-) ومعتمد على الزمن (C G+)
آلية المقاومة الجرثومية	دائماً بالطفرة الصبغية (لا تنتقل أبداً عن طريق البلاسميد)
الحرائك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال	- أفراد الجيل الأول ذات جاهزية حيوية محدودة - تتميز المركبات الحديثة بجاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم بلعاً على طريق الوريد (إذا كان ممكناً) والـ ciprofloxacin ذو جاهزية تقدر بـ 70-80 % لذلك نجد مستحضراته الفموية 500 ملغ ، بينما المستحضرات الوريدية 200 ملغ - ذات انتشار ممتاز وتطرح من الكلية بشكلها الفعال ، عدا cipro و pefloxacin
التأثيرات غير المرغوبة	- هضمية - عصبية: اختلاج ، اضطرابات حسية عصبية ، توتر عضلي وتشوش - آلام مفصلية وعضلية - إمراض وتري (خاصة بعد استعمال pefloxacin) وخطر تمزق وتري ، أكثر تواتراً عند المسنين وإثر المعالجة المطولة وبعد المعالجة المطولة بالكورتيكوئيدات
مضادات الاستعمال	الحمل ، الإرضاع ، الطفل في مرحلة النمو ، فرط التحسس ، عوز الـ G6PD ، المشاركة بين الـ enoxacin والـ theophyllin

Trimethoprim + Sulfamide (Cotrimoxazole)

- السلفاميد: يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم - التريمثوبريم: يحسن فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً	آلية التأثير
- المعويات، الليستريا، العنقوديات (oxa S وأحياناً oxa R)، مضاد طفيلي - تقاومه اللاهوائيات	طيف التأثير
- جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم (إذا كان ممكناً) مع انتشار جيد . - استقلاب كبدي وإطراح كلوي	الحرائك الفارماكولوجية
متواترة وخاصة عند المصابين بتثبيط مناعي وتضم: - ارتكاسات فرط تحسس، أليرجيا متصالبة مع جميع السلفاميدات - اضطرابات هضمية وانحلال كبدي - اضطرابات دموية: فقر دم انحلالي وفقر دم كبير الكريات (عوز B9)، غياب المحببات، نقص الصفيحات الدموية - عصبية (صداع، دوار)، قولنجات كلوية (نتيجة ترسب السلفاميدات في البول)	التأثيرات غير المرغوبة
الإنتانات البولية، الإنتانات التنفسية، الزحار العصوي الجرثومي، الإنتان بالكلاميديا، إنتانات البروستات والمجاري البولية	الاستعمالات السريية
الحمل، الوليد، قصور الكبد والكلية الخطر، البورفيريا، التحسس للسلفاميدات وعوز G6PD	مضادات الاستعمال

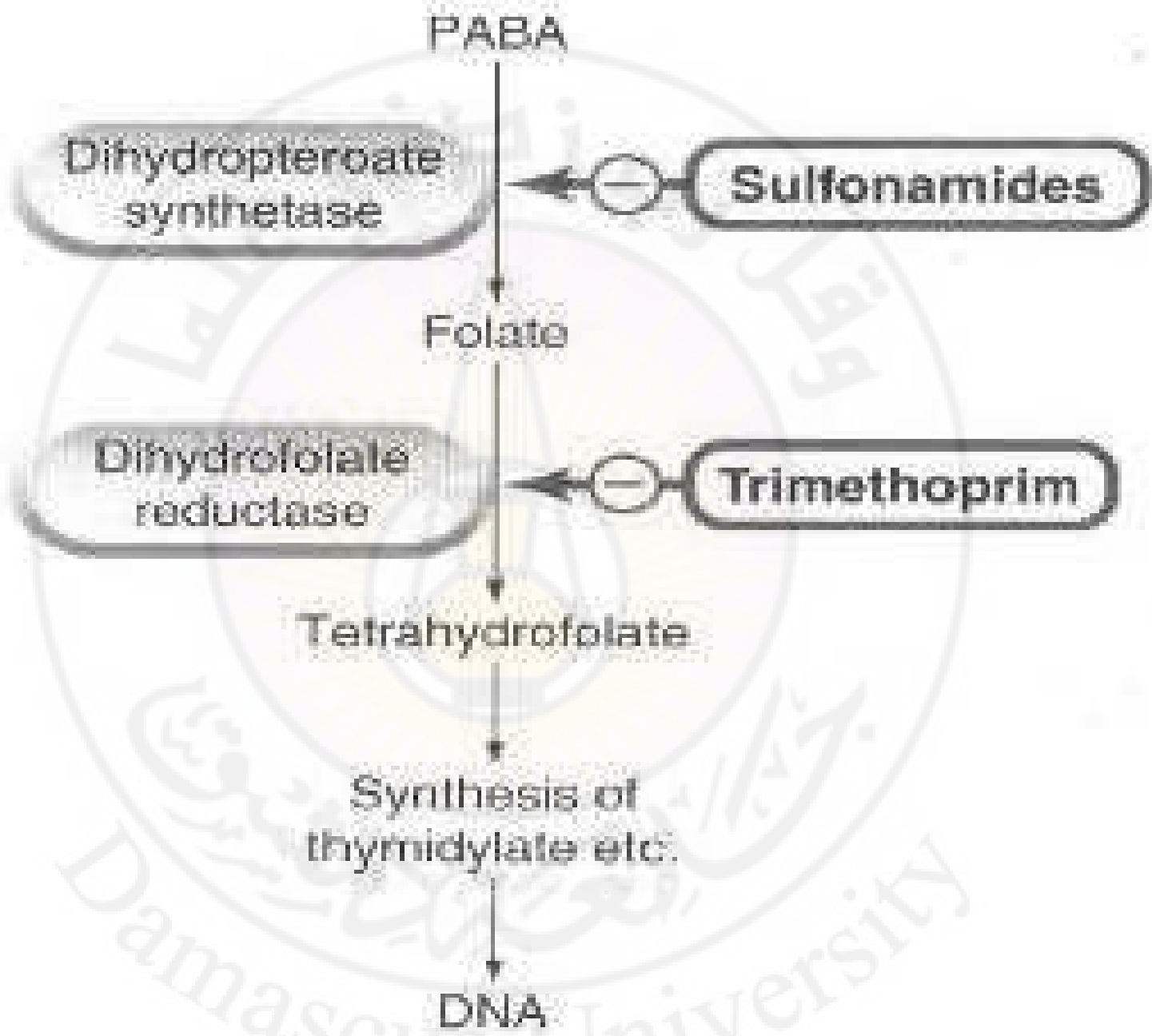


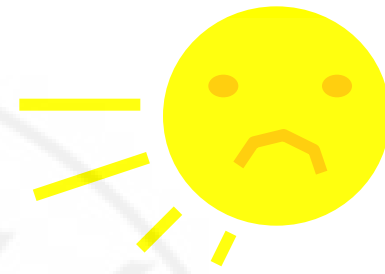
Fig. 45.2 The action of sulfonamides and trimethoprim

الـ Cyclines

آلية التأثير	- تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبث على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S - مثبطة لنمو الجرثوم وأحياناً تبيد الجرثوم بتأثير معتمد على التركيز
طيف التأثير والمقاومة	- ذات طيف واسع، لكنها تستعمل الآن في التأثير على الجراثيم داخل الخلية (عدا الـليجيونيلا)، البوريللا، الأميبا - تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد وتتضمن آليات العبور إلى الخلية والتعطيل الأنزيمي
الحرائك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية وانتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي). إطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	- اضطرابات هضمية: غثيان وإقياء، آلام شرسوفية، تقرح مريئي، عدم توازن الفلورا المعوية وأحياناً إسهالات خطيرة - تحسس ضيائي، تشوهات عظمية وسنية (الطفل > 8 سنوات)، أحياناً دوار
الاستعمالات السريرية	أمراض الريكتسيات، الحمى المالطية، الكوليرا، إنتان المجاري البولية، أمراض الحوض الالتهابية، انتانات ORL بالمستدميات النزلية، العد (حب الشباب)
التحذيرات ومضادات الاستعمال	- تؤخذ في سياق الوجبة الطعامية، يتناقص الامتصاص المعوي بوجود مضادات الحموضة والكلسيوم. - موانع الاستعمال: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التعرض للشمس
المواد المتوفرة	minocyclin, doxycyclin, limecyclin, tetracyclin

Tetracyclines

Toxicity, Adverse effects



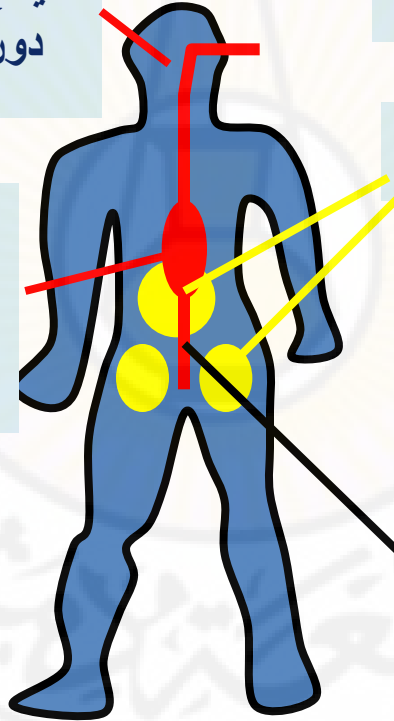
- تصبغات بنية غير عكوسة للأسنان في طور النمو (بما فيها الأجنة)
- يمنع استعمالها عادة عند الحوامل والأطفال دون 8 سنوات

تحسس للضياء (1-2 % من المرضى)
المعالجين بالـ demeclocyclin

سمية كبدية وكلوية

تخريش معدي معوي (حرقة، حس انزعاج، غثيان، اقياء، اسهال)

ارتكاسات تحسسية



اضطراب في الفلورا المعوية :
إمكانية تطور أخماج بجراثيم أو فطور
مقاومة (مثلاً التهاب القولون الغشائي
الكاذب بالـ *Clostridium difficile*)

الـ Imidazoles

آلية التأثير	- تثبيط اصطناع الحموض النووية - تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز
طيف التأثير	اللاهوائيات (عدا الأكتينومييسينات والجراثيم البروبيونية)، الأولي والآميبا
الحرائك الفارماكولوجية	- توافر حيوي ممتاز مع انتشار جيد - استقلال كبدي، إخراج كلوي
التأثيرات غير المرغوبة	- اضطرابات هضمية (غثيان، اقياء، اسهال، طعم معدني)، صداع، دوار - ينصح بعدم استعماله في الثلث الأول من الحمل - يجب عدم تناول المشروبات الكحولية
الاستعمالات السريية	- الإنتانات بالجراثيم اللاهوائية (التهاب القولون الغشائي الكاذب بالمطثيات الصعبة) - الإنتانات السنية - معالجة الأميبا والمشعرات المهبلية
المواد المتوفرة	secnidazole, ornidazole, tinidazole, metronidazole, nimorazole

Fosfomycine

آلية التأثير	- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى - تأثير مبيد معتمد على التركيز (B G-)
طيف التأثير	العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R
الحرائك الفارماكولوجية	- يستعمل فقط بالطرق الخلالية - يطرح في البول بشكله الفعال
التأثيرات غير المرغوبة	- وارد صودي هام - نقص بوتاسيوم الدم - التهاب وريد
التحذيرات	يستعمل دائماً بالمشاركة لمنع حدوث الطفرات المقاومة

Rifamycines

آلية التأثير	- حصر انتساخ الـ DNA بالارتباط مع الـ RNA polymerase - تأثير مبيد معتمد على الزمن
طيف التأثير	المكورات إيجابية الغرام (العنقوديات والعقديات)، المكورات السلبية (السحائية)، المستدميات النزلية، العناصر داخل الخلية (المتفطرات)، الليجيونيلا، البروسيلا
الحرائك الفارماكولوجية	- جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز - استقلال كبدي وإطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	- تسمم كبدي (إمراض كبدي مسبق، كحولية، مشاركة مع أدوية سامة للكبد) - فرط تحسس (ترفع حروري، آلام عضلية، أمراض كلوي بين الخلايا، فقر دم انحلاي) - اضطرابات هضمية - تلون البول والدمع بلون أحمر برتقالي
التحذيرات	مشاركة إجبارية للحد من الطفرات المقاومة
مضادات الاستعمال	فرط تحسس، حمل، الأطفال > شهر، بورفيريا، قصور كبدي، انسداد كامل للطرق الصفراوية
المواد المتوفرة	Rifabutin , Rifampicin

Chloramphenicol

- يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبث على ما تحت الوحدة الريبوزومية □□□□ - يثبط اصطناع البروتينات الريبوزومية للمتقدرات كما يثبط اصطناع البروتينات في الكريات الحمر - مثبط لنمو الجرثوم	آلية التأثير
- واسع الطيف، فعال ضد سلبيات الغرام (السالمونيلا، البروسيلا ..) والمكورات إيجابية الغرام (المطثيات ..) - تتطور المقاومة باصطناع أنزيمات الأستيل ترانسفيراز أو نقص في النفوذية (البلاسميد) أو عن طريق طفرة صبغية	طيف التأثير والمقاومة
امتصاصه الهضمي جيد وينتشر في العضوية بشكل واسع ويصل للسائل الدماغي الشوكي ويدخل الخلايا وي طرح في البول والصفراء	الحرائك الفارماكولوجية
- اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، إسهال) - فقر دم، نقص في الكريات البيضاء، نقص الصفائح الدموية، فقر دم لا مصنع - اضطراب في الرؤية، شلل في الأصابع، تناذر الطفل الرمادي عند الجنين - تداخلات دوائية ناجمة عن تثبيط جملة السيتوكروم □□□□	التأثيرات غير المرغوبة
الحمى التيفية خيار ثان: التهاب السحايا بالمستدميات النزلية، إنتانات الريكتسيات، إنتانات البروسيلا	الاستعمالات السريرية ٢٠١٨.٥.٩

تنذر الطفل الرمادي



- قد يظهر هذا التأثير السمي لدى حديثي الولادة (خاصة الخدج) المعرضين لجرعات عالية من الـ **Chloramphenicol**
- يحدث هذا التأثير نتيجة خلل في استقلاب الـ **Chloramphenicol**
- يسبب الوفاة في 40 % من الحالات

المضادات الحيوية المضادة للعنقوديات

تقويم مقاومة العنقوديات

- 95% من السلالات تنتج أنزيمات البنسيليناز التي تعطل البنسيلين (A, V, G)
- المضادات الحيوية التالية مقاومة لأنزيمات البنسيليناز:

Penicillin M, Cephalosporins, Clavulinic acid, Imipeneme, Fluoroquinolones, Cotrimoxazole

- هناك عنقوديات حساسة لـ oxacillin (oxa S) وعنقوديات مقاومة (oxa R)
- طورت العنقوديات طريقة أخرى للمقاومة بتعديل الهدف PLP وهذا يؤثر على مجموعة البييتالاكتامين بكاملها بالإضافة إلى clavulinic acid
- العنقوديات oxa S: الخيار الأول oxacillin (لا تملك السيفالوسبورينات ميزات عنه)

الـ amoxicillin غير فعال في 95% من الحالات (عدا مشاركته مع مثبط للبييتالاكتاماز)

- العنقوديات (oxa R) هي على الغالب حساسة لـ glycopeptides والتي تشترك غالباً مع إحدى الصادات (fosfomycin, fusidic acid, rifampicin)

تعالج العنقوديات oxa R بالـ vancomycin لوحده أو مع مضاد حيوي آخر (اختبار التحسس الجرثومي) بينما تكون جميع البييتالاكتامينات غير فعالة

المضادات الحيوية الحديثة (١)

• مجموعة الـ **Streptogramins** : Dalfopristin -
Quinupristin -

- مضادات حيوية نصف صناعية **يتناول طبف تأثيرها الجراثيم G+ متعددة المقاومة** (العنقوديات المذهبة، العقديات الرئوية، العقديات المقيحة، المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الكلاميديا، الليجيونيلا وبعض اللاهوائيات)

- تثبط الاصطناع البروتيني للجرثوم بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50S

- تبيد الجرثوم وتتصف بتأثير ما بعد الصادة
- تستعمل في معالجة الإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي وإنتانات الجلد والأنسجة الرخوة والإنتان بالجراثيم المعوية
- تعطى بالطرق الخلالية

المضادات الحيوية الحديثة (٢)

- مجموعة الـ Oxazolidinones :

- الـ Linezolid

- الـ Tedizolid

تستعمل في نفس الاستعمالات السريرية السابقة وهي مفيدة في الإنتانات المقاومة على الـ **Vancomycin**

- مجموعة الـ (Daptomycin) Cyclic lipopeptides :

- تفيد في الإنتانات المقاومة على الـ **Vancomycin** وهي مبيدة للجرثوم - تستعمل بالطرق الخلالية

الـ Linezolid (Zyvox*)

- الـ Linezolid هو أول دواء في مجموعة الـ Oxazolidinones، حصل على ترخيص الـ FDA في نيسان 2000، وهو يعطى عن طريق الفم أو الوريد
- تم تطويره نتيجة الحاجة إلى أدوية فعالة ضد الجراثيم ايجابية الغرام المقاومة (MRSA, GISA, VRE)
- آلية التأثير:
 - يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50S
 - موقف لنمو الجراثيم (قاتل لبعض الجراثيم)
- يمتص بشكل شبه كامل بعد الإعطاء الفموي وينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- التأثيرات الجانبية: - هضمية: غثيان، إقياء، إسهال
- صداع، نقص الصفائح الدموية
- يثبط أنزيمات الـ MAO بشكل عكوس

طيف تأثير الـ Linezolid

Gram-Positive Bacteria:

- Methicillin-Susceptible, Methicillin-Resistant AND Vancomycin-Resistant *Staph aureus* and coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pneumoniae* (including PRSP), viridans streptococcus, Group streptococcus
- *Enterococcus faecium* AND *faecalis* (including VRE)
- *Bacillus*, *Listeria*, *Clostridium* sp. (except *C. difficile*), *Peptostreptococcus*, *P. acnes*

Gram-Negative Aerobes: relatively inactive

Atypical Bacteria:

- *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*

١ (Tygacil*) Tigecycline

- **آلية التأثير:** يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S
- **طيف التأثير:**
 - معالجة إنتانات الجلد المعقدة المحدثه بالجراثيم المشتبهة بما فيها الـ MRSA والـ *Enterococcus faecalis* الحساسة للـ Vancomycin
 - معالجة الإنتانات داخل البطن المعقدة
- يستقلب في الكبد ويطرح في البراز والبول
- يتميز بنصف عمر حيوي طويل (27 ساعة بعد الجرعة الأولى و 42 ساعة بعد جرعات متعددة)
- ليس هناك حاجة لتعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي
- **أهم التأثيرات غير المرغوبة:** هضمية (غثيان، إسهال)، ارتفاع أنزيمات الكبد، حمى، صداع

الدابتوميцин Daptomycin

- ينتمي إلى مجموعة الـ **Cyclic lipopeptides** ويتميز بتأثير قاتل للجراثيم متعلق بالتركيز
- **آلية التأثير:** يثبط اصطناع الحموض النووية والبروتينات الجرثومية
- **الاستعمالات السريرية:**
- معالجة إنتانات الجلد المعقدة المحدثه بالجراثيم الهوائية إيجابية الغرام المشتبهة
- **إنتان الدم** بالـ *Staphylococcus aureus*
- **التهاب الشغاف** بالـ MSSA أو MRSA
- يعطى بالطريق الوريدي فقط ونصف عمره الحيوي 8-9 ساعات
- يطرح في البول والبراز بشكله الأولي
- **التأثيرات الجانبية:** - هضمية: إقياء، إسهال أو إمساك
- فقر دم

معالجة خناق الصدر في حال وجود أمراض مرافقة

Concomitant disease	Drugs commonly used in treating angina
None	Long-acting nitrates β -Blockers CCBs
Recent myocardial infarction	Long-acting nitrates β -Blockers
Asthma, COPD	Long-acting nitrates CCBs
HT	β -Blockers CCBs
Diabetes	Long-acting nitrates CCBs
Chronic renal disease	Long-acting nitrates CCBs

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

تدبير الداء السكري Treatment of diabetes mellitus

علم المداواة السريرية
د. سفير حبيب

الداء السكري

Diabetes Mellitus

- اضطراب استقلابي متعدد الأسباب يتميز بارتفاع مزمن في سكر الدم على الريق (الصيامي) إلى 126 ملغ / دل أو أكثر
- ينجم عن اضطراب في تنظيم سكر الدم
- يلاحظ وجود:
 - خلل في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس
 - أو - خلل في عمل الأنسولين
 - أو - المشاركة بين العاملين السابقين
- مرض مزمن يؤدي إلى اضطراب وقصور في وظائف الأجهزة والأعضاء المختلفة في العضوية

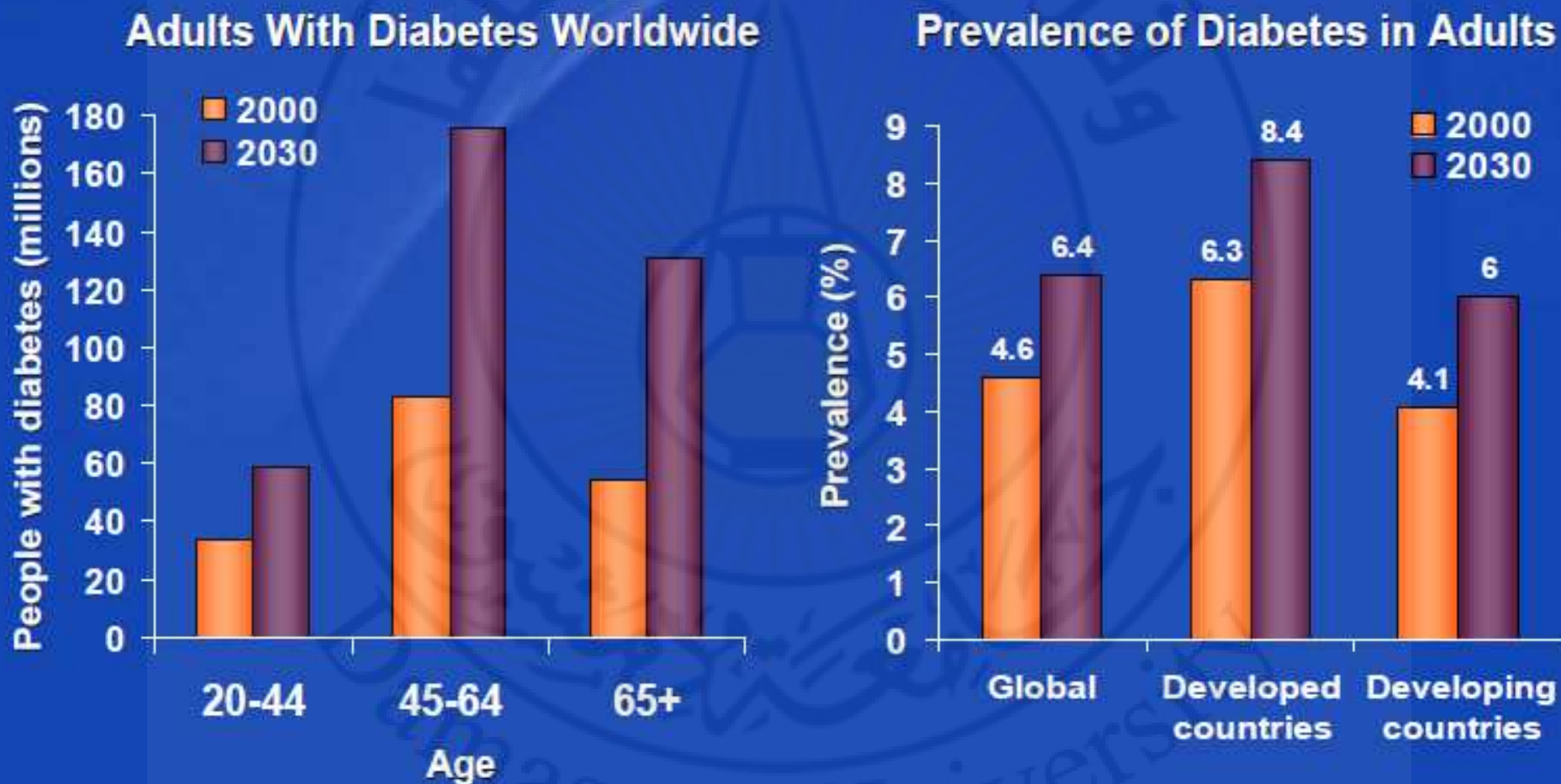
diabetes epidemic: 2003 - 2025



M=million; AFR=Africa; NA=North America; EUR=Europe; SACA=South and Central America; EMME=Eastern Mediterranean and Middle East; SEA=South-East Asia; WP=Western Pacific

Diabetes Atlas Committee. *Diabetes Atlas*. 2nd ed. IDF. 2003

More than 171 million people Worldwide have diabetes



Number of people with diabetes expected to double by 2030

تصنيف الداء السكري

● يصنف الداء السكري حسب الجمعية الأمريكية للسكري ADA إلى 4 أشكال سريرية:

- **الداء السكري من النمط I** (كان يدعى سابقاً الداء السكري المعتمد على الأنسولين IDDM)

- **الداء السكري من النمط II** (كان يدعى سابقاً الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM)

- **الداء السكري الحُملي Gestational diabetes**

- **الداء السكري الناجم عن أسباب أخرى** (مثلاً: عيوب وراثية، أدوية..)

مقارنة بين الداء السكري من النمط I والنمط II

	Type I diabetes	Type II diabetes
Age of onset	Usually during childhood or puberty	Frequently over age 35
Nutritional status at time of onset	Frequently undernourished	Obesity usually present
Prevalence	5 to 10 percent of diagnosed diabetics	90 to 95 percent of diagnosed diabetics
Genetic predisposition	Moderate	Very strong
Defect or deficiency	B cells is destroyed, eliminating the production of insulin	Inability of β cells to produce appropriate quantities of insulin, insulin resistance, other defects

سكر الدم الطبيعي عند الإنسان

من عمر 5 حتى 60 عاماً

70-125 mg / dl

□ □□ □ □ □ □

□ □ □□□ □ □□

□ □ □□ □ □ □□ □

□ □ □ □ □□ □□ □ □□ □ □ □

□□□ □ □ □ □□ □ □ □ □ □

□□ □ □ □□

□ □ □ □□ □□

□□ □ □ □ □ □ □ □ □ □

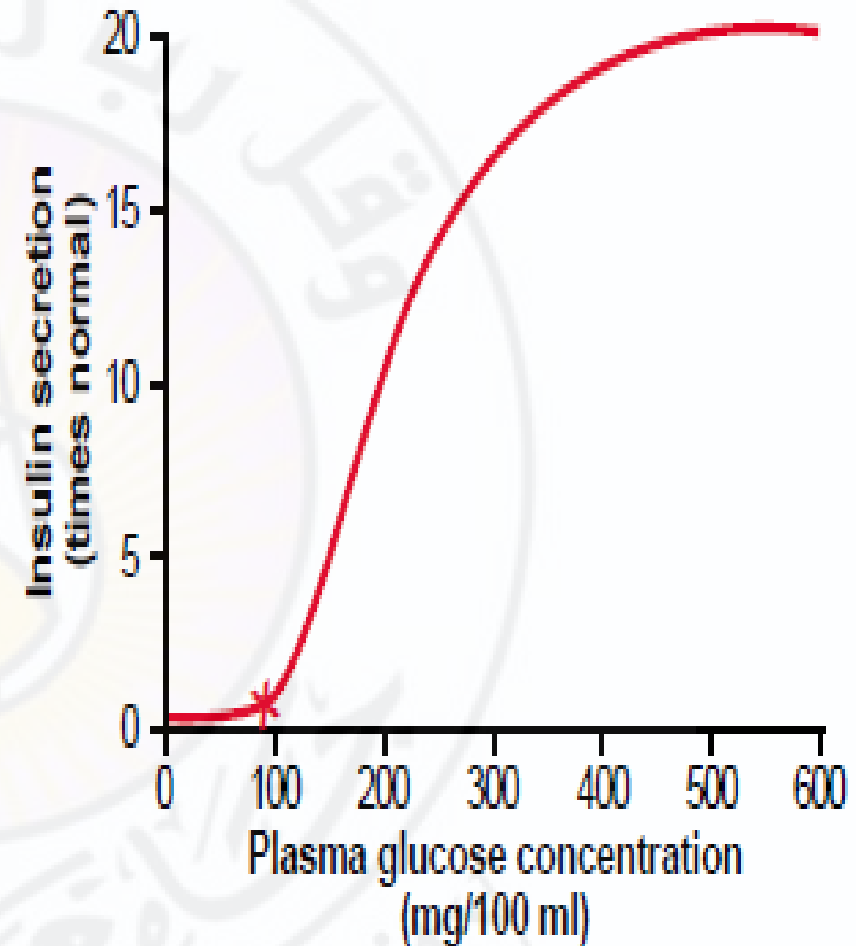
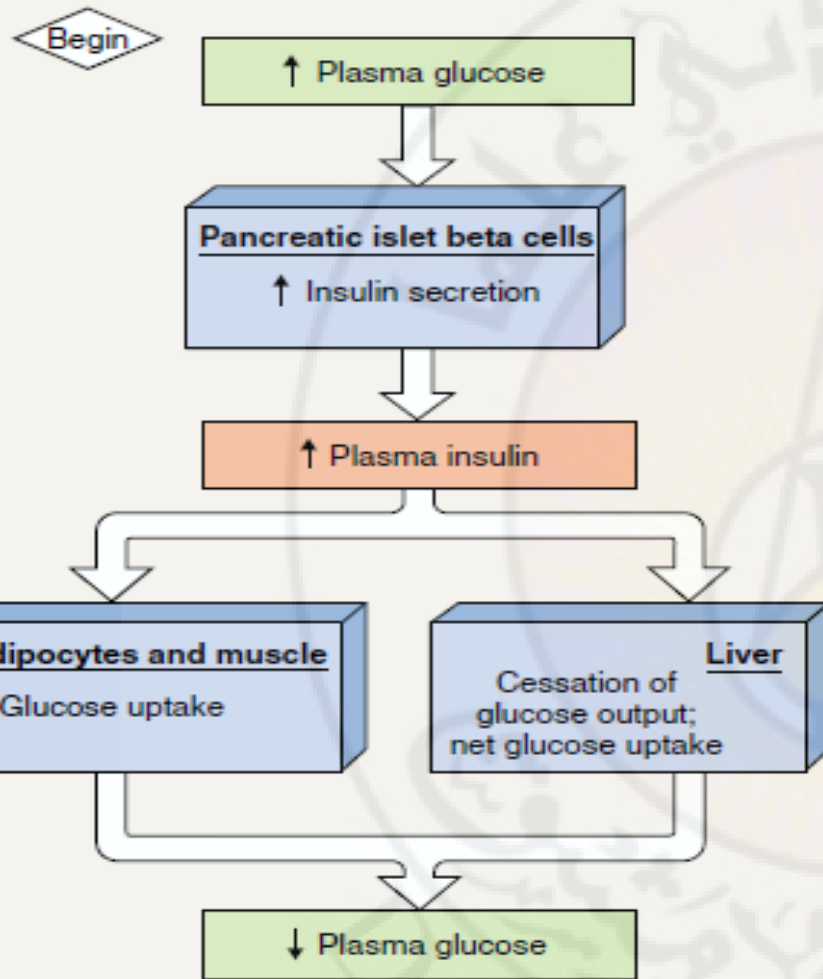
لمحة عن البنكرياس

- تتميز البنكرياس بأنها غدة خارجية الإفراز (تنتج الأنزيمات الهضمية) وغدة داخلية الإفراز تنتج الهرمونات الببتيدية
- يتم إنتاج الهرمونات البنكرياسية من قبل خلايا متوضعة في جزر لانغرهانس:
 - Insulin: ينتج من قبل خلايا β
 - Glucagon: ينتج من قبل خلايا α
 - Somatostatin: ينتج من قبل خلايا δ
- تلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في ضبط العمليات الاستقلابية في الجسم وخاصة تنظيم سكر الدم

الهرمونات البنكرياسية

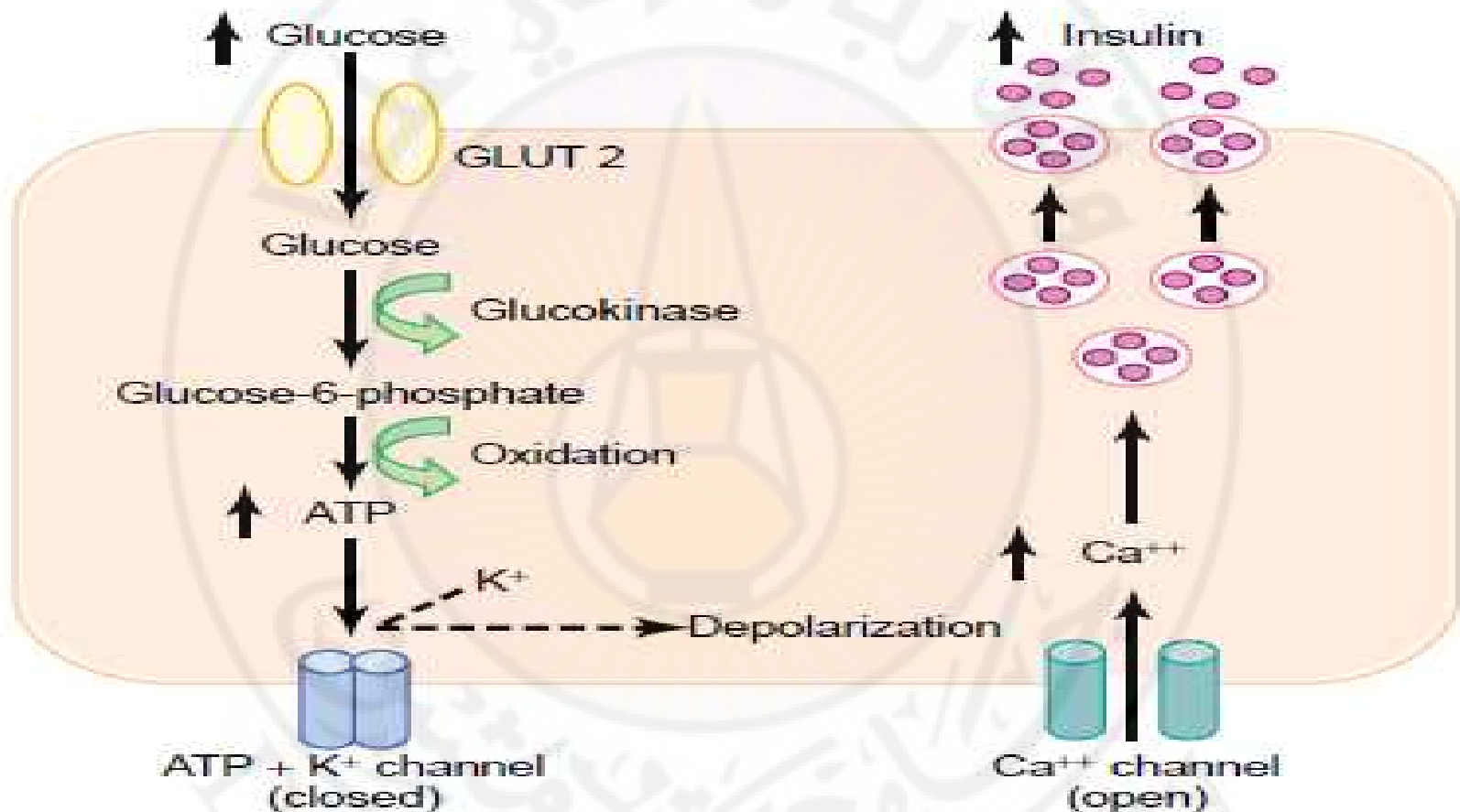
- Insulin
- Amylin
- Glucagon
- Somatostatin (↓ معدل امتصاص الطعام في الأمعاء)
- Pancreatic Polypeptide (↓ الشهية)

Blood Glucose Concentration and Insulin Secretion Rate



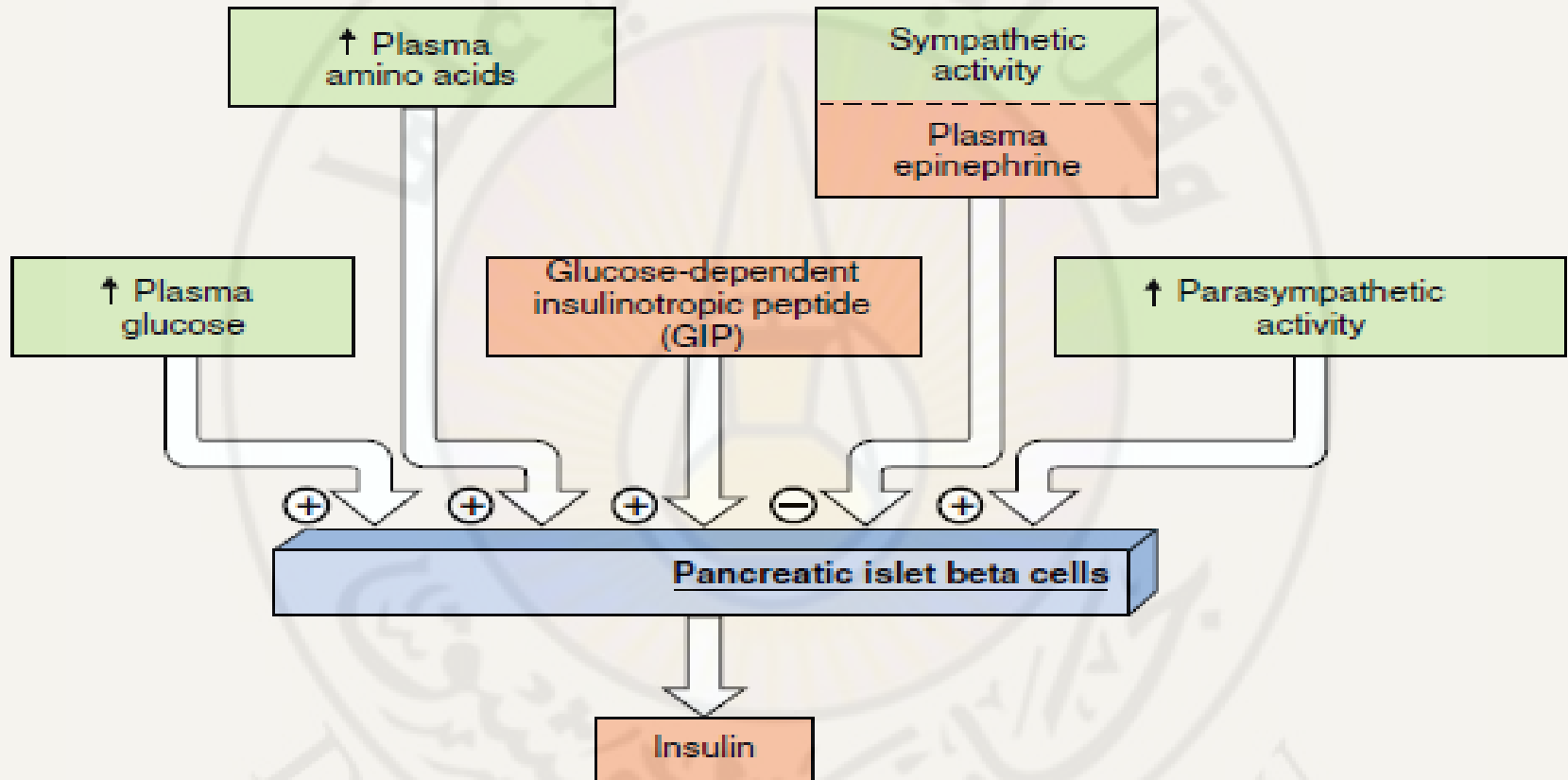
Rise in blood glucose increases insulin secretion
Insulin in turn increases transport of glucose into liver, muscle, and other cells
Reducing blood glucose concentration back toward the normal value

Mechanisms of Insulin Secretion



Basic mechanisms of glucose stimulation of insulin secretion by beta cells of the pancreas. GLUT, glucose transporter.

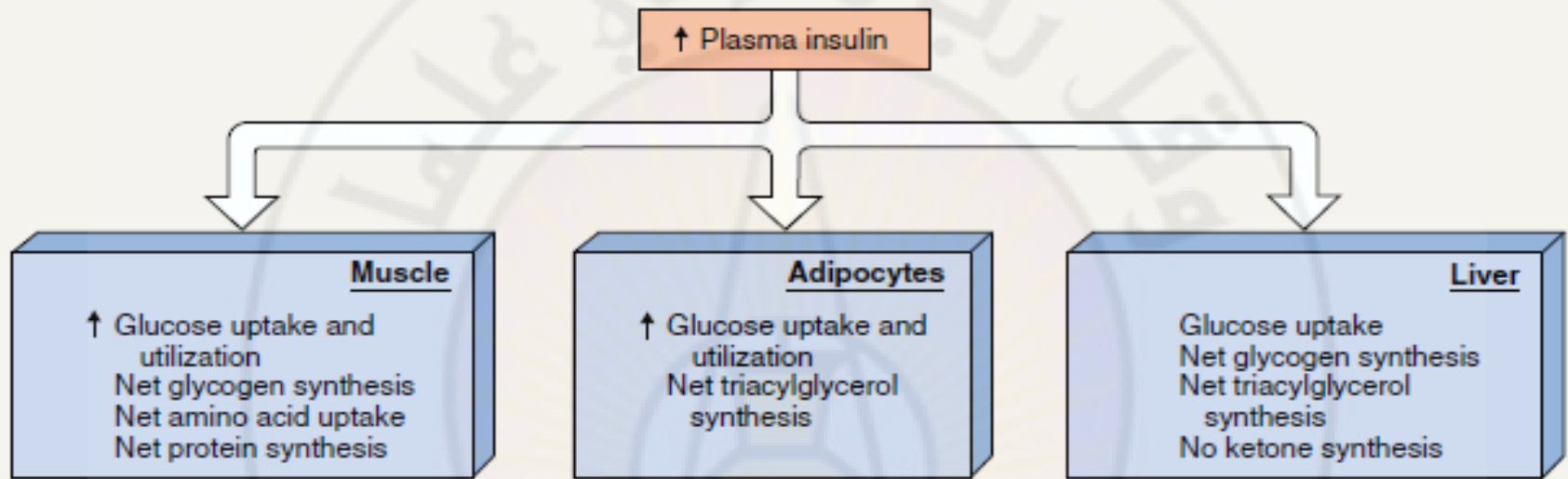
Control of Insulin Secretion



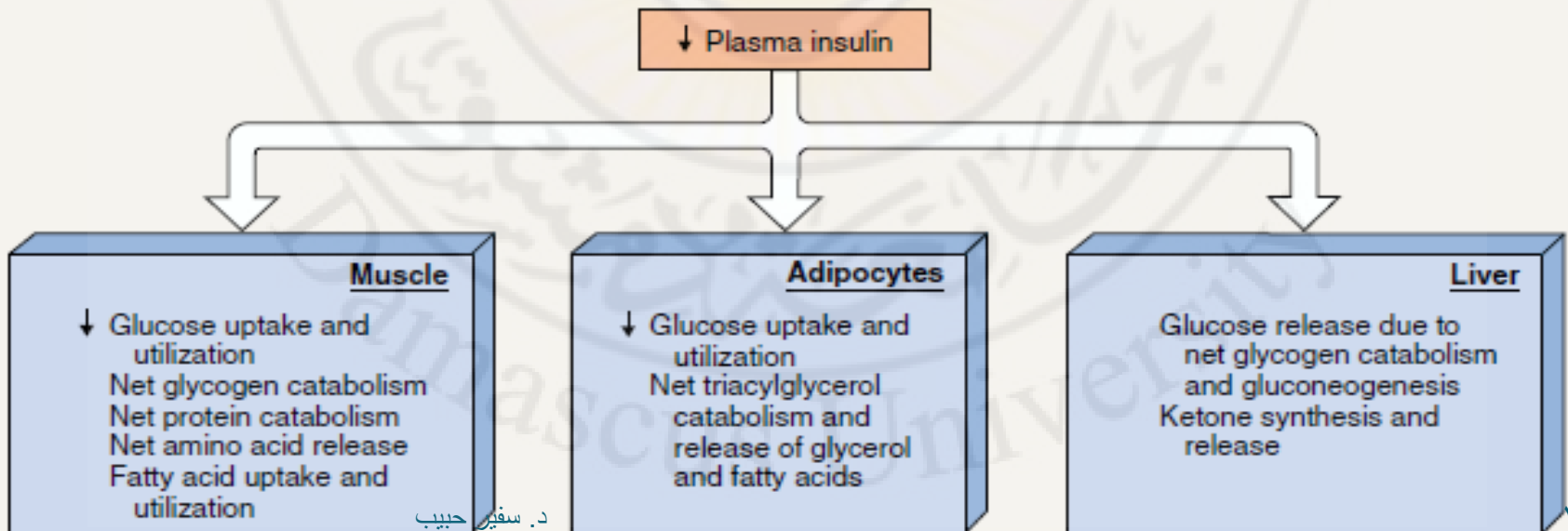
At the normal *fasting level of blood glucose of 80 to 90 mg/100 ml*, the rate of insulin secretion is minimal— on the order of 25 ng/min/kg of body weight, a level that has only slight physiologic activity.

Responses of target-cell to an increase or a decrease in the plasma concentration of insulin

(a)

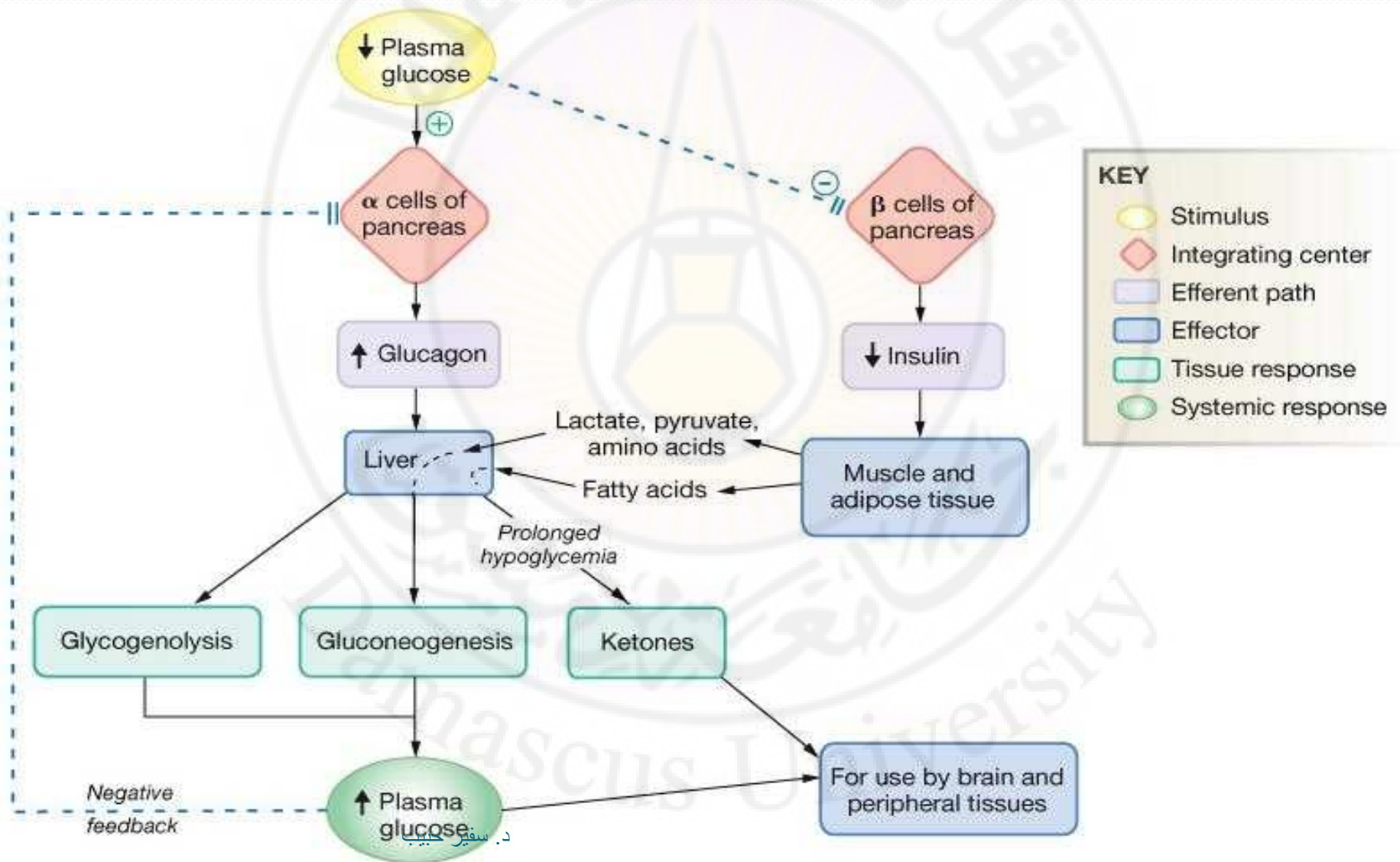


(b)

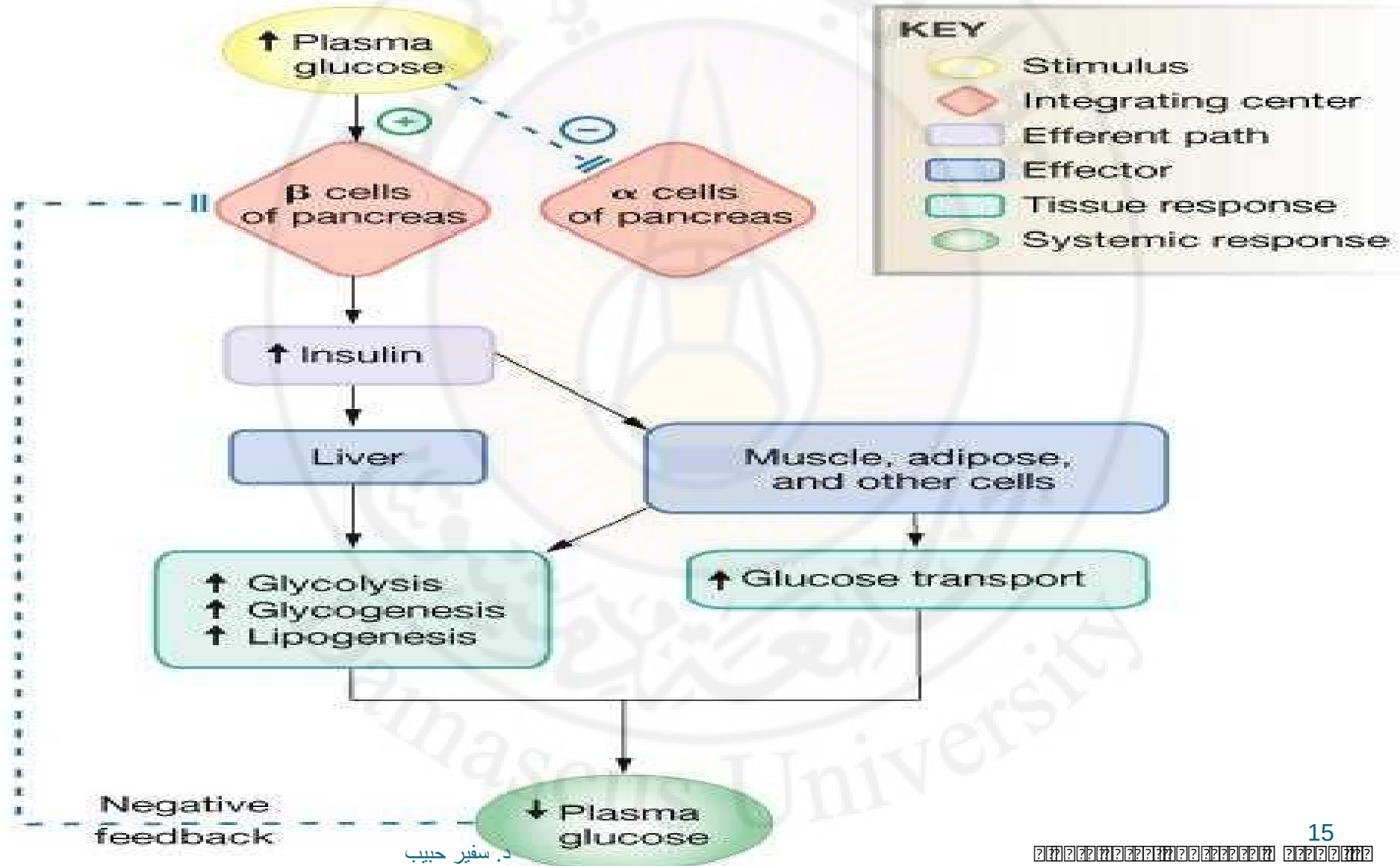


Glucagon Action on Cells:

Dominates in Fasting State Metabolism

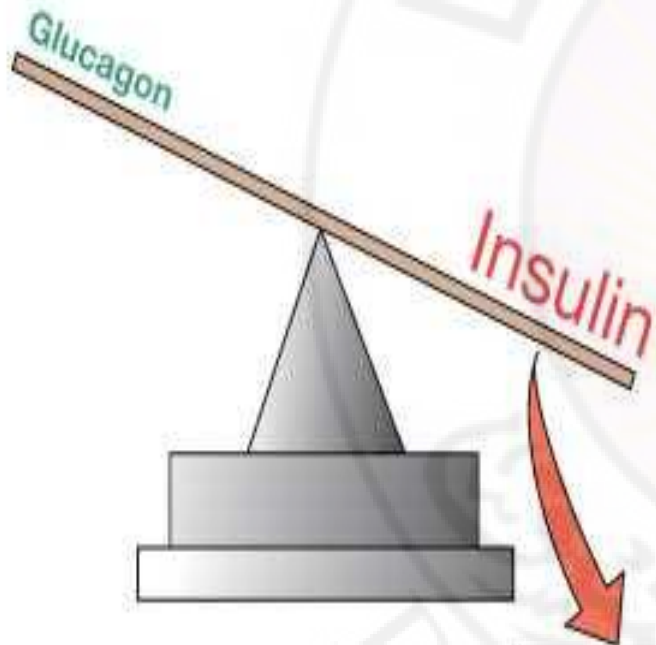


Insulin: Summary and Control Reflex Loop



Pancreatic Hormones (Insulin & Glucagon) Regulate Metabolism

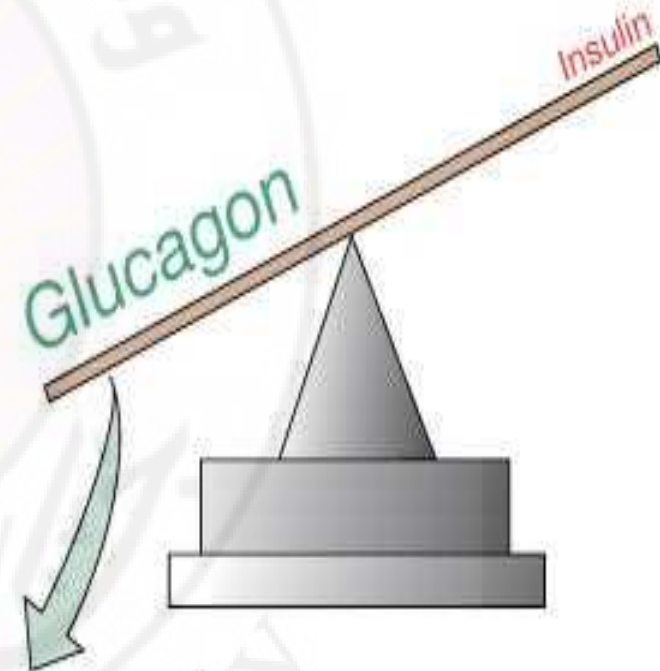
(a) Fed state: insulin dominates



- ↑ Glucose oxidation
- ↑ Glycogen synthesis
- ↑ Fat synthesis
- ↑ Protein synthesis

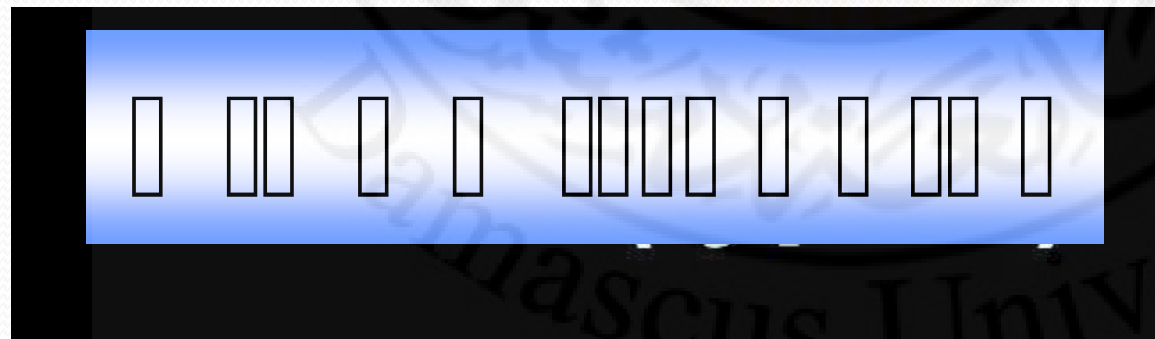
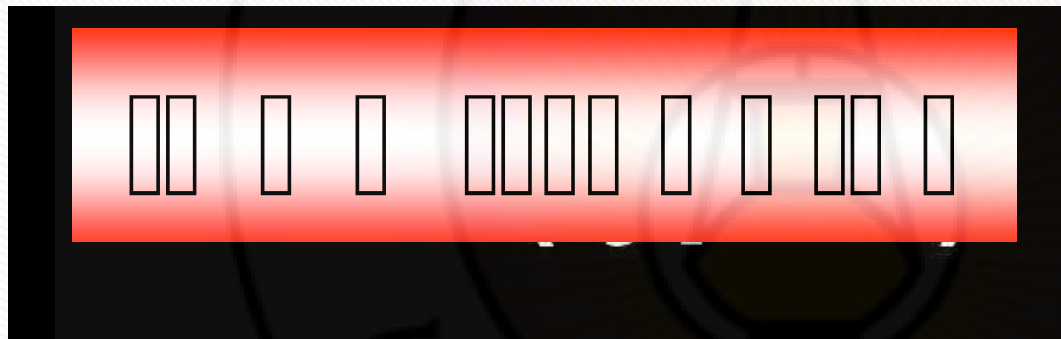
د. سفیر حبیب

(b) Fasted state: glucagon dominates



- ↑ Glycogenolysis
- ↑ Gluconeogenesis
- ↑ Ketogenesis

الداء السكري

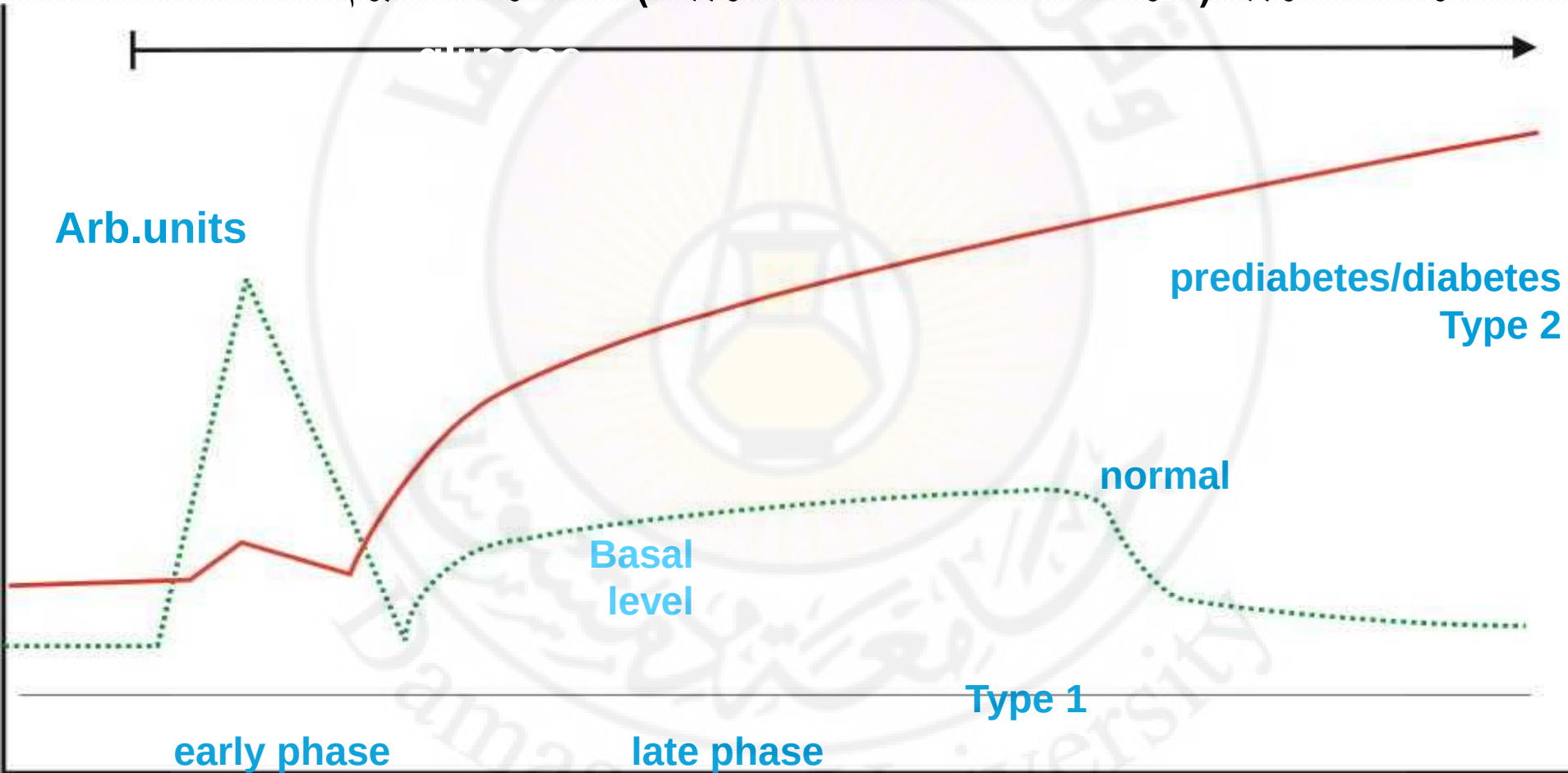


رسم تخطيطي يبين طوري تحرر الأنسولين كجواب لتسريب مقدار ثابت من الجلوكوز

يفرز الأنسولين كجواب لارتفاع السكر الدموي ويتنبط إفرازه بهبوط السكر الدموي:

2-1 وحدة / الساعة (إفراز قاعدي على مدى 24 ساعة)

6-4 وحدات / الوجبة (1 وحدة $\times$ 24 ساعة + 3 $\times$ 4 وجبات) = 36 وحدة / اليوم

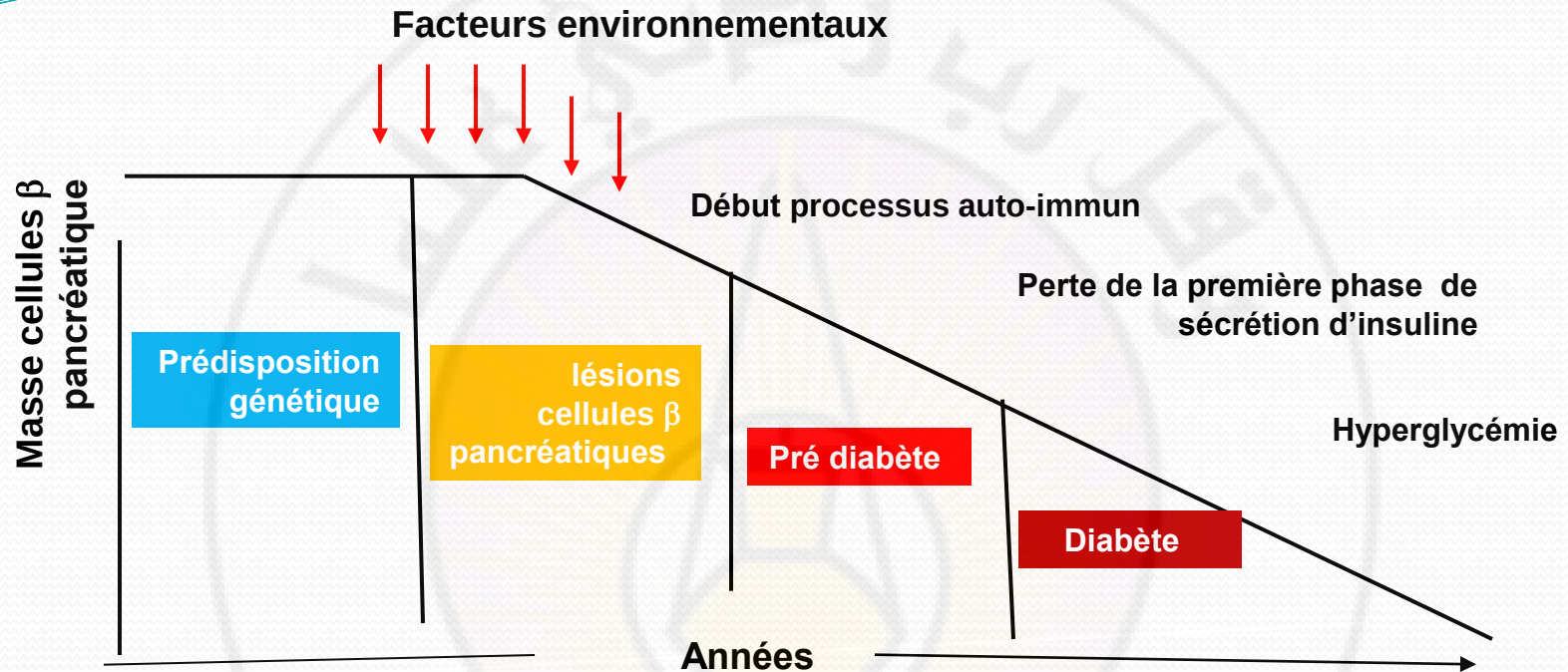


الأنسولين: 5 - 6 min $t_{1/2}$

سفر حبیب



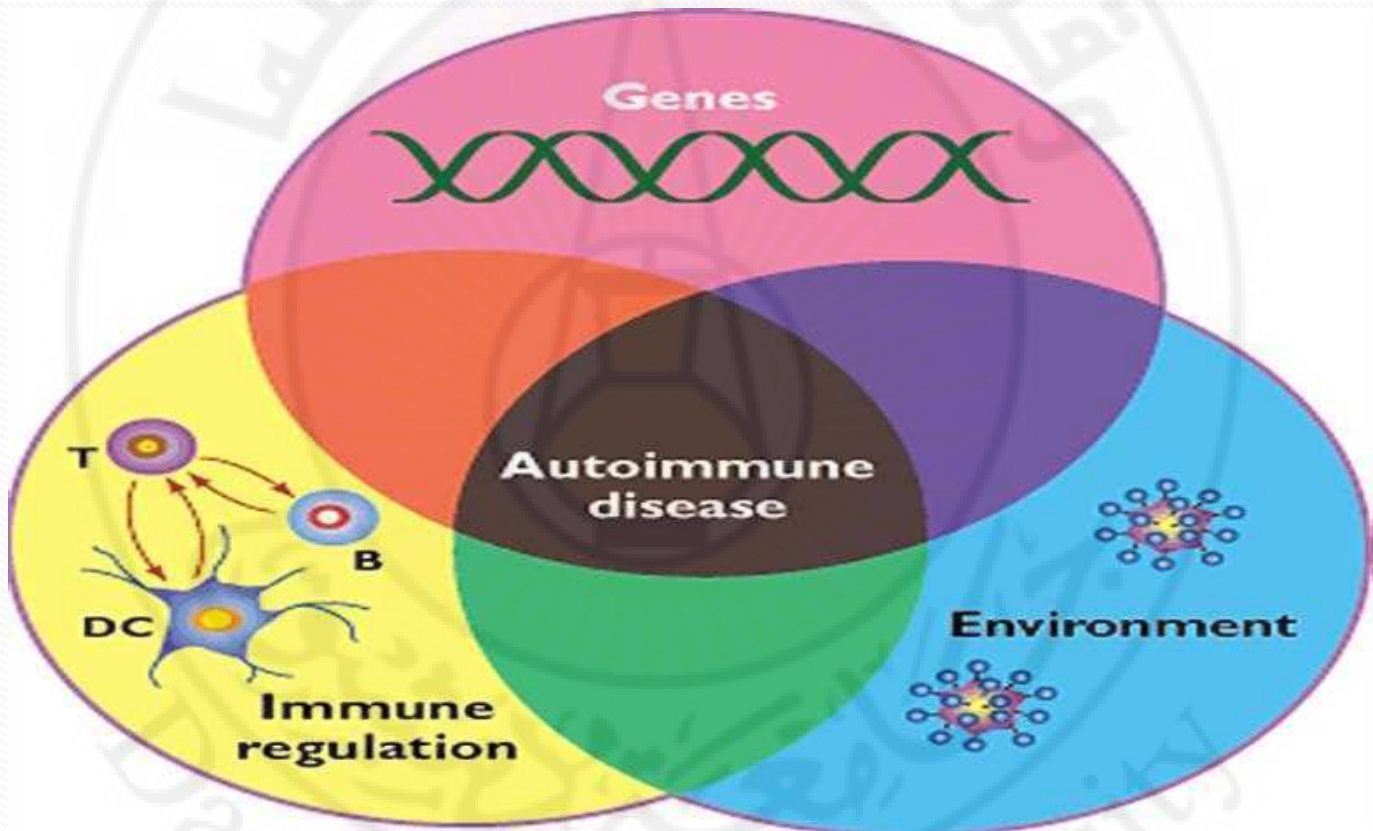
Natural History of Type 1 Diabetes



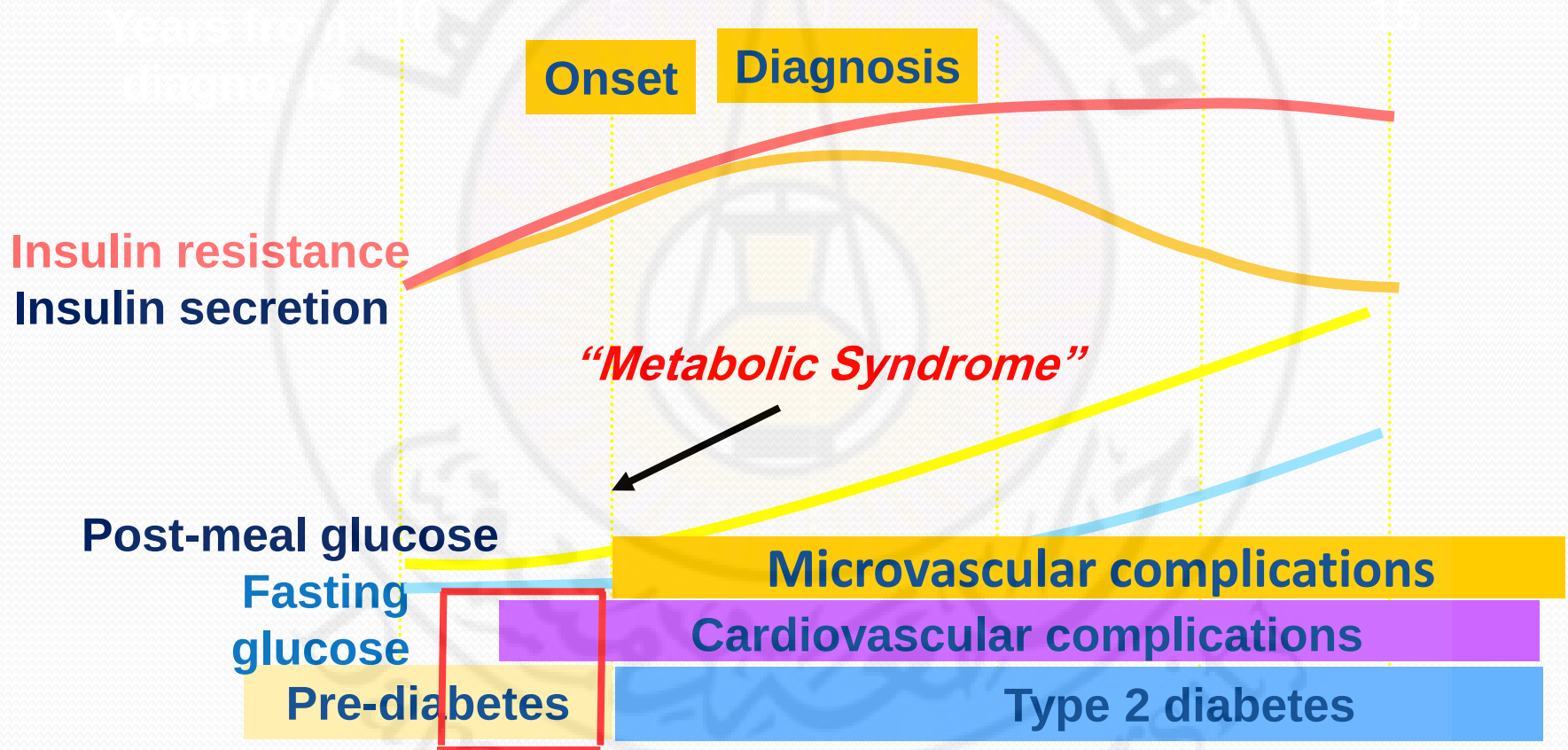
Adapté de Harrison LC et al. *Journal of autoimmunity*, 2008

- Selective destruction of β cells of LO in genetically predisposed individuals
chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8), chrom. 11 - inzulin gene
- Initiation by infection (viruses)
- Autoimmunity mediated by T-lymphocytes (antibodies against β cells (ICA, GAD))
- Manifestation typically in childhood
- Absolute dependence on exogenous supplementation by insulin

Physiopathology of Type 1 Diabetes



Natural History of Type 2 Diabetes



Nathan DM. *N Engl J Med.* 2002;347:1342-1349; Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. *Prim Care.* 1999;26:771-789.

Pathogenesis of Type 2 Diabetes



Hyperglycemia

The central concept of the diagram, represented by a large orange circle with the word 'Hyperglycemia' in white text.



Diagnostic Criteria for Pre-diabetes and Diabetes

	Fasting Plasma Glucose Test (FPG)	2-Hour Glucose Challenge Test
Acceptable	Below 100 mg/dl	Below 140 mg/dl
Pre-diabetes	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl
Diabetes	126 mg/dl or above	200 mg/dl or above

Criteria should be confirmed by repeat testing.*

American Diabetes Association. Diabetes Care 2010; 31;(Suppl.1):S12-54.

عوامل الخطورة في الداء السكري

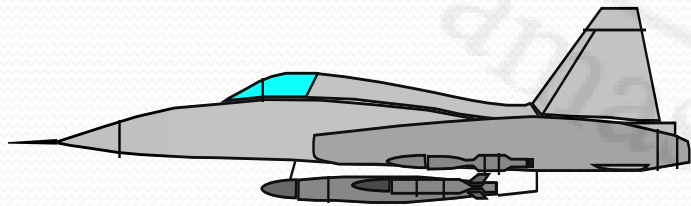


• وراثية

• غذائية (بدانة):
(BMI > 35)

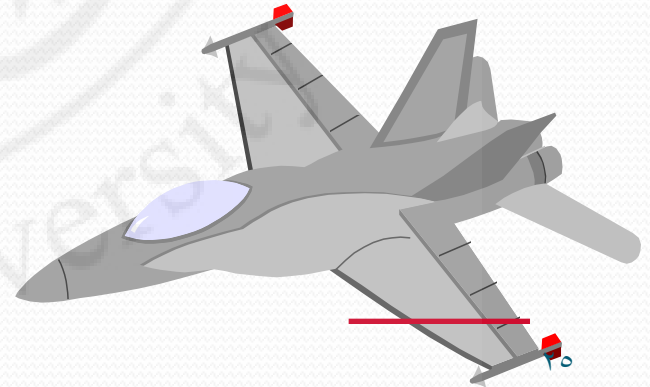
• عداوى فيروسية:

rubeola, Cocksackie ...



د. سفير حبيب

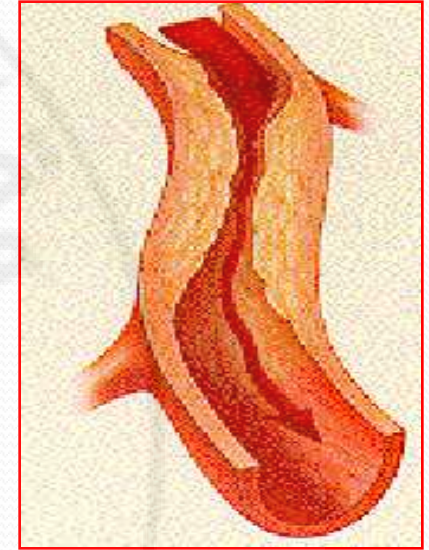
• الشدة



اختلاطات الداء السكري

تصلب الأوعية الدموية الكبيرة

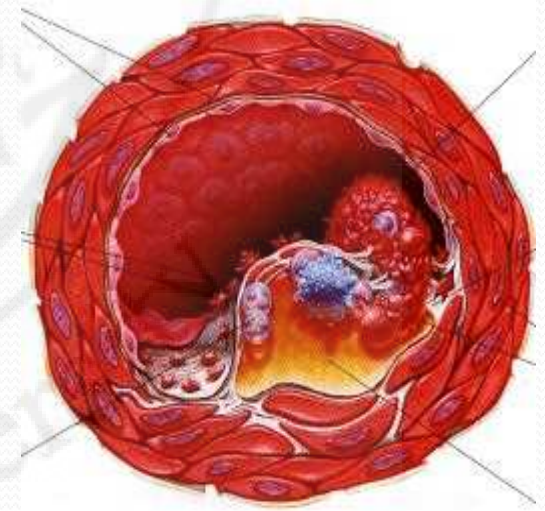
- أمراض الشرايين الإكليلية
- قصور التروية في القدم (القدم السكرية)
- السكتة



تصلب الأوعية الدموية الصغيرة

- أمراض شبكي
- أمراض كلوي
- أمراض عصبي
- تقرح جلدي

إنتانات



الداء السكري النمط I

العلامات والأعراض

- اضطراب في استقلاب الكربوهيدرات:

- سكر في البول Glucosuria

- عطش شديد (سهاف) Polydipsia

- تعدد بيلات Polyuria

- جوع شديد Polyphagia

- بدء فجائي > 30 سنة

• إثر عداوى فيروسية، شدة أو HLA DR3/DR4 insulin gene.

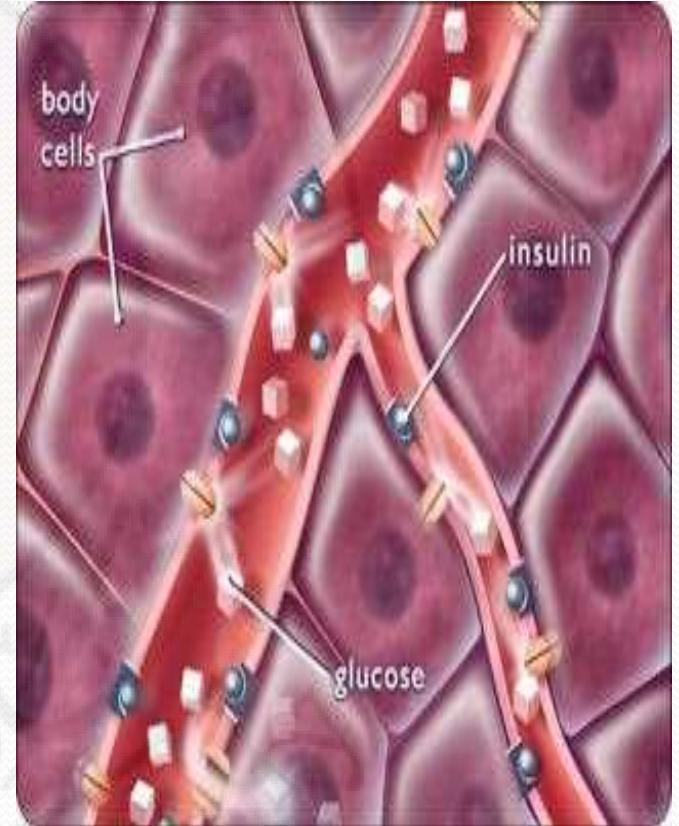
• ارتشاح جزر لانغرهانس بوحيدات النوى

• أجسام ضدية لخلايا جزر لانغرهانس

• تتطور العلامات عندما تتخرب 80% من الجزر

الداء السكري من النمط II (NIDDM)

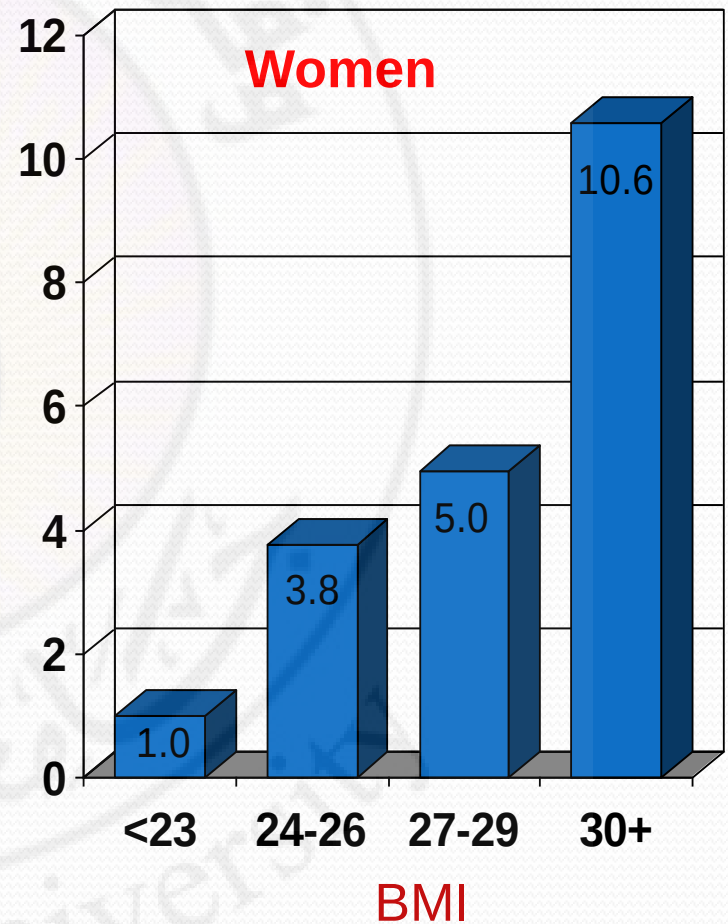
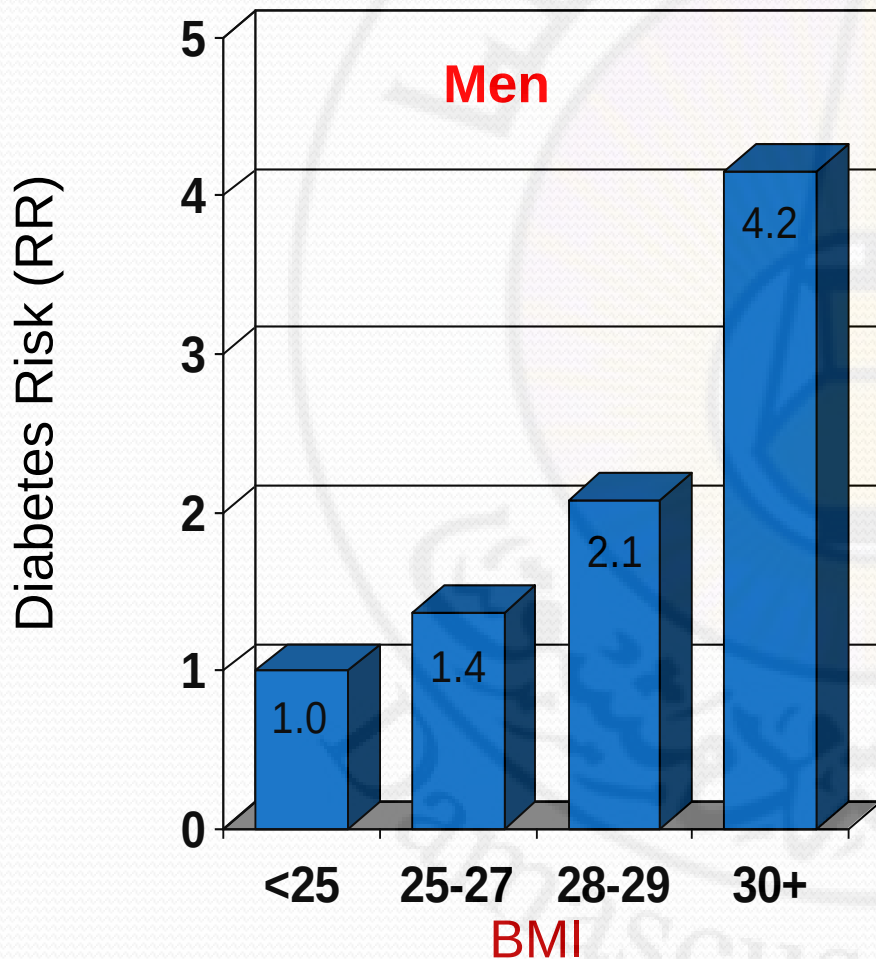
- ارتفاع غير طبيعي للغلوكوز في الدم
- نقص إنتاج الأنسولين من البنكرياس
أو مقاومة العضوية لتأثيرات الأنسولين
- بدء < 40 سنة
- ↓ في كتلة جزر لانغرهانس 50%
- مقاومة نسبية للأنسولين
- ↓ عدد مستقبلات الأنسولين
- حوالي 90% من المرضى بدنيين



المقاومة للأنسولين: الأسباب والنتائج

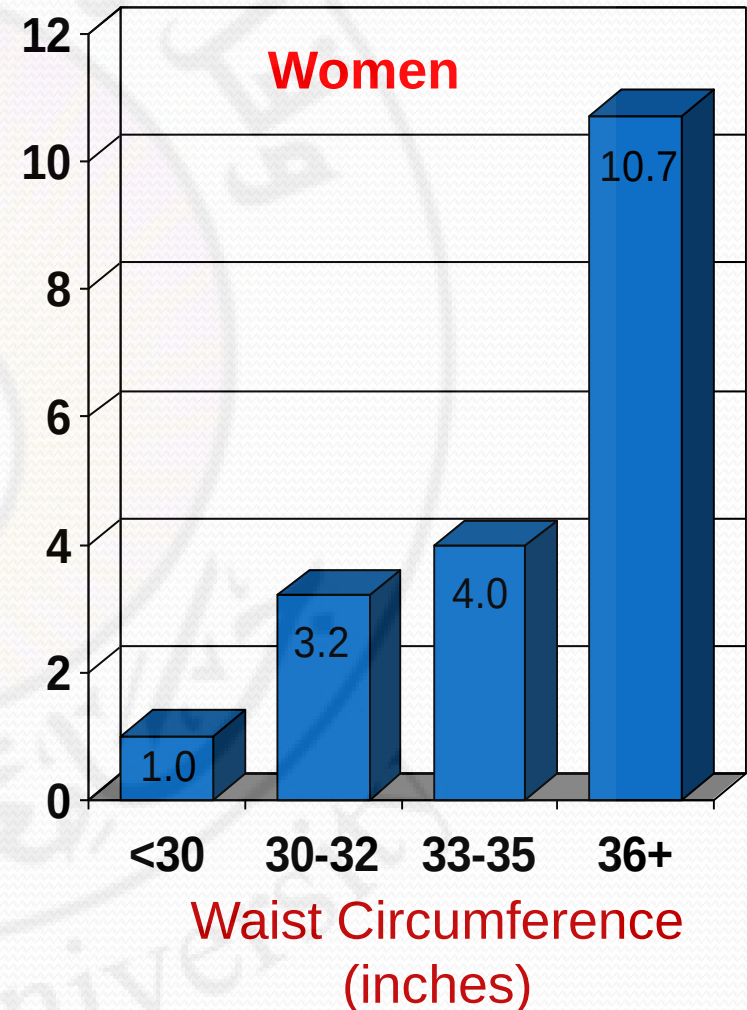
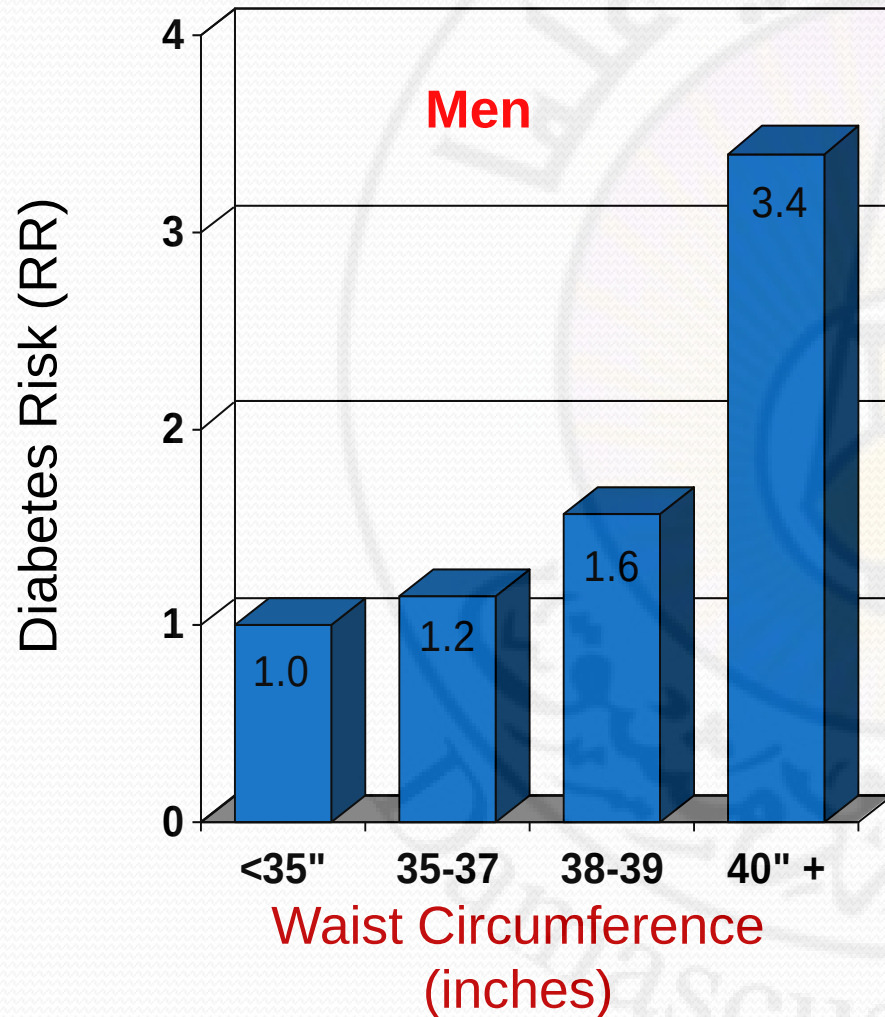


BMI and Risk of Type 2 Diabetes



Source: *American Journal of Clinical Nutrition*. Sept. 2006.

Waist Circumference (WC) and Risk of Type 2 Diabetes



Source: *American Journal of Clinical Nutrition*. Sept. 2006.

أعراض الداء السكري من النمط II



- ارتفاع سكر الدم
- تعدد بيلات
- تشوش رؤية
- تعب ووهن
- مذل **paresthesia**
- إنتانات جلدية

تشخيص الداء السكري

- عيار سكر الدم الصيامي (على الريق)

- سكر الدم العشوائي

- اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (OGTT)

- قيمة الهيموغلوبين السكري HbA_{1c}

- لا يوجد سكري Non-diabetic : <6%

- سكري مضبوط بشكل جيد Diabetic with good control : 6-7 %

- سكري غير مضبوط Diabetic out of control : >8 %

تدبير الداء السكري

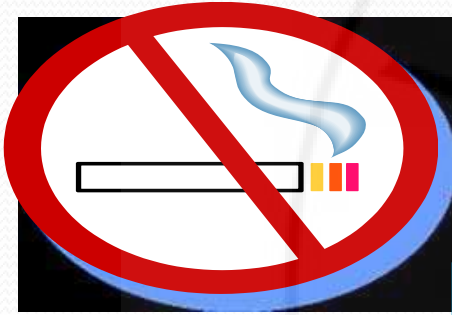
أهداف معالجة الداء السكري

- تحقيق حياة أفضل للمريض
- السيطرة على الأعراض
- إبعاد الاختلاطات وتحاشيها
- **إعادة توازن سكر الدم إلى وضعه الطبيعي** والمحافظة على هذا التوازن:
 - ضبط الوارد الغذائي (الحمية)
 - النصائح الصحية
 - استعمال الأدوية

MONITORING

- Blood for glucose
- Urine for glucose and ketones

تدبير الداء السكري



BMI:
18.5 - 24.9

● المحافظة على التوازن الطبيعي للسكر الدموي:

- ضبط الضغط الشرياني

- منع التدخين

● الحمية:

- ضبط الوزن

- ↓ الوارد من الدسم

- وارد طبيعي من البروتينات

- وارد كربوهيدرات يغطي 50% من الطاقة الكلية

● زيادة النشاط الفيزيائي

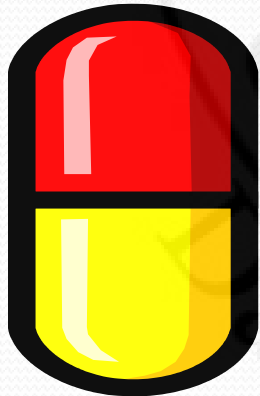
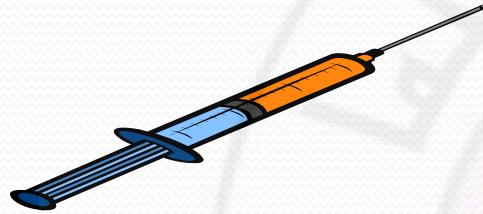
Diabetes: Treatment Goals

90-130 mg/dl	FPG ■
<7%	HbA _{1c} ■
<180 mg/dl	Peak PPG ■
<130/80 mmHg	Blood pressure ■
<100 mg/dl	LDL-C ■
<150 mg/dl	Triglycerides ■
>40 mg/dl*	HDL-C ■

* for women HDL-C goal may be increased by 10 mg/dl

American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 30:S4-S36, 2007

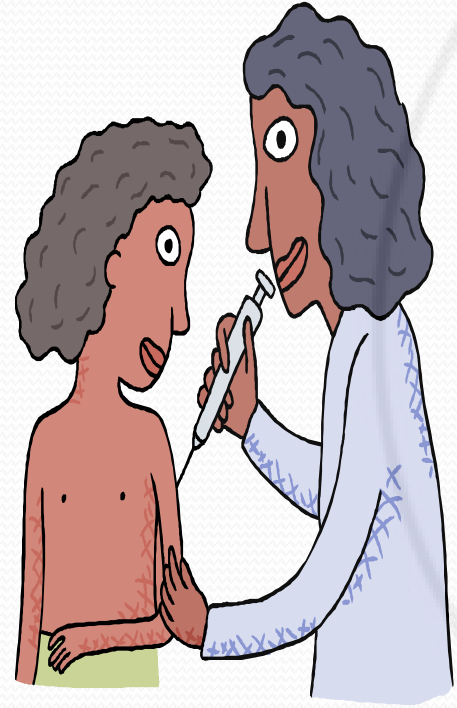
الأدوية الخافضة لسكر الدم



- **الـ Insulin:** يعطى حقناً أو بالاستنشاق
- **الأدوية التي تعطى حقناً وهي ليست انسولينات:**
 - مشابهات الـ **Pramlintide :Amyline**
 - مشابهات الـ **Exenatide : GLP-1**
- **خافضات سكر الدم الفموية:**

- **Metformin**
- **Sulfonylureas**
- **Thiazolidinediones**
- **Meglitinides**
- **DPP-4 Inhibitors**
- **Alpha-Glucosidase Inhibitors**
- **SGLT-2 Inhibitors**

الأنسولين التجاري (1)



- معالجة معيضة
- يملك تأثيرات الأنسولين الداخلي نفسها
- من هم المرضى الذين تتطلب حالتهم استعمال الأنسولين الخارجي؟
 - ١- جميع مرضى الداء السكري نمط I
 - ٢- بعض المرضى من الداء السكري نمط II
- تختلف مستحضرات الأنسولين عن بعضها ب :
 - بدء التأثير
 - فترة التأثير
 - درجة النقاوة
 - المصدر

الأنسولين التجاري (2)

- يستخلص الأنسولين من بنكرياس البقر أو الخنزير:
- يختلف أنسولين البقر عن أنسولين البشر بثلاث حموض أمينية
- يختلف أنسولين الخنزير عن الأنسولين البشري بحمض أميني وحيد
- سمحت تقنية حضانة الـ DNA في الزجاج بتصنيع أنسولين له نفس تركيب الأنسولين البشري (H)

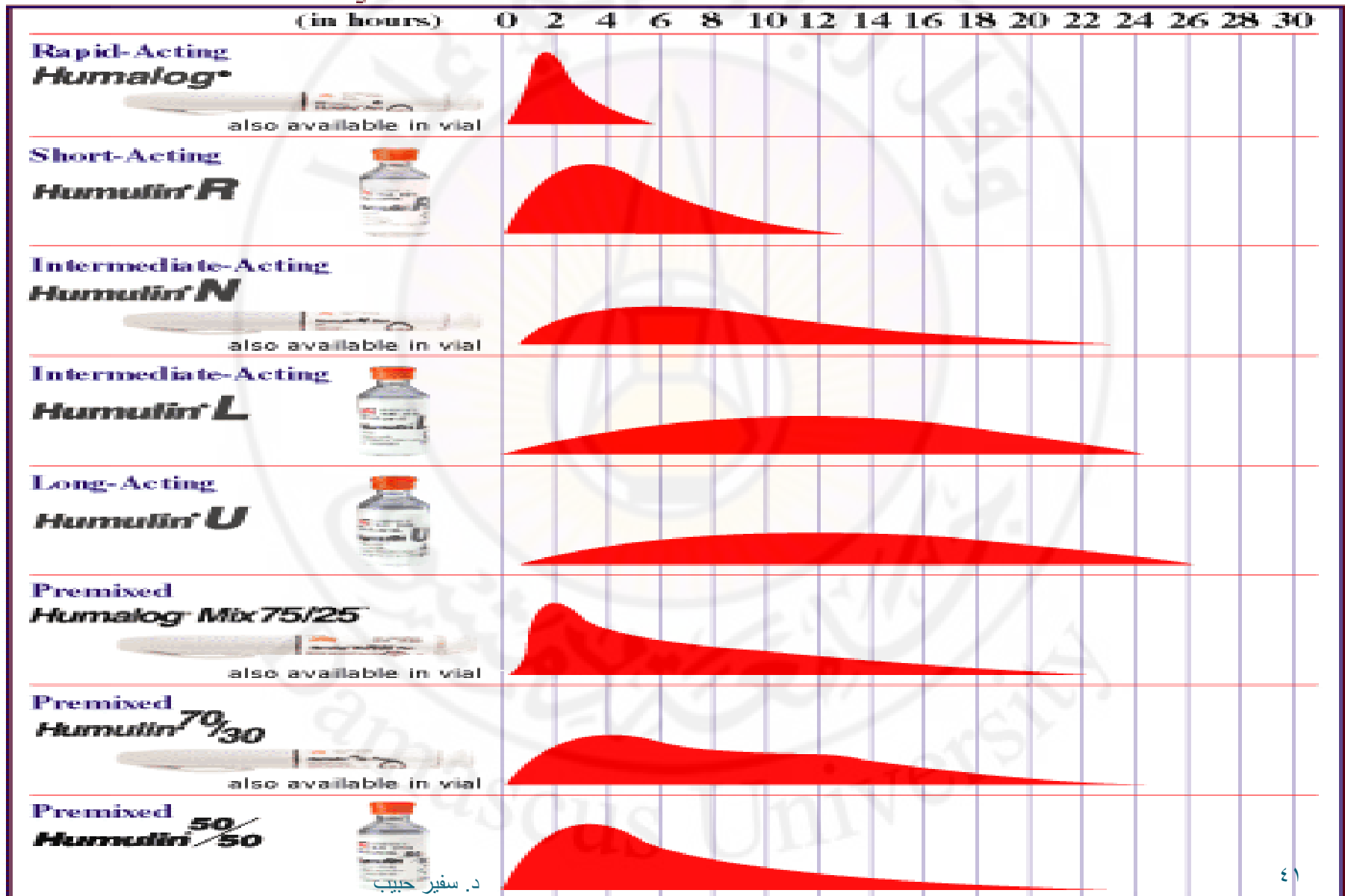
تتصف جميع مستحضرات الأنسولين المتوفرة حالياً بنقاوة كبيرة

النماذج الرئيسة لمستحضرات الأنسولين

- قصيرة أمد التأثير
- متوسطة أمد التأثير (تحتوي protamin or Zn)
- مديدة التأثير (تحتوي protamin & Zn)
- محاقن (مع خراطيش) OptiPen, OptiSet, Penfill etc

نماذج الأنسولين

Time of Activity of Human Insulins*



مقارنة بين الأنسولينات

النمط	بدء التأثير	ذروة التأثير	مدة التأثير
قصيرة التأثير	30 دقيقة	1-3 ساعات	7 ساعات
متوسطة التأثير	ساعة	2-6 ساعات	20 ساعة
مديدة التأثير	4 ساعات	12-24 ساعة	30 ساعة

أنماط الأنسولين

- الأنسولينات قصيرة (سريعة) التأثير:

- Actrapide HM ®

- Insuman Rapide ®

- Humulin R ®

- Insulin Lispro

- الأنسولينات مديدة التأثير: (Glargine (Lantus®)

- أنسولين بشري صناعي مديد التأثير (< 24 ساعة)

- لا يمزج مع أي أنسولين آخر

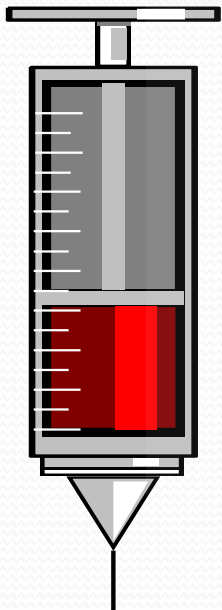
- لا يملك قمة تأثير

- يؤخذ قبل النوم

(Pens)



(Insulin vials, syringes and pumps)





Lilly



Novo د. سفیر حبیب



Others

Inhaled Insulin



Inhaled Insulin

- تم الترخيص لأول مستحضر أنسولين يعطى بطريق الاستنشاق من قبل الـ FDA في أيلول 2006
- كانت فعالية الدواء مشابهة لفعالية المستحضرات قصيرة التأثير لكن التكلفة أكبر بكثير
- تم سحب هذا الدواء من قبل الشركة المصنعة (Pfizer) في أيلول 2007 لأسباب تجارية

Inhaled Insulin: Afrezza

- أنسولين بشري سريع التأثير يعطى بالاستنشاق في بداية الوجبات
- يبدأ تأثيره خلال 12 دقيقة ويصل إلى ذروة تأثيره خلال 35-45 دقيقة وتعود التراكيز البلاسمية للغلوكوز إلى مستوياتها قبل الوجبة خلال 1.5-3 ساعات
- حصل هذا الدواء على ترخيص الـ FDA في حزيران 2014
- امتصاصه أسرع من الأنسولين قصير التأثير
- لا يستعمل كبديل للأنسولين مديد التأثير (يستعمل بالمشاركة)
- لا يستعمل في حالات الحماض الخلوني السكري
- لا توجد معلومات حول فعاليته أو سلامته لدى الأطفال (> 18 سنة)
- لا توجد معلومات حول فعاليته أو سلامته لدى المدخنين (لا يستعمل عند المدخنين أو الذين أقلعوا حديثاً عن التدخين > 6 أشهر)

الـ Afrezza

● التأثيرات غير المرغوبة:

- هبوط سكر الدم
- مشاكل رئوية مفاجئة (تشنجات قصبية): يجب إجراء الـ spirometry قبل بدء استعمال الدواء وبعد 6 أشهر من بدء العلاج
- ارتكاسات تحسسية شديدة
- نقص بوتاسيوم الدم
- قصور قلب عند المشاركة مع الـ thiazolidinediones (TZDs)

● مضادات الاستطباب:

- أمراض رئوية مزمنة (الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD)
- هبوط سكر الدم
- الحساسية تجاه الأنسولين البشري النظامي أو أي من مكونات الـ Afrezza

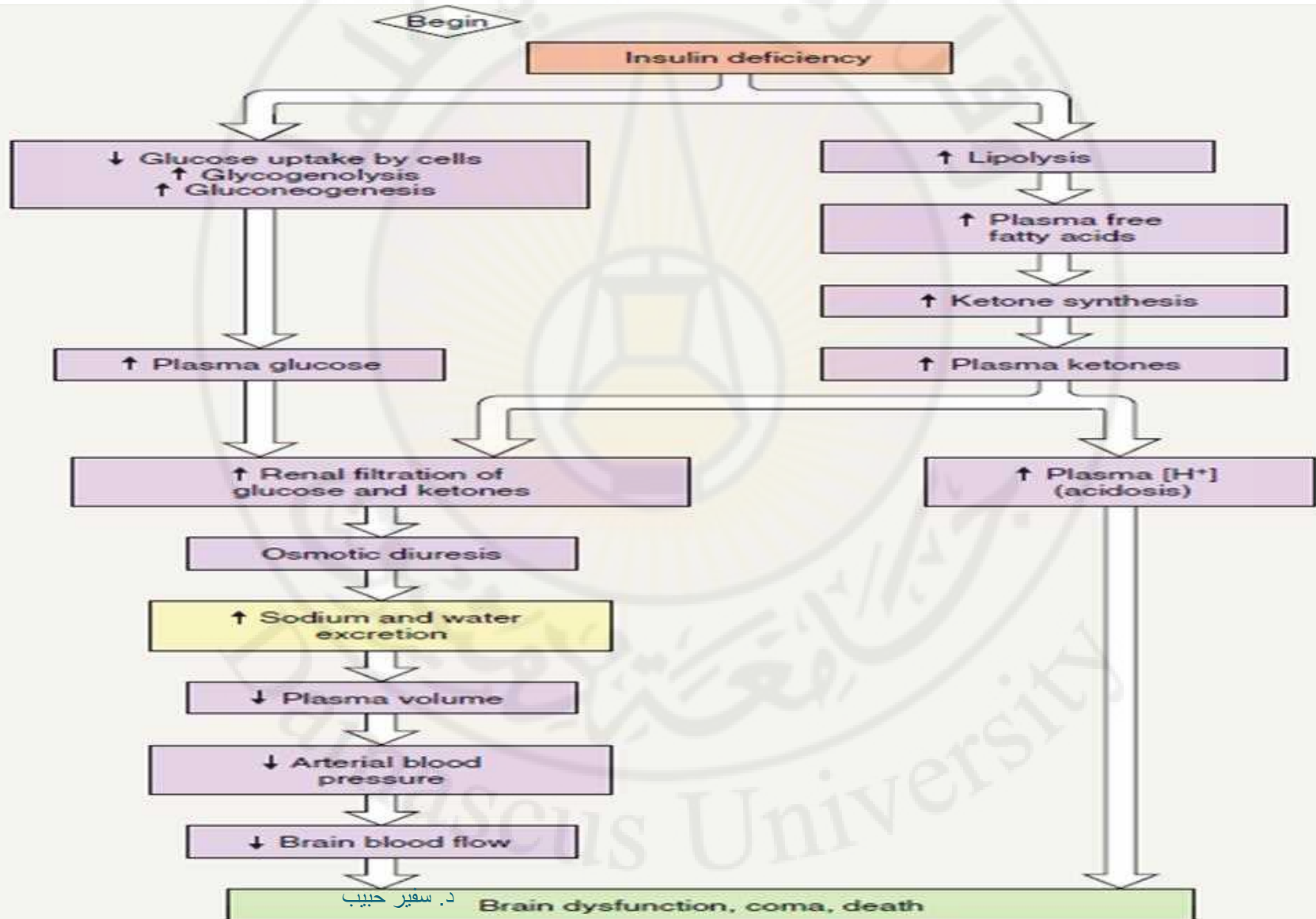
الاستعمالات السريرية للأنسولين

- تستعمل الأنسولينات بشكل رئيس في معالجة IDDM
- تستعمل الأنسولينات عند مرضى NIDDM في الحالات الآتية:

- الإنتانات الحادة
- الحمل
- العمليات الجراحية
- الحروق
- احتشاء العضلة القلبية
- الحمض الكيتوني

Diabetic ketoacidosis:

Short-acting insulin (i.v. or i.v. infusion) with physiological saline and potassium chloride



التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين

● تشمل التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين:

- هبوط سكر الدم / سبات
- ارتكاسات أليرجيائية
- مقاومة للأنسولين
- حثل شحمي للدسم تحت الجلد أو قرب مكان الحقن
- تليف موضعي
- زيادة وزن

المقاومة للأنسولين (الأسباب والنتائج)



Insulin Resistance Hyperinsulinemia

Hyperlipidemia

LDL goal < 100 mg/dl (< 70 mg/dl)
HDL goal > 40 in men and 50 in women
Triglycerides < 150 mg/dl

Hyperglycemia

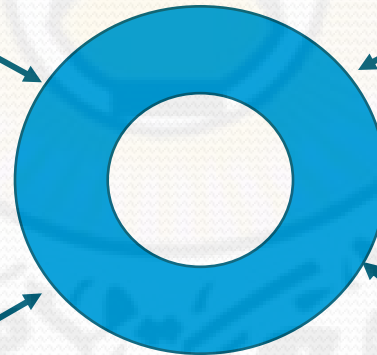
HbA1C < 7%
FPG 90-130 mg/dl
PPPG < 180 mg/dl

Low dose Aspirin daily

Hypertension

< 130/80 mm Hg

Hypercoagulable/ Inflammatory State



Injectable Noninsulin Agents

- أدوية حديثة تستعمل لمعالجة الداء السكري من النمط II يمكن أن تحسن وظيفة خلايا β

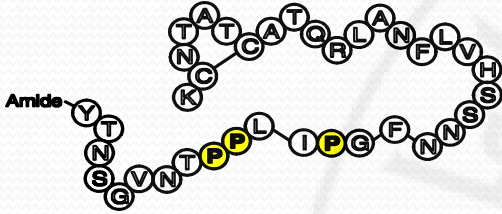
- مشابهات الـ GLP1:

Exenatide (Byetta®)

- مشابهات الـ Amylin:

Pramlintide (Symlin)®

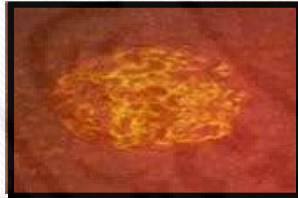
Amylin



- وصف لأول مرة عام 1987
- منظم هام لتدفق الجلوكوز إلى الدم
- هرمون عصبي غدي يتألف من 37 حمض أميني
- يتوضع ويفرز مع الأنسولين من خلايا β البنكرياسية ويتناقص في النمط I و II من الداء السكري بشكل يتشابه مع الأنسولين
- يثبط إفراز الجلوكاغون
- يبطئ من إفراغ المعدة
- يرسل إشارة الشبع إلى الدماغ



Amylin



Insulin

جميع تأثيراته السابقة متممة للأنسولين فينقص من مستويات الجلوكوز الدموي

مشابهات الـ Amylin Pramlintide (Symlin)[®]

- مشابه صناعي لهرمون الـ Amylin يستعمل في الولايات المتحدة كمعالجة مساعدة مع الأنسولين

آلية التأثير:

- يستعمل في النمط I و II من الداء السكري
- يستعمل حقناً تحت الجلد قبل الوجبة الطعامية فيبطئ من إفراغ المعدة
- يمنع ارتفاع غلوكاغون المصل بعد الوجبة الطعامية
- يزيد الشعور بالشبع وبالتالي يحدث تناقصاً في الوزن (1-1.5 كغ خلال 6 أشهر)
- ↓ الـ A1C بنسبة 0.5-0.7 %
- لا يمزج مع الأنسولين في المحقنة نفسها وهو غالي الثمن
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: هضمية (غثيان)، هبوط سكر الدم، قمه
- يعطى بمقدار 60 مكغ حقناً تحت الجلد قبل الوجبات الطعامية الرئيسية



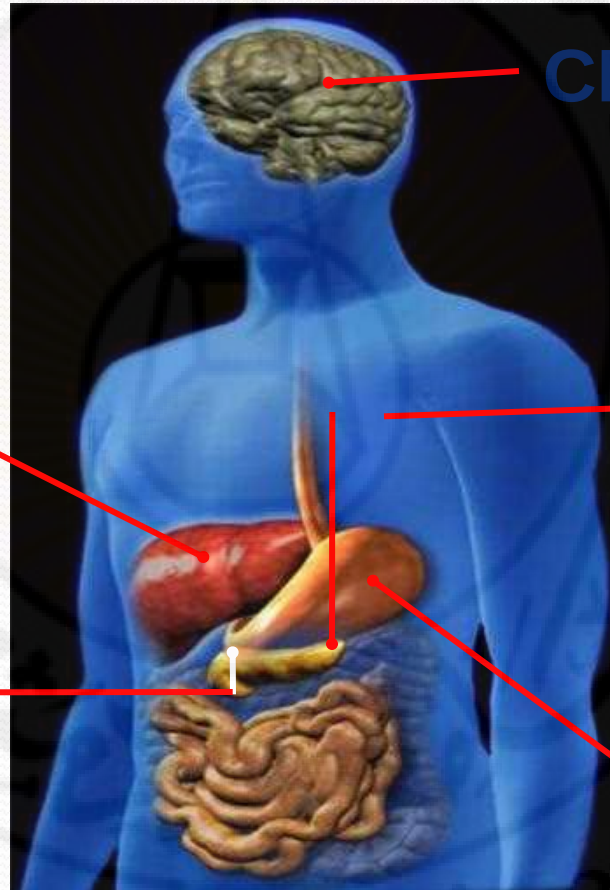
Multiple Sites of Action of Pramlintide

Liver:

Reduces hepatic glucose output by inhibiting glucagon release

Alpha cell:

Inhibits glucagon secretion



CNS:

Promotes satiety and reduction of appetite

Beta cell:

None

Stomach:

Slows gastric emptying

INCRETIN

هو هرمون يفرز من الخلايا L في الأمعاء الدقيقة كجواب لتناول الطعام وهو ضروري لاستتباب الغلوكوز الدموي



• مشابهات الـ INCRETINS:

Exenatide (Byetta)[®]

- هي مجموعة من العوامل التي تستخدم في تدبير الداء السكري نمط II
- تقلد الـ Incretin الطبيعي في زيادة إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز وتأثيرات أخرى منظمة للغلوكوز

• آلية التأثير:

- تنبه مستقبلات الـ GLP-1 في خلايا β من جزر لانغرهانس
- تنبه إفراز الأنسولين كجواب للغلوكوز الفموي
- تثبط تحرر الغلوكاغون إثر الوجبة الطعامية
- تبطئ سرعة إفراغ المعدة
- تنقص الشهية وتحدث تناقصاً في الوزن

(GLP-1) Glucagon like peptide 1

يبدل العديد من الوظائف عند الإنسان

GLP-1: Secreted upon the ingestion of food

promotes satiety and
suppresses appetite

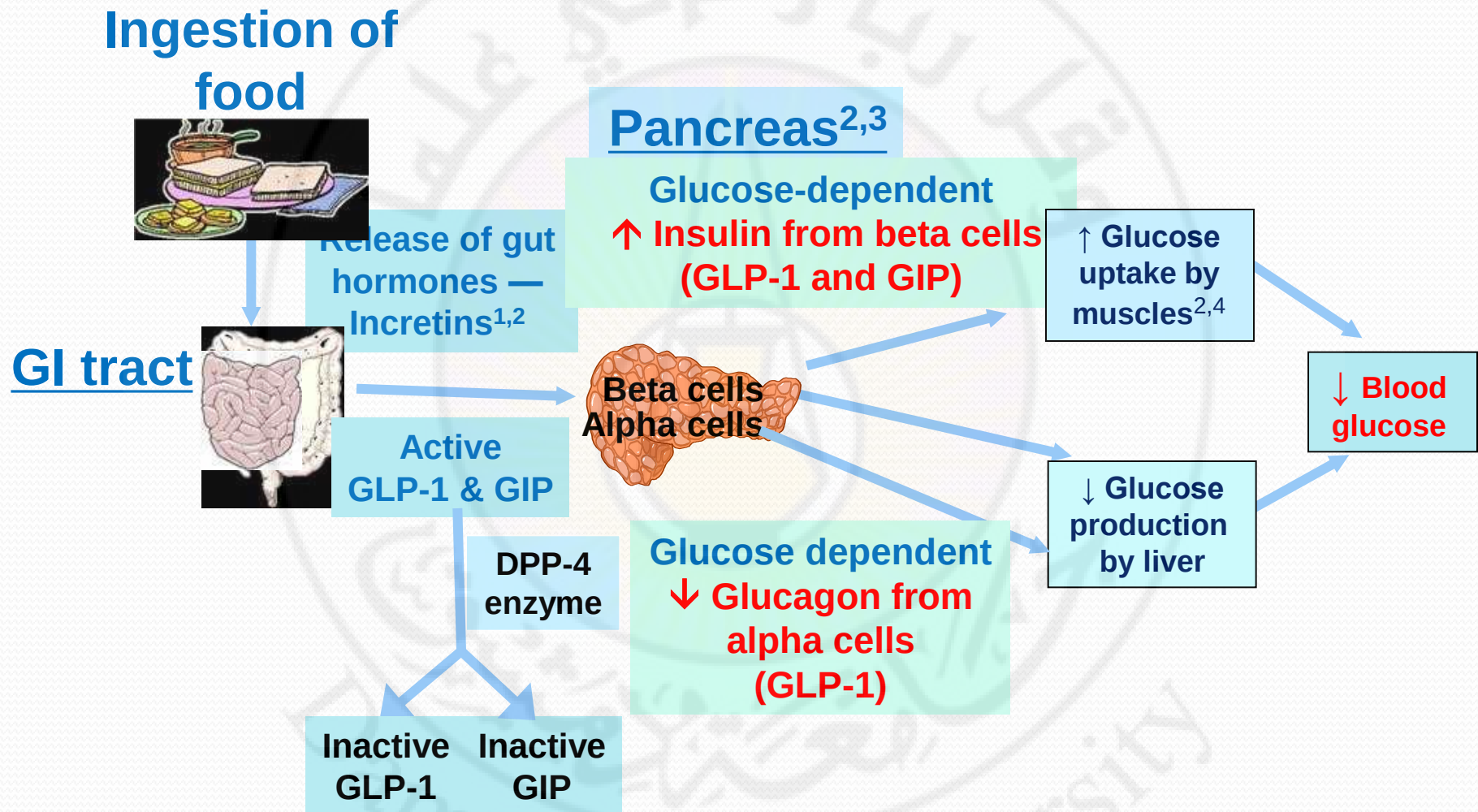
Alpha cells:
↓ Postprandial
glucagon secretion

Liver:
Glucagon
increases hepatic
glucose output

Stomach:
Helps regulate
gastric emptying

Beta cells:
Enhances glucose-dependent
insulin secretion

Role of Incretins in Glucose Homeostasis



DPP-4 = dipeptidyl-peptidase 4

1. Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20:876–913. 2. Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;2:365–372.

3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929–2940. 4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430–441.

Exenatide (Byetta)[®]

- هو دواء مساعد للداء السكري نمط II ينقص من الـ A1C بمقدار 1-0.5% نتيجة إنقاص مستويات الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية
- ↓ الوزن (2-3 كغ خلال 6 أشهر)
- ↓ سكر الدم
- أهم التأثيرات غير المرغوبة (30-45 % من المرضى المعالجين): غثيان، إقياء، إسهال
- يعطى بمقدار 5 مكغ حقناً تحت الجلد مرتان يومياً قبل وجبة الصباح والمساء بـ 60 دقيقة
- لا يعطى لوحده أبداً (يمكن إضافته إذا لم يكن ضبط السكر كافياً عند المرضى المعالجين بالـ Metformin أو السلفاميدات الخافضة للسكر أو المشاركة بينهما)
- يتابع بالمعالجة إذا كان تناقص الـ HbA1c < 1% وتناقص الوزن < 3% من الوزن البدني خلال 6 أشهر

Exenatide (Byetta)

• المزايا:

- يمكن مشاركته مع
sulfonylureas,
metformin,
thiazolidinediones
- أقلام (5 mcg, 10 mcg)
- ↓ HbA1c بمقدار 1-0.5 %
- ↓ الوزن

• المساوئ:

- حقنتان/اليوم
- نصف عمر حيوي قصير
- تأثيرات غير مرغوبة هضمية
- غالي الثمن
- لا يعطى عند مرضى الداء السكري
نمط I

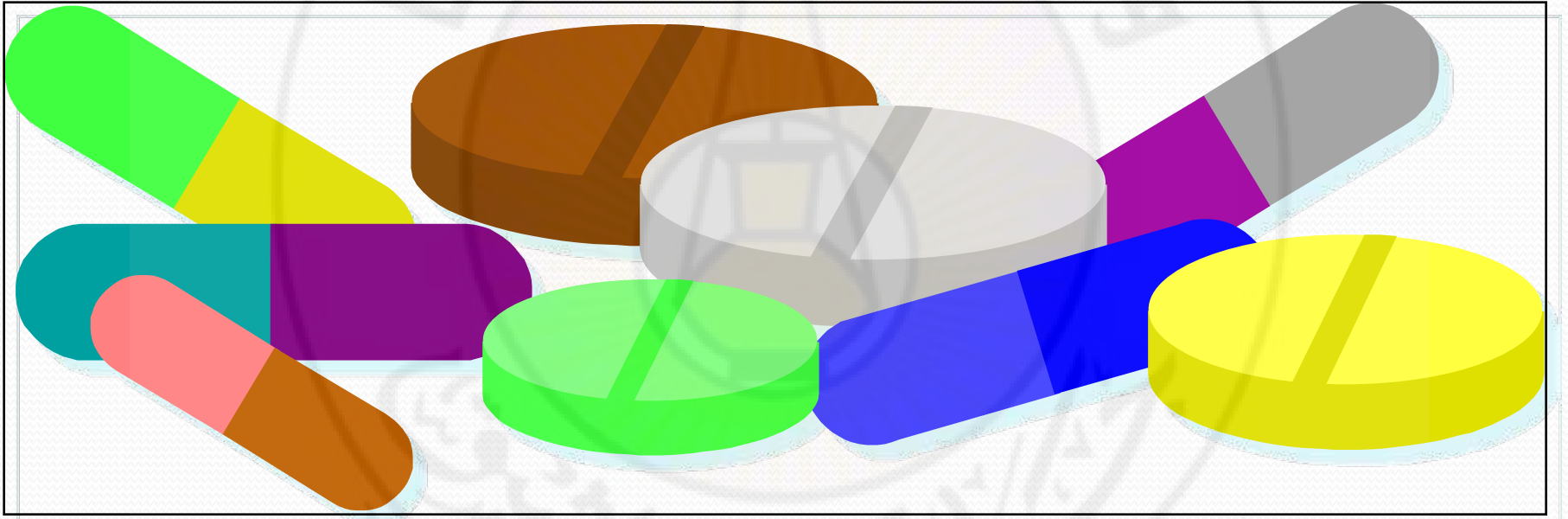
Liraglutide (Victoza)[®]

- هو مشابه حديث **مديد التأثير** نحصل عليه بأسيلة الـ GLP-1 بسلسلة حمض شحمي
- يعطى حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً َّ في أي وقت (بغض النظر عن توقيت الوجبات) بمقدار 0.6 أو 1.2 ملغ.
- **لا يعطى لوحده أبداً** (يمكن إضافته اذا لم يكن ضبط السكر كافياً عند المرضى المعالجين بالـ Metformin أو السلفاميدات الخافضة للسكر أو المشاركة بينهما)
- لا تعطى مشابهات الـ Incretins **أثناء الحمل أو الإرضاع**.
- **يجب بدء العلاج بشكل تدريجي** لتجنب التأثيرات الهضمية غير المرغوبة

Incretin Therapies Major Sites of Action

Agent	Site of Action	Primary Glucose Lowering Effect
GLP-1 receptor agonists	Pancreas: – Increases insulin secretion – Suppresses glucagon secretion GI tract: Slows gastric emptying CNS: Promotes satiety	↓↓ Postprandial plasma glucose ↓ Some effect on fasting plasma glucose
DPP-4 inhibitors	Pancreas: – Increases insulin secretion – Suppresses glucagon secretion GI tract: None CNS: None	↓↓ Fasting plasma glucose ↓ Some effect on postprandial plasma glucose

خافضات سكر الدم الفموية



• تستعمل عند مرضى

خافضات سكر الدم الفموية المتوفرة (1)

● الأدوية التي تتبها إفراز الأنسولين:

- الـ **Sulfonylureas**:

* أدوية الجيل الأول كالـ Tolbutamide

* أدوية الجيل الثاني كالـ Glyburide

* أدوية الجيل الثالث كالـ Glimepiride

- الـ **Meglitinides**:

* Repaglinide

* Nateglinide

خافضات سكر الدم الفموية المتوفرة (2)

• الأدوية التي لا تنبه إفراز الأنسولين:

- مثبطات الـ α -glucosidase : Acarbose, Miglitol

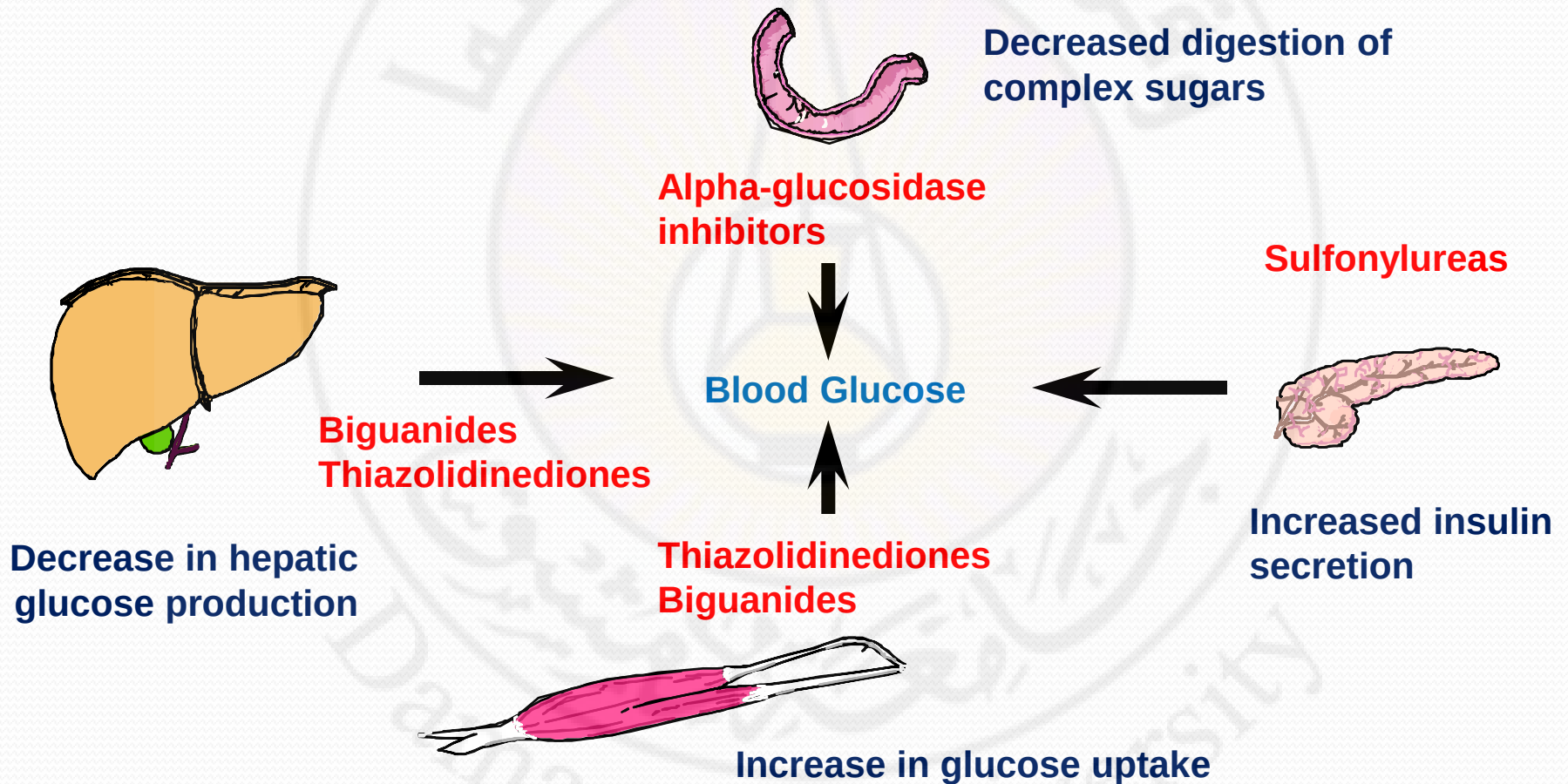
- الـ Biguanides : Metformin

- الـ Glitazones (مشابهات $PPAR\gamma$) : Rosiglitazone, Pioglitazone

- مثبطات الـ DPP-IV : Sitagliptin

- مثبطات الـ SGLT-2 : Empagliflozin

آليات تأثير الأدوية الخافضة لسكر الدم



١- (Metformin) Biguanides (1)

- يعتبر الخيار الأول في معالجة الداء السكري من النمط II (NIDDM) في الحالات المشخصة حديثاً

- الخيار المفضل عند المرضى البدينين

- يمكن أن يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى خافضة للسكر الدموي

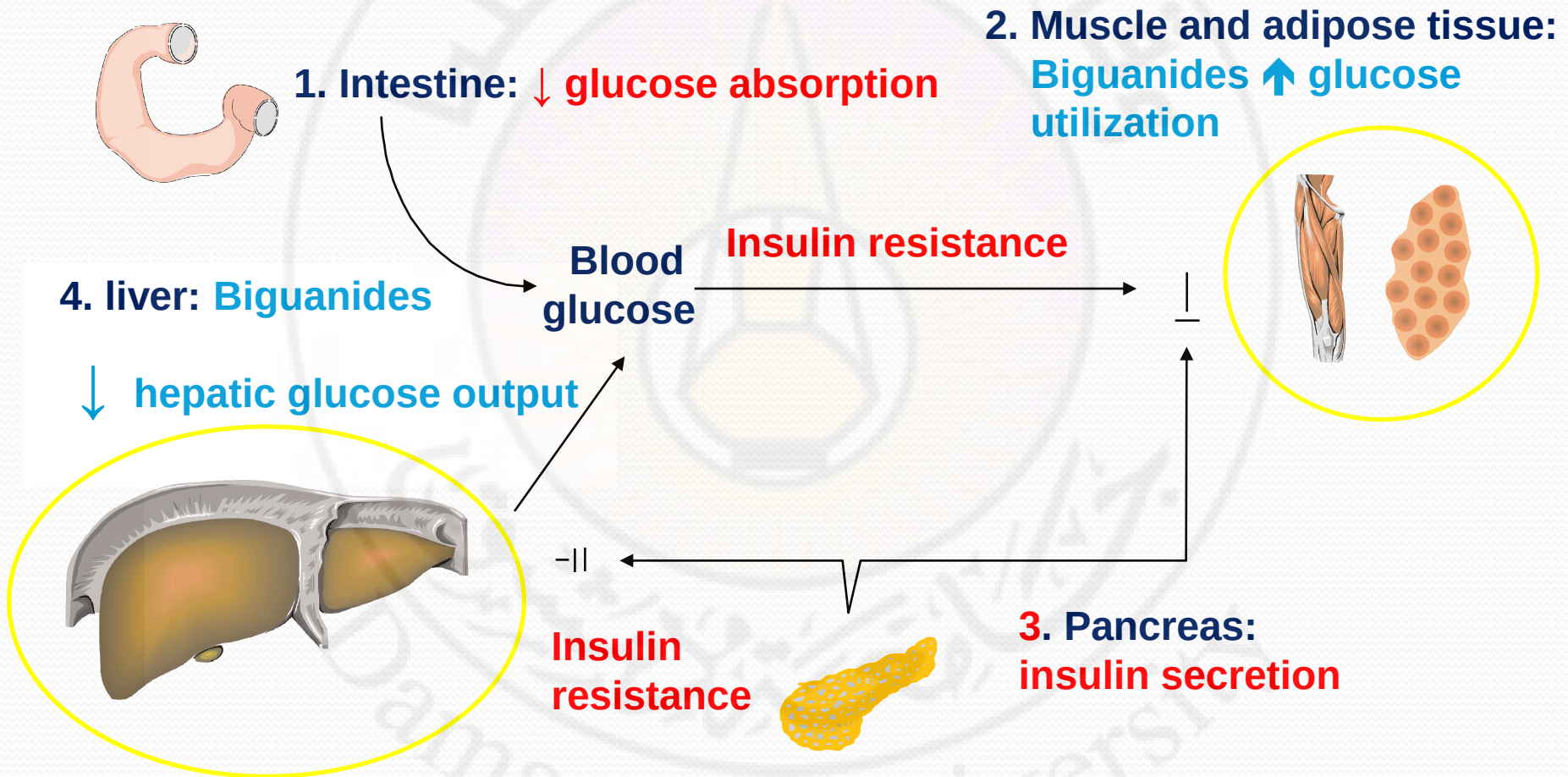
- آليات التأثير:

- الآلية الرئيسية هي **إنقاص الإنتاج الكبدي للغلوكوز** عن طريق تثبيط استحداث السكر (زيادة الإنتاج الكبدي للغلوكوز هي المصدر الرئيسي لزيادة سكر الدم في النمط II من الداء السكري وزيادة سكر الدم الصيامي (FPG))
- ينقص المقاومة للأنسولين بتأثير مباشر على الخلايا
- يبطئ الامتصاص المعوي للسكريات
- **ينبه قبط واستعمال الغلوكوز في النسيج المحيطية** (العضلات، الخلايا الشحمية)

ال (2) (Metformin) Biguanides

- **ينقص الوزن** قليلاً نتيجة نقص الشهية
- لا يحدث هبوطاً في سكر الدم لدى استعماله لوحده في المعالجة
- من الخصائص المهمة لـ Metformin قدرته على **خفض مستويات شحوم الدم** بشكل معتدل (TG, LDL, VLDL, total cholesterol) وزيادة HDLc
- تظهر التأثيرات الخافضة للشحوم بعد 4-6 أسابيع من الاستعمال
- **ينقص حدوث الداء السكري** عند الأشخاص الذين يعانون من **اضطراب تحمل السكر**
- **يحسن وظيفة المبيض** عند المرأة المصابة **بكيسات المبيض**
- **مضادات الاستطباب:** الحمل، الإرضاع، قصور كبد، قصور كلية، احتشاء قلب
- **احتياطات الاستعمال:** مراقبة الـ ECG والكرياتنين بشكل منتظم

آليات تأثير الـ Biguanides



(3) Metformin (Glucophage*)

- يطرح فقط عن طريق الكلية
- ينقص الوزن وهو المفضل عند المرضى البدينين
- يعطى بمقدار 1-3 غ يومياً بعد الوجبات مباشرة (2-3 مرات)
- تأثيراته غير المرغوبة هضمية (غثيان، إقياء، إسهال، آلام بطنية) وهي تتعلق بالجرعة

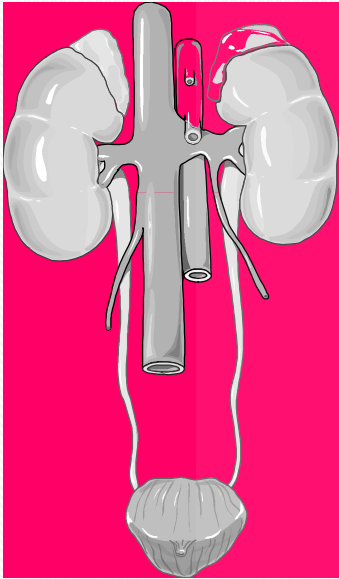
• **قد يحدث حماض لبنى lactic acidosis في حالات نادرة :**

- يجب التفكير به إذا اشتكى المريض من تعب مترافق مع معص عضلي

- يجب إجراء عيار شوارد الدم واللاكتات بشكل إسعافي

- يحدث الحماض اللبنى غالباً عند المرضى المسنين الذين يعانون من أذية كلوية

- يزداد احتمال حدوثه في حال وجود قصور كبد، تسمم كحولي، نقص أكسجة، زيادة الجرعة



Metformin

• المزايا:

- تناقص هام في HbA1c
- يمكن مشاركته مع الأدوية الفموية الخافضة للسكر والأنسولين
- يتوافر بأشكال مديدة التحرر وبشكل سائل
- يعطى عند المرضى البدينين
- يعطى للمرضى السكريين المصابين بارتفاع كولستيرول الدم
- يعطى عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في سكر الدم الصيامي
- رخيص الثمن

• المساوئ:

- تأثيرات غير مرغوبة هضمية
- يمنع استعماله عند المصابين بقصور القلب وقصور الكلية والكبد
- ↓ فيتامين B12
- طعم معدني
- يخشى من إحداثه الحمض اللبني



ال (1) Sulfanylureas

• يمكن تصنيفها حسب مدة التأثير:

أ. مدة تأثير متوسطة (6-12 ساعة): كال Glipizide (Glibenese*)

يعطى بمقدار 2.5-5 ملغ مرتان أو ثلاث مرات يومياً

ب. مدة تأثير طويلة (12-24 ساعة): تعطى مرة واحدة يومياً

- Glibenclamide (Daonil*)

- Gliclazide LP (Diamicron*)

- Glimepiride (Amarel*)

- Glibonuride (Gutril*)

ج. مدة تأثير طويلة جداً (أكثر من 24 ساعة): تعطى مرة واحدة يومياً

- Glipizide LP (Ozidia*)

- Carbutamide (Glucidrol*)

(2) Sulfonylureas

• آلية التأثير:

- زيادة إفراز الأنسولين من البنكرياس (حصر قنوات K^+ الحساسة لـ ATP)
- إنقاص إنتاج الغلوكوز في الكبد
- زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين

• يفضل استعمالها عند:

- المرضى السكريين، الذين مضى على إصابتهم < 5 سنوات
- المرضى الذين تطور عندهم الداء السكري بعمر < 50 سنة
- سكر الدم الصيامي > 200 ملغ / دل
- غياب اضطراب شحوم الدم
- المرضى غير البدينين ($BMI < 25$)

• يفضل استعمال أدوية الجيل الثاني (تأثيرات جانبية أقل)

• يتم زيادة الجرعة تدريجياً

التأثيرات غير المرغوبة لـ Sulfonylureas

- تنجم معظم التأثيرات الجانبية لهذه المركبات عن قدرتها على إحداث:
 - زيادة الوزن (2-3 كغ)
 - فرط أنسولين الدم وبالتالي هبوط سكر الدم
- يجب استعمالها بحذر في حال **وجود قصور كبد أو قصور كلية** (تراكم الدواء وزيادة خطر هبوط سكر الدم)
- **من التأثيرات الجانبية الأخرى:** تحسس جلدي، نقص المحببات، نقص الصفائح، توهج الوجه بعد تناول الكحول
- يتميز الـ **Glyburide** بعبور ضعيف للمشيمة لذلك قد يشكل بديلاً آمناً للمعالجة بالأنسولين أثناء الحمل
- **مضادات الاستطباب:** التحسس للسلفاميدات، قصور كلية أو كبد شديد، التسمم الكحولي المزمن، الحمل، الإرضاع

التداخلات الدوائية الهامة لـ Sulfonylureas

- الإزاحة من مواقع الارتباط ببروتينات البلازما:

Salicylates -

Sulphonamides -

- التداخل بمستوى الاستقلاب الكبدي:

- حث الاستقلاب: Rifampicin, Phenytoin

- تثبيط الاستقلاب: Cimetidine

- إنقاص الإطارح الكلوي:

Salicylates -

Allopurinol -

(3) Sulfonylureas

• المزايا:

- ↓ واضح وسريع في غلوكوز الدم
- رخيصة الثمن
- يمكن مشاركتها مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى كالميتفورمين ومثبطات α غلوكوزيداز

• المساوئ:

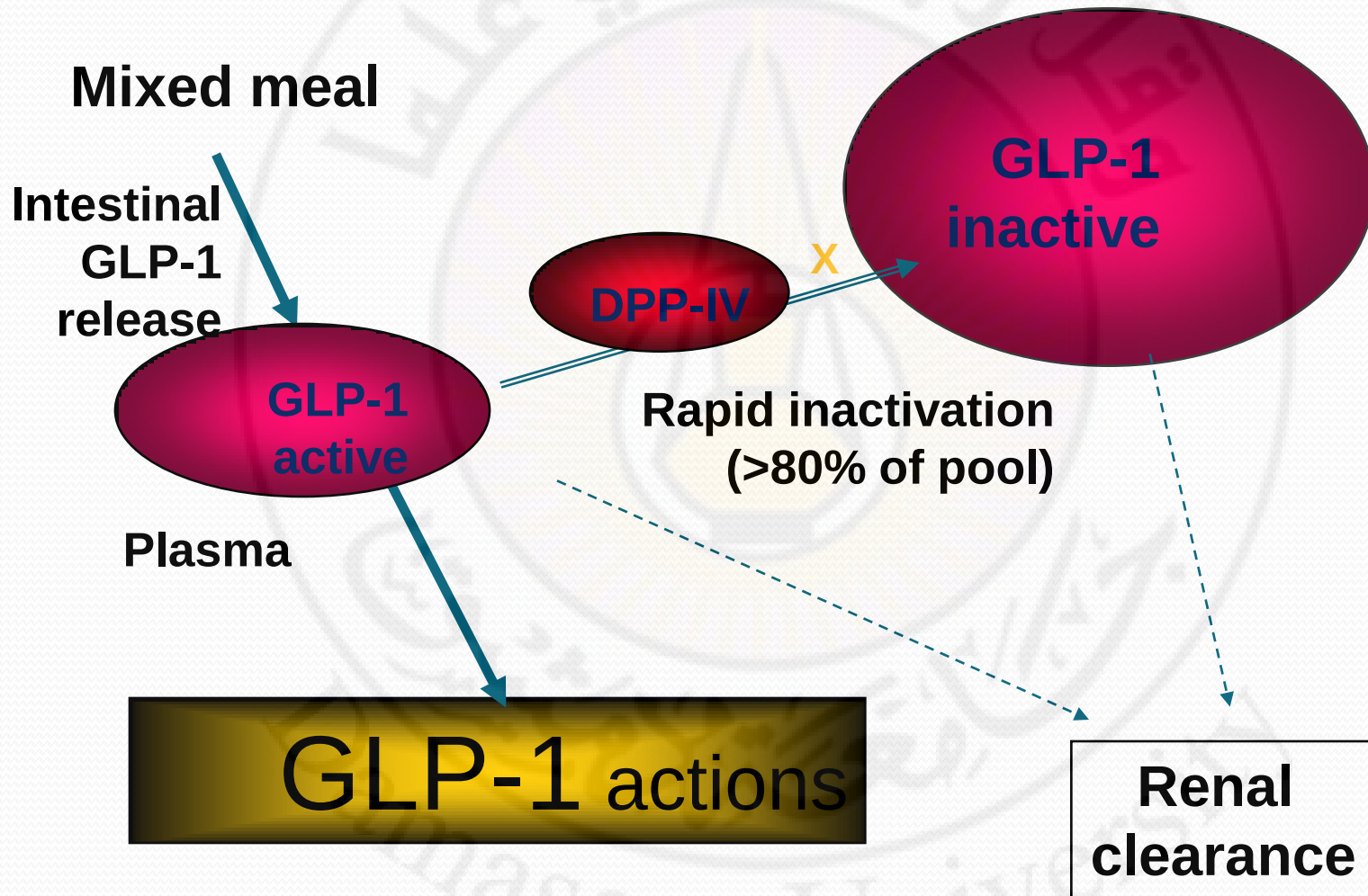
- هبوط سكر الدم
- تداخلات دوائية
- تبدأ فعاليتها بالتناقص بعد عدة سنوات من المعالجة

مثبطات الـ DPP-4

- تثبط إنزيم الـ 4 dipeptidyl-peptidase
- تزيد هرمونات الـ incretin:
- الـ GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)
- الـ GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide
- أهم المركبات: Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin
- تعطى مرة واحدة يومياً
- توصف مع الـ metformin أو مع الـ thiazolidinediones
- يجب ضبط المقدار عند المصابين بقصور الكلية
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: ارتفاع الضغط الشرياني، إسهال، عداوى في السبيل التنفسي العلوي
- غالي الثمن

GLP-1 Secretion and Metabolism

DPP-IV Inhibitors



Sitagliptin (Januvia*)

- الاستعمالات السريرية:
- يستعمل كمعالجة وحيدة أو بالمشاركة مع metformin أو glitazones في الداء السكري نمط II بمقدار 100 ملغ مرة واحدة يومياً
- آلية التأثير:
- يثبط DPP-IV وبالتالي تبقى مستويات GLP-1 مرتفعة
- يزيد من إفراز الأنسولين
- ينقص بشكل واضح الغلوكوز بعد الوجبة الغذائية مقارنة مع الـ placebo
- ينقص إفراز الـ glucagon
- الفوائد: - لا يسبب زيادة في الوزن (إنقاص الوزن ؟)
- ↓ HbA1c بمقدار 0.5-1 %
- خطر حدوث هبوط في سكر الدم نادر الحدوث
- جيد التحمل (يحدث أحياناً إمساك خفيف، دوار)

Sitagliptin (Januvia*)

- توجد مشاركة ثابتة بين الـ Sitagliptin والـ Metformin تدعى **Janumet*** وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2007
- توجد مشاركة ثابتة بين الـ Sitagliptin والـ Simvastatin تدعى **Juvisync*** وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2011

(1) Meglitinides

- أهم الأدوية: - الـ Repaglinide (Prandin*, Gluconorm*)
- الـ Nateglinide (Starlix*)
- مفرزة للأنسولين (تأثيرها أقل وضوحاً من الـ sulfonylureas)
- تتميز بتأثير خافض للسكر قوي وقصير الأمد
- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ Metformin
- يمكن البدء بمقدار 0.5-1 ملغ من الـ Repaglinide ثلاث مرات يومياً (الجرعة القصوى 4 ملغ X 4 مرات يومياً)
- تؤخذ قبل الوجبات الطعامية بـ 15-30 دقيقة للسيطرة على الغلوكوز بعد الوجبة (يجب عدم تناولها إذا تم حذف الوجبة الطعامية أو كان مردود الطعام > 250 كيلو كالوري)

(2) Meglitinides

- **التأثيرات غير المرغوبة:**

- هبوط معتدل في سكر الدم
- زيادة الوزن
- اضطرابات هضمية، زيادة معتدلة في أنزيمات الكبد، اضطرابات بصرية عابرة

- **مضادات الاستطباب:**

- قصور شديد في وظيفة الكلية أو الكبد
- الحمل والإرضاع
- المشاركة مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم والفيبرات
- ينصح بعدم استعمالها بعد سن الـ 75 سنة

(3) Meglitinides

• المزايا:

- نصف عمر حيوي قصير

- تسيطر على الغلوكوز إثر الوجبة الطعامية

- أقل إحداثاً لهبوط السكر الدموي

من الـ **sulfonylureas**

• المساوئ:

- فترة تأثير قصيرة

- تؤخذ مع كل وجبة طعامية

- تداخلات دوائية

- غالية الثمن

(Glitazones) Thiazolidinediones

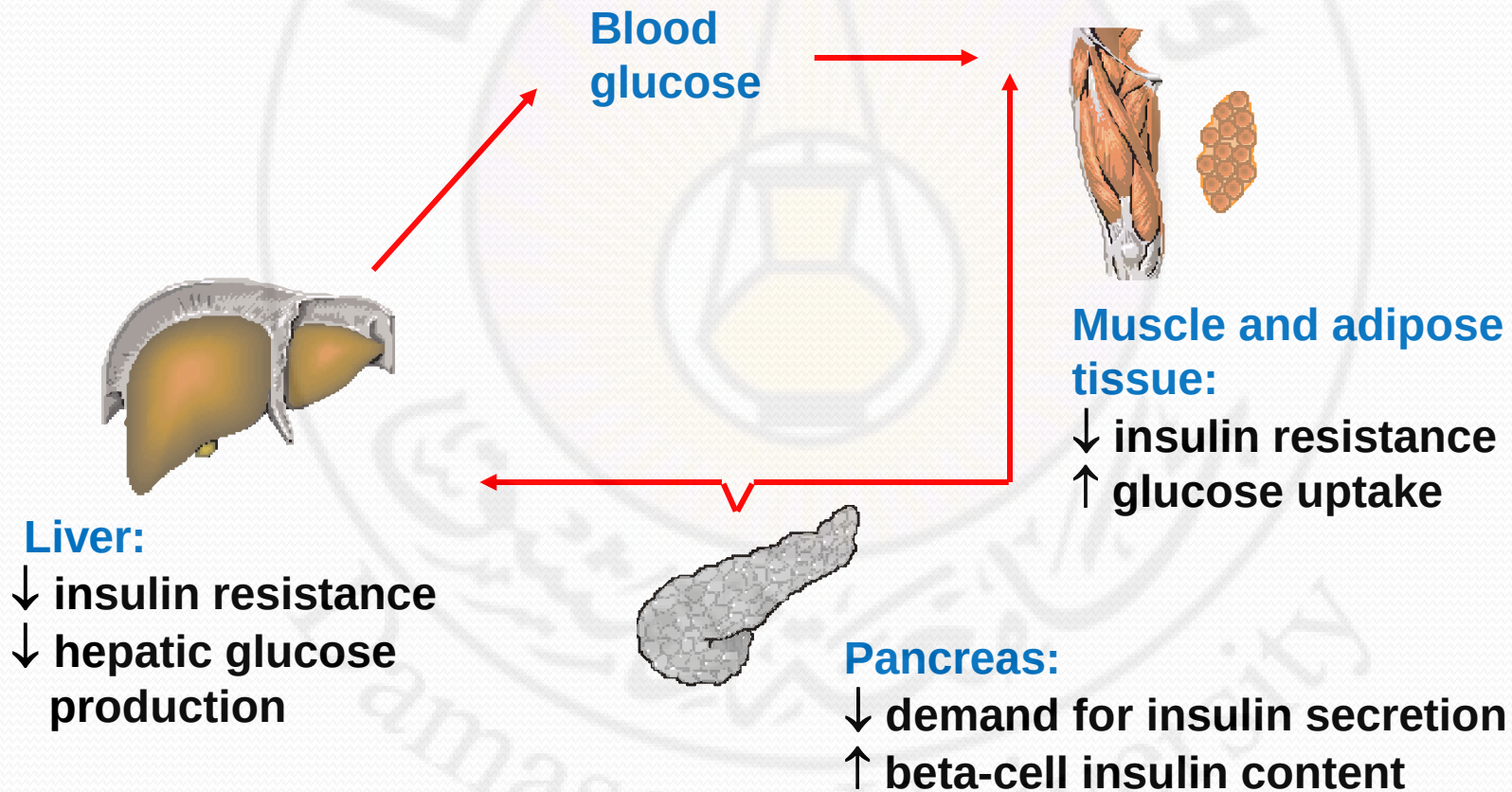
Rosiglitazone (Avandia*) -

Pioglitazone (Actos*) -

● آلية التأثير:

- - ↓ المقاومة تجاه الأنسولين
- - زيادة حساسية المستقبلات في العضلات والخلايا الشحمية والكبدية
- - زيادة فعالية الأنسولين الدوراني
- تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات السكر الفموية أو الأنسولين
- يوصى بها كبديل لـ Metformin في حال فشل المعالجة أو وجود مضاد استطباب
- تسبب زيادة في الوزن (زيادة النسيج الشحمي تحت الجلد، احتباس السوائل)
- تحدث تسمماً في الكبد لذلك تم سحب أول مركب تم تسويقه من هذه المجموعة (Troglitazone) بسبب حدوث عدة وفيات ناجمة عن السمية الكبدية

آليات تأثير الـ Thiazolidinediones



Thiazolidinediones والمقاومة للأنسولين

- تنقص الـ **TZDs** المقاومة تجاه الأنسولين لكن الآلية غير محددة بشكل كامل
- تؤثر الـ **TZDs** على **peroxime proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)** وهو مستقبل هرموني داخل خلوي (نووي)
- ارتباط الـ **TZDs** بهذه المستقبلات ينظم إنتاج الحموض الدسمة الحرة (في الخلايا الشحمية) واستقلاب الغلوكوز الأمر الذي يؤدي إلى **زيادة الحساسية للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات الهيكلية**
- تؤثر بشكل ملحوظ على ارتفاع سكر الدم وفرط أنسولين الدم ومستويات الشحوم الثلاثية **TG** والـ **HbA1c**
- لا يؤثر الـ **Pioglitazone** على مستويات الـ **LDLc** بينما تزداد مستويات الـ **LDLc** عند استعمال الـ **Rosiglitazone**
- تزداد مستويات الـ **HDLc** عند استعمال الـ **glitazones**
- تعيد الـ **TZDs** توزيع الشحوم من الأحشاء إلى النسيج تحت الجلد

التأثيرات الجانبية لـ Thiazolidinediones

- **سمية كبدية:** يجب عيار أنزيمات الكبد قبل بدء العلاج ومراقبتها بشكل منتظم أثناء المعالجة
- زيادة الوزن
- يترافق استعمالها مع **زيادة خطر حدوث احتشاء القلب** والوفيات الناجمة عن أسباب قلبية
- **قصور قلب في حالات نادرة:** يجب مراقبة علامات احتباس السوائل
- يمنع استعمالها في حالات قصور القلب التالية: **NYHA Class II,III,IV**
- فقر دم ذو علاقة بتمديد الدم نتيجة احتباس السوائل
- يمكن أن تحدث **إباضة** عند النساء اللاإباضيات (علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات)
- تم سحب الـ Rosiglitazone من الأسواق في الاتحاد الأوروبي

(TZDs) Thiazolidinediones

• المزايا:

- يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى
- لا يحدث هبوطاً في سكر الدم إذا استعمل لوحده أو مع الـ metformin
- يعطى بجرعة أو جرعتين / اليوم
- HDL ↑
- Triglycerides ↓

• المساوئ:

- يحتاج لعدة أسابيع للوصول إلى مستوى مثالي للغلوكوز
- وذمة محيطية
- زيادة وزن
- وذمة في اللطخة الصفراء
- مراقبة وظائف الكبد
- LDL ↑
- غالي الثمن

متبطات الـ SGLT-2 (1)

- تثبط النواقل المشتركة للصوديوم والغلوكوز الموجودة في الأنبوب القريب خاصة SGLT-2 (Sodium glucose cotransporter 2) الأمر الذي يؤدي إلى منع عود امتصاص الغلوكوز (زيادة خروج السكر في البول)
- تعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً

- من هذه المركبات:

- الـ Empagliflozin (Jardiance*)
- الـ Dapagliflozin (Forxiga*)
- الـ Canagliflozin (Invokana*)
- الـ Ertugliflozin (Steglatro*)

- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ metformin أو بقية خافضات سكر الدم الفموية

متبطات الـ SGLT-2 (2)

- تنقص خضاب الدم السكري بمقدار 0.5-1%، كما أنها تنقص الوزن ومستويات الشحوم
- تخفض الضغط الشرياني وتحسن وظائف البطانة الوعائية
- أظهرت هذه الأدوية تأثيرات مهمة في الوقاية من الاختلالات القلبية والكلى
- يمكن أن تعزى التأثيرات الوقائية للقلب إلى:
 - تحسين استقلاب الخلايا القلبية
 - تحسين وظيفة القلب من خلال إنقاص الحمل القبلي (إطراح الصوديوم، إدرار حلولي) وإنقاص الحمل البعدي (إنقاص الضغط الشرياني وتحسين وظيفة الأوعية)
 - تعديل اصطناع الـ cytokines والـ adipokines
 - إنقاص عملية التئخر والتليف في العضلة القلبية

Table 1. Available SGLT2 inhibitor preparations.

Medication	Dose (mg)	Frequency
Dapagliflozin	5; 10	Once daily
Dapagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000	Twice daily, with food
Dapagliflozin/ saxagliptin	10/5	Once daily
Canagliflozin	100; 300	Once daily, before first meal of day
Canagliflozin/ metformin	50/850; 50/1000; 150/850; 150/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin	10; 25	Once daily
Empagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000; 12.5/850; 12.5/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin/ linagliptin	10/5; 25/5	Once daily
Ertugliflozin	5; 15	Once daily

الـ Empagliflozin (Jardiance*)

- **تثبط الـ SGLT-2** الأمر الذي يؤدي إلى زيادة خروج السكر في البول
- يعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً (10 أو 25 ملغ) مع أو بدون الطعام
- مرخص في الـ USA منذ عام 2014
- يمنع استعماله في حال وجود أذية كبدية شديدة
- **القصور الكلوي:**

- لا حاجة لتعديل الجرعة إذا كانت تصفية الكرياتينين < 60 مل/د
- يجب عدم تجاوز 10 ملغ إذا كانت تصفية الكرياتينين 45-60 مل/د
- يجب وقف الدواء إذا كانت تصفية الكرياتينين > 45 مل/د
- يجب عدم استعمال الدواء في المراحل النهائية من قصور الكلية أو المرضى الخاضعين لغسيل الكلية

مثبطات α - Glucosidase

Acarbose (Glucor*) -
Miglitol (Diastobol*) -

- تثبط أنزيمات α -glucosidases المعوية المسؤولة عن هضم الكربوهيدرات
- **تنقص سرعة امتصاص الغلوكوز** (تنقص غلوكوز الدم بعد الوجبة الطعامية)
- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات سكر الدم الفموية (الميتفورمين و/أو السلفاميدات الخافضة للسكر)
- تعطى بمقدار 50-100 ملغ عند بداية كل وجبة طعامية
- تتميز بكثرة التداخلات الدوائية، وهي غالية الثمن
- لا تحدث زيادة في الوزن
- **التأثيرات الجانبية:** تطبل بطن، إسهال، آلام بطنية
- **مضادات الاستطباب:** فرط الحساسية، قصور كلوي شديد، الحمل، الارضاع، سوابق تحت انسداد معوي، أمراض القولون الالتهابية

أهم التداخلات الدوائية لخافضات سكر الدم الفموية (1)

• التداخلات العامة:

- الأدوية الرافعة لسكر الدم: $\beta 2$ agonists, Glucocorticoids,

Danazol, Protease inh, MAO inh, ACE inh.

- الأدوية الخافضة لسكر الدم: الساليسيلات (بجرعات كبيرة)، الكحول (كميات كبيرة)، الـ Fibrates، هرمونات الدرق

- الأدوية التي تزيد خطر نقص سكر الدم: حاصرات β التي تخفي علامات نقص سكر الدم (رجفان، تسرع قلب)

• التداخلات الخاصة:

١- الـ Metformin: الأدوية التي تسبب قصوراً كلوياً (المركبات المستعملة

في التصوير الظليل والحاوية على اليود، NSAIDs, ACE inh, (ARBs)

أهم التداخلات الدوائية لخافضات سكر الدم الفموية (2)

• التداخلات الخاصة:

٢- الـ **Sulfonylureas**:

- الأدوية التي تسبب قصوراً كلوياً
- الأدوية التي ترتبط بشدة ببروتينات البلازما: السلفاميدات، مضادات الفيتامين K، الـ **Fibrates**
- مضادات الفطور من زمرة الـ **Azoles**

٣- الـ **Glinides**:

- الـ **Gemfibrozil**: نقص سكر الدم
- الـ **Ketoconazole**: زيادة تركيز الـ **Repaglinide**
- الـ **Rifampicin** والـ **Phenytoin**: نقص تركيز الـ **Repaglinide**

مدة تأثير بعض خافضات سكر الدم الفموية

- **السلفونيل يوريا : Glyburide** 18 ساعة
- **Glipizide LP** 20 ساعة
- **Glimepiride** 24 ساعة
- **الميجليتينيد : Repaglinide** ساعتان
- **Nateglinide** ساعتان
- **الجليتازون : Rosiglitazone** < 24 ساعة
- **Poiglitazone** < 24 ساعة
- **مثبطات α glucosidase : Acarbose** 6 ساعات
- **Miglitol** 6 ساعات

خافضات سكر الدم الفموية

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً قبل وجبة الفطور	tab: 1, 2, 3, 4 mg	Glimepiride (Amarel*)
يعطى قبل كل وجبة	Tab 5 mg	Glipizide (Glibenese*)
يعطى قبل كل وجبة	tab: 0.5, 1, 2 mg	Repaglinide (Novonorm*)
1-3 مرات بعد الوجبات	Tab 500, 850, 1000 mg	Metformin (Glucophage*)
مرة أو مرتان يومياً مع أو بدون الطعام	Tab 4, 8 mg	Rosiglitazone (Avandia*)
2-3 مرات في بداية الوجبات	Tab 50, 100 mg	Acarbose (Glucor*)
مرة واحدة يومياً مع أو بدون الطعام	Tab 25, 50, 100 mg	Sitagliptine (Januvia*)

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

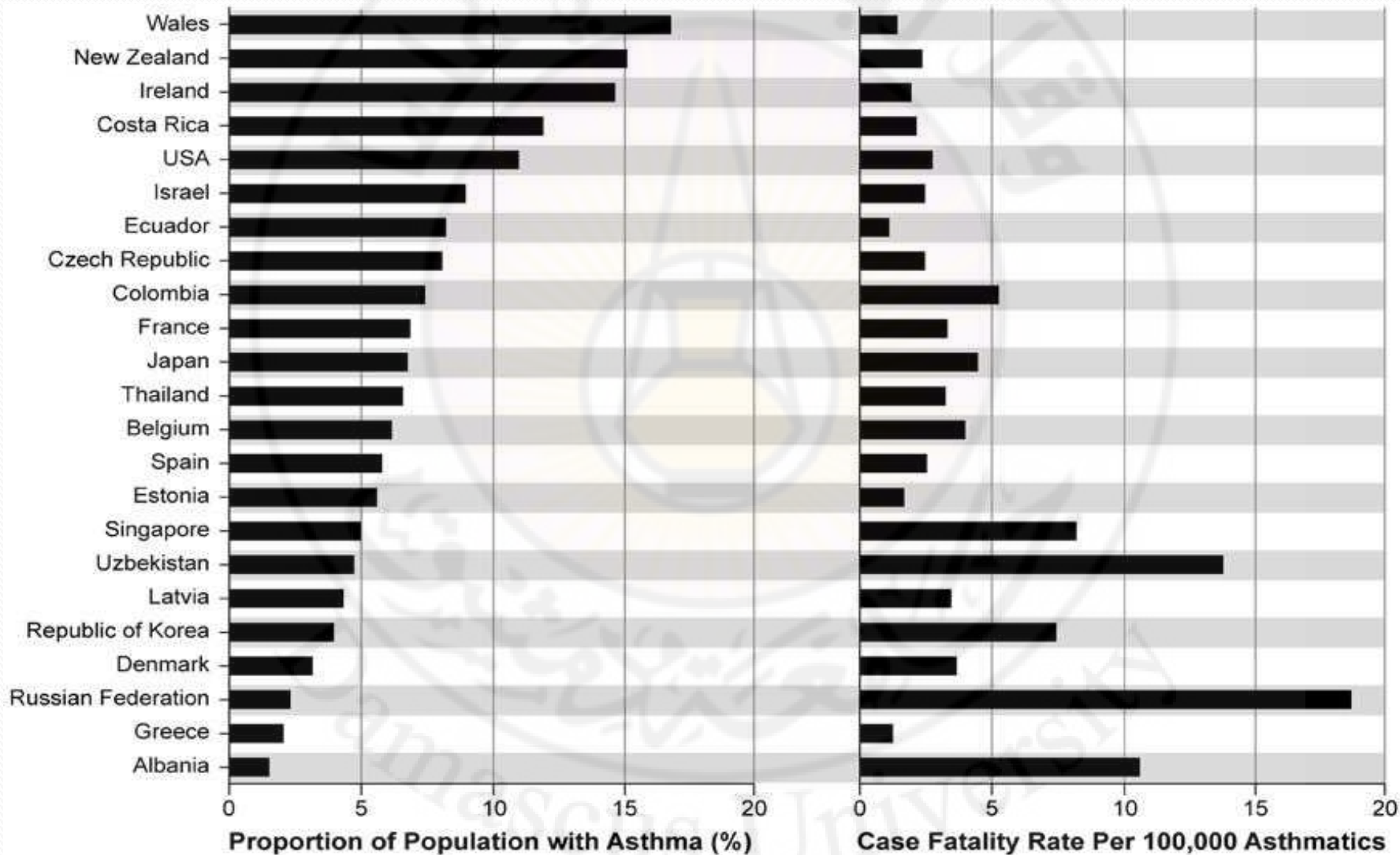
تدبير الربو القصبي

علم المداواة السريرية - السنة الخامسة
د. سفير حبيب

الربو Asthma

- مرض مزمن واسع الانتشار عند الأطفال
- يمكن أن يصيب الإنسان في مختلف الأعمار
- يتصف بازدياد الاستجابة القصبية لدى التعرض للمنبهات المختلفة
- يتصف بتضيق منتشر في الطرق الهوائية
- معظم المرضى المصابين بربو معتدل الشدة يمكن أن يصابوا بنوبة :
 - لدى التعرض للمحسسات
 - عند القيام بجهد فيزيائي
 - عند التعرض للشدة النفسية
 - أو - بعد الإصابة بإنتان فيروسي في الطرق التنفسية العليا

? ??? ? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ?? ??



أسباب زيادة انتشار الربو

- مستوى أفضل للحياة
- الشدة
- النظام الغذائي
- زيادة التلوث
- تحسن طرق التشخيص

التظاهرات السريرية

■ يتظاهر سريرياً بحدوث أزمات معاودة من زلة اشتدادية زفيرية صغرية:

- تظهر ليلاً وأحياناً في النهار
- تزداد بالأعمال المجهدة
- تترافق باضطرابات إنسدادية في الطرق الهوائية مختلفة الشدة
- تستجيب للمعالجة وتحسن باستعمال منبهات المستقبلات الأدرنجية β_2

الآلية الإمراضية :

- تقبض في الألياف الملساء القصبية
- تضخم مخاطي (وذمة مخاطية ارتشاحية)
- تضيق اللمة الهوائية (انسداد بمخاط لزج وكثيف)

يمكن للتمارين أن تثير نوبة ريو



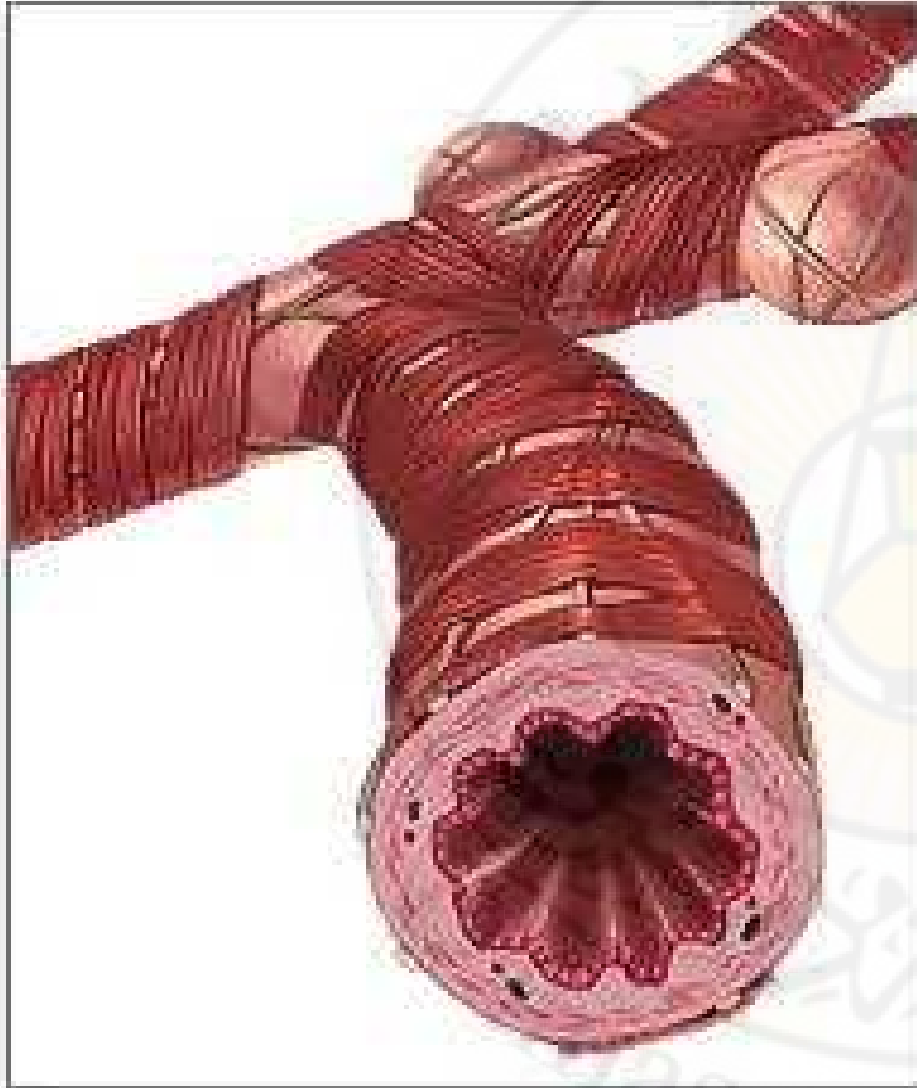
الفيزيولوجيا المرضية للربو

- التهاب في الطرق الهوائية
- فرط استجابة قصبية
- تحدد الوارد الهوائي

الموجودات المرضية

- تقبض قصبي
- فرط تضخم رئوي
- فرط تصنع في الليف الأملس المحيط بجدار القصبات والقصيبات
- ثخانة في الغشاء القاعدي
- وذمة مخاطية

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



العوامل المؤثرة في تطور الربو

العوامل الشخصية :

- وراثية
- التأتب
- الطريق الهوائي
- فرط الاستجابة
- الجنس
- البدانة

العوامل البيئية :

- المحسسات الداخلية
- المحسسات الخارجية
- المحسسات المهنية
- التدخين
- التلوث الهوائي
- الانتانات التنفسية
- النظام الغذائي

العوامل المثيرة للربو

■ المحسسات Allergens

■ الانتانات التنفسية

■ التمارين وفرط التهوية

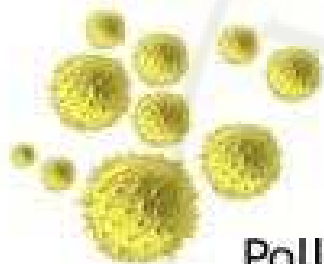
■ تبدلات الطقس

■ Sulfur dioxide

■ الطعام، المضافات الغذائية

■ الأدوية

بعض العوامل المحرضة للربو



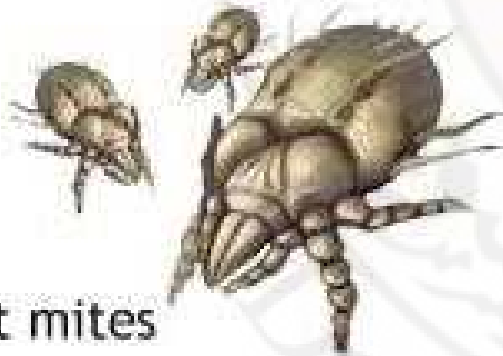
Pollen



Pet dander



Mold



Dust mites

الخلايا الهامة المسؤولة عن الجواب الالتهابي

- الخلايا البدينة Mast cells
- اللمفاويات Lymphocytes
- الحمضات Eosinophils
- العدلات Neutrophils

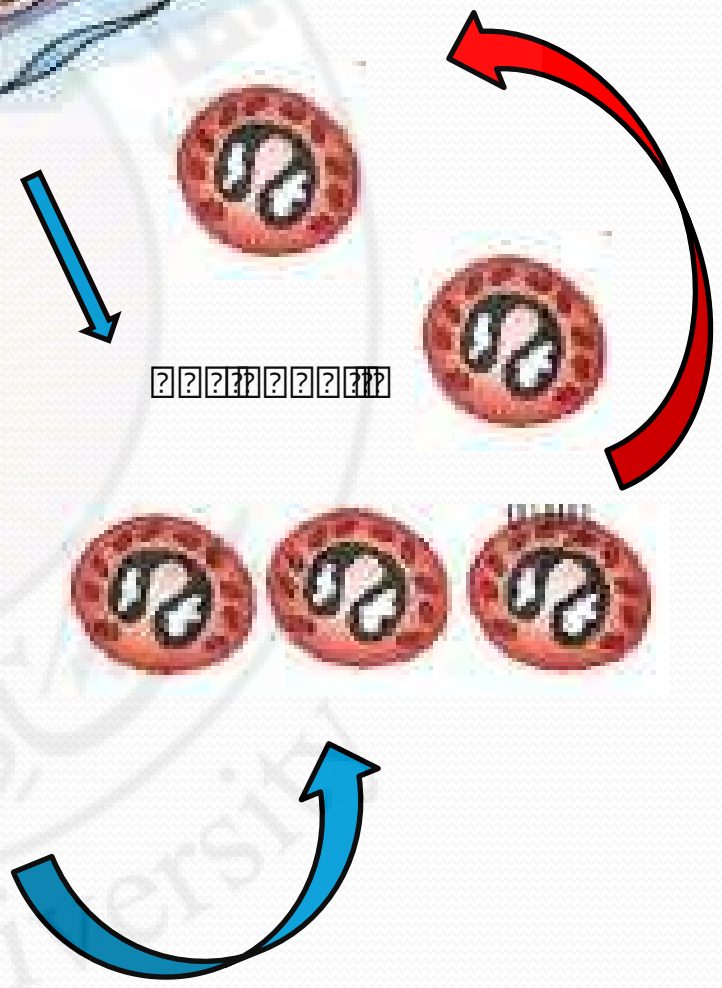
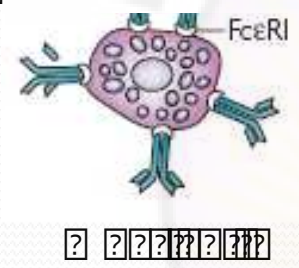
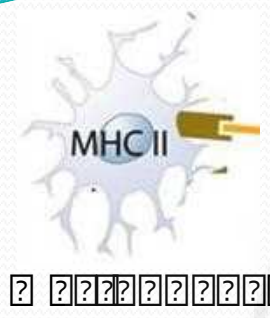
الموجودات الكيميائية المسؤولة عن الالتهاب

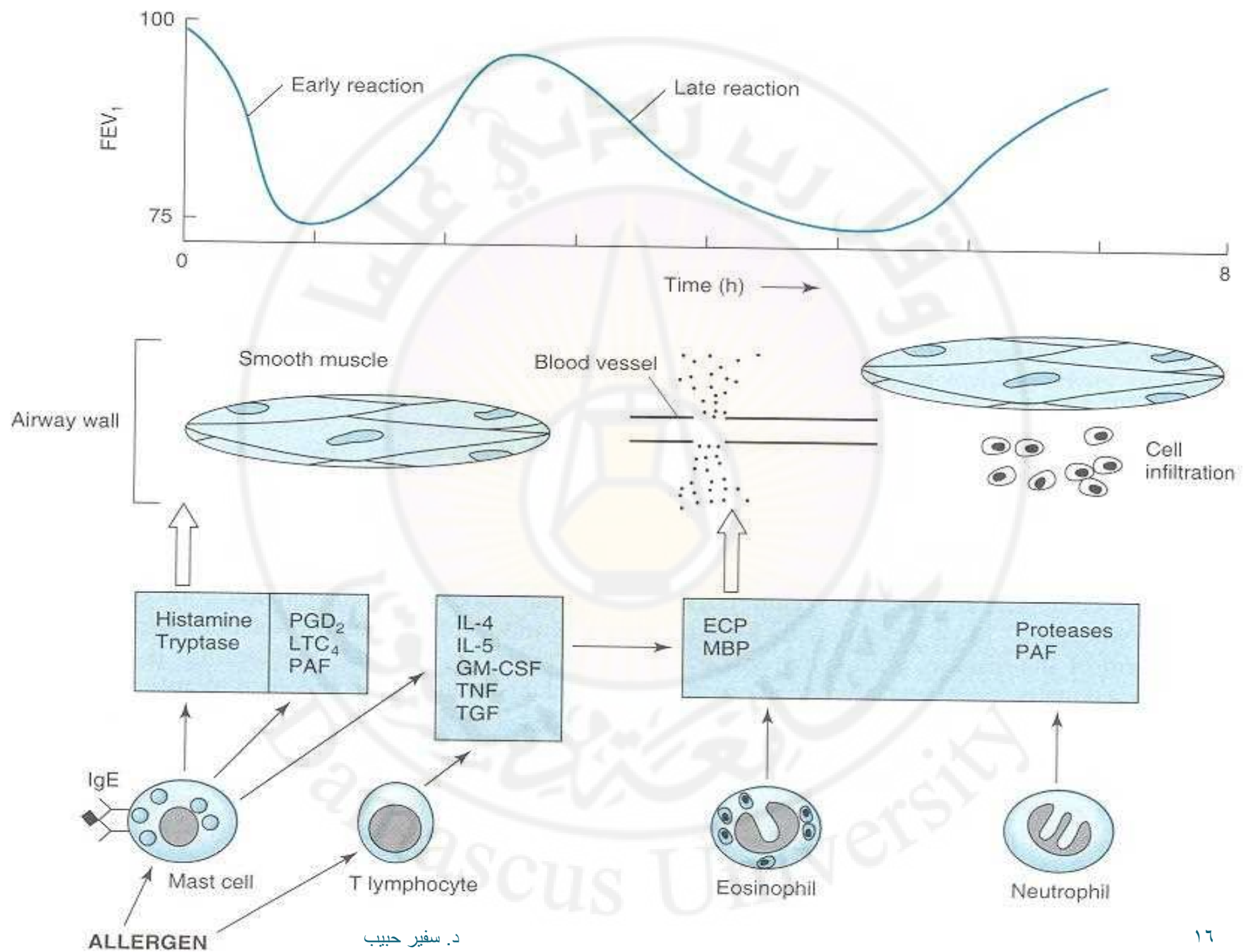
- IgE
- Histamine
- Tryptase
- Leukotrienes (LTC₄)
- Platelet activating factor (PAF)
- Prostaglandins (PGD₂)
- Interleukins (IL-4, IL-5)
- Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)
- Tumor Necrosis Factor (TNF)
- Major Basic Proteases (MBP)
- Eosinophil Cationic Protein (ECP)

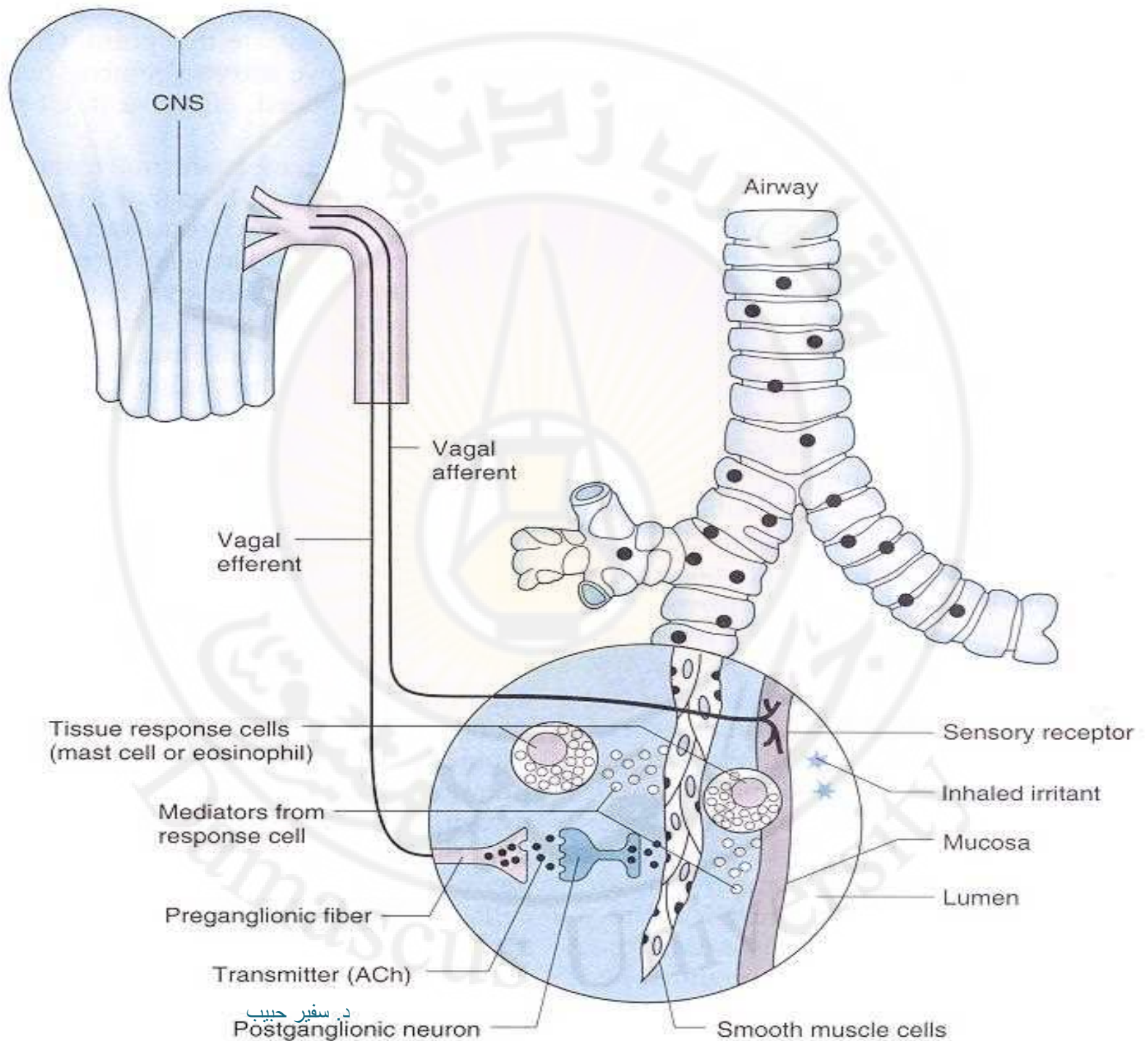
Epithelial remodeling

**Histamine
Leucotrines
Prostaglandins**

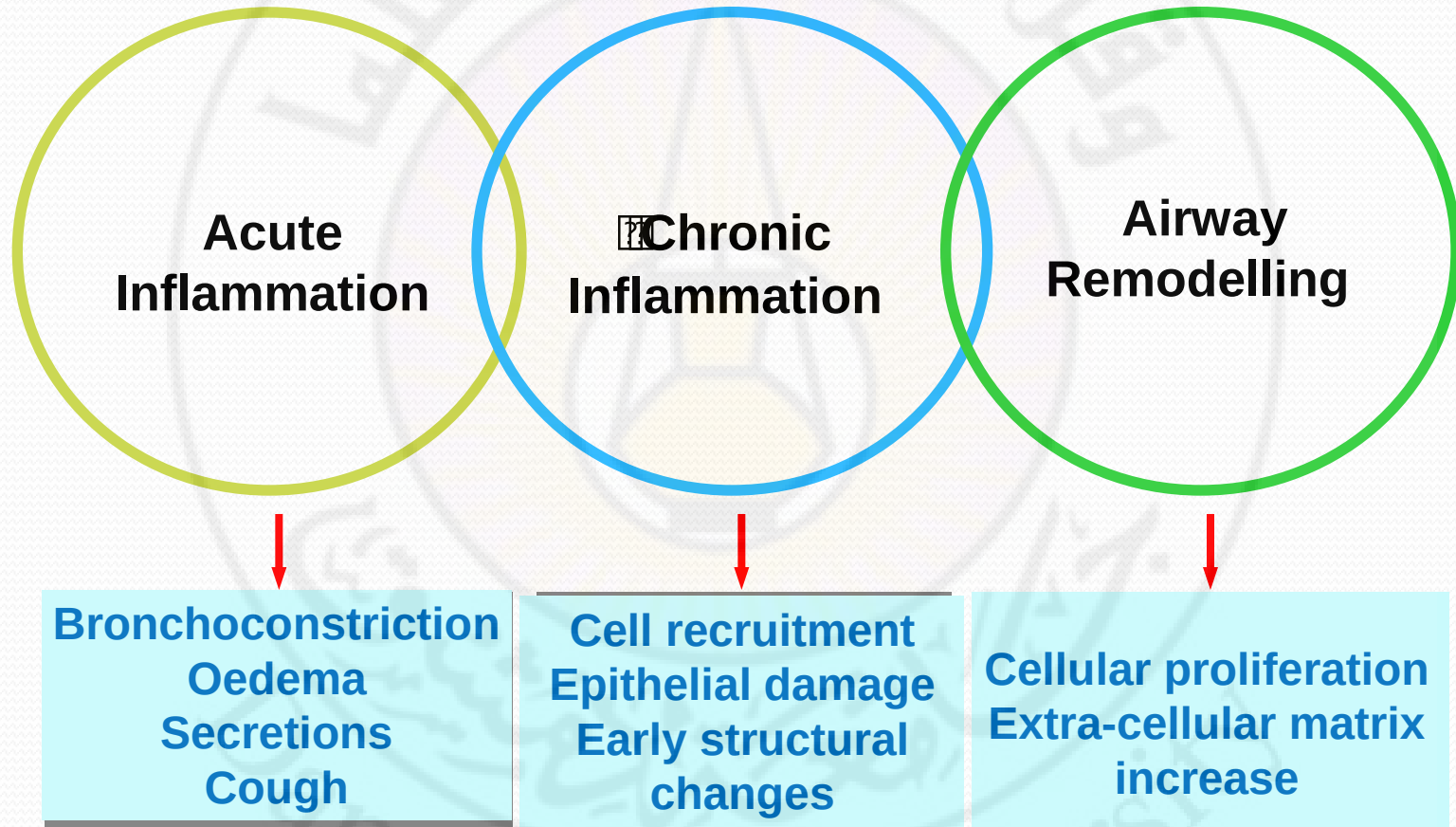
Smooth muscle constriction







Targets and mechanisms



تصنيف الربو حسب الشدة: المستقبل السريري قبل المعالجة

Severity	Days with Symptoms	Nights with Symptoms	PEF or FEV _{1.0}
Severe Persistent	Continual	Frequent	≤ 60%
Moderate Persistent	Daily	≥ 5/month	>60% < 80%
Mild Persistent	3-6/ week	3-4/month	≥ 80%
Mild Intermittent	≤ 2/week	≤ 2/month	≥ 80%

المبادئ الأساسية في المعالجة الدوائية للربو

❓ العمل على المكونين للربو



الأهداف العامة لمعالجة الربو

- الحد من ظهور الأعراض المزمنة ومنع تفاقمها أثناء النهار والليل
- إنقاص تواتر وشدة الأزمات والسيطرة عليها لتأمين راحة المريض
- إنقاص خطر الوفاة بالربو الحاد
- المحافظة على مستويات طبيعية من الفعالية
- المحافظة على وظيفة طبيعية أو شبه طبيعية للرئتين
- الإقلال قدر الإمكان من حدوث التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن المعالجة الدوائية

تحقيق الأهداف

- الوقاية أو منع التعرض للعوامل المثيرة أو المسرعة
- إنقاص الالتهاب في القصبات وفرط الاستجابة
- معالجة الانسداد في الطرق الهوائية (توسيع القصبات)
- الوقاية من حدوث الأزمات

معالجة الربو

- تصنف معالجة الربو ضمن مجموعتين :

- **معالجة النوبة** (معالجة سريعة وقصيرة الأمد)

- **معالجة أساسية** (معالجة بين النوبات : طويلة الأمد وضابطة)

- تعتمد معالجة النوبة على استعمال موسعات القصبات :

β Agonists, Antimuscarinic agents, Theophylline.

- تعتمد المعالجة الأساسية على استعمال عوامل مضادة للالتهاب :

- الستيروئيدات القشرية المستنشقة **Inhaled corticosteroids**

- مضادات اللوكوترينات **leukotrienes antagonists**

- مثبطات نزع تحبب الخلايا البدينة **inhibitors of mast cell**

degranulation

التدابير العلاجية العامة للربو

• مزيلات النوبة (المعالجة الإسعافية) Relievers :

- الموسعات القصبية قصيرة التأثير :

1- منبهات (مقلدات) مستقبلات β_2 الأدرنرجية

2- المضادات المسكارينية Anti-muscarinic agents

• ضابطات الربو (المعالجة الوقائية أو المديدة) Controllers :

- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids

- الموسعات القصبية مديدة التأثير :

1- منبهات (مقلدات) مستقبلات β_2 الأدرنرجية

2- الأسس الكزانثينية Methylxanthines

- الـ Cromolyn

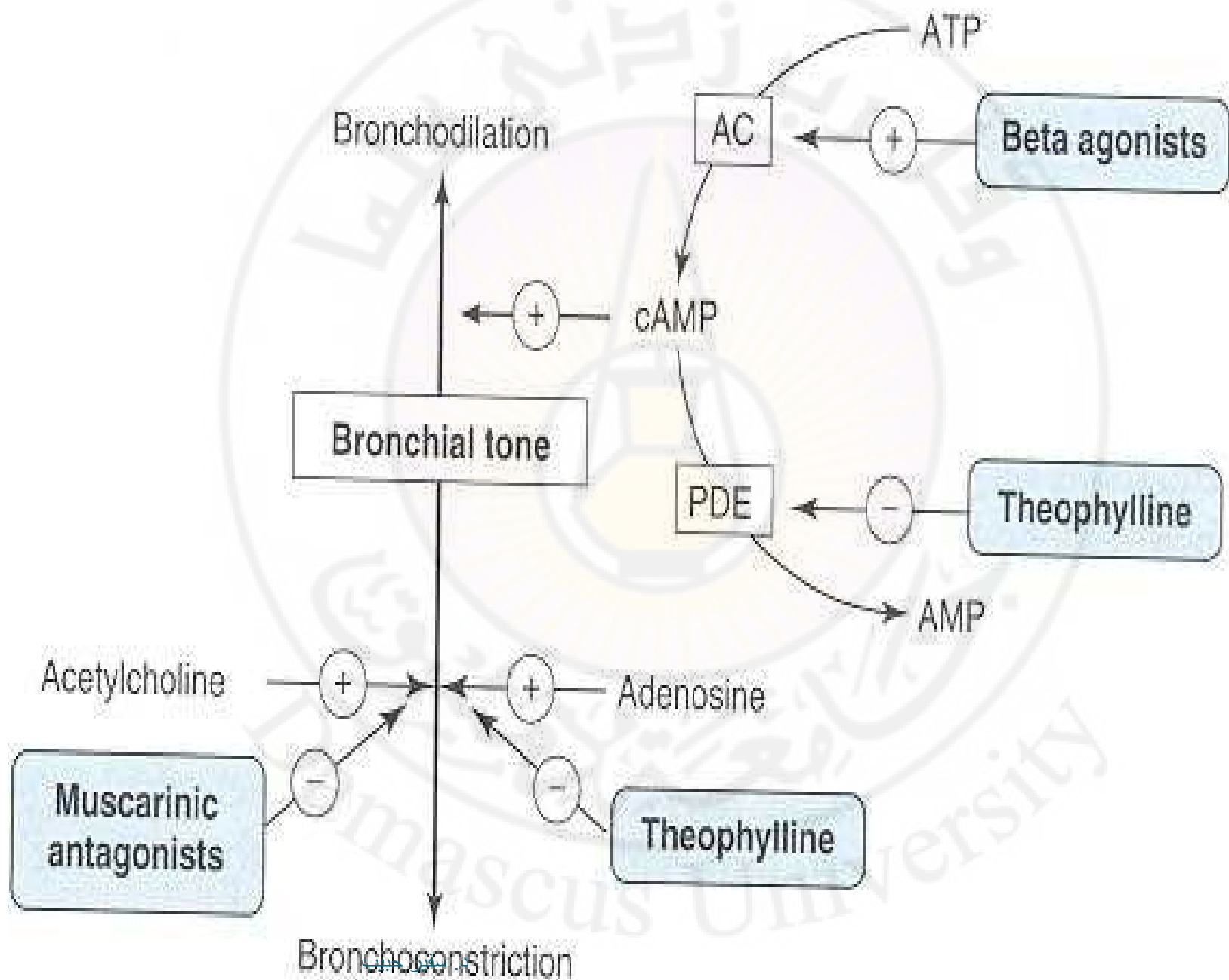
- مضادات اللوكوترينات

- الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لـ IgE

معالجة الأزمة الربوية (إسعافياً)

لمحة تاريخية

- **Datura stramonium (1802)**
- **Epinephrine (1903)**
- **Ephedrine (1926)**
- **Isoproterenol (Isoprenaline) (1940)**
- **Isoetharine (1951)**
- **Metaproterenol (1961)**
- **Beta₂-adrenergic agents via MDI (1973)**
- **Ipratropium bromide (1987)**
- **Salmeterol (1994)**
- **Levalbuterol (1999)**



منبهات (مشابهات) β_2 الاصطفائية

- أكثر الأدوية استعمالاً في معالجة الربو
- فعالة عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية
- تمتلك تأثيراً اصطفائياً على المستقبلات β_2
- تحدث توسعاً قصبياً معادلاً للتوسع المحدث بال-isoproterenol
- تقسم إلى مجموعتين (حسب مدة التأثير):

- منبهات β_2 قصيرة التأثير SABAs (3-6 ساعات):

albuterol, terbutaline, pirbuterol, bitolterol, fenoterol

- منبهات β_2 مديدة التأثير LABAs (12 ساعة):

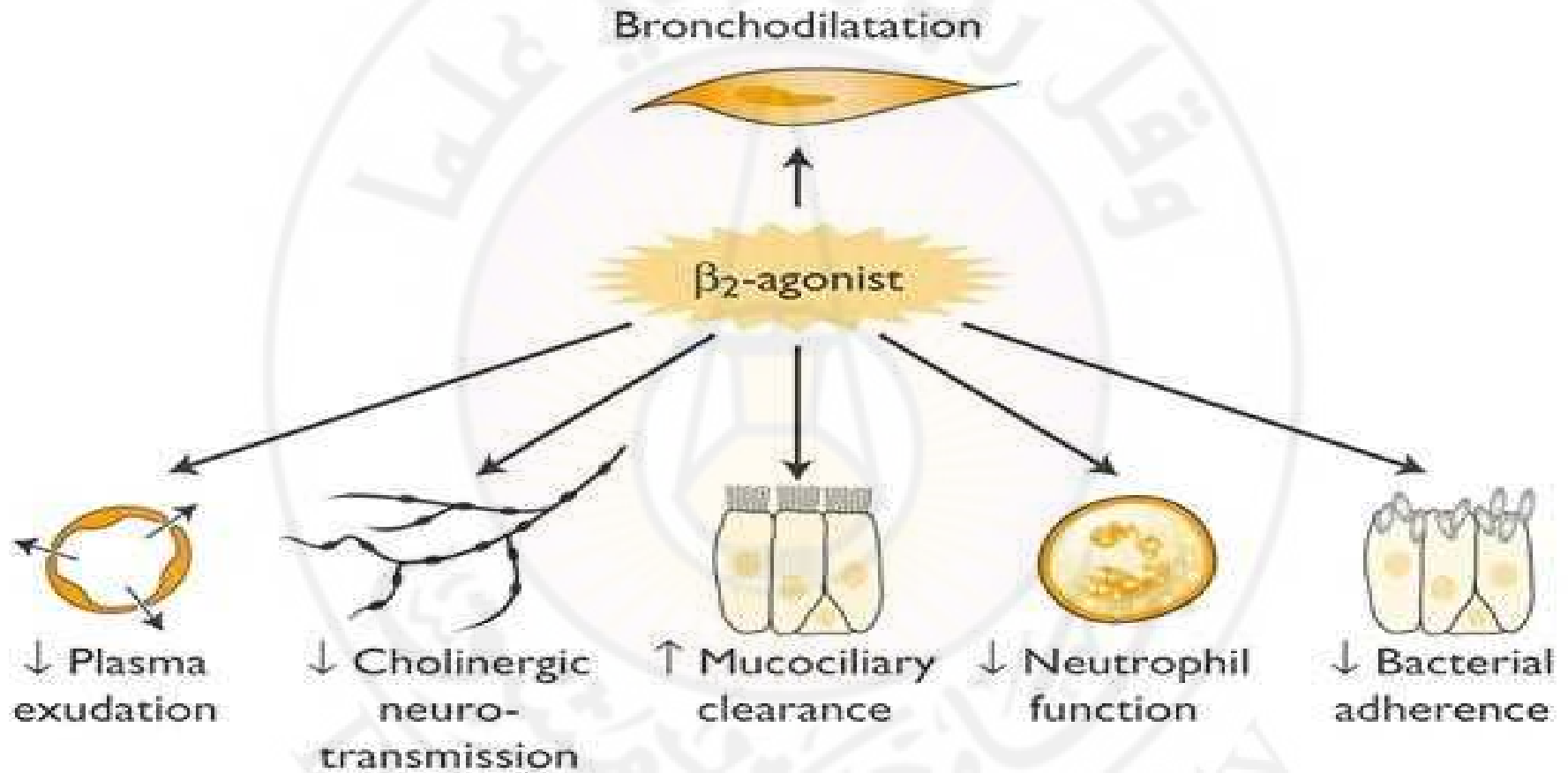
formoterol, salmeterol, bambuterol

منبهات (مشابهات) β_2 الاصطفائية

● أهم المركبات المتوفرة:

- (Ventoline ®) Albuterol (Salbutamol) -
- (Berotec ®) Fenoterol -
- (Maxair autohaler ®) Pirbuterol -
- (Bricanyl ®, Bricanyl ® LP) Terbutaline -
- (Foradil ®) Formoterol -
- (Serevent ®) Salmeterol -
- (Oxeol ®) Bambuterol -

دور مشابهاات بيتا فى الربو والانسداد الرئوى المزمن



تمتلك مشابهاات β_2 تأثيرات مفيدة أخرى فهي تثبط تحرر الوسائط من الخلايا البدينة وتمنع الرشح في الأوعية الدقيقة ووذمة الطرق الهوائية، تزيد من تصفية الأهداب المخاطية. إن التأثير المثبط على الخلايا البدينة يوحي بأن مشابهاات β_2 يمكن أن تؤثر على الالتهاب الحاد

منبهات (مشابهات) $\beta 2$ قصيرة التأثير SABAs

- يحدث التأثير الأعظمي خلال 30 دقيقة
- طريق الاستعمال: الاستنشاق / الطرق الخلالية
- تعتبر الخيار الأول في علاج نوبة الربو وتستعمل لمنع حدوث نوبة الربو المحرصة بالجهد
- يجب استعمالها دائماً حسب الحاجة (وليس بطريقة منتظمة)، وفي حال زيادة الحاجة لها يجب إعادة تقييم المعالجة والبدء أو التشديد على معالجة منتظمة مضادة للالتهاب
- آلية التأثير:
 - ارتخاء الألياف الملساء القصصية
 - زيادة تصفية الأهداب المخاطية
 - إنقاص النفوذية الوعائية
 - إمكانية تعديل تحرر الوسائط من الخلايا البدينة

التأثيرات غير المرغوبة لمشابها β_2

- نادرة بطريق الاستنشاق: رجفان، تسرع قلب، صداع، أرق، نزق وقلق، دوار، غثيان
- بالطرق الخلالية: $\uparrow$ سكر الدم، $\downarrow$ بوتاسيوم الدم
- ظاهرة التحمل : تنبيه مطول للمستقبلات $\leftarrow$ تعطيل عابر أو مطول لهذه المستقبلات وهذا ما يؤدي إلى الاضطراب لزيادة المقدار وأحياناً يمكن السيطرة باستعمال الكورتيكويديات

المضادات المسكارينية (1) Antimuscarinic agents

- أهم المركبات:

- الـ Ipratropium (Atrovent®)

- الـ Oxytropium (Tersigat®)

- طريق الاستعمال: استنشاق

- يعتبر الـ **Ipratropium** بديلاً لمشابهات β_2 عند المرضى الذين يعانون من تأثيراتها غير المرغوبة (تسرع القلب، اضطراب النظم القلبي، الرجفان)

- تملك تأثيراً مسانداً عندما تستعمل إرذاذاً بشكل متواقت مع مشابهات β_2 في معالجة نوبة الربو:

- Combivent® (salbutamol + ipratropium)

- Bronchodual® (Fenoterol + ipratropium)

المضادات المسكارينية (2)

- توجد حالياً مضادات مسكارينية مديدة التأثير (LAMAs) مثل :

Glycopyrronium -

Tiotropium -

- آلية التأثير:

- حصر تأثيرات الأسيتيل كولين المتحرر من الأعصاب الكولينرجية في الطرق الهوائية (↓ المقوية الكولينرجية الداخلية للطرق الهوائية)
- حصر التقبض القصبي الارتكاسي المسبب بالمخرشات الاستنشاقية
- تخفف الطور الباكر ولا تؤثر في الطور المتأخر الارتكاسي الأليرجيائي ولا تملك أي تأثير على التهاب الطرق الهوائية

- أقل قدرة في إحداث التوسع القصبي من مشابهاة β_2 وبشكل عام يكون بدء التأثير بطيئاً (30-60 دقيقة لحصول التأثير الأعظمي)

- التأثيرات غير المرغوبة: جفاف الفم، طعم لاذع، تخريش بلعومي وأحياناً توسع حدقي أو زرق حاد

المعالجة الوقائية أو المديدة (بين النوبات)

المعالجة الوقائية (بين النوبات)

- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids
- الموسعات القصبية مديدة التأثير :
 - منبهات β_2 الأدرنرجية β_2 -adrenergic agents
 - الأسس الكزانتينية Methylxanthines
- Nedocromil والـ Cromolyn sodium
- مضادات اللوكوترينات Leukotrienes
- الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لـ IgE

الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية (1) Inhaled corticosteroids (ICS)

● تعتبر الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية ICS أكثر العلاجات المضادة للالتهاب فعاليةً في معالجة الربو

● آلية التأثير :

- إنقاص العلامات المرضية لالتهاب الطرق الهوائية (تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية)
- تخفف فرط إستجابة الطرق الهوائية للعديد من الوسائط الالتهابية المقبضة للقصبات بعد المعالجة المطولة فتحصر بذلك الارتكاس الآني والمتأخر تجاه الأليرجين
- تعاكس أنياً تفعيل الخلايا الالتهابية وتتنقص الوذمة الموضعية نتيجة لأنها تنقص موضعياً إنتاج البروستاغلاندينات الالتهابية واللوكوترينات
- تنظيم أعلى للمستقبلات الأدرنرجية، الأمر الذي يحسن استجابة المستقبلات للمقلدات الأدرنرجية

الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية ICS (2)

• التأثيرات غير المرغوبة :

1- تأثيرات موضعية:

- نمو المبيضات في الفم
- بحة في الصوت
- في حالات نادرة تظهر تأثيرات متناقضة (سعال، تشنج قصبي) مرتبطة بالسواغات

2- التأثيرات الجهازية (نتيجة امتصاصها الجهازى الجزئى) تتعلق بالمقدار المستعمل وقدرة الغليكوكورتيكوئيد وحرائه الفارماكولوجية

الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية ICS (3)

- **Beclomethasone dipropionate (Becotide®):**

- الجرعة: 200-1000 μg
- يتعطل ببطء عندما يصل إلى الدوران

- **Budesonide (Pulmicort®):**

- الجرعة: 200-800 μg

- **Flunisolide (Bronilide®):**

- الجرعة: 500-2000 μg

- **Fluticasone (Flixotide®):**

- الجرعة: 100-500 μg
- امتصاصه ضئيل من طريق الهضم
- يفضل استعماله بمقادير كبيرة استنشاقاً
- يفضل استعماله عند الأطفال إذا لزم الأمر

- **Triamcinolone acetonide (Azmacort®):**

- الجرعة: 400-2000 μg

الستيرويدات القشرية الجهازية (1)

- طريق الإدخال :

- الفم بلعاً
- الطرق الخلالية

- آلية التأثير : تعمل بالآلية نفسها التي تعمل بها المستحضرات الاستنشاقية لكن الجهازية تطل بتأثيرها خلايا مختلفة

- تستعمل الستيرويدات القشرية الجهازية في العلاج الوقائي للربو المستمر الخطر

الستيروئيدات القشرية الجهازية (2)

• التأثيرات غير المرغوبة :

- ترقق العظام
- ارتفاع الضغط الشرياني
- الداء السكري
- تثبيط المحور الوطائي النخامي
- الساد
- الزرق
- البدانة
- ترقق الجلد يؤدي إلى تحززه
- كدمات
- ضعف عضلي
- إبتان بـ **herpes virus** مميت (ذكر عند المرضى المعرضين لهذا الفيروس عندما يستعملون الغليكوكورتيكوئيدات الجهازية)

منبهات β_2 مديدة التأثير LABAs (1)

- أهم المركبات : Salmeterol -

- Formoterol -

- Sustained-released albuterol -

- طريق الإدخال : - الاستنشاق Inhalation

- الفم بلعاً

- آلية التأثير : - نفس آلية تأثير مشابهاً β_2 قصيرة الأمد

- تأثيرها يدوم 12 ساعة على الأقل

- هناك مركب حديث يدعى الـ **Indacaterol**، يتميز بتأثير طويل جداً (24

- ساعة) ويقتصر استعماله حالياً على الداء الرئوي الانسدادي المزمن

COPD

- تستعمل المشاركة بين الـ Indacaterol والـ Glycopyrronium **في**

- معالجة الـ **COPD** في المملكة المتحدة منذ عام 2014

منبهات $\beta 2$ مديدة التأثير LABAs (2)

- تشير توصيات الـ FDA والجمعية البريطانية لأطباء الصدر BTS إلى:
 - عدم استعمال LABAs لوحدها في معالجة الربو (مضاد استنطاب مطلق)
 - يجب عدم استعمال LABAs عندما يكون الربو مضبوطاً بشكل جيد بجرعة صغيرة أو متوسطة من الـ ICS
 - يجب استعمال LABAs فقط كمعالجة إضافية عندما يكون الربو غير مضبوط بشكل جيد بالمعالجة طويلة الأمد بالـ ICS
 - عند ضبط الربو والمحافظة على هذا الضبط، يجب إعادة تقييم المرضى بشكل منتظم، والبدء بتخفيف المعالجة (مثلاً وقف LABAs) إذا كان ذلك ممكناً، مع الاستمرار بالأدوية الضابطة طويلة الأمد كالـ ICS
 - عند الأطفال والمراهقين الذين يحتاجون للـ LABAs بالإضافة إلى الـ ICS، يجب استعمال المستحضرات الحاوية على هاتين الزمرتين معاً

أهم منبهات β_2

الجرعة	مدة التأثير	بدء التأثير	الانتقائية β_2/β_1	الدواء
200-100 مكغ (حسب الحاجة)	6-3 ساعات	> 5 دقائق	27	Salbutamol (SABA)
500 مكغ (حسب الحاجة)	6-4 ساعات	> 5 دقائق	63	Terbutaline (SABA)
100-50 مكغ (مرتان يومياً)	12 ساعة	~ 15 دقيقة	3000	Salmeterol (LABA)
24-12 مكغ (مرتان يومياً)	12 ساعة	~ 7 دقائق	150	Formoterol (LABA)
5 مكغ (مرة واحدة يومياً)	12 ساعة	~ 5 دقائق	65	Olodaterol (LABA)
55 مكغ (مرة واحدة يومياً)	12 ساعة	~ 5 دقائق	2400	Vilanterol (LABA)
300-150 مكغ (مرة واحدة يومياً)	24 ساعة	~ 5 دقائق	16	Indacaterol (Ultra-LABA)

التأثيرات غير المرغوبة لمنبهات β_2

- تأثيرات قلبية: اضطرابات نظم بطينية، خناق صدر، تسرع قلب، خفقان

- تأثيرات عصبية: رجفان، صداع، قلق، اضطرابات النوم

- زيادة سكر الدم

- نقص بوتاسيوم الدم (خطر حدوث اضطرابات نظم مهددة للحياة) ناجم

عن تثبيته مضخة $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$

- تنجم معظم التأثيرات غير المرغوبة عن:

- نقص انتقائية منبهات β_2 (تثبيته مستقبلات α أو β_1)

أو- التأثيرات المتعلقة بمستقبلات β_2 (نزع حساسية المستقبلات، زيادة الحالة الالتهابية في الطرق الهوائية)

منبهات β وزيادة معدلات الوفيات

- ترافق الاستعمال الواسع لـ **Isoproterenol** في معالجة الربو أواخر القرن الماضي مع **زيادة معدلات المراضة والوفيات القلبية الوعائية**
- تم رصد **زيادة في معدلات الوفيات المرتبطة بالربو بعد استعمال الـ Fenoterol** بشكل واسع في نيوزيلندا أواخر القرن الماضي لذلك تم سحبه من الأسواق عام 1989 (استعمال جرعات زائدة)
- أشارت العديد من الدراسات إلى أن الاستعمال المنتظم لـ **Fenoterol** يؤدي إلى ضبط أسوأ للربو بالمقارنة مع الاستعمال حسب الحاجة
- أثبتت العديد من الدراسات **زيادة معدلات الوفيات** بمقدار 4 أضعاف تقريباً عند مرضى الربو المعالجين **بالـ Salmeterol** بالمقارنة مع الدواء الغفل placebo

مضادات استقلاب منبهات β_2

● **مطلقة: التحسس**

● **تستعمل بحذر في حال:**

- الأمراض القلبية الوعائية (قصور قلب، ارتفاع ضغط الدم، اضطرابات النظم، أمراض القلب الاكليلية)
- فرط نشاط الدرق
- الداء السكري
- النوبات الاختلاجية
- الزرق
- نقص بوتاسيوم الدم

الكزانثينات (1) Methylxanthines

- أهم المركبات المتوفرة:

- الـ Theophylline (Dilatrane*)
- الـ Aminophylline (Planphylline*)
- الـ Bamifylline (Trentadil*)

- تتميز الكزانثينات بالتأثيرات التالية:

- تأثير **موسع للقصبات** (أقل من تأثير منبهات β)
- تأثير **مضاد للالتهاب** بجرعات أقل من الجرعات الموسعة للقصبات
- تأثير **منبه مركزي** (باستثناء الـ Bamifylline)
- تعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلالية
- تستقلب في الكبد وتطرح في البول ويبلغ نصف عمرها الحيوي 5 ساعات (10 ساعات بالنسبة للأشكال المديدة)

الكزانتينات (2) Methylxanthines

- يستعمل الـ Theophylline في المعالجة الأساسية (بين النوبات) للربو كخط ثالث:

- الخط الأول: الستيروئيدات المستنشقة ICS

- الخط الثاني: الستيروئيدات المستنشقة ICS + منبهات β_2 مديدة الأثير

- قل استعمال الـ Theophylline في الوقت الحاضر، حيث تم استبداله بمنبهات β_2 والستيروئيدات القشرية بسبب:

- النافذة العلاجية الضيقة (التركيز الفعال 10-15 ملغ/ل والتركيز السمي 20 ملغ/ل)

- كثرة التأثيرات غير المرغوبة
- إمكانية حدوث تداخلات دوائية

آلية تأثير الـ Theophylline

- يمكن للتوسع القصبي أن يسند إلى تثبيط الفوسفوديستراز PDI (< 10 ملغ / ل)
- أما الفعل المضاد للالتهاب فهو مجهول السبب ويمكن أن يحدث بتركيز منخفض (5-10 ملغ / ل) وهذا يمكن أن يكون نتيجة تثبيط مستقبلات الأدينوزين فتزيل التثبيط عن الأدينيل سيكلاز الأمر الذي يؤدي إلى:
 - ↓ تقبض الليف الأملس المعزول
 - ↓ تحرر الهيستامين والبراديكنين من الخلايا البدينة
- تشير دراسات عديدة بأن لها تأثيراً خفيفاً أو لا تملك أي تأثير على فرط استجابة الطرق الهوائية

التأثيرات غير المرغوبة لـ Theophylline

- تحدث التأثيرات غير المرغوبة بتركيز بلاسمي < 15 مكغ/مل، وهي تشمل:
 - تأثيرات هضمية: غثيان، إقياء
 - تأثيرات عصبية: نرفزة، صداع، أرق، رجفان
 - تأثيرات قلبية وعائية: تسرع قلب، اضطرابات نظم قلبية
 - تأثيرات رئوية: تنبيه مركز التنفس
- يجب مراقبة عيار الـ Theophylline في الدم:
 - عندما يتجاوز المقدار 10 ملغ/كغ
 - أو- عندما يعاني المريض من تأثيرات غير مرغوبة لدى استعمال مقدار اعتيادي

Cromolyn (Lomudal*) and Nedocromil Sodium (Tilade*) (1)

- طريق الاستعمال:

- الـ Cromolyn : الاستنشاق، طريق الفم بلعاً، الارذاذ

- الـ Nedocromil : الاستنشاق

- آليات التأثير:

- آلية التأثير غير واضحة تماماً

- هذه الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية **تثبط جزئياً IgE** الذي يتوسط التحرر من الخلايا البدينة

- **تملك تأثيرات مثبطة لخلايا التهابية أخرى** (البالعات، الأيوزينات، وحيدات النوى)

- هناك بعض الدلائل تثبت بأن هذه الأدوية تبدل وظيفة قنوات الكلور في الغشاء الخلوي

Cromolyn and Nedocromil Sodium (2)

• الدور العلاجي:

- تستعمل لضبط الربو الخفيف
- تستعمل للوقاية من الربو المحرض بالجهد (تعطى قبل 15 دقيقة)
- تثبط الطور الباكر والمتأخر المحدث بالأليرجين المؤدي إلى تحدد في الطرق الهوائية وبعد التعرض للجهد والهواء البارد الجاف والـ **sulfur dioxide**
- لا توجد معطيات حتى الآن تثبت فعالية هذه الأدوية في إنقاص فرط الاستجابة في الطرق الهوائية
- يتطلب استعمال هذه الأدوية 4-6 أسابيع لتحديد فعاليتها
- الفعالية المضادة للالتهاب تعادل 400 مكغ من الستيروئيدات المستنشقة

• يجب تجنب استعمالها في الثلث الأول من الحمل

• التأثيرات غير المرغوبة:

- **خفيفة وعابرة:** سعال، تخريش بلعوم، طعم مر.
- **استثنائية:** ارتكاسات تحسسية (حكة، طفح جلدي، تشنج قصبي شديد) تتطلب وقف الدواء

مضادات الـ Leukotrienes (1)

- Montelukast, Zafirlukast

- 5-lipoxygenase inhibitor (Zileuton)

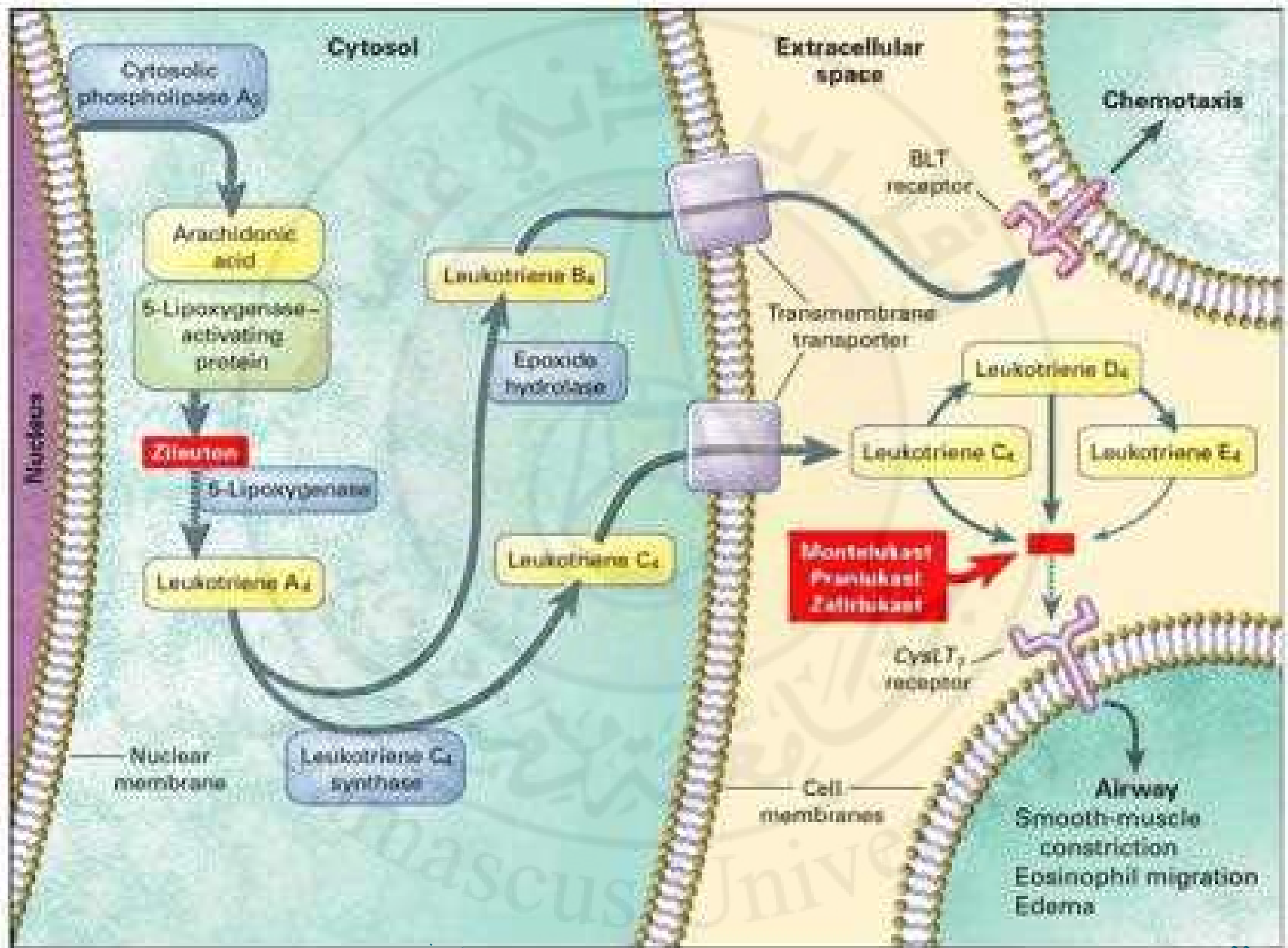
- طريق الاستعمال: الفم بلعاً Oral

- مثال: يعطى الـ Montelukast (Singulair*) بمقدار 5-10 ملغ مرة واحدة يومياً

- آلية التأثير:

- تحصر مستقبلات CysLT1 في الليف الأملس العضلي في الطرق الهوائية وبالتالي فإنها تثبط تأثيرات الـ cysteinyl leukotrienes التي تتحرر من الخلايا البدينة والأيزينية

- مثبطات الـ 5-lipoxygenase تحصر اصطناع leukotrienes



معدلات ال Leukotriene (2)

■ دورها العلاجي:

- تتصف هذه المواد بفعل موسع قصبي ضئيل فهي تخفف من العلامات والأعراض وتحسن وظيفة الرئة وتتنقص تفاقم الربو

- تأثيراتها أقل من تأثير مقادير قليلة من ال glucocorticoids الاستنشاقية وبالتالي فإن استعمالها يكون مساعداً لإنقاص مقدار **الستيروئيدات القشرية** الذي يحتاجه المريض المصاب بالربو المعتدل أو الشديد

ملاحظة: إن مضادات ال leukotrienes هي أقل فعالية من مثابها β_2 طويلة الأمد الاستنشاقية عندما تضاف للمعالجة

● الاستعمالات السريرية:

- المعالجة الأساسية للربو الخفيف أو المعتدل بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية
- الوقاية من الربو المحرض بالجهد

معدلات الـ Leukotriene (3)

- لا تستعمل أثناء الحمل والإرضاع إلا في حالة الضرورة القصوى
- التأثيرات غير المرغوبة:

- تتميز هذه الأدوية بأنها **جيدة التحمل** بشكل عام
- **يجب مراقبة وظائف الكبد في سياق المعالجة بالـ Zileuton** (ذكرت حالات تسمم كبدي)
- أشارت تقارير عديدة إلى حدوث **متلازمة Churg-Strauss** في سياق المعالجة بهذه الأدوية

تدبير الربو حسب الشدة

• يصنف الربو القصبي حسب الشدة وتواتر الأعراض إلى:

- الربو المتقطع ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?

- الربو المستمر الخفيف ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?

- الربو المستمر معتدل الشدة ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?
? ? ? ? ? ? ? ?

- الربو المستمر الشديد ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?

تصنيف الربو حسب الشدة: المستقبل السريري قبل المعالجة

Severity	Days with Symptoms	Nights with Symptoms	PEF or FEV _{1.0}
Severe Persistent	Continual	Frequent	≤ 60%
Moderate Persistent	Daily	≥ 5/month	>60% < 80%
Mild Persistent	3-6/ week	3-4/month	≥ 80%
Mild Intermittent	≤ 2/week	≤ 2/month	≥ 80%

تدبير الربو المتقطع Intermittent asthma

- المعالجة الوقائية (بين النوبات) غير ضرورية
- معالجة الأعراض حسب الحاجة:
 - منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ Salbutamol)
 - تتعلق المعالجة بشدة النوبة
- قبل الجهد أو التعرض للمحسسات: بختان من الـ Salbutamol أو الـ Nedocromil
- تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها (المحسسات، الانتانات، المخرشات كالتبغ)

تدبير الربو المستمر الخفيف

- **المعالجة الوقائية اليومية** بمضادات الالتهاب بطريق الاستنشاق: يمكن إعطاء الـ **Beclomethasone (250 µg)** بخة أو **Nedocromil** (بختان 2-4 مرات يومياً)
- **يمكن - خاصة في حالة الربو الليلي - إضافة:**
 - منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ **Formoterol** مرة أو مرتان يومياً)
 - أو - الـ **Theophylline** ذي التحرر البطيء بمقدار 10 ملغ/كغ/ اليوم (300 ملغ 2X يومياً)
 - أو - منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي (مثلاً الـ **Terbutaline** 5 ملغ مرتان يومياً)
 - أو - أحد مضادات اللوكوترين (**Montelukast** 5-10 ملغ مرة واحدة يومياً)
- **معالجة الأعراض حسب الحاجة:** منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ **Salbutamol**، > 3-4 مرات يومياً)
- **تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها**

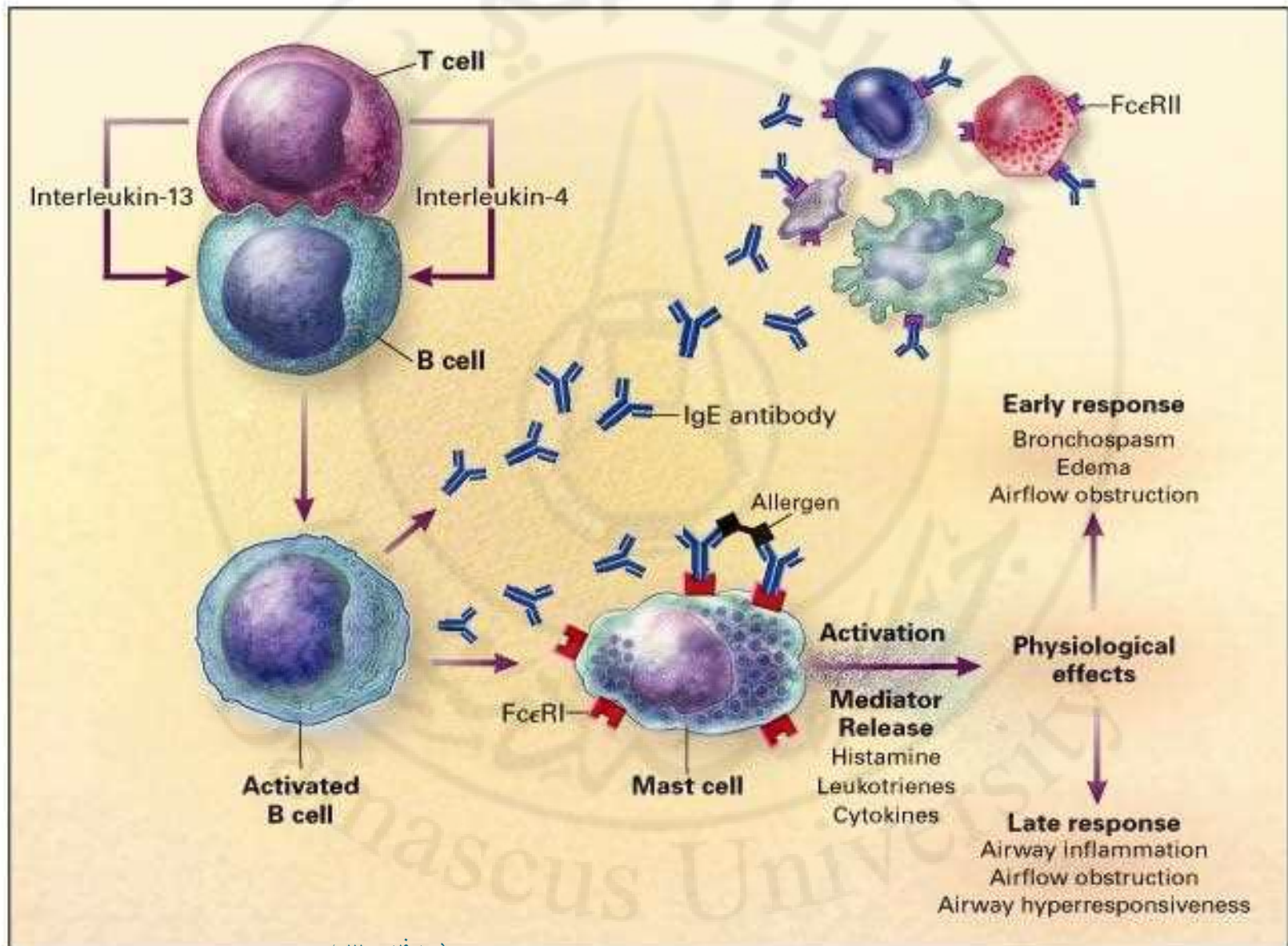
تدبير الربو المستمر معتدل (متوسط) الشدة

- المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيرويدات القشرية بطريق الاستنشاق:
الـ (250 µg) Beclomethasone 4-2 بخات مرتان يومياً
- يضاف إلى ذلك، خاصة في حالة الربو الليلي:
 - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ Formoterol مرتان يومياً)
 - أو- الـ Theophylline ذي التحرر البطيء
 - أو - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي
 - أو - أحد مضادات اللوكوترين
- معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ Salbutamol، > 3-4 مرات يومياً)
- تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها

تدبير الربو المستمر الشديد

- المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق:
 - ال Beclomethasone 2-4 بخات مرتان يومياً
 - أو - ال Fluticasone بخة أو بختان مرتان يومياً
- يضاف إلى ذلك، خاصة في حالة الربو الليلي:
 - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (كـ Formoterol)
 - أو - ال Theophylline ذي التحرر البطيء
 - أو - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي
- الستيروئيدات القشرية بالطريق الفموي (مثلاً ال Prednisolone بمقدار 5-20 ملغ يومياً)
- معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً ال Salbutamol، > 3-4 مرات يومياً)
- تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها

IgE Antibodies



الأجسام الضدية المضادة لـ IgE

- هي عوامل موجهة لإنقاص إنتاج IgE بتأثيرها على الـ interleukin 4 أو على الـ IgE نفسه
- الأجسام الضدية وحيدة النسيلة (**RhuMAb, Omalizumab**) تشكل معقدًا مع الـ IgE الحرة فتمنع تداخلها مع الخلايا البدينة والأسسات
- **تخفف الطور الباكر** والمتأخر لانسداد الطرق الهوائية كجواب للمحسسات وتنقص تراكم الحمضات في الطرق الهوائية
- تستعمل في حالات الربو التحسسي المتوسطة أو الشديدة التي لا تستجيب للمعالجة التقليدية (الستيروئيدات القشرية + منبهات $\beta 2$ مديدة التأثير)
- يعطى الـ **Omalizumab (Xolair*)** حقنًا تحت الجلد (150-375 ملغ) كل 2-4 أسابيع (حسب وزن المريض ومستويات الـ IgE في البلازما)
- مدة المعالجة وسطياً 12-16 أسبوعاً، وهي غالية الثمن

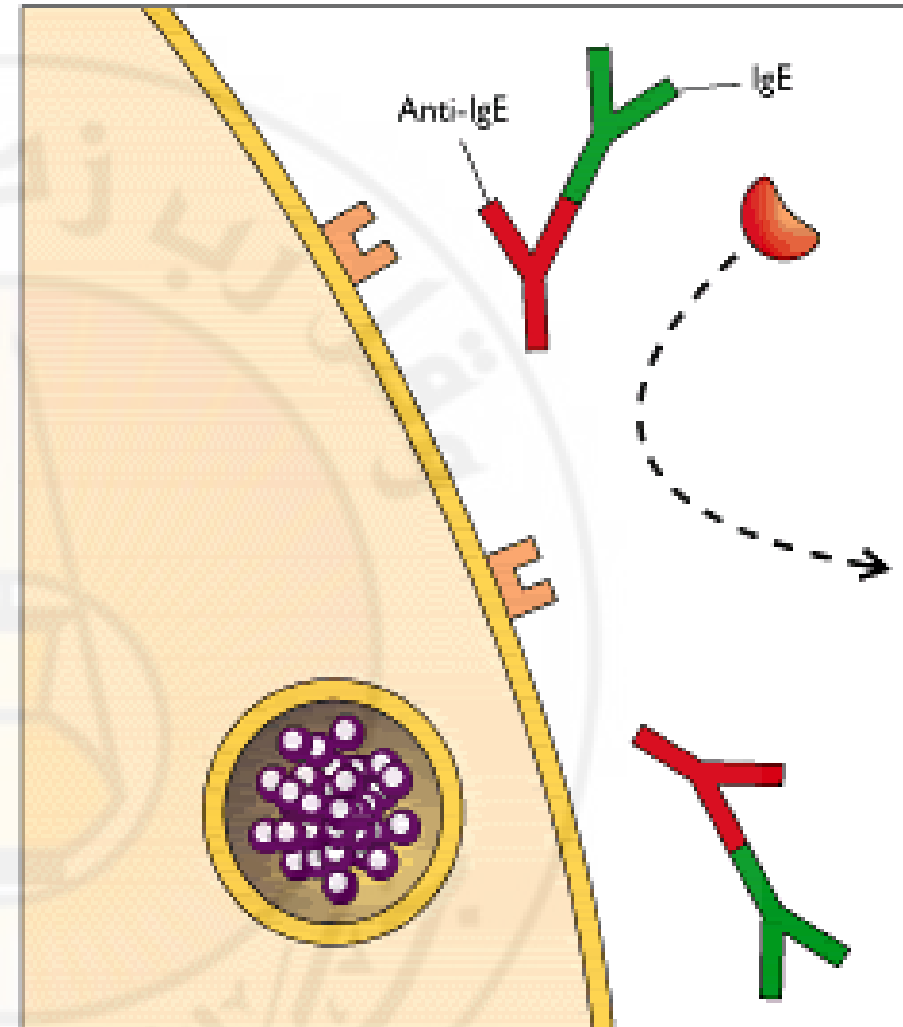
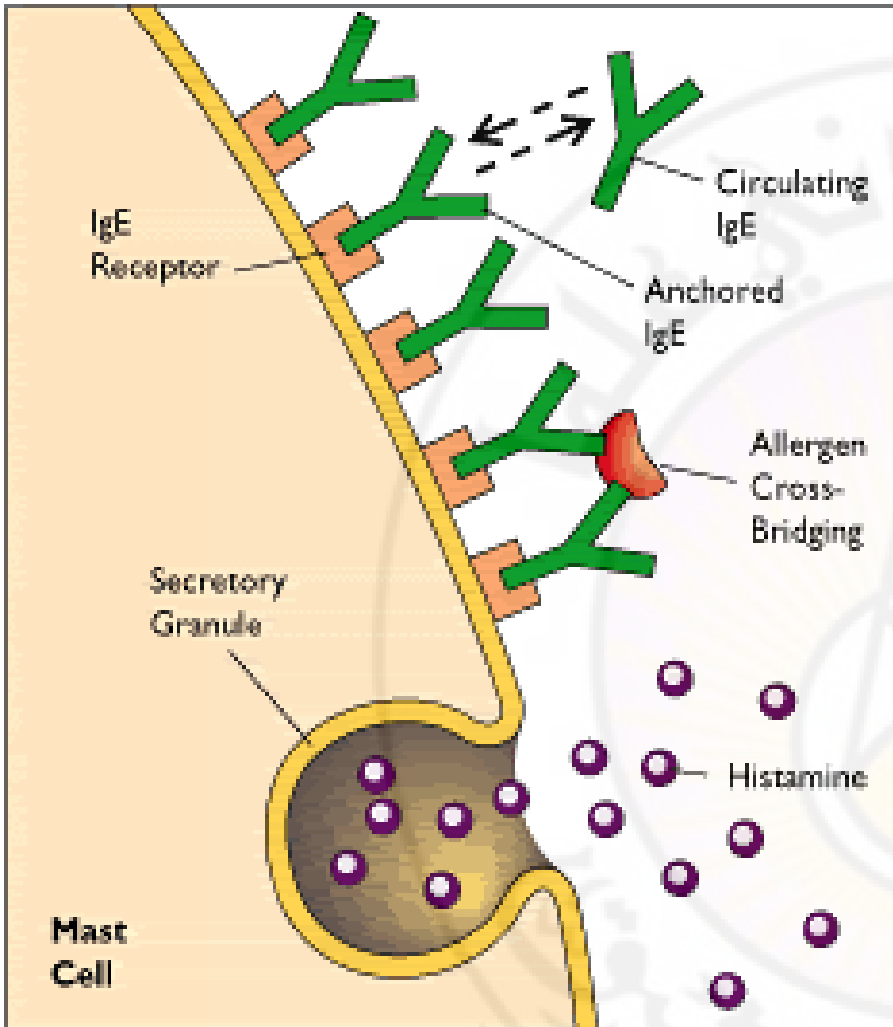


Illustration: Seward Hung

Figure 4. Rationale for anti-IgE therapy as treatment of food allergy is that clearance of circulating IgE will eventually clear IgE from mast cell surfaces. Before the therapy (left), IgE has circulating and anchored moieties in constant interchange, through which the immune system equips mast cells with the means of degranulating in response to cross-bridging by allergen.

Anti-IgE binds to IgE at the site the immunoglobulin could otherwise use to anchor itself (right). After about four months of monthly injections, circulating IgE has been depleted, and any IgE leaving a mast cell surface is likely to be cleared before it can reanchor itself anywhere. Mast cell expression of IgE receptors appears to decline proportionately.

طرق استعمال الأدوية

● طريق الاستنشاق **Inhaled**:

□ Metered dose inhalers (MDI)

□ “Spacers”

□ Dry powder inhalers (DPI)

□ Nebulized (“wet”) aerosols

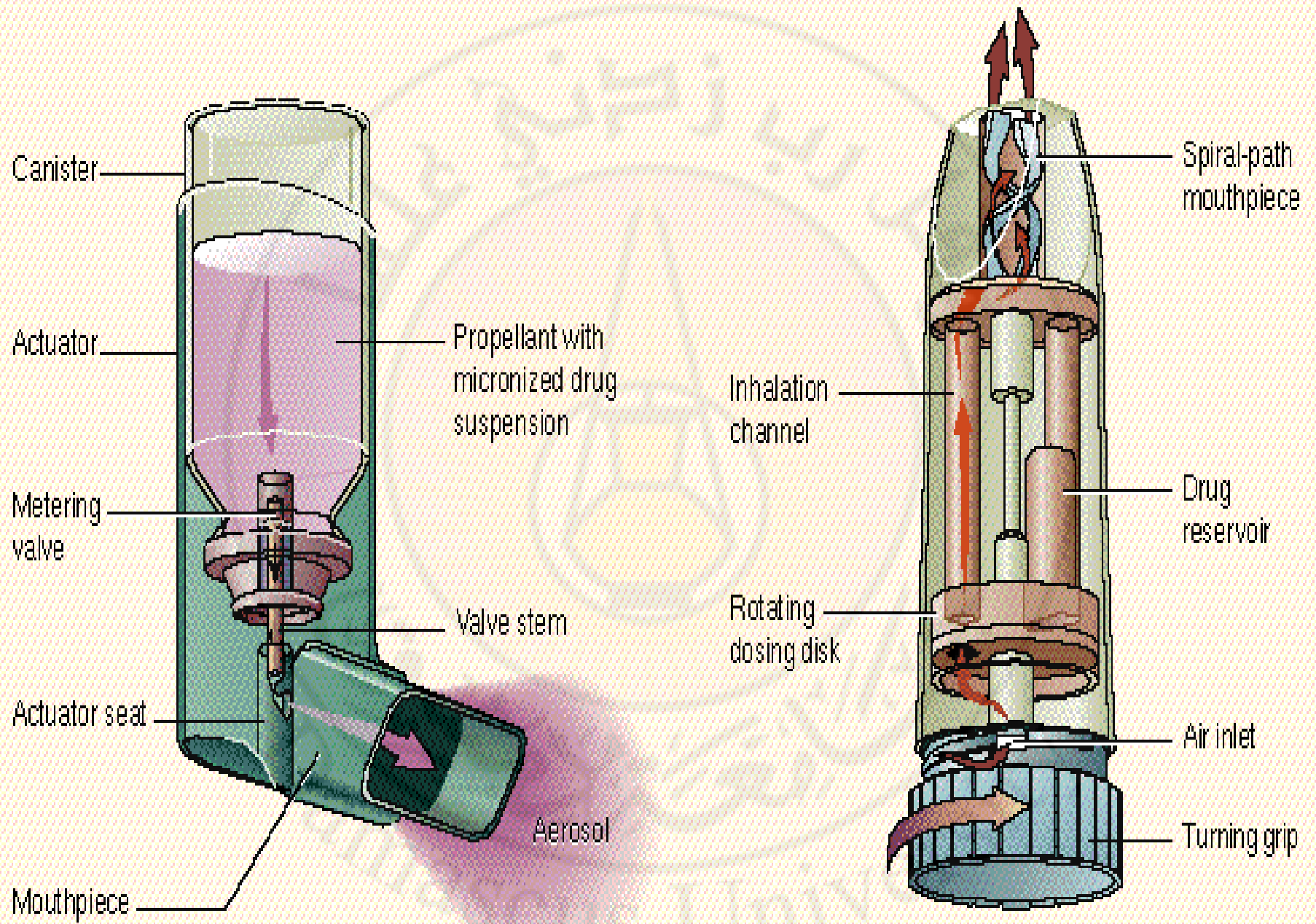
● طريق الفم بلعاً **Oral**:

● الطرق الخلالية **Parenteral**:

□ Subcutaneous

□ Intramuscular

□ Intravenous



Key Points

- **Corticosteroids:** Most potent and effective anti-inflammatory medication currently available
- **Cromolyn sodium and nedrocromil:** Mild-to-moderate anti-inflammatory medication.
- **Leukotriene inhibitors:** May be considered an alternative therapy to low dose inhaled corticosteroids or cromolyn sodium or nedrocromil for patients >12 years of age with mild persistent asthma.

Key Points

- **Long-acting beta₂-agonists:** These drugs are typically used concurrently with anti-inflammatory medications for long-term control of symptoms, especially nocturnal symptoms.
- **Methylxanthines:** Sustained release theophylline is a mild-to-moderate bronchodilator used principally as an adjuvant to inhaled corticosteroids for prevention of nocturnal asthma symptoms.

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

تدبير قصور القلب
Management of heart failure

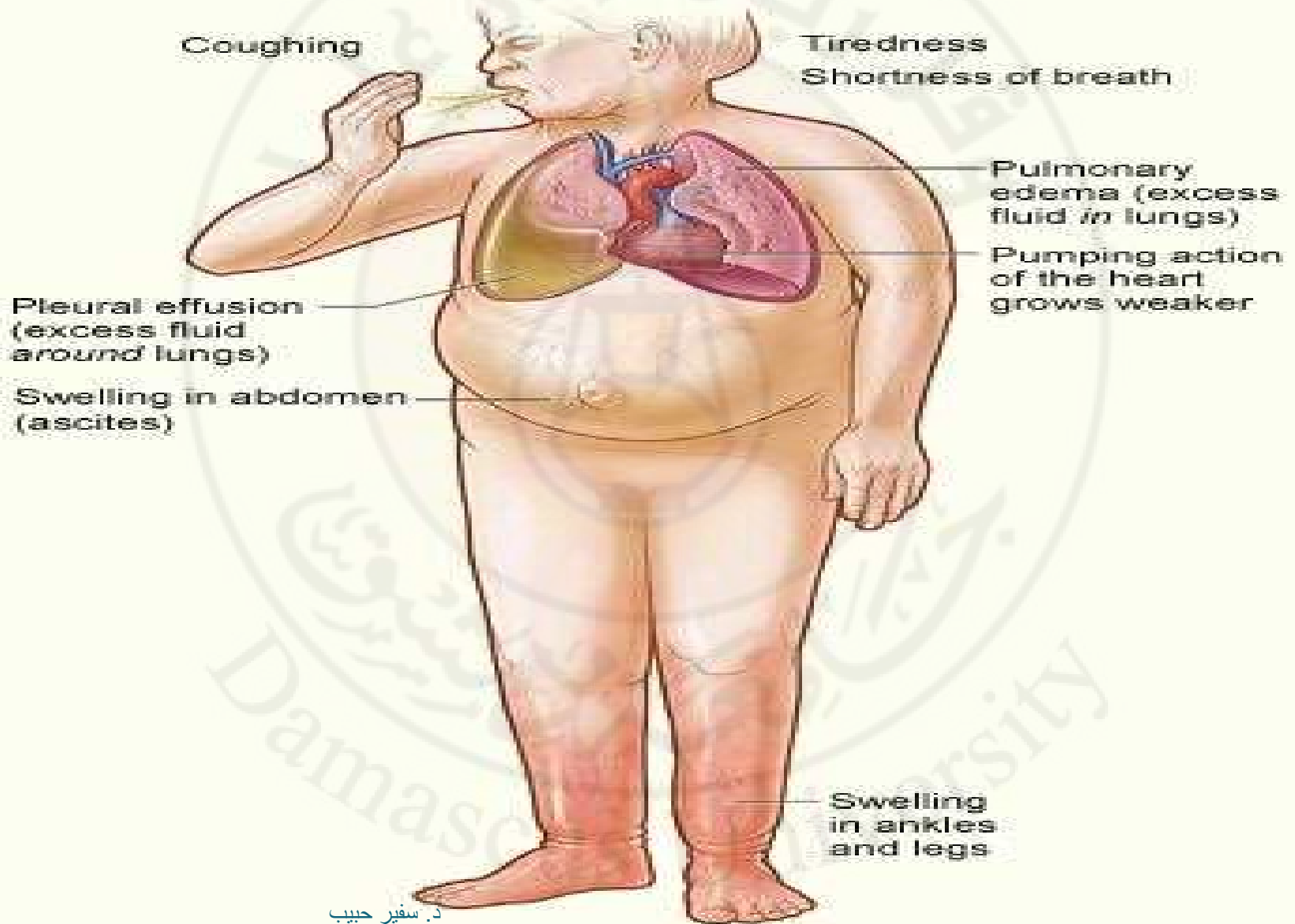
علم المداواة السريرية

د. سفير حبيب

ملحة عامة عن قصور القلب Heart failure (١)

- قصور القلب HF هو اضطراب معقد وتدرجي في عمل القلب بحيث يصبح غير قادر على ضخ الدم بكمية كافية لتأمين حاجات الجسم
- الأعراض symptoms: زلة تنفسية dyspnea، تعب fatigue، احتباس السوائل fluid retention
- ينجم قصور القلب HF عن عدم قدرة القلب على الامتلاء و/أو ضخ الدم بشكل مناسب
- يترافق HF مع زيادة غير طبيعية في حجم الدم blood volume والسوائل الخلالية interstitial fluid لذلك فإن مصطلح قصور القلب الاحتقاني congestive HF يستعمل لأن الأعراض تتضمن الزلة التنفسية بسبب الاحتقان الرئوي pulmonary congestion في قصور القلب الأيسر والوذمة المحيطة في قصور القلب الأيمن

قصور القلب Heart Failure



لمحة عامة عن قصور القلب Heart failure (٢)

- الأسباب الرئيسية لقصور القلب HF:

- Arteriosclerotic heart disease

- Myocardial infarction

- Hypertensive heart disease

- Valvular heart disease

- Dilated cardiomyopathy

- Congenital heart disease

- السبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب هو **الخلل في وظيفة البطين الأيسر التالي للداء الإكليلي** coronary artery disease (70 % من الحالات)

- هناك زيادة كبيرة في حالات قصور القلب المشخصة حديثاً بسبب نجاة أعداد كبيرة من المرضى بعد احتشاء القلب الحاد acute MI

تصنيف قصور القلب

Classification of heart failure

- حسب النصف المصاب:
 - قصور القلب الأيسر left HF
 - قصور القلب الأيمن right HF
 - قصور القلب الشامل global HF
- حسب تطور قصور القلب:
 - قصور القلب الحاد acute HF
 - قصور القلب المزمن chronic HF
- التصنيف السريري لقصور القلب حسب NYHA:
 - المرحلة I: نشاط فيزيائي طبيعي بدون أعراض
 - المرحلة II: ظهور الأعراض عند القيام بجهد كبير
 - المرحلة III: ظهور الأعراض عند القيام بجهد معتدل
 - المرحلة IV: ظهور الأعراض عند القيام بجهد خفيف أو أثناء الراحة

المخطط الفيزيولوجي المرضي

↓ Cardiac output

↓ Carotid sinus flow

↑ Sympathetic activity

**↑ Force of cont.
↑ Heart rate
Vasoconstriction**

↓ Renal blood flow

↑ Renin release

**↑ Angiotensin
↑ Aldosterone**

**Vasoconstriction
↑ Na & water**

**↑ Preload ↑ After load & Cardiac Hypertrophy (Remodeling)
dyspnea, edema, enlarged liver, cold extremities & fatigue**

آليات المعاوضة في قصور القلب

- توجد ثلاث آليات معاوضة **compensatory** في قصور القلب HF بهدف تحسين نتاج القلب **cardiac output**:
 - زيادة الفعالية الودية **sympathetic activity**
 - تنبيه جملة **renin-angiotensin-aldosterone**
 - ضخامة العضلة القلبية **myocardial hypertrophy**
- إذا أدت الآليات السابقة إلى إعادة نتاج القلب إلى الحدود الطبيعية نتحدث عن **قصور قلب معاوض compensated HF**، أما إذا فشلت هذه الآليات في استعادة نتاج القلب الطبيعي فيكون **قصور القلب غير معاوض decompensated HF**
- على أية حال، تكون هذه التبدلات مفيدة في البداية، لكنها تؤدي في النهاية إلى تدهور إضافي في وظيفة القلب

زيادة الفعالية الودية

Increased sympathetic activity

- $\downarrow$ الضغط الشرياني BP $\leftarrow$ تنبيه مستقبلات بارو Baroreceptors $\leftarrow \uparrow$
الفعالية الودية sympathetic activity الأمر الذي إلى:
 - $\uparrow$ نظم القلب HR
 - $\uparrow$ القلوصية force of contractility
- من جهة أخرى فإن التقبض الوعائي vasoconstriction (بوساطة α_1) يؤدي إلى زيادة العود الوريدي venous return وبالتالي زيادة الحمل القبلي preload
- تؤدي هذه الآليات المعاوضة compensatory إلى زيادة عمل القلب cardiac work وبالتالي يمكن أن تساهم في حدوث تدهور إضافي في وظيفة القلب

تفعيل جهاز renin-angiotensin-aldosterone

- $\downarrow$ إنتاج القلب CO $\leftarrow$ $\downarrow$ الجريان الدموي الكلوي $\leftarrow$ Renal blood flow $\uparrow$
تحرر renin الأمر الذي إلى:
 - $\uparrow$ Ag II $\leftarrow$ $\uparrow$ المقاومة الوعائية المحيطية PVR
 - $\uparrow$ إفراز aldosterone $\leftarrow$ احتباس الماء والصوديوم
- **يزداد حجم الدم** ويزداد العود الوريدي venous return وإذا لم يكن القلب قادراً على ضخ الكمية الزائدة من الدم **يزداد الضغط الوريدي** venous pressure وتحدث **الوذمات** (وذمات محيطية، وذمة رئية)
- تؤدي هذه الآليات المعاوضة compensatory إلى **زيادة عمل القلب** وبالتالي يمكن أن تساهم في حدوث **تدهور إضافي** في وظيفة القلب

ضخامة العضلة القلبية

Myocardial hypertrophy

- يزداد حجم القلب وتتوسع أجوافه وتصبح أكثر كروية more globular
- في البداية، يؤدي تمدد stretching العضلة القلبية إلى **↑ قوة تقلص القلب** لكن الزيادة المفرطة في طول الألياف العضلية **↓ قوة التقلص** كما أن التغير في شكل القلب ينقص قدرته على ضخ الدم
- يدعى النمط السابق **قصور القلب الانقباضي systolic HF** وهو ينجم عن عدم قدرة البطينات على ضخ الدم بشكل فعال
- يوجد شكل آخر أقل شيوعاً يدعى **قصور القلب الانبساطي diastolic HF** ينجم عن عدم قدرة البطينات على الاسترخاء واستقبال الدم بسبب وجود تغيرات بنيوية structural changes مثل **فرط النمو hypertrophy**
- زيادة سماكة جدار البطينات وبالتالي نقص حجمها، **ينقص قدرة العضلة القلبية على الاسترخاء relaxation**

أهداف المعالجة الدوائية في قصور القلب

● تهدف المعالجة الدوائية إلى:

- تخفيف الأعراض symptoms

- إبطاء تطور المرض

- تحسين معدل البقاء survival

● تتضمن التأثيرات المفيدة للمعالجة الدوائية:

- تحسين قلووية العضلة القلبية contractility

- إنقاص حجم السائل خارج الخلوي extracellular fluid

- إنقاص عمل العضلة القلبية myocardium

- إبطاء عملية إعادة تشكيل القلب cardiac remodeling

الأدوية المستعملة لتدبير قصور القلب

● تشمل الأدوية المستعملة في قصور القلب HF كلاً من:

- مثبطات جزمة renin-angiotensin (ACE inhibitors, ARBs)
- المدرات البولية Diuretics
- مقويات القلب Inotropic agents
- حاصرات مستقبلات β الأدرنجية β -blockers
- الموسعات المباشرة Direct vasodilators
- مضادات الألدوستيرون Aldosterone antagonists

بدء المرض

● تطور المرض قد يمتد سنوات

● آليات المعاوضة الداخلية:

- اتساع أبعاد القلب
- زيادة كتلة العضلة القلبية
- زيادة تواتر القلب
- تضيق الأوعية الدموية ← ↑ الضغط الشرياني
- تناقص الضخ الدموي للقلب والدماغ
- ↑ القدرة الأدرنرجية (الودي)



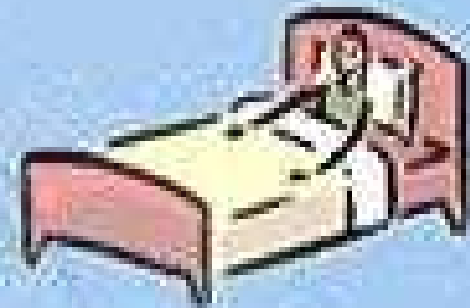
Essoufflement



Gonflement des pieds
et des jambes



Manque chronique
d'énergie



Sommeil difficile
la nuit dû à des
problèmes
respiratoires



Ventre ballonné
et sensible et
perte d'appétit



Toux avec des
expectorations
"mousseuses"

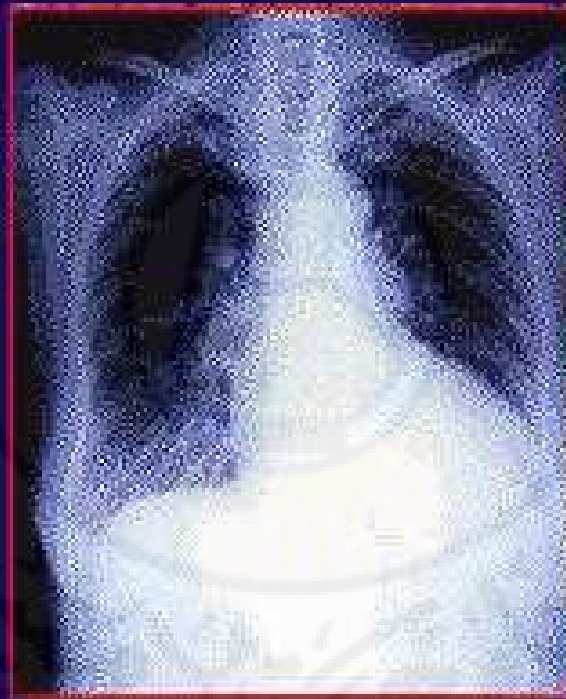


Augmentation
des mictions
nocturnes



Confusion ou
altération de
la mémoire

Diagnosis of heart failure



Courtesy of J. McNamara

تخطيط القلب الكهربائي ECG

- تسرع قلب جيبى
- ضخامة بطين أيسر أو أيمن
- اضطراب في النقل القلبي: حصار غصن
- اضطراب نظم القلب (رجفان أذيني)

المبادئ الأساسية في معالجة قصور القلب

● قصور القلب الحاد:

- المدرات بالطريق الوريدي
- الأدوية المقوية للقلب β (تنبيه القلب)
- الموسعات الوعائية
- المساعدة الميكانيكية (القلب الاصطناعي، زرع القلب)

● قصور القلب المزمن:

- المدرات بالطريق الفموي
- مثبطات أنزيم التحويل
- حاصرات β
- الديجيتالينات

● قصور القلب المزمن النهائي: زرع القلب، القلب الاصطناعي بشكل نهائي

الاستراتيجيات العلاجية في قصور القلب

● التدبير النموذجي لقصور القلب المزمن يتضمن:

- نشاط فيزيائي منتظم، يتناسب مع درجة قصور القلب مع تجنب الجهد الشديد والمديد
- ↓ الوارد من الصوديوم (2-3 ملغ/اليوم) و↓ السوائل
- إعادة الوزن إلى الحدود الطبيعية
- معالجة الأمراض المرافقة أو المسببة لقصور القلب
- الاستعمال المضبوط لكل من: Diuretics - المدرات
- مضادات Angiotensin II
- الأدوية المقوية للقلب Inotropic agents

● المعالجات المرافقة: مضادات اضطرابات النظم، مضادات التخثر

- يجب أن نتجنب قدر الإمكان الأدوية أو العوامل التي تضرز أو تزيد وخامة قصور القلب مثل NSAIDs، الكحول، حاصرات الكلس CCBs، وبعض الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب

تدبير قصور القلب حسب تصنيف NYHA

- المعالجة الأساسية في كل المراحل: - معالجة المرض المسبب
- الإجراءات العامة
- NYHA I: مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors عند المرضى بعد احتشاء العضلة القلبية MI
- NYHA II: مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors بالمشاركة مع:
- المدرات diuretics في حال وجود زيادة في السوائل (وذمة)
- الديجيتالين digitalis في حال وجود تسرع قلب، اضطرابات نظم تسرعية،
أو رجفان أذيني auricular fibrillation
- NYHA III and IV:
- ACE inhibitors + diuretics + digitalis
- في حال عدم كفاية التأثير، يمكن أن نحاول استعمال حاصرات β

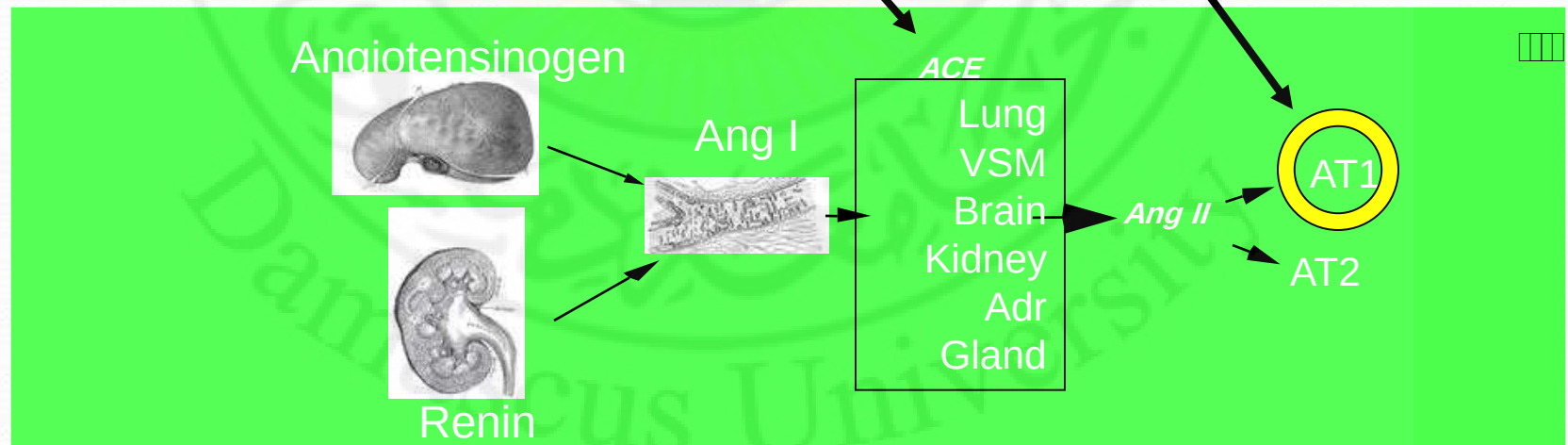
الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

1. ACE Inhibitors

*Enalapril (Vasotec);
Quinapril (Accupril);
Fosinopril (Monopril);
Moexipril (Univasc);
Lisinopril (Zestril, Prinivil);
Benazepril (Lotensin);
Captopril (Capoten)*

2. ARBs

*Losartan (Cozaar);
Candesartan (Atacand);
Valsartan (Diovan)*



مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

- تعتبر مثبطات أنزيم التحويل الخيار المفضل في قصور القلب HF
- آلية التأثير:

- تثبط أنزيم التحويل ACE (↓ التقبض الوعائي vasoconstriction)

- تزيد مستويات الـ Bradykinin (توسع وعائي vasodilation)

- ↓ إفراز الـ aldosterone ← ↓ احتباس الماء والصوديوم

- تتقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطية PVR، المقوية الوريدية venous tone، الضغط الشرياني الأمر الذي يؤدي إلى نقص نتاج القلب

- تثبط الزيادة في الـ norepinephrine والـ aldosterone

- تحسن الأعراض والعلامات السريرية عند المرضى المعالجين بالمدرات

(الثيازيدات أو مدرات العروة) و/أو الـ digoxin

- استعمال ACE inhibitors في معالجة قصور القلب ينقص معدلات

المراضة والوفيات

الاستعمالات السريرية لمثبطات أنزيم التحويل

- تستعمل ACE inhibitors في المعالجة الوحيدة لمرضى قصور القلب HF الذين يعانون من زلة تنفسية خفيفة أثناء الجهد وليس لديهم أعراض أو علامات زيادة الحجم volume overload
- تكون ACE inhibitors مفيدة في إنقاص قصور القلب عند المرضى غير العرضيين الذين لديهم اضطراب في وظيفة البطين الأيسر LV dysfunction ($EF < 35\%$)
- يستفيد مرضى احتشاء القلب MI الحديث أيضاً من المعالجة طويلة الأمد بـ ACE inhibitors
- تكون الفائدة أكبر عند المرضى الذين لديهم EF منخفضة
- يستطب الاستعمال المبكر لـ ACE inhibitors في جميع مراحل قصور البطين الأيسر مع أو بدون أعراض، مع وجوب بدء المعالجة فوراً بعد احتشاء القلب MI

التأثيرات الجانبية لمثبطات أنزيم التحويل

● تشمل التأثيرات الجانبية لمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors:

- سعال جاف في 10-20 % من الحالات ($\uparrow$ bradykinin)
 - هبوط ضغط انتصابي **postural hypotension**
 - فرط بوتاسيوم الدم **hyperkalemia** (معيضات K^+ والمدرات الحافظة للبوتاسيوم تعتبر مضادات استتباب)
 - وذمة وعائية **Angioedema** قد تكون مهددة للحياة
 - **قصور كلوي عكوس** (في حال وجود تضيق شرياني شديد ثنائي الجانب)
 - يفضل أن يكون الاستعمال الأول في العيادة
- ## ● مضادات الاستتباب: الحمل (fetotoxic)، الارضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب.

مُثَبِّطَات أَنْزِيم التَّحْوِيل ACE inhibitors

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً	tab: 5, 10 mg	Benazepril (Briem*)
50-25 ملغ X 2-3 مرات يومياً	Tab 25, 50 mg	Captopril (Lopril*)
يعطى مرة واحدة يومياً	tab: 2.5 mg	Cilazapril (Justor*)
يعطى مرة أو مرتان يومياً	Tab 5, 20 mg	Enalapril (Renitec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 10, 20 mg	Fosinopril (Fozitec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 5, 20 mg	Lisinopril (Zestril*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 2, 4 mg	Perindopril (Coversyl*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 5, 20 mg	Quinapril (Korec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Cap 1.25, 2.5, 5 mg	Ramipril (Triatec*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 0.5, 2 mg	Trandolapril (Odrik*)

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

- تستعمل حاصرات مستقبلات angiotensin II (ARBs) في معالجة قصور القلب كبديل لـ ACE inhibitors
- آلية التأثير: تحصر مستقبلات angiotensin II
- تعطى جميع أدوية هذه المجموعة عن طريق الفم بجرعة وحيدة يومياً
- التأثيرات الجانبية: مشابهة لـ ACE inhibitors لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً
- مضادات الاستطباب: الحمل ، الإرضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب، قصور كبدى شديد

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً (مرتان يومياً في حالات نادرة)	tab: 50 mg	Losartan (Cozaar*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Cap 40, 80, 160 mg	Valsartan (Tareg*)
يعطى مرة واحدة يومياً	tab: 75, 150, 300 mg	Irbesartan (Aprovel*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 4, 8, 16 mg	Candesartan (Atacand*, Kenzen*)
يعطى مرة واحدة يومياً	Tab 40, 80 mg	Telmisartan (Micardis*)
يعطى مرتان يومياً	Tab 300 mg	Eprosartan (Teveten*)

المدرات Diuretics

- تخفف المدرات **diuretics** الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطة
- تفيد المدرات أيضاً في إنقاص الأعراض الناجمة عن فرط السوائل volume overload كالزلة الاضطجاعية orthopnea والزلة الليلية الانتيابية paroxysmal nocturnal dyspnea
- تنقص **المدرات** حجم الدم وبالتالي العود الوريدي إلى القلب (preload) الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص عمل القلب والحاجة لـ O_2
- يمكن للمدرات أن تنقص أيضاً الحمل البعدي **afterload** نتيجة إنقاص حجم البلازما وبالتالي الضغط الشرياني
- تتصف المدرات التيازيدية **thiazides** بأنها مدرات ضعيفة نسبياً وتفقد فعاليتها إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/د
- تستعمل مدرات العروة عند الحاجة لإدرار قوي وفي حال وجود قصور كلية
- يمكن استعمال المدرات المضادة للألدوستيرون (spironolactone)

حاصرات بيتا β -blockers (١)

- إن استعمال أدوية ذات تأثير inotrope سلبي في قصور القلب يبدو غريباً، لكن العديد من الدراسات السريرية أظهرت وجود تحسن ملحوظ في الوظيفة الانقباضية systolic function مع تراجع إعادة نمذجة القلب cardiac remodeling
- يمكن تفسير التأثيرات المفيدة لحاصرات β جزئياً بقدرتها على منع التغيرات الناجمة عن التنبيه المزمن للجهاز الودي SNS حيث:
 - ↓ نظم القلب وبالتالي إنقاص الحاجة للأكسجين
 - ↓ تحرير الـ renin (↓ التقبض الوعائي المحيطي، ↓ احتباس الماء والصوديوم)
 - ↓ معدلات المراضة والوفيات وتحسين الأعراض
- تمنع حاصرات β أيضاً التأثيرات المؤذية لـ norepinephrine على الألياف العضلية القلبية حيث تنقص إعادة نمذجة القلب cardiac remodeling وفرط النمو hypertrophy وموت الخلية

حاصرات بيتا β -blockers (٢)

- من المستحضرات التي ثبتت فائدتها في معالجة قصور القلب:
Atenolol, Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol
- يتميز الـ **Carvedilol** بأنه غير انتقائي **nonselective** (حاصر لـ α و β)
في حين أن الـ **Metoprolol** حاصر انتقائي لـ β_1
- يجب مشاركتها مع الأدوية الأخرى المستعملة في قصور القلب (مثبطات أنزيم التحويل، المدرات والأدوية المقوية للقلب $\pm$)
- يوصى باستعمال حاصرات β عند جميع مرضى القلب باستثناء الحالات غير العرضية وقصور القلب الحاد
- يجب بدء المعالجة بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً حتى نصل للجرعات الفعالة
- يمنع استعمالها بشكل مطلق في الربو، هبوط الضغط الشرياني العرضي، البطءة القلبية العرضية والحصار الأذيني البطيني درجة ٢ أو ٣

حاصرات بيتا β -blockers (٣)

- حاصرات β غير الانتقائية:

Carteolol, Nadolol, Oxyprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Tertatolol, Timolol.

- حاصرات β_1 الانتقائية:

Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Celiprolol, Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol.

- حاصرات α و β : Carvedilol, Labetolol

- حاصرات β التي تملك فعالية داخلية مقلدة للودي:

Acebutolol, Carteolol, Celiprolol, Oxyprenolol, Penbutolol, Pindolol.

- يمكن استعمال الـ Sotalol في معالجة اضطرابات نظم القلب.

الموسعات الوعائية المباشرة

Direct vasodilators

- يؤدي توسيع الجهاز الوريدي إلى **إنقاص الحمل القبلي preload** عن طريق زيادة قابلية التوسع الوريدي **venous capacitance**
- تنقص الموسعات الشريانية المقاومة بمستوى الشريينات وتنقص الحمل البعدي **afterload**
- تستعمل النيترات **Nitrates** بشكل شائع في قصور القلب الاحتقاني **congestive HF**
- في حال عدم تحمل **ACE inhibitors** أو حاصرات β تستعمل المشاركة بين **Hydralzine** و **Isosorbide dinitrate**
- يجب تجنب استعمال حاصرات الكلس **CCBs** عند مرضى قصور القلب

ال Sacobitril

- ال Sacobitril هو طليعة دوائية تتحول إلى الشكل الفعال بالاستقلاب الكبدي
- يتميز ال Sacobitril بقدرته على **تنشيط ال Neprilysine**، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الببتيدات التي يتم استقلابها بهذا الإنزيم مثل الببتيدات الطارحة للصوديوم (NP:Natriuretic peptides).
- يستعمل ال Sacobitril بالمشاركة مع ال Valsartan (Entresto*) في **تدبير قصور القلب المزمن**.
- بينت الدراسات المقارنة أن المشاركة بين ال Sacobitril وال Valsartan تعطي **نتائج أفضل من ال Enalapril** عند مرضى قصور القلب الذين لديهم وظيفة انقباضية EF منخفضة.
- يستعمل ال Entresto* في تدبير قصور القلب المزمن (NYHA II-IV) **المترافق مع وظيفة انقباضية EF منخفضة**

ال (Entresto*) Sacobitril+Valsartan (1)

- الجرعات الدوائية من ال Entresto* :

Entresto* Tab 50 (24mg Valsartan, 26 mg Sacobitril) -

Entresto* Tab 100 (49mg Valsartan, 51 mg Sacobitril) -

Entresto* Tab 200 (97mg Valsartan, 103 mg Sacobitril) -

- يعطى عادة بالمشاركة مع بقية أدوية قصور القلب كبديل لمضادات الأنجيوتنسين (ACE inhibitors, ARBs)

- يوصى بالبدء بجرعة 100 ملغ مرتان يومياً، مع مضاعفة الجرعة بعد 2-4 أسابيع (200 ملغ مرتان يومياً)

- يجب تخفيض الجرعة عند المرضى غير المعالجين بمضادات الأنجيوتنسين أو الذين يتناولون جرعات صغيرة من هذه الأدوية، بحيث يمكن البدء بجرعة 50 ملغ مرتان يومياً مع مضاعفة الجرعة كل 2-4 أسابيع حتى الوصول للجرعة القصوى (200 ملغ مرتان يومياً)

ال Sacobitril+Valsartan (Entresto*) (2)

- يعطى عادة بالمشاركة مع بقية أدوية قصور القلب كبديل لمضادات الأنجيوتنسين
- **مضادات الاستطباب :**
 - التحسس
 - قصة وذمة وعائية مرتبطة بالأدوية المضادة للأنجيوتنسين
 - المشاركة مع مثبطات إنزيم التحويل ACE inhibitors
 - المشاركة مع ال Aliskiren عند مرضى السكري
 - يجب وقف الدواء عند حدوث الحمل ولا ينصح باستعماله عند المرضع
 - يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية أو كبد
- **التأثيرات غير المرغوبة :** هبوط ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم، سعال، دوام، وذمة وعائية في حالات نادرة
- **يجب مراقبة وظائف الكلية ومستويات بوتاسيوم الدم عند المرضى المؤهين :**
الداء السكري، نقص الألدوستيرون، تضيق الشريان الكلوي، حميات غنية بالبوتاسيوم

الأدوية المقوية للقلب Inotropic drugs

- تحسن الأدوية ذات التأثير inotrope الإيجابي قلوصلية العضلة القلبية وبالتالي تزيد إنتاج القلب cardiac output

- تشمل هذه الأدوية:

- الديجيتالينات Digitalis (cardiac glycosides)

- منبهات مستقبلات β الأدرنرجية β -Adrenergic agonists

- (Amrinone, Milirinone) Phosphodiesterase inhibitors

- Levosimendan مثل Calcium sensitizers

- تؤثر الأدوية السابقة بآليات مختلفة لكن التأثير inotrope الإيجابي ينجم عن زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا الأمر الذي يؤدي إلى زيادة قلوصلية العضلة القلبية

Cardiac Glycosides



الجليكوزيدات القلبية cardiac glycosides

- تدعى غالباً الديجيتالينات Digitalis لأن معظم الأدوية تأتي من نبات **digitalis (foxglove)**، وهي تعتبر **الخط الأول** لمقويات القلب
- تملك تأثيراً مباشراً على العضلة القلبية والنقل القلبي
- تملك تأثيراً غير مباشر على الجهاز القلبي الوعائي المنظم بالجملة العصبية الذاتية المسؤولة عن التأثير في العقد الجيبية الأذينية والأذينية البطنية
- تشكل مجموعة من المركبات المتشابهة كيميائياً التي تستطيع **زيادة قلوصلية العضلة القلبية** لذلك تستعمل بشكل واسع في قصور القلب
- تتميز الجليكوزيدات القلبية **بمشرع علاجي منخفض**
- أهم الأدوية:

Digitoxin (Digitaline*) -

Digoxin (Lanoxin*) -

Deslanoside (Cedilanide*) -

Ouabain (Strodival*) -

آلية تأثير الغليكوزيدات القلبية

● تعتمد آلية تأثير الـ Digitalis على:

- تنظيم تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا
- زيادة قلوصلية العضلة القلبية

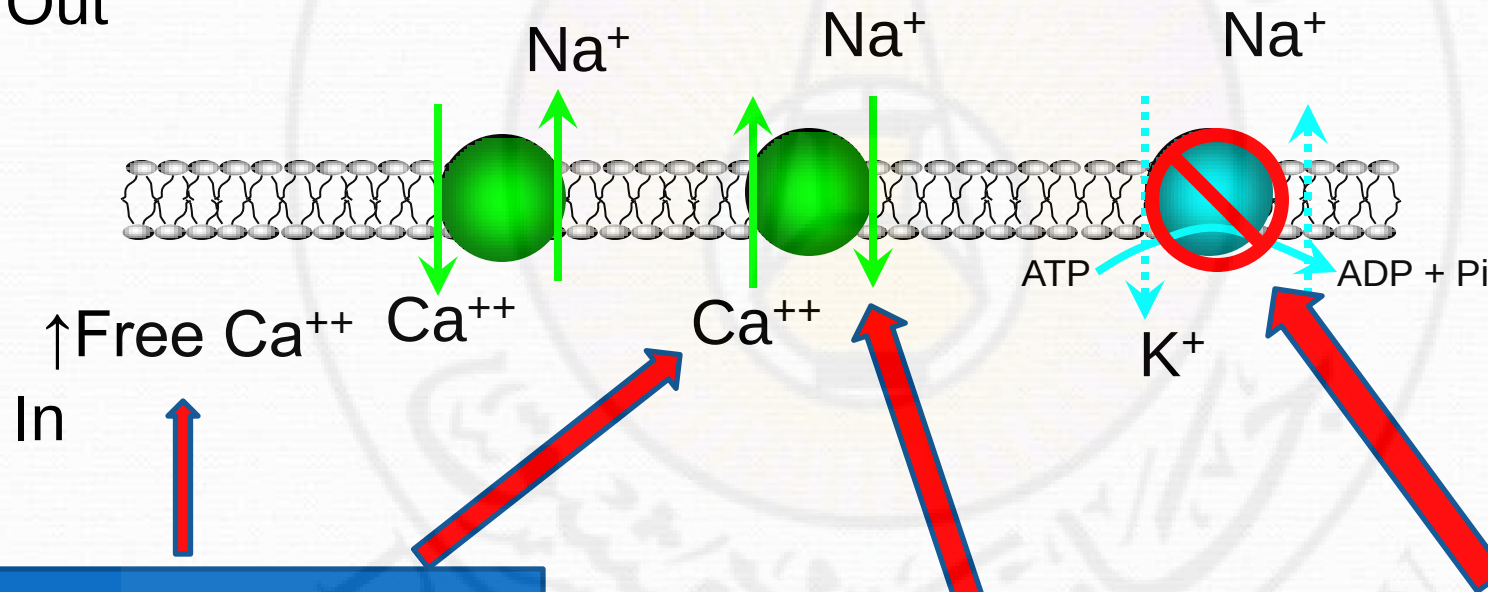
● تمر آلية التأثير بالمراحل التالية:

- تثبط الـ Digitalis عملية تبادل شوارد Na^+ و K^+ بواسطة $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$
- يزداد تركيز Na^+ داخل الخلية (icNa^+) وبالتالي ينقص مدروج التركيز عبر الغشاء الخلوي
- زيادة icNa^+ تنقص قوة التبادل في $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++} \text{ exchanger}$ مؤدية إلى نقص خروج الكالسيوم extrusion إلى الحيز خارج الخلوي
- التراكيز العالية من icNa^+ تؤدي إلى خروج Na^+ بالتبادل مع Ca^{++} وبالتالي **زيادة Ca^{++} الحر داخل الخلية**
- الزيادة في Ca^{++} الحر داخل الخلية تكون متاحة **للتقلص التالي في العضلة القلبية**

Digitalis: mechanism of action

تشيط مضخة الـ Na^+/K^+ ATPase

Out



Increased Na^+ decreases the driving force of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ exchanger, so there is decreased extrusion of Ca^{++} into the extracellular space.

The concentration of icNa^+ increases, and the concentration gradient across the membrane decreases.

Digitalis inhibits Na^+/K^+ exchange by Na^+/K^+ A[?][?][?][?][?]

تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على القلب

- إعطاء الغليكوزيدات القلبية يسبب **زيادة في قوة تقلص العضلة القلبية** بحيث يصبح نتاج القلب مشابهاً بدرجة كبيرة للقلب الطبيعي
- زيادة تقلص العضلة القلبية يؤدي إلى نقص الحجم في نهاية الانبساط وبالتالي **زيادة كفاءة التقلص (زيادة الـ EF)**
- التحسن الملحوظ في الدوران الدموي يؤدي إلى **إنقاص الفعالية الودية** وبالتالي نقص المقاومة المحيطية
- **يمكن إجمال التأثيرات القلبية للغليكوزيدات القلبية بـ :**
 - زيادة قلوصلية العضلة القلبية (positive inotropic effect)
 - إبطاء النظم القلبي (negative chronotropic effect) heart rate
 - إنقاص سرعة النقل القلبي cardiac conduction في العقدة الأذينية البطينية
 - إنقاص حاجة العضلة القلبية للـ O_2

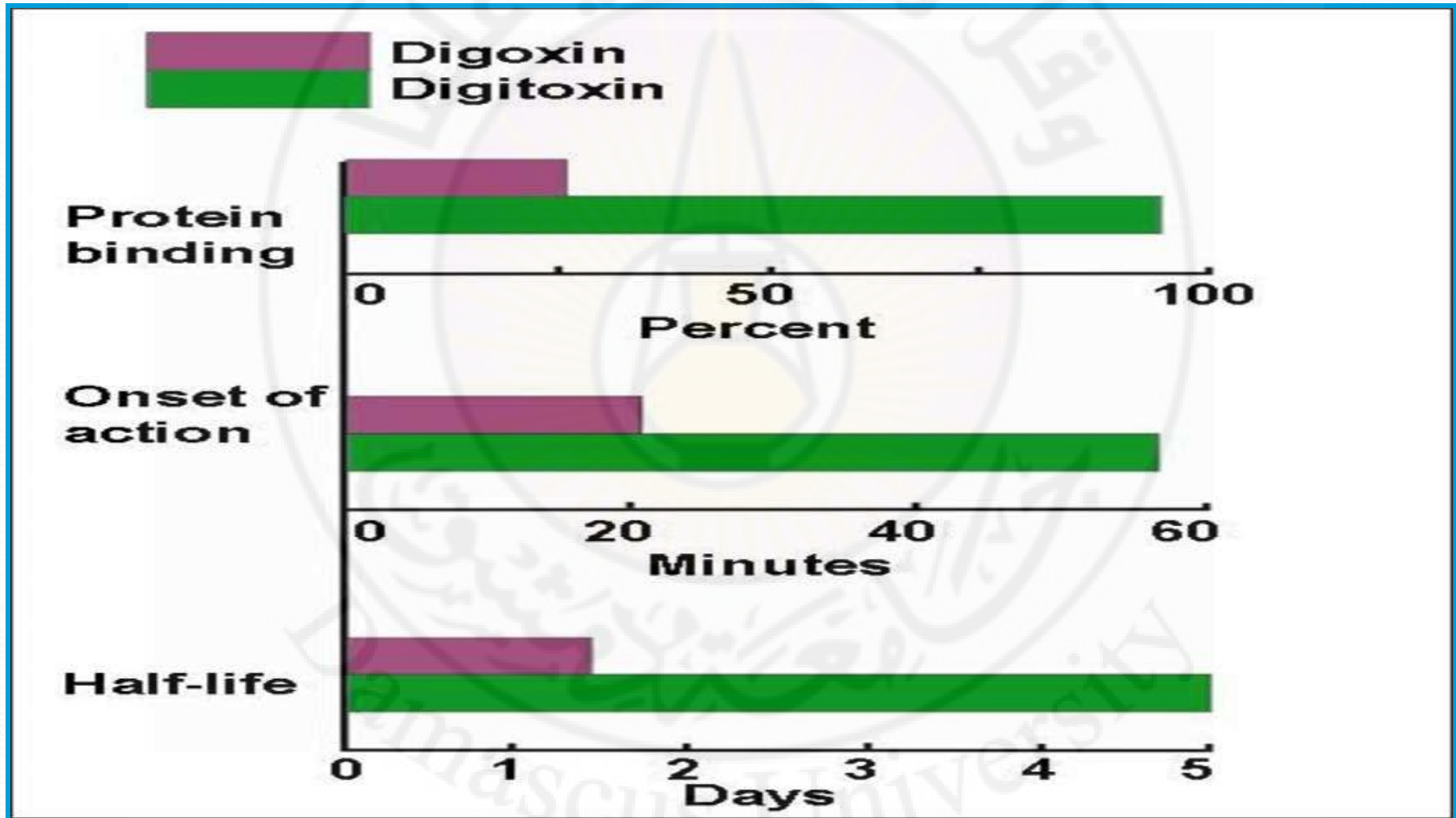
الاستعمالات السريرية للغليكوزيدات القلبية

- يستعمل الـ Digoxin في حال وجود اضطراب شديد في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بعد بدء المعالجة بمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors والمدرات
- لا يستعمل الـ Digoxin في قصور القلب الأيمن أو قصور القلب الانبساطي
- في حال وجود قصور قلب خفيف أو معتدل، يستجيب المرضى بشكل جيد للمعالجة بمثبطات أنزيم التحويل والمدرات **ولا حاجة لاستعمال الـ Digoxin**
- الاستعمال السريري الرئيسي لـ Digoxin هو قصور القلب المترافق مع رجفان أذيني A. fibrillation
- يمكن استعمال الـ Dobutamine (منبه β_1 انتقائي) وريدياً في المشفى، لكن الـ Digoxin يبقى حتى الآن الدواء الوحيد الفعال كعمق للقلب بالطريق الفموي
- يمكن استعمال الـ Digoxin أيضاً في الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية

الحرائك الدوائية للغليكوزيدات القلبية

- تمتلك جميع الديجيتالينات digitalis نفس التأثيرات الدوائية لكنها تختلف عن بعضها بالقوة potency والحرائك الدوائية pharmacokinetics
- يعد الـ Digoxin المركب الوحيد المتوفر في USA وهو قوي جداً مع هامش أمان ضيق ونصف عمر حيوي طويل (حوالي 36 ساعة)
- يطرح الـ Digoxin بدون تبدل عن طريق الكلية
- يمكن البدء بجرعة تحميل loading dose عند الحاجة إلى دجثلة سريعة acute digitalization
- يتميز الـ Digitoxin بنصف عمر حيوي أطول (حوالي 5-7 أيام) وهو يستقلب في الكبد
- توجد أشكال للاستعمال الوريدي من الـ Digoxin، بالإضافة إلى الأشكال الفموية (مضغوطات، شراب)

Comparison of the properties of Digoxin and Digitoxin



(according to Lippincott's Pharmacology, 2009)

Pharmacokinetics of Digoxin and Digitoxin

Digitoxine	Digoxine	
1 tab (100 µg) 4-7 times/week	1 tab (250 µg)/day	Dose
100 %	75 %	Bioavailability / PO
95 %	25 %	Protein binding
++	-	Hepatic metabolism
5-7 days	36-40 h	Half-life
13-25	0,9-2,2	Therapeutic plasma concentrations (µg/l)

التأثيرات غير المرغوبة للغليكوزيدات القلبية (١)

- يعتبر التسمم بالديجيتالينات **digitalis toxicity** من أكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً

- يمكن السيطرة على التأثيرات الجانبية غالباً بـ :

- وقف المعالجة بـ **digitalis glycosides**

- ضبط مستويات K^+ في الدم وإعطاء معيضات البوتاسيوم عند الحاجة

- يجب مراقبة مستويات الـ **Digoxin** في الدم بشكل دقيق في حال وجود قصور كلوي مع تعديل الجرعة عند الضرورة

- إن السمية الشديدة المؤدية إلى تسرع قلب بطيني قد تتطلب:

- إعطاء مضادات اضطراب النظم **antiarrhythmic drugs**

- أو - استعمال **Digoxin immune Fab** (antibodies to digoxin) الذي يرتبط

- بـ **Digoxin** مؤدياً إلى تثبيطه **inactivation**

التأثيرات غير المرغوبة للغليكوزيدات القلبية (٢)

- التأثيرات القلبية : ترتبط غالباً بزيادة الجرعة overdose

- بطء قلب شديد

- اضطرابات نظم أذينية atrial arrhythmias

- خوارج انقباض extrasystoles

- التأثيرات الهضمية : نقص شهية، غثيان، إقياء

- التأثيرات على الجزمة العصبية المركزية CNS: صداع، أرق، تخطيط

- confusion، تعب، تشوش الرؤية blurred vision، اضطراب في رؤية الألوان، هلوسات

العوامل المؤهبة للتسمم بالجليكوزيدات القلبية

• اضطرابات الشوارد electrolytic disturbance:

- نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia (استعمال التيازيدات thiazides أو مدرات العروة loop diuretics): يمكن أن تهيئ لحدوث اضطرابات نظم خطيرة
- فرط صوديوم الدم hypernatremia، فرط كلس الدم hypercalcemia، نقص مغنيزيوم الدم hypomagnesemia

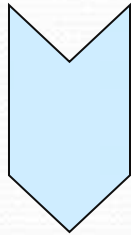
• بعض الحالات المرضية: قصور القلب، التهاب العضلة القلبية، نقص الأكسجة، قصور الدرق

• الأدوية drugs:

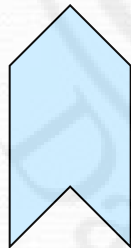
- يمكن للعديد من الأدوية (Quinidin, Amiodarone, Verapamil, ..) أن تحدث التسمم بالـ digoxin عن طريق إزاحته عن مواقع ارتباطه على البروتينات والتنافس معه على الاطراح الكلوي
- يمكن للأدوية التي تنقص البوتاسيوم (الستيروئيدات القشرية، المدرات غير الحافظة للبوتاسيوم K⁺ depleting diuretics) أن تزيد من التسمم بالـ digoxin

Drugs interacting with digitalis

Increased digitalis concentration may occur during concurrent therapy



Enhanced potential for cardiotoxicity



Decreased levels of blood potassium

Amiodarone
Erythromycin
Quinidine
Tetracycline
Verapamil

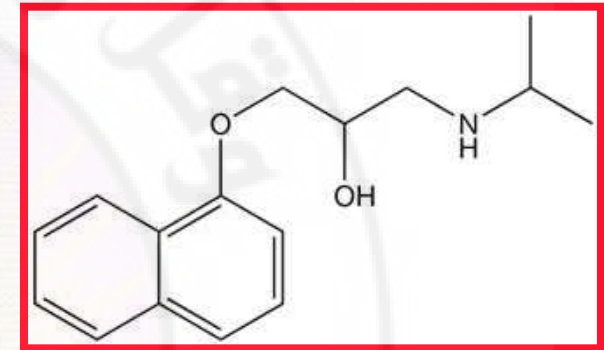
Corticosteroids
Thiazide diuretics
Loop diuretics

تدبير التسمم بالغليكوزيدات القلبية

- وقف الدواء **drug withdrawal** مع وضع المريض في العناية المشددة intensive care
- إعطاء البوتاسيوم
- في حال وجود علامات خطورة يفضل اللجوء إلى المعالجة المناعية **immunotherapy** بإعطاء الـ **Digitol** أو الـ **Digibind**
- في حال غياب المعالجة المناعية :
 - ببطء القلب bradycardia و اضطرابات النقل conduction: يمكن إعطاء الـ **Atropine**
 - معالجة اضطرابات النظم arrhythmias: إعطاء الـ **Phenytoin** أو الـ **Lidocaine**

منبهات المستقبلات الأدرنجية β (١)

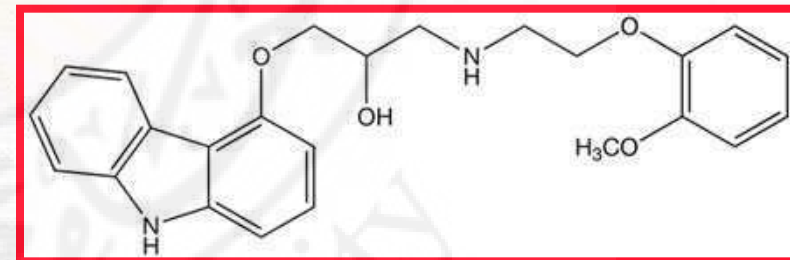
تحدث زيادة سريعة في **القدرة التقلصية القلبية**
contractility



Dopamine

هدفها **زيادة النتاج القلبي** cardiac output
ولا تؤثر في المقاومة المحيطية الكلية total
peripheral resistance

تستعمل اسعافياً في قصور القلب الاحتقاني
congestive HF المهدد للحياة

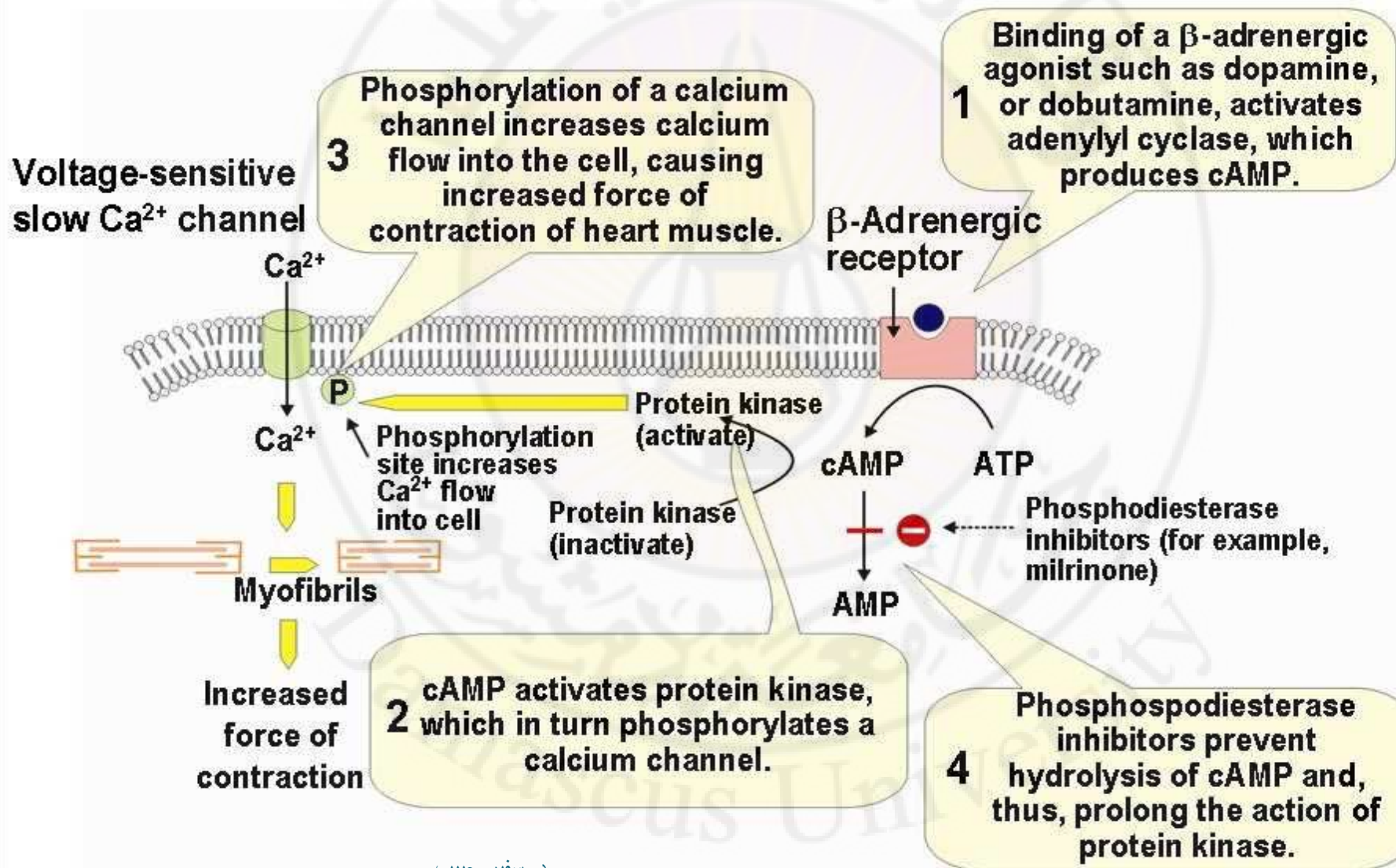


Dobutamine

منبهات المستقبلات الأدرنرجية β (٢)

- إن تنبيه مستقبلات β يحسن وظيفة القلب بتأثيره الإيجابي على تقلص العضلة القلبية **positive inotropic effect**
- يعتبر الـ **Dobutamine (Dobutrex*)** أكثر مقويات القلب استعمالاً بعد الـ **Digoxine**
- يجب أن يعطى **Dobutamine** بالتسريب الوريدي وهو يستعمل بشكل أولي في معالجة قصور القلب الحاد **acute HF** في المشفى
- استعمال مشابهاً بيتا في علاج قصور القلب المزمن يؤدي إلى:
 - فقدان الفاعلية (نزع التحسس)
 - أو - سمية شديدة مسؤولة عن اضطراب النظم القلبي وبالتالي زيادة نسبة الوفيات

Sites of action by β -adrenergic agonists and phosphodiesterase inhibitors on heart muscle



مثبطات الـ Phosphodiesterase

- أهم الأدوية Drugs:

- Amrinone=Inamrinone (Inocor*)

- Milrinone (Corotrope*)

- Enoximone (Perfane*)

- تثبط هذه الأدوية الـ phosphodiesterase مؤدية إلى زيادة cAMP داخل الخلايا وبالتالي زيادة تقلص العضلة القلبية contractility
- تتميز هذه الأدوية بتأثير موسع للأوعية الدموية نتيجة زيادة تراكيز الـ cAMP في الألياف العضلية الملساء الوعائية
- إن المعالجة طويلة الأمد بهذه الأدوية قد تزيد من خطر الموت mortality في حين أن الاستعمال قصير الأمد لـ Amrinone بالطريق الوريدي لا يترافق مع زيادة الوفيات

الاستعمالات السريرية

لمثبطات الـ Phosphodiesterase

- تستعمل هذه الأدوية في التدبير قصير الأمد لقصور القلب الاحتقاني
- الاستعمال المديد لـ **Enoximone** بالطريق الفموي يسبب زيادة في معدل الوفيات في قصور القلب، لذلك تم وقف هذه المركبات عن طريق الفم
- تستقلب هذه الأدوية في الكبد وتطرح عن طريق الكلية، ويبلغ نصف عمرها الحيوي ساعتين (Milrinone)، 2-4 ساعات (Amrinone) و 5-7 ساعات (Enoximone).
- تكون فعالة عند المرضى الذين يستعملون حاصرات بيتا
- لا تؤثر في تطور المرض أو اطالة مدة البقاء عند مرضى قصور القلب المزمن
- توصف عند المرضى المعندين على بقية العلاجات

التأثيرات غير المرغوبة لمثبطات الـ Phosphodiesterase

- تأثيرات قلبية : اضطرابات نظم بطينية أو فوق بطينية، خوارج انقباض
- هبوط الضغط الشرياني
- نقص الصفائح الدموية
- تأثيرات هضمية : غثيان، إقياء، إسهال
- اضطرابات في وظائف الكبد
- صداع
- نقص بوتاسيوم الدم
- الـ Milrinone أقل سمية من الـ Amrinone

مضادات استقلاب

مثبطات الـ Phosphodiesterase

- يمنع استعمال مثبطات الـ phosphodiesterase في الحالات التالية :
 - التحسس تجاه هذه المركبات
 - بعد احتشاء العضلة القلبية مباشرة
 - تضيق شديد للدسام الأبهرى أو الرئوي
- يجب مراقبة كل مما يلي أثناء المعالجة بمثبطات phosphodiesterase:
 - الضغط الشرياني
 - نظم القلب
 - توازن السوائل والشوارد
 - الـ ECG
 - وظائف الكلية

محسسات الكلسيوم:

Levosimendan (Simdax*) (1)

- يتميز الـ **Levosimendan** بتأثيرات مقوية للقلب وموسعة للأوعية الدموية، وهو يستعمل في معالجة قصور القلب الحاد

• آلية التأثير :

- زيادة حساسية العضلة القلبية للكلسيوم، الأمر الذي يؤدي إلى **زيادة قلوصية القلب** (تأثير إيجابي على قلوصية العضلة القلبية مستقل عن مستقبلات β أو الـ cAMP)
- **تأثير موسع للأوعية** عن طريق فتح قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP
- يؤدي التأثيران السابقان إلى زيادة قوة التقلص مع إنقاص الحمل القبلي والحمل البعدي
- يعطى وريدياً في **معالجة قصور القلب الاحتقاني في العناية المشددة**
- يوجد بشكل vial (12.5 mg, 5 ml)، وهو باهظ الثمن

محسسات الكلسيوم:

Levosimendan (Simdax*) (2)

● مضادات الاستطباب:

- قصور كلية شديد (معدل تصفية الكرياتينين > 30 مل/د)

- قصور كبد شديد

- هبوط ضغط شديد

- تسرع قلب شديد

- التحسس تجاه الـ Levosimendan

● **التأثيرات غير المرغوبة :** هبوط الضغط الشرياني، صداع، زيادة نظم القلب (تأثير مرتبط بالجرعة)، نقص بوتاسيوم الدم

ألدوستيرون (*Aldactone) Spironolactone

- يكون ألدوستيرون مرتفعاً في أمراض القلب المتطورة بسبب تنبيه ألدوستيرون Angiotensin II ونقص التصفية الكبدية
- يتميز ألدوستيرون بأنه معاكس مباشر direct antagonist للـ Aldosterone لذلك فهو يمنع احتباس الملح وضخامة العضلة القلبية myocardial hypertrophy ونقص البوتاسيوم hypokalemia
- يجب الاحتفاظ بألدوستيرون للحالات المتقدمة من قصور القلب
- التأثيرات الجانبية:
 - معدية : التهاب المعدة، قرحة هضمية
 - عصبية مركزية: وسن lethargy، تخليط confusion
 - غدية صماوية: تنثدي gynecomastia، الشهوة الجنسية lipido، اضطرابات طمثية menstrual irregularities

دور مثبطات SGLT-2 في تدبير قصور القلب (1)

- تثبط النواقل المشتركة للصوديوم والغلوكوز الموجودة في الأنبوب القريب خاصة SGLT-2 (Sodium glucose cotransporter 2) الأمر الذي يؤدي إلى منع عود امتصاص الغلوكوز (زيادة خروج السكر في البول) وزيادة الادرار البولي dieuresis
- تعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً
- من هذه المركبات:
 - الـ Empagliflozin (Jardiance*)
 - الـ Dapagliflozin (Forxiga*)
 - الـ Canagliflozin (Invokana*)
 - الـ Ertugliflozin (Steglatro*)
- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ metformin أو بقية خافضات سكر الدم الفموية.

دور مثبطات SGLT-2 في تدبير قصور القلب (2)

- يوصى باستعمالها بقوة في علاج حالات قصور القلب المترافق مع نقص EF
- تنقص معدلات المراضة (الاستشفاء) والوفيات الناجمة عن قصور القلب بمعدل 30-35 %
- أثبتت فائدتها السريرية في جميع حالات قصور القلب (بوجود الداء السكري أم لا)
- تتناقص التأثيرات الخافضة لسكر الدم مع تناقص معدل تصفية الكرياتينين في حين أن التأثيرات القلبية الوعائية لا تتأثر بوجود الأذية الكلوية
- من الآليات المقترحة للتأثيرات القلبية الوعائية :
 - تحسين ضبط السكر
 - زيادة الادرار البولي
 - انقاص الوزن
 - خفض الضغط الشرياني

دور مثبطات SGLT-2 في تدبير قصور القلب (3)

- أظهرت هذه الأدوية تأثيرات مهمة في الوقاية من الاختلالات القلبية والكلى
- من الآليات الجزيئية الدقيقة المقترحة لتفسير التأثيرات الوقائية للقلب:
 - تحسين استقلاب الخلايا القلبية
 - تحسين وظيفة القلب من خلال إنقاص الحمل القلبي (إطراح الصوديوم، إدرار حلوي) وإنقاص الحمل البعدي (إنقاص الضغط الشرياني وتحسين وظيفة الأوعية)
 - تعديل اصطناع الـ cytokines والـ adipokines
 - إنقاص عملية التتخر والتليف في العضلة القلبية

Table 1. Available SGLT2 inhibitor preparations.

Medication	Dose (mg)	Frequency
Dapagliflozin	5; 10	Once daily
Dapagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000	Twice daily, with food
Dapagliflozin/ saxagliptin	10/5	Once daily
Canagliflozin	100; 300	Once daily, before first meal of day
Canagliflozin/ metformin	50/850; 50/1000; 150/850; 150/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin	10; 25	Once daily
Empagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000; 12.5/850; 12.5/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin/ linagliptin	10/5; 25/5	Once daily
Ertugliflozin	5; 15	Once daily

١ Ivabradine (Procoralan*, Corlanor*) (1)

- مرخص من قبل الـ FDA للاستعمال عند الأشخاص المصابين بقصور قلب مستقر مع $EF < 35\%$ لإنقااص خطر الاستشفاء
- يستعمل في الاتحاد الأوروبي في تدبير خناق الصدر المستقر بالإضافة إلى قصور القلب المزمن
- يحصر القنوات المسؤولة عن نظم القلب (F) I المسؤولية عن تنظيم ضربات القلب الأمر الذي يؤدي إلى زيادة زمن الاسترخاء وإبطاء نظم القلب
- ينتمي إلى زمرة من الأدوية المسماة Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel blockers
- يحصر هذه القنوات في الخلايا النازمة في العقدة الجيبية الأذينية مؤدياً إلى إنقااص الفعالية النازمة وتباطؤ ضربات القلب
- ينقص الـ HR دون أن يؤثر على تقلص أو استرخاء العضلة القلبية
- يستقلب في الكبد بواسطة الـ CYP3A4

الـ Ivabradine (Procoralan*, Corlanor*) (2)

- الجرعات: الجرعة البدئية 5 ملغ مرتان يوميا، ويمكن تعديل الجرعات بعد أسبوعين حسب نظم القلب (الجرعة القصوى 7.5 ملغ مرتان يوميا)
- التأثيرات غير المرغوبة: بطء قلب، رجفان أذيني، اضطرابات بصرية
- مضادات الاستطباب:

- قصور القلب غير المعاوض

- الضغط الشرياني أقل من 90/50 ملم ز

- بطء القلب ($HR < 60/min$) قبل بدء العلاج

- اضطرابات النقل (حصار جيبى أذيني، حصار أذيني بطيني من الدرجة الثالثة،..)

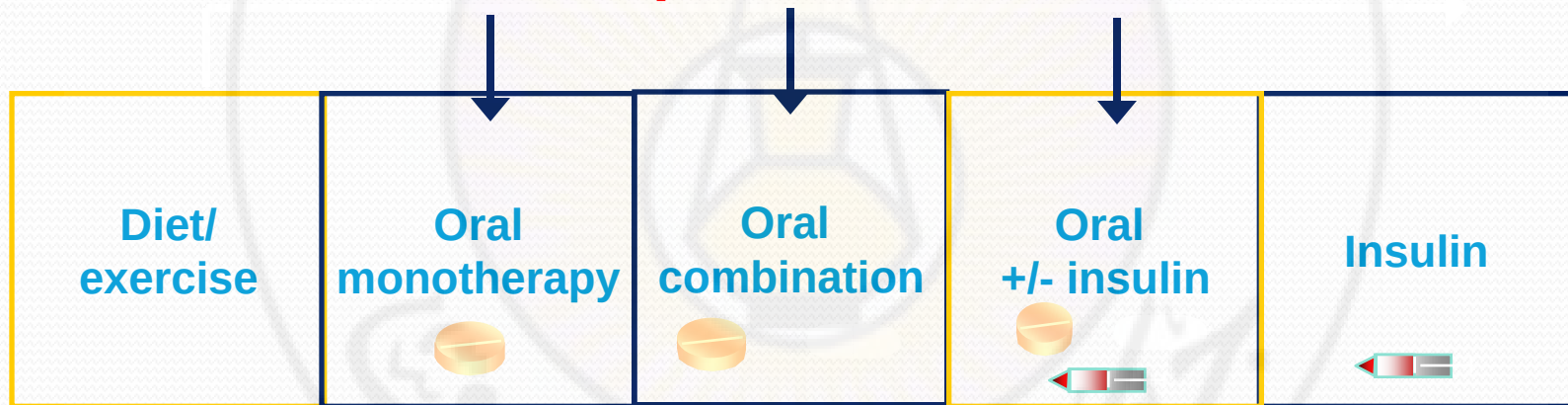
- قصور كبد شديد

- الحمل

- يجب تجنب مشاركته مع الأدوية المثبطة لـ CYP3A4 كـ Verapamil والـ Diltiazem

New Treatment Options for Type 2 Diabetes

Stepwise treatment



Early aggressive combination therapy as required