



علم تأثير الأدوية - ٢ - الجزء الثاني

منشورات جامعة دمشق
كلية الصيدلة

علم تأثير الأدوية - ٢ - الجزء الثاني

الدكتور
عبد الناصر عمري

الدكتورة
سوسن الماضي

الدكتور
محمد نذير العظمة

Damascus University

الفهرس

٥	الفهرس
١٣	المقدمة
١٥	❖ الباب الأول: د. سوسن الماضي
١٧	♦ الفصل الأول: جهاز الدوران
١٩	١-١: مقدمة
٢١	٢-١: التنظيم الخلطي للدوران
٢١	١-٢-١: العوامل المضيقية للأوعية
٢٢	٢-٢-١: العوامل الموسعة للأوعية
٢٢	٣-٢-١: تأثيرات الشوارد المختلفة والعوامل الكيميائية الأخرى في توسع الوعائي
٢٣	٣-١: التنظيم العصبي للدوران
٢٣	١-٣-١: الجهاز العصبي الودي
٢٤	٢-٣-١: الجهاز العصبي نظير الودي
٢٥	٣-٣-١: الجهاز الودي المضيق للأوعية وتحكم الجهاز العصبي المركزي به
٢٧	♦ الفصل الثاني: الجهاز القلبي الوعائي
٢٩	١-٢: مقدمة عن الجهاز القلبي الوعائي
٢٩	٢-٢: فيزيولوجيا العضلة القلبية
٣٢	٣-٢: فيزيولوجيا تقلص العضلة القلبية
٣٢	١-٣-٢: جهد العمل
٣٢	٢-٣-٢: تقلص العضلة القلبية
٣٥	٤-٢: قصور القلب الاحتقاني
٣٥	١-٤-٢: مقدمة
٣٦	٢-٤-٢: الفيزيولوجيا المرضية
٣٦	١-٢-٤-٢: القصور القلبي الأيمن
٣٦	٢-٢-٤-٢: القصور القلبي الأيسر
٣٧	٣-٤-٢: الآليات الفيزيولوجية المعاوضة في CHF
٣٨	٤-٤-٢: قصور القلب غير المعاوض
٣٩	٥-٤-٢: العوامل المؤهبة لحدوث المرض
٣٩	٦-٤-٢: المعالجة
٤٠	١-٦-٤-٢: مقويات العضلة القلبية
٤٣	١-١-٦-٤-٢: الأدوية الديجيتالية المقوية للقلب
٥٢	٢-١-٦-٤-٢: مقدرات β الأدرينرجية

٥٢	٢-٤-٦-١-٣: مثبطات الفوسفودي إستيراز المقوية للقلب
٥٣	٢-٤-٦-٢-٢: المدرات
٥٤	٢-٤-٦-٢-٣: الموسعات الوعائية
٥٧	♦ الفصل الثالث: الأدوية المصححة لاضطرابات نظم العضلة القلبية
٥٩	٣-١: مقدمة
٥٩	٣-٢-١: اضطرابات نظم القلب
٦٠	٣-٣: التنظيم الذاتي للقلب
٦١	٣-٤: تعصيب القلب
٦٤	٣-٥: الأدوية المضادة لإبطاءات القلب
٦٤	٣-٥-١: الأدوية المؤثرة في إبطاءات القلب الجيبية
٦٥	٣-٥-٢: الأدوية المؤثرة في إبطاءات القلب الناتجة عن حصار أذيني بطيني
٦٧	٣-٦: الأدوية المضادة لتسرع القلب
٦٨	٣-٦-١: حاجبات الصوديوم
٧٢	٣-٦-٢: حاجبات β
٧٥	٣-٦-٣: حاجبات قنوات البوتاسيوم
٧٦	٣-٦-٤: حاجبات الكالسيوم
٧٧	♦ الفصل الرابع: أدوية الذبحة الصدرية
٧٩	٤-١: فيزيولوجيا التروية الإكليلية
٨٠	٤-١-١: الفيزيولوجيا المرضية لنقص التروية الإكليلية
٨٦	٤-٢: المعالجة الدوائية للذبحة القلبية
٩٣	٤-٢-١: الأدوية النترينية
٩٨	٤-٢-٢: حاجبات المستقبلات β
٩٩	٤-٢-٣: حاجبات الكالسيوم
١٠٧	♦ الفصل الخامس: الأدوية المستخدمة في معالجة ارتفاع ضغط الدم
١٠٩	٥-١: مقدمة
١١٠	٥-٢: تصنيف حالات ارتفاع الضغط
١١١	٥-٣: آليات تنظيم الضغط الدموي
١١٢	٥-٤: الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم
١١٣	٥-٤-١: المدرات
١٢١	٥-٤-٢: حاجبات الكالسيوم
١٢١	٥-٤-٣: مثبطات الخميرة المحولة للإنجيوتنسين

١٢٣	٤-٤-٥: موسوعات الأوعية المحيطية ذات التأثير المباشر في العضلات الملساء الوعائية
١٢٦	٥-٤-٥: المثبطات الودية
١٢٦	٥-٤-٥-١: المثبطات الودية المباشرة
١٢٦	٥-٤-٥-١-١: حاجبات α_1
١٢٧	٥-٤-٥-١-٢: حاجبات β_1
١٢٧	٥-٤-٥-٢: المثبطات الودية غير المباشرة
١٢٨	٥-٤-٦: منبهات المستقبلات α_2 المركزية
١٣١	٥-٥: الخطط العلاجية
١٣١	٥-٥-١: الحالة الشخصية
١٣١	٥-٥-٢: تحمل المريض للعلاج بخافضات الضغط
١٣٢	٥-٥-٣: معالجة ارتفاع الضغط المترافق مع أمراض أخرى
١٣٣	♦ الفصل السادس: الجهاز المناعي والأدوية المناعية
١٣٥	٦-١: فيزيولوجيا الجهاز المناعي
١٣٦	٦-١-١: المناعة غير النوعية الخلطية
١٣٨	٦-١-٢: المناعة غير النوعية الخلوية
١٣٩	٦-١-٣: المناعة النوعية الخلطية
١٣٩	٦-١-٤: المناعة النوعية الخلوية
١٤١	٦-٢: الأدوية المناعية
١٤١	٦-٢-١: الأدوية الممنعة
١٤٢	٦-٢-١-١: التمنيع الفعال
١٤٢	٦-٢-١-٢: التمنيع المنفعل
١٤٤	٦-٢-٢: مثبطات المناعة
١٤٨	٦-٣: متلازمة العوز المناعي المكتسب الإيدز AIDS
١٤٨	٦-٣-١: مقدمة
١٥١	٦-٣-٢: فيزيولوجيا مرضية
١٥٤	٦-٣-٣: محاولات علاجية
١٥٨	٦-٣-٤: تحضير لقاح الإيدز
١٥٨	٦-٣-٥: الكشف عن الفيروس وتشخيص المرض باتباع اختبار إلز
١٥٩	٦-٤: التحسس الدوائي
١٥٩	٦-٤-١: فيزيولوجيا التحسس الدوائي
١٦٢	٦-٤-٢: ردود الفعل التحسسية الدوائية

١٦٢	٦-٤-٢-١: رد الفعل التحسسي من النمط الأول
١٦٣	٦-٤-٢-٢: رد الفعل التحسسي من النمط الثاني
١٦٤	٦-٤-٢-٣: رد الفعل التحسسي من النمط الثالث
١٦٤	٦-٤-٢-٤: رد الفعل التحسسي من النمط الرابع
١٦٥	٦-٤-٣: ردود الفعل التحسسية الكاذبة
١٦٧	٦-٤-٤: المعالجة الدوائية للصدمة التأقية
١٦٩	❖ الباب الثاني
١٦٩	♦ الفصل الأول: المعالجة الكيميائية للسرطان
١٧١	مقدمة
١٧٥	مركبات الخردل الأزوتي
١٨٠	مركبات ألكيل سلفونات
١٨١	مركبات تريبازين
١٨٤	مضاهات البيورين
١٨٦	مضاهات بيريميدين
١٨٧	المضادات الطبيعية
١٨٧	المضادات الحيوية
١٨٨	مركبات انتراسيكلين
١٩٤	الهرمونات وضاداتها
١٩٥	أندروجينات وضاداتها
١٩٥	ضواد الاندروجين (فلوتاميد)
١٩٥	ستيروئيدات قشرة الكظر
١٩٦	البروجستينات
٢٠٠	مضادات الإقياء لمرضى السرطان
٢٠٣	♦ الفصل الثاني: الأدوية الجلدية
٢٠٦	باستيتراسين و غراميسيدين
٢٠٦	موبيروسين
٢٠٦	كبريتات بوليميكسين (ب)
٢٠٧	بيومايسين وجنتاميسين
٢٠٧	الأدوية المضادة للفطر
٢١٠	مضادات الفطور الفموية
٢١١	أدوية مضادة للحمات (الفيروسات)
٢١١	مضادات الطفيليات الخارجية

٢١٢	أدوية تؤثر على التصبغ
٢١٣	تريوكز الين وميثوكز الين
٢١٣	مركبات دريئة الشمس
٢١٣	مركبات لمعالجة العد
٢١٤	أدوية لمعالجة داء الصدف
٢١٥	♦ الفصل الثالث: الإرقاء والأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم
٢١٧	الإرقاء
٢١٩	مضادات التخثر
٢٢١	مضادات التخثر الفموية
٢٢٣	الأدوية الحالة للخطر
٢٢٧	الأدوية الأخرى التي تؤثر في جريان الدم
٢٢٧	الأدوية المضادة للصفائح
٢٢٩	♦ الفصل الرابع: فرط شحوم الدم
٢٣١	الأدوية المستعملة في معالجة فرط شحوم الدم
٢٣٥	الأدوية المخفضة لشحوم الدم
٢٤١	♦ الفصل الخامس: الالتهابات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
	المخفضة لحرارة والمسكنة للألم وأدوية النقرس
٢٤٣	مقدمة
٢٤٣	الالتهاب
٢٤٣	الميزات و المساوئ
٢٤٤	مساوئ الالتهاب
٢٤٤	أنماط الالتهاب
٢٤٩	الخلايا التي تشترك بالالتهاب
٢٥٩	الوسائط الكيميائية للالتهاب
٢٦٢	الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية
٢٧٨	المضادات الالتهابية المعدلة للمرض
٢٨١	الأدوية المستعملة في معالجة النقرس
٢٨٥	❖ الباب الثالث: أدوية جهاز التنفس
٢٨٧	♦ الفصل الأول: المعالجة الدوائية للربو القصبي
٢٨٩	مقدمة
٢٩١	الربو القصبي
٢٩٢	المعالجة الدوائية للربو

٢٩٣	ناهضات - B الأدرينية
٢٩٦	الميثيل كزانثينات
٢٩٧	مناهضات/ ضوادر المستقبلات الموسكارينية
٣٠١	الآفاق الجديدة في معالجة الربو
٣٠٢	الأدوية المضادة للاستطباب في الربو
٣٠٥	♦ الفصل الثاني: معالجة السعال والمنبهات التنفسية
٣٠٧	معالجة السعال
٣٠٧	مضادات السعال المحيطة
٣٠٩	المفشعات
٣١١	العوامل الحالة للمخاط
٣١٢	المنبهات التنفسية
٣١٥	♦ الفصل الثالث: الأدوية المستعملة في الأمراض المعدية المعوية
٣١٧	الأدوية المستعملة في الأمراض الهضمية - المتعلقة بالحمض
٣١٨	مضادات الحموضة
٣٢٥	معالجة القرحة الهضمية
٣٣١	الأدوية الحافظة على الحركية المعوية المعدية
٣٣٢	الأدوية المضادة للقيء
٣٣٤	مفرغات الأمعاء
٣٣٥	المسهلات
٣٤٣	❖ الباب الرابع: المعالجة الكيميائية للإنتانات الجرثومية
٣٤٥	♦ الفصل الأول: السلفوناميدات والكينولونات ومعالجة إنتانات السبيل البولي
٣٤٧	السلفوناميدات
٣٤٨	ضوادر السلفوناميدات
٣٥٠	المقاومة البكتيرية ضد السلفوناميدات
٣٥١	الاستعمالات العلاجية واختيار السلفوناميدات
٣٥٦	الكينولونات
٣٥٦	الفعالية المضادة للبكتيريا
٣٥٦	التأثيرات الضائرة
٣٥٧	تغيير باهاء البول
٣٥٨	الأدوية شائعة الاستعمال في معالجة إنتانات السبيل البولي
٣٦١	♦ الفصل الثاني: الصادات
٣٦٤	المقاومة تجاه الأدوية المضادة للجراثيم

٣٦٦	الآليات البيوكيميائية للمقاومة تجاه الأدوية المضادة للجرثيم
٣٦٦	زمرة بيتا لاكتام
٣٦٧	البنسيلينات
٣٧٥	السيفالوسبورينات
٣٧٨	المونوباكتامات
٣٧٩	الكاربابينيمات
٣٩٧	♦ الفصل الثالث: العوامل المضادة للفظور
٣٩٩	الصادات المضادة للفظور
٤٠١	مضادات الاستقلاب
٤٠٢	مشتقات الازول
٤٠٢	العوامل المضادة للفظور المؤثرة موضعيا
٤٠٩	♦ الفصل الرابع: العوامل المضادة للفيروسات
٤١١	الأدوية المضادة للتدرن
٤١٧	الأدوية المضادة للجزام
٤١٩	♦ الفصل الخامس: المعالجة الكيميائية للدواء
٤٢١	البلهارسيا (داء المنشقات)
٤٢٣	داء الخيطيات
٤٢٤	الدواء المعوي
٣٢٤	المعالجة الكيميائية للممسودات
٤٢٩	المعالجة الكيميائية للديدان القلبية
٤٣٣	♦ الفصل السادس: المعالجة الكيميائية لإنتانات الأوالي
٤٣٥	داء المتحول
٤٤٣	داء المشعرات
٤٤٣	داء الجيارديات
٤٥٣	♦ الفصل السابع: الفيتامينات
٤٥٥	الفيتامينات الحلولة في الماء
٤٦٤	الفيتامينات الحلولة في الدهن
٤٦٧	الفيتامينات المضادة للأكسدة والكانسة للجذور الحرة
٤٧١	♦ المراجع

مُقَدِّمَةٌ

كان وما زال علم تأثير الأدوية من العلوم الأساسية في الصيدلة لأنه البوابة التي تصب فيها كافة العلوم الصيدلانية والتي هي في النهاية إنما قد أعدت لتمكين الصيدلي من التعامل مع الأدوية بالشكل الأفضل.

فالدواء أولاً وأخيراً هو عماد الصيدلة وواجب علينا كصيادلة أن نبذل جل اهتمامنا للإلمام بالدواء وكل ما يحيط به بدءاً من آلية تأثيره وحتى مضادات استطبابه وتداخلاته الدوائية لفرقي بمهنتنا إلى مستوى المسؤولية الملقاة على عاتقنا أمام الله وأمام المجتمع حيث سيقى الدواء وترشيد استخدامه أمانة في عتقنا نحن الصيادلة إلى أن يرث الله الأرض ومن عليها.

وعلم تأثير الأدوية فرع زاهر من فروع العلم التي تتطور باستمرار بحيث يتوجب علينا دوام السير في أغواره لنواكب التقانات العلمية الحديثة... ولما كانت الفيزيولوجيا بوابة هذا العلم فقد حرصنا في هذا الكتاب على توضيح المبادئ الأساسية لفيزيولوجيا أجهزة الجسم ومن ثم شرح خللها الوظيفي في الحالات المرضية لاعتقادنا الراسخ بأن الأدوية إنما هي الرابط بينهما، فيتيسر بذلك على الطالب فهم آلية تأثير الأدوية واستعمالاتها المختلفة.

وقد أثرنا أن تكون المعلومات المطروحة في هذا الكتاب علمية وحديثة ومدعمة بأشكال وجداول ومصورات ليسهل على الطالب فهمها واستيعابها آمليين أن يستفيد منه الطلاب في الدراسة وفي طريق البحث العلمي.

والله من وراء القصد.

المؤلفون

الجزء الأول



الفصل الأول
بعض الصوران

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول: جهاز الدوران

CIRCULATION SYSTEM

١-١: مقدمة:

ينقسم الدوران كما هو موضح في الشكل (١) إلى الدوران الجهازي systemic circulation والدوران الرئوي pulmonary circulation وبما أن الدوران الجهازي يزود جميع النسيج بالدم باستثناء الرئتين فلذلك كثيراً ما يُدعى بالدوران الكبير great circulation أو الدوران المحيطي peripheral circulation.

ورغم الصفات الخاصة التي يملكها الجهاز الوعائي في كل نسيج على حده، فهناك بعض المبادئ العامة لوظيفة الدوران تنطبق على أقسام هذا الجهاز جميعها الأجزاء الوظيفية للدوران:

وظيفة الشرايين : arteries هي نقل الدم تحت ضغط عالٍ إلى النسيج ولذلك تملك الشرايين جدراناً وعائية قوية وجرياناً سريعاً للدم فيها.

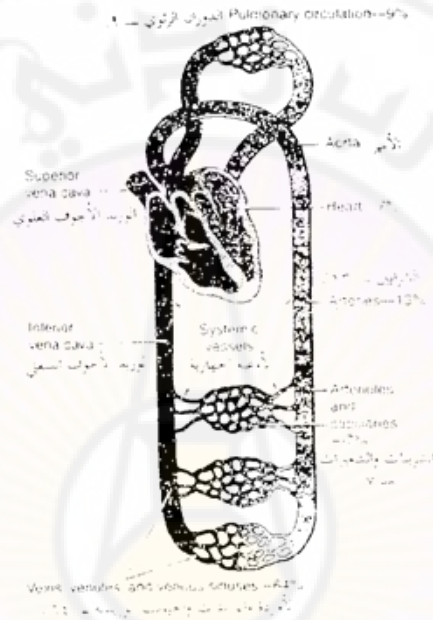
الشريينات arterioles: هي الفروع النهائية الصغيرة للجهاز الشرياني وتعمل كصمامات تحكم control valves يمر من خلالها الدم إلى الشعيرات وتملك هذه الشريينات جدراناً عضلية قوية تستطيع إغلاق هذه الشريينات تماماً أو تسمح لها بالتوسع عدة أضعاف ولذلك فهي تملك قدرة كبيرة على تبديل الجريان الدموي استجابة لحاجات النسيج.

وظيفة الشعيرات capillaries: هي تبادل السوائل والمواد الغذائية والكهارل والهرمونات والمواد الأخرى بين الدم والسائل الخلالي ولهذا تكون جدران الشعيرات رقيقة جداً ونفوذها للمواد صغيرة الجزيئات.

تقوم الوريدات venules بجمع الدم من الشعيرات ثم يندمج بعضها مع بعض في أوردة متزايدة الحجم تدريجياً.

تعمل الأوردة veins كقنوات لإعادة الدم من النسيج إلى القلب كما أن لها وظيفة

أخرى لا تقل أهمية عن سابقتها وهي عملها كمستودع كبير للدم. وبما أن الضغط داخل الجهاز الوريدي منخفض فجدرها رقيقة، وهي جذر عضلية كذلك مما يسمح لها بالتقلص والتمدّد بحيث تعمل كمستودع للدم الإضافي، سواء كان كبير الكمية أو صغيرها معتمدة في ذلك على حاجات الجسم.



الشكل (١): توزيع حجم الدم بين أقسام جهاز الدوران المختلفة

الضغط في مختلف أقسام جهاز الدوران:

يكون الضغط في الأبهر مرتفعاً بوضوح وذلك بسبب ضخ القلب المتواصل للدم إلى الأبهر، وبما أن الضخ القلبي نابض لذلك يتموج الضغط الشرياني بين المستوى الانقباضي Systolic level الذي يساوي ١٢٠ مم زئبق وبين المستوى الانبساطي Diastolic level الذي يساوي ٨٠ مم زئبق.

وفي أثناء جريان الدم في الدوران الجهازية يتناقص ضغطه تدريجياً حتى يصل إلى قيمة تقرب من صفر مم زئبق عندما يصل إلى نهاية الوريد الأجوف في الأذين الأيمن. ويقاس الضغط دائماً تقريباً بالملمتر زئبق (mmHg) لأن مقياس الضغط manometer الزئبقي قد استعمل منذ القديم كمرجع معياري لقياس الضغط الدموي

ويعني ضغط الدم في الحقيقة القوة التي يمارسها الدم على كل وحدة مساحة من جدار الوعاء. فعندما يقال أن الضغط في الوعاء هو ٥٠ مم فهذا يعني أن القوة المطبقة كافية لدفع عمود الزئبق حتى مستوى ٥٠ ملمتر وإذا كان الضغط ١٠٠ مم زئبق فسوف يدفع عمود الزئبق حتى ١٠٠ ملمتر.

ويتألف نحو سدس الجسم من أفضية بين الخلايا تدعى بمجموعها الخلال interstitium ويدعى السائل الموجود في هذه الأفضية السائل الخلالي. ويتشكل السائل الموجود في الخلايا بالترشيح من الشعيرات لذلك فهو يحوي مقومات المصورة نفسها باستثناء البروتينات التي يكون تركيزها أقل لأنها لا ترشح خلال خارج الشعيرات بسهولة.

ويشكل الجهاز اللمفي طريقاً إضافياً يمكن للسوائل أن تجري خلاله من الأفضية الخلالية إلى الدم، ويمكن لهذا الجهاز أن يحمل البروتينات والمواد الجزيئية الضخمة التي لا يمكن إزالتها بالامتصاص المباشر إلى الشعيرة الدموية. ويتشكل اللمف من السائل الخلالي الذي يجري إلى داخل الأوعية اللمفية لذلك يحوي اللمف في بداية جريانه في كل نسيج مكونات السائل الخلالي نفسها.

١ - ٢ : التنظيم الخلطي للدوران

وهو التنظيم الذي يحصل بوساطة مواد تُفرز أو تُمتص إلى سائل الجسم مثل الهرمونات أو الشوارد أو غيرها، ويُصنع بعض هذه المواد من قبل غدد خاصة ثم تنقل في الدم إلى كامل الجسم بينما يُصنع بعضها الآخر في مناطق النسيج الموضعية فتسبب تأثيرات دورانية موضعية فقط. ومن أكثر هذه العوامل الخلطية التي تؤثر على الوظيفة الدورانية أهمية. العوامل التالية:

١-٢-١ : العوامل المضيقّة للأوعية:

أ. النور إبينفرين والإبينفرين Epinephrine and norepinephrine: إن النور إبينفرين هرمون مضيق وعائي بشكل خاص وأقل منه الإبينفرين الذي قد يسبب في بعض الأحيان توسعاً وعائياً خفيفاً، فعندما يُنبّه الجهاز العصبي الودي عموماً خلال

الكرب أو الجهد (التمرين) تطلق الأعصاب الودية النور إيبينفرين مباشرة ليؤثر في القلب والأوردة والشريانات كما تحث الغدة الكظرية على إفراز كل من النور إيبينفرين والإيبينفرين.

ب. الأنجيوتنسين Angeotensin: تأثير الأنجيوتنسين هو تضيق الشريانات الصغيرة بقوة مما يزيد الضغط الشرياني كما أنه يؤدي دوراً هاماً في تنظيم الضغط الشرياني.

ج. الفازوبروسين Vasopressin: ويدعى أيضاً الهرمون المضاد للإدرار antidiuretic hormone وهو يتشكل في الوطاء hypothalamus ولكنه ينقل إلى مراكز المحاور العصبية ومنها إلى الغدة النخامية الخلفية حيث يُفرز منها في النهاية إلى الدم. والفازوبروسين مضيق وعائي أقوى من الأنجيوتنسين كما أنه يؤثر في زيادة عود امتصاص الماء في النبيبات الكلوية وبذلك يتحكم بحجم سوائل الجسم.

١-٢-٢ : العوامل الموسعة للأوعية:

أ. البراديكينين Bradykinin: يحدث البراديكينين توسعاً شريانياً قوياً جداً ويزيد كذلك نفوذية الشعيرات، كما أنه يؤدي دوراً في تنظيم الجريان الدموي والتسرب الشعري للسوائل في النسيج الملتهبة.

ب. السيروتونين Serotonin: يمكن للسيروتونين أن يكون ذا تأثير موسع وعائي أو ذا تأثير مضيق وعائي وذلك اعتماداً على المنطقة الدورانية.

ج. الهستامين Histamine : يملك الهستامين تأثيراً قوياً موسعاً للأوعية في الشريانات كما أنه يملك القدرة، كالبراديكينين، على زيادة مسامية الشعيرات بشكل كبير مما يسمح بتسرب سوائل وبروتينات المصورة إلى النسيج ويسبب توسع الشريانات الشديد وزيادة مسامية الشعيرات الناتجة عن الهستامين في بعض الحالات المرضية تسرب كميات كبيرة من السوائل من الدوران إلى النسيج محدثة الوذمة.

١-٢-٣ : تأثيرات الشوارد المختلفة والعوامل الكيميائية الأخرى في التحكم

الوعائي:

يمكن لشوارد مختلفة وعوامل كيميائية أخرى أن توسع أو تضيق الأوعية الدموية ولا يملك معظمها إلا تأثيراً ضئيلاً في التنظيم الكلي للدوران ولكن هناك تأثيرات خاصة يمكن إجمالها بما يلي:

- أ. شوارد الكالسيوم : تسبب شوارد الكالسيوم تضيقاً وعائياً ناتجاً عن تأثيرات الكالسيوم في تنبيه تقلص العضلات الملس الوعائية
- ب. شوارد البوتاسيوم: تسبب زيادة شوارد البوتاسيوم توسعاً وعائياً ناتجاً عن قدرة شوارد البوتاسيوم على تثبيط تقلص العضلات الملس الوعائية.
- ج. شوارد المغنيزيوم: تسبب زيادة شوارد المغنيزيوم توسعاً وعائياً شديداً لأن شوارد المغنيزيوم تثبط العضلات الملس بعامة.
- د. الصواعد anions (الشوارد السالبة): تملك منها خاصة السيترات citrate والأسيتات acetate تأثيراً هاماً في الأوعية الدموية بإحداث توسع وعائي معتدل.
- هـ. شاردة الهيدروجين (PH): تسبب الزيادة في تركيز شوارد الهيدروجين (PH↓) توسعاً في الشريكات بينما يسبب الانخفاض الخفيف في تركيز شوارد الهيدروجين (PH↑) تضيقاً وعائياً.
- و. CO₂ تسبب زيادة تركيز ثاني أكسيد الكربون توسعاً وعائياً معتدلاً في معظم النسيج وتوسعاً وعائياً ملحوظاً في الدماغ. لكن ثاني أكسيد الكربون الذي يؤثر في المركز المحرك الوعائي يملك تأثيراً قوياً مضيقاً للأوعية غير مباشر ينتقل خلال الجهاز الودي مضيقاً للأوعية.

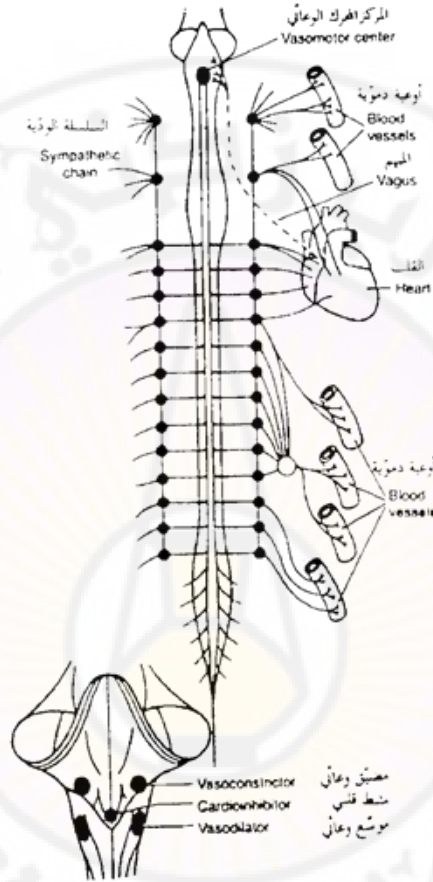
١ - ٣ : التنظيم العصبي للدوران

يؤمن الجهاز العصبي تحكماً إضافياً قوياً بالدوران وذلك من خلال الجهاز العصبي المستقل The autonomic nervous system حيث يعتبر الجهاز العصبي الودي Sympathetic nervous system الجزء الأهم من الجهاز المستقل في تنظيم الدوران. إلا أنه لا يمكننا أن نغفل دور الجهاز العصبي نظير الودي parasympathetic nervous system خاصة في تنظيم وظيفة القلب.

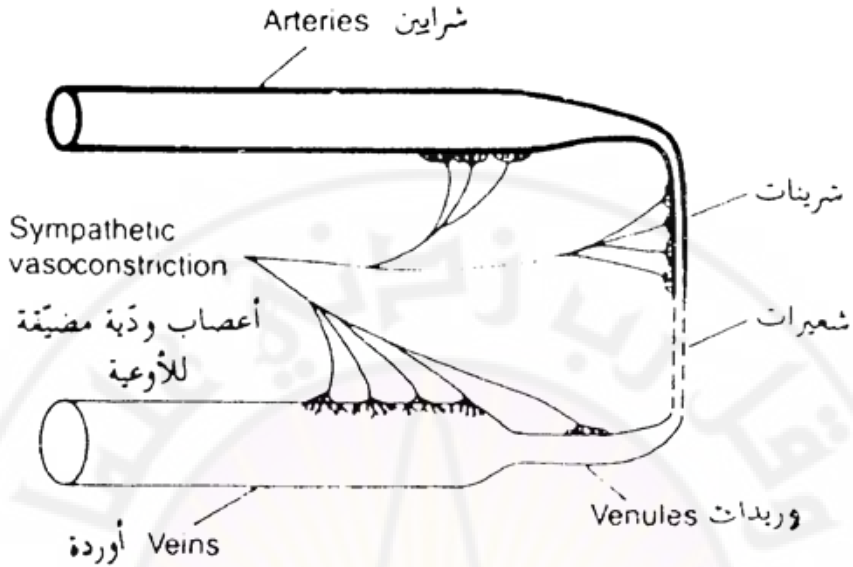
١-٣-١ : الجهاز العصبي الودي:

يبين الشكل (٢) تشريح جهاز التحكم العصبي الودي بالدوران إذ تغادر الألياف العصبية الودية المحركة الوعائية Vasomotor النخاع الشوكي ثم تسير في جميع الأعصاب الصدرية والقطنية لتصل السلسلة الودية ثم الدوران بطريقتين: الأولى من خلال أعصاب ودية خاصة تعصب بشكل رئيسي الجملة الوعائية للأعضاء الداخلية والقلب،

والثاني من خلال الأعصاب النخاعية التي تعصب بشكل رئيسي الجملة الوعائية في المناطق المحيطة.



الشكل (٢): البنية التشريحية لجهاز التحكم العصبي الودي بالدوران
 أ) التعصيب الودي للأوعية الدموية: يبين الشكل (٣) توزيع الألياف العصبية الودية في الأوعية الدموية حيث يسمح تعصيب الشرايين الصغيرة والشريانات للتنبيه الودي بإحداث تضيق للأوعية وزيادة في المقاومة resistance.



الشكل (٣): التعصيب الودي للدوران الجهازي.

(ب) التعصيب الودي للقلب: بالإضافة إلى الألياف العصبية الودية التي تعصب الأوعية الدموية هناك ألياف ودية أخرى تذهب إلى القلب حيث أن التنبيه الودي للقلب يزيد بشكل ملحوظ فعالية القلب فتزداد سرعته وتتنزز قوة ضخه.

١-٣-٢ : الجهاز العصبي نظير الودي:

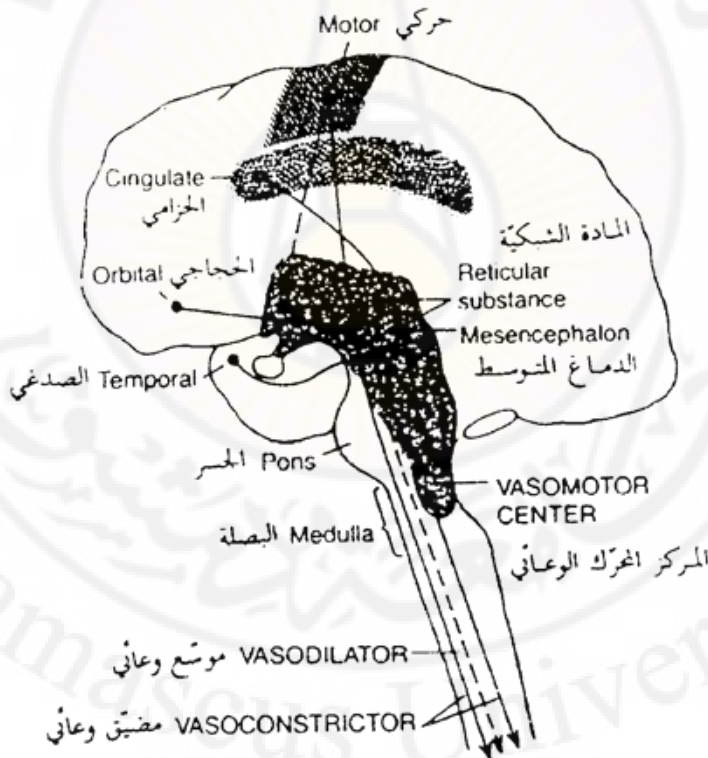
يؤدي الجهاز العصبي نظير الودي دوراً بسيطاً في عملية التحكم العصبي بالدوران حيث أن تأثيره الوحيد الهام فعلاً على الدوران هو التحكم بسرعة القلب بواسطة الألياف نظيرة الودية المحمولة إلى القلب من خلال العصبين المبهمين Vagus nervus الذي يظهر على الشكل (٢) كعصب متقطع يخرج من البصلة مباشرة إلى القلب.

أما تأثير التنبيه نظير الودي في عمل القلب فإنه ينقص سرعته بشكل ملحوظ ويُخفض بشكل قليل قلووية القلب Cardiac conbiactility.

١-٣-٣ : الجهاز الودي المضيق للأوعية وتحكم الجهاز العصبي المركزي به:

تحمل الأعصاب الودية عدداً كبيراً من الألياف المضيقَة للأوعية Vasoconstrictor وعدداً قليلاً من الألياف الموسعة، وتتوزع الألياف المضيقَة على جميع الأجزاء الهامة من الدوران، على أن هذا التوزيع يختلف في مقداره من نسيج لآخر فهو كثيف في الكليتين والأنبوب الهضمي والطحال والجلد وقليل في العضلات الهيكلية

والدماغ وهذا ما يفسر ما يُعرف بالغشي الانفعالي Emotional Fainting أو الغشي المبهمي الوعائي Vasovagal syncop حيث يحدث في أثناء الاضطرابات الانفعالية الشديدة توسع وعائي ارتكاسي مهم ينتهي بالغشي، إذ يتقلع الجهاز الموسع لأوعية العضلات بشدة وفي الوقت نفسه يرسل المركز المبهى المثبط للقلب تنبيهات قوية إلى القلب فيببطئ سرعته بشكل ملحوظ، وينخفض الضغط الشرياني مباشرة فينقص الجريان الدموي الدماغى وبالتالي يفقد المرء وعيه وتدعى هذه التأثيرات كلها الغشي المبهمي الوعائي. ومن الواضح أن الغشي الانفعالي يحدث عندما يبدأ الاضطراب في القشر الدماغى إذ قد ينتقل التنبيه إلى المركز الموسع الوعائي في الوطاء الأمامي ثم إلى مراكز المبهى في البصلة وفي النهاية إلى النخاع ومنه إلى الأعصاب الموسعة لأوعية الذاهبة إلى العضلات.



الشكل (٤): المناطق الأساسية التي لها دور هام في التنظيم العصبي للدوران.
حيث أن الخط المتقطع يُمثل تثبيطاً.

المجلد الثاني

الجزء الثاني

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

الجهاز القلبي الوعائي

CCARDIOVASCULAR SYSTEM

٢ - ١ : مقدمة عن الجهاز القلبي الوعائي:

Overview of Cardiovascular System

تبدأ فعالية الجهاز القلبي الوعائي منذ أن يكون عمر الجنين شهراً ويستمر في فعاليته حتى آخر لحظة في حياة الإنسان ليكون آخر جهاز يتوقف عند نهاية المطاف. ويتكون الجهاز القلبي الوعائي من القلب، الشرايين، الأوردة، الأوعية اللمفاوية ويقوم من خلالها بنقل الأكسجين والمواد الغذائية إلى الخلايا، بتخليصها من نواتج الاستقلاب ومن ثم بنقل الهرمونات من مكان لآخر في جسم الإنسان. وهذا يتطلب أن يكون القلب سليماً ومعافى لكي يتمكن من دفع الدم من خلال الأوعية باستمرار من خلال انقباضات القلب المنتظمة. وعلى الرغم من التطور الذي شهده عالم الطب في اكتشاف وتشخيص ومعالجة الأمراض القلبية الوعائية إلا أنها تبقى في طليعة الأسباب المؤدية للوفاة. وتعتبر الأزمات القلبية واحتشاءات العضلة القلبية السبب الرئيسي في حدوث الوفيات الناتجة عن الأمراض القلبية الوعائية.

٢ - ٢ : فزيولوجيا عمل العضلة القلبية:

Physiology of Cordiac muscle

القلب حقيقة مضختان منفصلتان، كما هو موضح في الشكل (٥) القلب الأيمن right heart الذي يضخ الدم من خلال الرئتين والقلب الأيسر left heart الذي يضخ الدم من خلال الأعضاء المحيطة. وكل من هذين القلبين ما هو إلا مضخة نابضة ذات غرفتين هما الأذين atrium والبطين ventricle، ويعمل الأذين بشكل أساسي كمستودع

للدّم ومدخل إلى البطين، ولكنه كذلك يضحّ بضعف للمساعدة في جريان الدّم إلى البطين. أما البطين فيقوم بتأمين القوة الرئيسية التي تدفع الدّم خلال كلّ من الدوران الرئوي والدوران المحيطي.

وهناك نيات خاصة في القلب تحافظ على التنظيمية القلبية وتقلّ كمون الفعل من خلال العضلة القلبية لتحديث الصّربات التنظيمية للقلب وما يُعرف بالدورة القلبية التي تتألف من فترة ارتخاء تدعى الانبساط diastole يمتلئ خلالها القلب بالدّم، يتلوها فترة تقلص تدعى الانقباض systole. وتعدّ العضلة القلبية النسيج الفعال وظيفياً في القلب، حيث يؤمّن تقلصها انتقال الدّم وضخه، حيث تتراوح كمية الدّم التي يضخها القلب في الحالة العادية من ٤ - ٥ لتر / دقيقة. ولدى القيام بالتمارين الرياضية يمكن لهذه الكمية أن تصبح ثلاثة أضعافها من خلال زيادة نتاج القلب بدون أن يصاب القلب بأي إجهاد.

والقلب عبارة عن عضلة جوفاء شديدة الحاجة للأكسجين نحواني ٧% من الأكسجين انمحمول في الدّم وبالتالي فهي حساسة جداً لنقص الأكسجين المتطلب والذي تعبّر عن حاجتها إليه بالألم المبرح أي بما يُعرف بالذبحة الصدرية.

يبلغ وزن القلب حوالي ٥.٠% من وزن الجسم ككل. أي حوالي ٣٥٠ غ لشخص يزن ٧٠ كغم ويمكن لوّزن القلب أن يزداد بزيادة عمله فيصبح أقوى وأقدر على ضخّ الدّم كما هو الحال لدى الرياضيين بتمرينهم المستمر وبالتالي فقلوب الرياضيين هي بعامة أكبر من قلوب غير الرياضيين إلا أن المهم ليس في الكبر أي تمدد العضلة القلبية إنما هو في عمل القلب ذلك أن كمية الدّم التي يضخها قلب الرياضي في النبضة الواحدة إنما هي أكبر منها لدى غير الرياضي فالزيادة ليست في عدد النبضات بل هي في نتاج القلب.

وبكل الأحوال يجب ألا يزيد وزن القلب عن ٥٠٠ غ كحالة صحية لكن توجد هناك العديد من الأمراض القلبية المؤدية إلى ضخامة القلب.

يحتوي القلب على أربع حجيرات وهي الأذنين الأيمن والأيسر والبطينين الأيمن والأيسر حيث تتألف جدران كل حجيرة من خلايا عضلية قلبية وينتج عمل المضخة القلبية من تقلصها. أما جدران الأذنين فهي رقيقة نسبياً على اعتبار أنها تعمل بشكل أساسي كمستودع للدّم ومدخل إلى البطين حيث يكون الضخّ بشكل ضعيف للمساعدة في جريان الدّم إلى البطين وبعمامة فهي تتلقّى الدّم من الأوردة وتدفعه للبطينين.

يجري الدم خلال القلب باتجاه واحد بفضل تجهيزه بصمامات هي دسام الثلاثي الشرف Tricuspid الذي يفصل بين الأذين الأيمن والبطين الأيمن بدون أن يسبب أي مقاومة لجريان الدم من الأذين للبطين. ثم هناك الدسام الثاني الذي يفصل بين الأذين الأيسر والبطين الأيسر بالإضافة إلى (الدسام الرئوي ثلاثي الشرف).

٢ - ٣ : فيزيولوجيا تقلص العضلة:

Physiology of Muscle Contraction

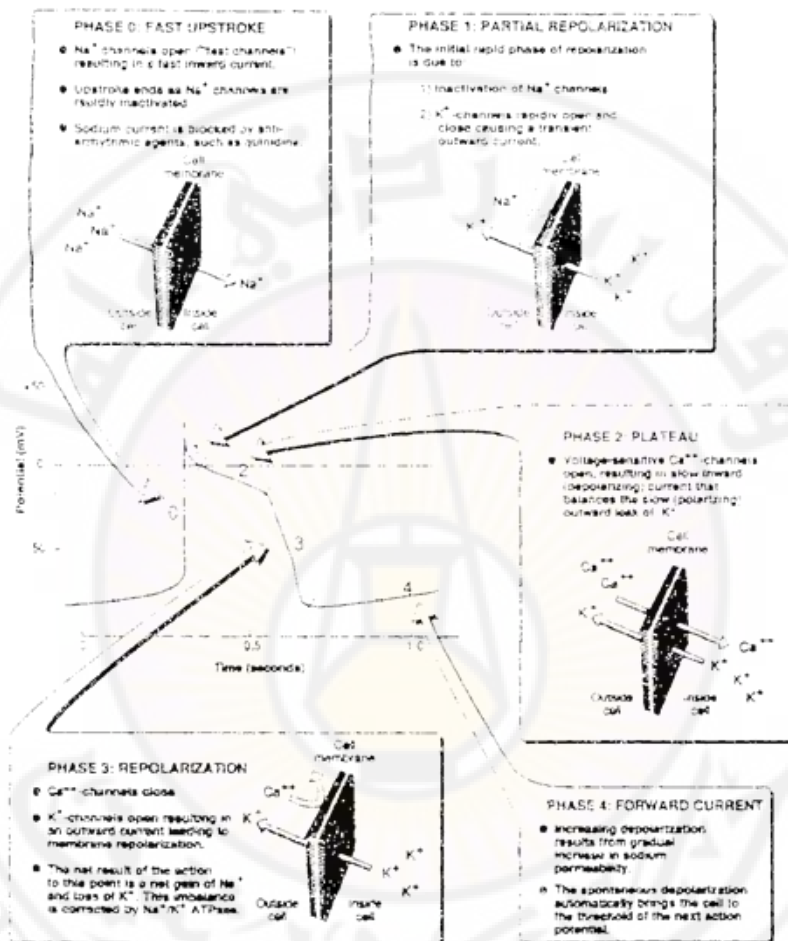
إن العضلة القلبية وبشكل مشابه للعضلات الملساء والعضلات الهيكلية تستجيب للتنبيه بفقد استقطاب الغشاء، الذي يُتبع بتقاصر البروتينات القبلية للتقلص وينتهي بتقلص العضلة، ثم تعود العضلة إلى وضع الراحة وتختلف العضلة القلبية عن العضلات الهيكلية التي تبدي تقلصات ذات شدة مختلفة تعتمد على عدد الخلايا العضلية المنبهة بأن الخلايا العضلية القلبية تكون مرتبطة على شكل مجموعات بحيث أنها تستجيب للتنبيه بشكل وحدة، أي تتقلص بشكل مجموعي عندما يتم تنبيه خلية عضلية واحدة.

٢ - ٣ - ١ : جهد العمل Action Potential:

إن الخلايا العضلية القلبية قابلة للتنبيه كهربائياً، وعلى خلاف الخلايا العضلية والعصبية الأخرى تملك الخلايا العضلية القلبية نظاماً داخلياً تلقائياً يتولد بوساطة ناظم خطي متخصص يتوضع في العقدتين الجيبية الأذينية (SA) والأذينية البطينية (AV). كما تتميز الخلايا العضلية القلبية بكمون عمل طويل بشكل غير اعتيادي. يمكن تقسيمه إلى خمس مراحل (من 0 ← 4). ويلخص الشكل (٦) الشوارد الرئيسية المشتركة في استقطاب ونزع استقطاب الخلايا العضلية القلبية. هذه الشوارد تمر من خلال أفنية موجودة في الغشاء الهولي وبذلك تخلق تياراً كهربائياً. وتفتح هذه الأفنية وتغلق في أوقات مختلفة خلال كمون العمل، فبعضها يستجيب بشكل أساسي لتغيرات تركيز الشوارد (مدروج التركيز)، وبعضها الآخر حساس تجاه تغيرات قيمة الكون أو تجاه الـ ATP.

٢ - ٣ - ٢ : تقلص القلب Cardiac Contraction:

إن الآلية التقلصية في الخلايا العضلية القلبية هي نفسها في العضلات المخططة. وتتعلق قوة تقلص العضلة القلبية مباشرة بتركيز الكالسيوم الحر (غير المرتبط) في هولي الخلية.



الشكل (٦): آلية نزع الاستقطاب وإعادته بألياف بوركنجي

لذلك فإن العوامل التي تزيد مستويات الكالسيوم (أو تزيد من حساسية الوحدة النقلية للكالسيوم) تؤدي إلى زيادة قوة النقل (تأثير تقلصي إيجابي Inotropic effect) {ملاحظة : إن الأدوية ذات التأثير الإيجابي في النقل تزيد قابلية النقل القلبي مباشرة أو بشكل غير مباشر عن طريق تغيير الآليات التي تتحكم بتركيز الكالسيوم داخل الخلية}.

١) مصادر الكالسيوم الحر داخل الخلية Sources of free intracellular calcium

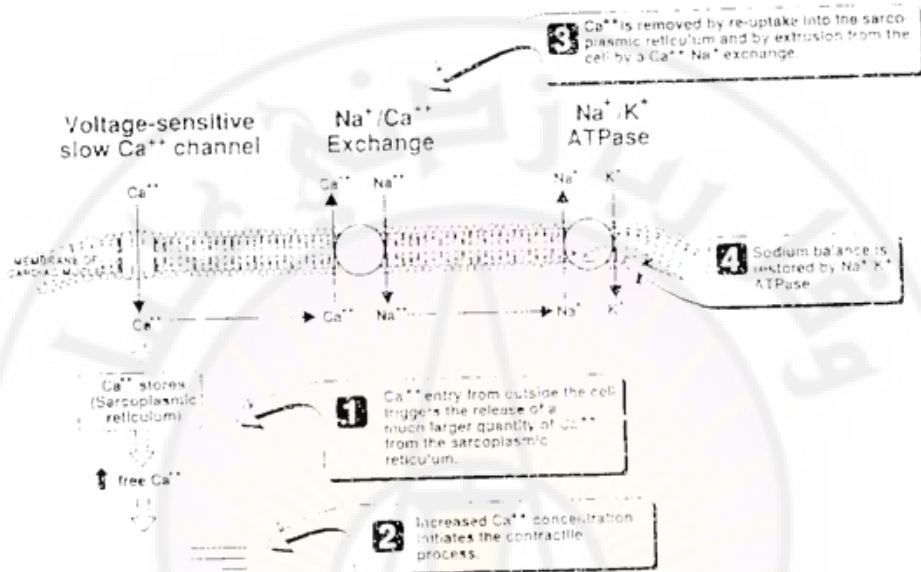
calcium: يأتي الكالسيوم من مصدرين : الأول من خارج الخلية عند انفتاح قنوات الكالسيوم مما يؤدي إلى زيادة سريعة في الكالسيوم الحر داخل الخلوي. أما المصدر الثاني فهو ينجم عن تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية الباطنية والأجسام الكوندرية مما يزيد بدوره مستوى الكالسيوم داخل الخلية.

٢) حرائك الكالسيوم الحر داخل خلوي Removal of free cytosolic calcium

calcium: إن بقاء مستويات الكالسيوم الحر داخل الخلوي مرتفعة يؤدي إلى بقاء العضلة القلبية بحالة مستمرة من التقلص أكثر من أن تبدي تقلصاً دورياً. وتتضمن اليات تنقل الكالسيوم سبيلين اثنين:

أ) تبادل الصوديوم والكالسيوم: ينتقل الكالسيوم بواسطة تبادل الصوديوم والكالسيوم، حيث يتم وبشكل عكوس تبادل شوارد الكالسيوم مع شوارد الصوديوم من خلال الغشاء الخلوي (الشكل ٧). إذن فالعلاقة بين حركة شوارد الصوديوم والكالسيوم هامة، وبالتالي فإن تغيرات الصوديوم داخل الخلوي يمكن أن تؤثر في مستويات الكالسيوم الخلوي.

ب) التقاط الكالسيوم بواسطة الشبكة الهيولية الداخلية والجسيمات الكوندرية: يعاد التقاط الكالسيوم بواسطة الشبكة الهيولية الداخلية والجسيمات الكوندرية. وأكثر من ٩٩% من الكالسيوم داخل الخلوي موجود في هذه الشبكة ليُتحرر منها الكالسيوم فيما بعد على شكل كالسيوم حر وبالتالي كلما زاد تركيز الكالسيوم داخل الخلوي أدى ذلك إلى تحرر كميات أكبر من الكالسيوم الحر من الشبكة الهيولية.



الشكل (٧): حركة الشوارد خلال تقلص العضلة القلبية.

٢ - ٤ : قصور القلب الاحتقاني Congestive Heart Failure:

٢-٤-١: مقدمة

إن القلب السليم أشبه ما يكون بمضخة تعمل على دفع الدم عبر الأوعية الدموية من خلال انقباضات القلب القوية ومعدل ضرباته المنتظم والتي يؤمن من خلالها كمية كافية من الدم وبالتالي الطاقة اللازمة إلى كافة أعضاء الجسم كلها، فإذا فشل القلب في ضخ الكمية اللازمة من الدم لتأمين متطلبات الجسم الاستقلابية نتيجة ضعف في قدرة العضلة القلبية على التقلص بشكل كافٍ دعت الحالة المرضية بفشل قلب أو قصور قلب. والذي يمكن أن يكون في العضلة البطينية اليمنى right ventricular muscle أو العضلة البطينية اليسرى left ventricular muscle وإن كان القصور القلبي الأيسر leftsided heart failure أكثر مشاهدة، وبكل الأحوال فإن معاناة المريض ستتجلى من خلال الحد من قدرته على القيام بواجبات الحياة اليومية.

الأعراض والعلامات المرضية Signs and Symptoms:

- تعب fatigue وزلة جهدية dyspnea on exertion.
- زلة ليلية نوبية exertional paroxysmal and nocturnal dyspnea.
- احتقان في الوريد الرقيبي neck vein engorgement.
- زلة اضطجاعية orthopnea.
- تضخم في الكبد hepatomegaly.
- غثيان وإقياء nausea and vomiting.
- ارتفاع في ضغط الدم hypertension.
- وذمة خاصة في الأطراف السفلية Lower Limb edema.
- وذمة رئوية حادة acute pulmonary edema.

٢-٤-٢: الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

٢-٤-٢-١: القصور القلبي الأيمن:

(١) احتقان وعائي يتناول:

أ. احتقان الوريد الرقيبي

ب. احتقان كبدي

تضخم كبدي

نقص في اصطناع الألبومين

ج. احتقان معدي

إقياء

نقص في امتصاص الألبومين

د. نقص في ألبومين الدم hypoproteinaemia ← نقص في الضغط الحولي

osmotic pressure ← سحب الماء من الدم إلى الأنسجة ←

هوذمة خاصة في الأطراف السفلية.

و. احتقان وعائي شعيري capillaries congestion.

٢-٤-٢-٢: القصور القلبي الأيسر:

أ. نقص في ناتج القلب Cardiac output.

ب. نقصان في الجريان الدموي الكلوي renal blood flow يؤدي إلى ارتفاع في ضغط الدم.

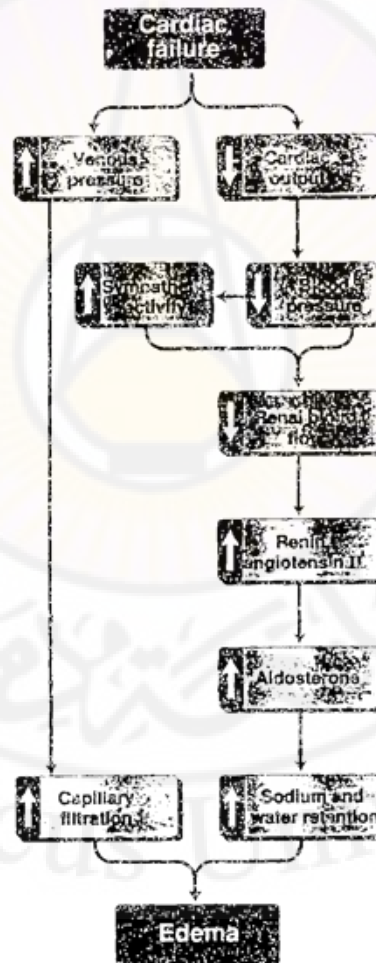
ج. احتباس صوديائي مائي ← وذمة.

د. احتقان رئوي ←
ازرقاق
عسر تنفس
قصور تنفسي نوبي ليائي.

٢-٤-٣: الآليات الفيزيولوجية المعاوضة في CHF:

هناك ثلاث آليات معاوضة رئيسية يستطيع فيها القلب القاصر أن يزيد نتاجه

يوضحها لنا الشكل (٨).



الشكل (٨): الاختلالات القلبية الوعائية لقصور القلب.

(١) زيادة الفعالية الودية **Increased sympathetic activity**: الناجمة عن تحريض المستقبلات الأدرنجية β في القلب مما يؤدي إلى زيادة سرعة القلب وزيادة قوة انقباضه بالإضافة إلى أن التقبض الوعائي المتوسط بالمستقبلات α يزيد من العود الوريدي للقلب مما يؤدي إلى زيادة الحمل القلبي. إن هذه الآليات المعاوضة تزيد من إجهاد القلب لذلك فهي يمكن أن تشارك في زيادة سوء الوظيفة القلبية.

(٢) احتباس السوائل **Fluid retention**: إن نقص النتاج القلبي يقلل جريان الدم إلى الكلية، مما يحرض إطلاق الرينين الذي يؤدي إلى زيادة تركيب الأنجيوتنسين II والألدوستيرون اللذين يؤديان إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية واحتباس الصوديوم والماء. وبالتالي يزداد حجم الدم وتعود كمية كبيرة منه إلى القلب، فإذا كان القلب غير قادر على ضخ هذه الكمية الزائدة من السوائل يزداد الضغط الوريدي وبالتالي تحدث الوذمة الرئوية ووذمة الأنسجة المحيطية، لذلك فإن هذه الآليات المعاوضة ستزيد من إجهاد القلب وبالتالي يمكن أن تشارك في زيادة سوء الوظيفة القلبية.

(٣) ضخامة العضلة القلبية **Myocardia hypertrophy**: يزداد حجم القلب وتتوسع أجوافه. وتؤدي زيادة طول الألياف العضلية القلبية في البدء إلى زيادة تقلصه لكن التمدد الزائد للألياف العضلية يؤدي إلى تقلص أضعف وهذا النمط من القصور يدعى القصور الانقباضي الناجم عن عدم قدرة البطين على ضخ الدم بشكل كافٍ. وبشكل أقل شيوعاً هناك نوع من قصور القلب يدعى عسر الوظيفة الانبساطية حيث تقل قدرة القلب على التمدد واستيعاب الدم وهذا ما يسمى باعتلال العضلة القلبية الضخامي، إذ أن ضخامة جدار البطين وما ينجم عنه من نقص حجم البطين يؤدي إلى نقص قدرة العضلة القلبية على التمدد، وفي هذه الحالة فإن امتلاء البطين يكون غير مناسب مما ينتج عنه نقص نتاج القلب.

٢-٤-٤: قصور القلب غير المعاوض **Decompensated heart failure**

إذا كانت الآليات المذكورة أعلاه كافية للحفاظ على نتاج القلب ضمن الحدود الطبيعية عندها يقال أن قصور القلب معاوض، وإن كانت هذه الآليات المعاوضة تزيد من إجهاد القلب وبالتالي يمكن أن تساهم في زيادة سوء أداء القلب.

لكن إذا فشلت الآليات المعاوضة في الحفاظ على نتاج القلب ضمن الحدود الطبيعية

فيدعى قصور القلب عندئذ بقصور القلب غير المعاوض.

٢-٤-٥: العوامل المؤهبة للمرض Predisposing Factors:

- زيادة في الجهد العضلي والفكري Stress.
- البدانة Obesity.
- ارتفاع الضغط hypertension.
- اضطراب نظم القلب Cardiac arrhythmia.
- السدادات الرئوية (الانسداد الوعائي الرئوي) pulmonary embolism.
- الانتانات القلبية Bacterial endocarditis.
- أمراض نقص التروية القلبية Ischemic heart disease.
- احتشاء العضلة القلبية الحاد Myocardial infarction.
- فقر الدم anemia.

هيموغلوبين > ٥ غ / ل.

- مضادات الالتهاب غير الستيرونية NSAID.
 - حاجبات β_1 -blockers β .
 - الستيرويدات القشرية Corticosteroids.
 - ديزوبيراميد Disopyramide، بروكائين أميد Procainamide.
 - حاجبات الكالسيوم (فيراباميل Verapamil، ديلتيازيم Diltiazem، ونسبة أقل نيفيديبين Nifedipine).
 - التسمم الديجيتالي.
 - مضادات الاحتقان الأدرينرجية α adrenergic decongestant.
 - مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic antidepressants.
 - كلوربروباميد Chlorpropamide.
- ٢-٤-٦: المعالجة :

(١) مقويات العضلة القلبية positive inotropic agents

أ. الغلوكوزيدات القلبية Cardiac glucosides.

ب. مثبطات خميرة الفوسفودي استيراز phosphodiesterase inhibitors.

ج. منبهات $\beta 1$ الأرينرجية β agonists.



أ. التي تؤدي إلى إنقاص الحمولة السابقة Preload ↓ كما هو الحال في المركبات النترينية nitrites

ب. التي تؤدي إلى إنقاص الحمولة اللاحقة Afterload ↓ كما هو في حاجبات ألفا α blockers

ج. التي تنقص الحمولة السابقة واللاحقة مثل:

نيتروبروسيد الصوديوم Na-nitroprosside

مثبطات الخميرة المحولة للانجيوتنسين ACEIs.

٢-٤-٦-١: مقويات العضلة القلبية INOTROPIC DRUGS:

تعمل مقويات العضلة القلبية على زيادة قدرة العضلة القلبية على النقل أو الانقباض وهنا لابد من الإشارة إلى أن الانقباض بحاجة إلى شوارد الكالسيوم Ca^{++} حيث لا يحدث انقباض قلبي بدون كالسيوم داخل الخلية القلبية وبالتالي فكل زيادة في كمية الكالسيوم اللازمة للنقل القلبي تسبب زيادة في قوة الانقباض وهذا ما يتم تحقيقه بفعل مقويات القلب التي ترفع من سوية الكالسيوم داخل الخلية القلبية وذلك من خلال تأثيرها في مضخة الصوديوم والكالسيوم والمسؤولة عن تحديد نسبة شوارد الكالسيوم داخل الخلية القلبية حيث يتم بموجبها التبادل بين شوارد الصوديوم والكالسيوم على طرفي غشاء الخلية القلبية وبمعدل خروج ٣ شوارد Na^+ مقابل دخول شاردة Ca^{++} لداخل الخلية القلبية. فكل ما يعمل على تنشيط مضخة الصوديوم والكالسيوم هذه (Na/Ca) سيؤمن دخول شوارد الكالسيوم لداخل الخلية القلبية.

وأهم العوامل المنشطة لمضخة الصوديوم والكالسيوم هو زيادة تركيز شوارد الصوديوم داخل الخلية القلبية والذي يمكن تحقيقه من خلال: تثبيط ما يعرف بمضخة الصوديوم والبوتاسيوم $Na^+/K^+ ATPase$. بينما سيؤدي تنشيط أو زيادة تركيز ما يعرف

بأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cAMP إلى فسفرة قنوات الكالسيوم على غشاء العضلة القلبية وبالتالي زيادة دخول الكالسيوم لداخل العضلة القلبية.

مضخة الصوديوم والبوتاسيوم عبارة عن أنزيم موجودة في سائر الأغشية الخلوية الحيوية ومسؤولة عن حلمهة ATP إلى ADP والذي يكون (التحلل) مقروناً بالحصول على الطاقة والتي تستخدم غالباً في تفعيل انتقال الشوارد على طرفي الغشاء الخلوي أي بانتقال شوارد الصوديوم من داخل الخلية إلى خارجها وشوارد البوتاسيوم على العكس من خارج الخلية إلى داخلها. ذلك أن الغشاء الخلوي له خواص النفوذية والانتقائية والسوائل خارج الخلايا غنية بشوارد الصوديوم الإيجابية Na^+ بينما السوائل داخل الخلية غنية بشوارد البوتاسيوم بالإضافة إلى وجود شوارد سلبية كبيرة لجزيء مثل شوارد البروتين السلبية وغيرها من الشوارد الأخرى ذات المنشأ العضوي وهذه السلبية غير قابلة للانتشار أو النفوذ من خلال الغشاء الخلوي.

فاختلاف الكهربية على طرفي الغشاء الخلوي أي ما بين داخل الخلية وخارجها يُعرف بالطاقة الكامنة للخلية في حالة الراحة أو ظاهرة الاستقطاب.

ولدى حدوث تنبيه للخلية فإن التوازن الشاردي هذا يختل وتتغير نفوذية الغشاء الخلوي فتسعى من خلاله شوارد الصوديوم للانتشار الطبيعي من الخارج إلى الداخل حيث التركيز المنخفض بينما تسعى شوارد البوتاسيوم للانتقال من الداخل إلى الخارج حيث التركيز المنخفض لـ K^+ .

إلا أن وجود مضخة الصوديوم والبوتاسيوم سيحافظ على كمون الغشاء الخلوي ويحول دون الانتشار الطبيعي لهذه الشوارد حيث تسبب هذه المضخة قذفاً لشوارد الصوديوم لخارج الخلية أكبر من قذف شوارد البوتاسيوم لداخلها بينما تبقى الشوارد السلبية لكبر جزيئاتها داخل الخلية بدون انتقال بحيث يُزود طرفي الغشاء الخارجي والداخلي بشحنات متعاكسة.

وبالتالي فإن تثبيط مضخة الصوديوم والبوتاسيوم سيُتيح لشوارد الصوديوم الدخول وبسرعة لداخل الخلية القلبية وهذا سيؤدي لتثبيط مضخة الصوديوم والكالسيوم. وينجم عن ذلك زيادة تركيز شوارد الكالسيوم داخل خلايا العضلة القلبية.

ومتى بلغت شوارد الكالسيوم الجسور بين ألياف الأكتين والميوزين فإنها تتحد

بالتروبونين Troponin في خيط الأكتين والتروبونين عبارة عن بروتين موجود ضمن الألياف العضلية القلبية مهمته الاتحاد مع شوارد Ca^{++} لتنشيط عملية الانقباض.

ذلك أن العضلة القلبية مكونة من ليفيات عبارة عن خيوط دقيقة تحتوي على بروتينات وتتمتع بخاصة التقلص وهي خيوط الأكتين Actin وخيوط الميوزين Myosine حيث تكون خيوط الأكتين مسؤولة عن تنشيط التقلص بينما تؤدي خيوط الميوزين الدور الفعال في حدوث التقلص.

وبالتالي فإن اتحاد شوارد الكالسيوم Ca^{++} مع التروبونين في خيوط الأكتين سيُنشط دور هذه الخيوط في تنشيط التقلص مما يتيح للميوسين أن يزداد فعالية والمحصلة هي تقلص الليف العضلي.

أما تنشيط مضخة الصوديوم والبوتاسيوم فهو يتم بفعل الأدوية الديجيتالية المقوية للقلب، وأما تنشيط cAMP وزيادة تركيزها فيتم وفقاً لإحدى الآليتين التاليتين:

- تنشيط خميرة الأدينيل سيكلاز Adenylat Cyclase المسؤولة عن تحول ATP إلى cAMP وذلك من خلال التنبيه الودي بتنبيه المستقبلات β الأدرينرجية.

- تنشيط خميرة الفوسفودي استيراز Phosphodiesterase وذلك باستخدام مثبطات هذه الخميرة مثل الكزانثينات.

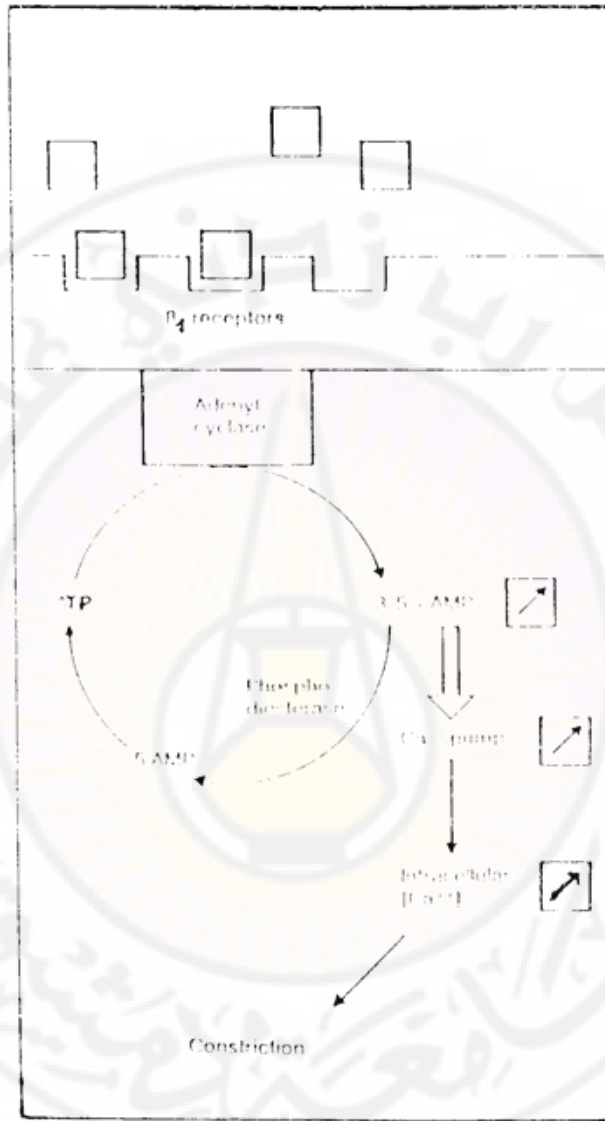
وبناء على ما سبق يمكن تصنيف مقويات القلب في مجموعات دوائية ثلاث:

(١) مثبطات مضخة الصوديوم والبوتاسيوم وهي الأدوية الديجيتالية المقوية للقلب.

(٢) مقلدات β الأدرينرجية المقوية للقلب.

(٣) مثبطات خميرة الفوسفودي استيراز المقوية للقلب وهي مشتقات الكزانثين.

وتمتاز جميعها بقدرتها على زيادة قدرة العضلة القلبية على التقلص وبالتالي تحسين عمل القلب وأكثرها استعمالاً هي الأدوية الديجيتالية المقوية للقلب حيث يؤدي الديجوكسين ومشتقاته مثل إلغا أستيل ديغوكسين، β أستيل ديغوكسين ومثيل ديغوكسين. الدور الأهم في المعالجة بالإضافة إلى الأدوية الديجيتالية الأخرى مثل ديغوتوكسين Digitoxin g,k ستروفانثين Strophanthin k,g، لاناتوزيد Lanatosid C، ديسيلانوزيد Deslanosid، غيتوفورمات Gitoformat، بيروفوزيد Peruvosid، ميبروسيلارين Meproscillasin، بروسيلاردين Proscillaridin.



الشكل (٩) : فيزيولوجيا التنبيه الودي بالعضلة القلبية.

٢-٤-٦-١-١: الأدوية الديجيتالية المقوية للقلب:

يُعدّ الديجيتال الأحمر والديجيتال الصوفي والعنصر المصدر الرئيسي للأدوية الديجيتالية المستخدمة في المعالجة وتحتوي هذه النباتات في معظم أجزائها على عناصر

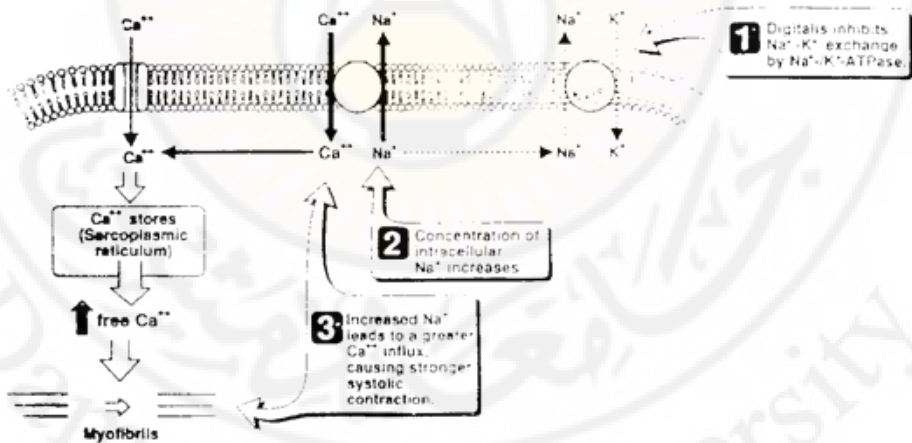
فعالسة هي المستعملة في المعالجة وتدعى غليكوزيدات وتمتاز هذه المجموعة من الأدوية بعدم إمكان تصنيعها والسبب في ذلك مرده إلى البنية الكيميائية المعقدة التي يصعب تحقيقها في الصناعة.

يتألف الغليكوزيد من عنصرين أساسيين هما جينين Genin وهو الفعّال وهو ذو بنية ستروينية يرتبط بنواته عدد من جذور الهيدروكسيل ($-OH$) ويختلف هذا العدد من غليكوزيد لآخر، وبحسب عدد هذه الجذور في الغليكوزيد تختلف درجة انحلال الدواء في الدم.

أما القسم الثاني فهي بنية الغليكوزيد فهو القسم السكري ويتألف من عدد من السكريات ضخمة الذرات. وهو غير فعال علاجياً.

آلية التأثير :

تعتمد الأدوية الديجيتالية في آلية تأثيرها كما ذكرنا سابقاً على تثبيط مضخة الصوديوم والبوتاسيوم $Na^+/K^+ATPase$ (الشكل ١٠).



الشكل (١٠): آلية تأثير الغلوكونيدات المقوية للقلب.

التأثير والاستطباب:

التأثير في القلب:

(أ) التأثير الإيجابي في وظيفة التقلص القلبي:

تزيد الغلوكوزيدات القلبية من قوة التقلصات الانقباضية نتيجة تثبيطها النوعي لمضخة الصوديوم واليوتاسيوم وكأنها حوّلت بالطاقة الكهربائية إلى طاقة ميكانيكية بدون أن يترافق ذلك مع زيادة استهلاك العضلة القلبية للأكسجين.

والنتيجة السريرية: ازدياد قوة ضربات القلب (نبض قوي ممتلئ) ، ومن ثم نشاط الدوران العام (إزالة التوذمة وزيادة الإدرار) ، حيث يتم انقراغ أجواف القلب من الدم في أثناء الانقباض بشكل تام وملؤها في أثناء الراحة بشكل كامل وبالتالي ملء الشرايين بأكبر مقدار ممكن من الدم وتفرغ الأوردة من كامل محتواها. أي زيادة التروية المحيضية وما يتبع ذلك من تأثيرات إيجابية وفق الشكل (١١).

(ب) التأثير في نظم القلب:

تنقص الغليكوزيدات القلبية من قابلية النقل ومن خاصية الانتظام الزمني مما يؤدي إلى بطء ضربات القلب. والديجيتالين هو أكثر الغليكوزيدات القلبية إظهاراً لهذا التأثير ولذلك اعتبر الديجيتال دواء نوعياً في عدم الانتظام الحبيبي وفي معظم تسرعات القلب.

وتعتمد آلية تأثير الغليكوزيدات القلبية في إبطاء القلب على إحداثها فعلاً انعكاسياً يؤدي لتثبيته المبهم ولغرض حساسية العقدة الجيبية الأذينية SINUS atrial node تجاه الأسيتيل كولين.

بالإضافة إلى تأثيرها المباشر المعتمد على تأثيرها الانتقائي في حزمة هيس وشبكة بوركنجي.

وبعامّة فإن الغلوكوزيدات القلبية تنقص نتاج القلب لدى الأفراد السليمين بينما تزيد من نتاج القلب لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني بتأثير مباشر على العضلة القلبية بدون أن يترافق ذلك مع زيادة استهلاك العضلة القلبية للأكسجين.

التأثير المدر:

يعد التأثير المدر الناتج عن استخدام الغليكوزيد القلبي نتيجة لتأثيره في تحسين عمل القلب وتنشيط الدوران العام وزيادة الدم الوارد للكلية وسرعة الرشح الكبيبي الشكل (١١) إلا أنه لا فائدة من استخدام الغليكوزيدات في معالجة الوذمة الناتجة عن التهاب الكلية بدون وجود إصابة قلبية مرافقة.

الغليكوزيدات القلبية وشوارد الكالسيوم:

يمكن لشوارد الكالسيوم أن تتأزر مع الغليكوزيدات القلبية من خلال تأثيرها في القلب على اعتبار أن نفوذ شوارد Ca^{++} لداخل خلايا العضلة القلبية بوفرة يسبب تحسن هذه الخلايا نحو الكالسيوم. لذلك تُحظر مشاركة دواء كلسي مع غليكوزيد قلبي خاصة إذا كان الملح الكلسي المستعمل يميل بسرعة زائدة نحو التثرد. أو تم إعطاء الملح الكلسي عن طريق الدم.

الجرعة والاستعمال:

إن حدة الأعراض وخطورة الحالة هي التي تحدد طريقة استعمال الغليكوزيد فإعطاء Digoxin أو Strophanthin (وابائين) عن طريق الوريد يُظهر تأثيرها خلال ساعة وهذا ما يُعرف بالدجثة السريعة بينما في الحالات الأقل خطورة يمكن إعطاء Digoxin أو Digitoxin عن طريق الفم على شكل دجثة مديدة فيظهر التأثير خلال ٢ - ٣ أيام حيث يُعطى المريض جرعة بدئية initial dose من Digoxin على مدى ثلاثة أيام ٠.٥ - ٠.٧٥ مغ وبعدها جرعة داعمة maintenance dose ٠.٢٥ - ٠.٣ مغ أو يعطى Digitoxin على مدى ثلاثة أيام بجرعة بدئية ٠.٢٥ - ٠.٣ مغ وبعدها جرعة داعمة ٠.٠٧ - ٠.١ مغ.

ويمكن اعتماد الدجثة المديدة في الحالات المبكرة من المرض كأن يتم اعتماد الجرعة الداعمة فقط في المعالجة أي بالنسبة للديجوكسين ٠.٢٥ مغ Digoxin و ٠.١ مغ بالنسبة للديجوتوكسين Digitoxin.

وجدير بالذكر أنه كلما كانت الدجثة (المعالجة بالديجيتال) ببطء وبهدوء كان ذلك أفضل وأكثر تحملاً من قبل المريض.

وبكل الأحوال لابد من اعتماد الفحوص المخبرية والسريرية في أثناء المعالجة

بالديجيتال خاصة وأن حساسية المرضى للغلوكوزيدات القلبية تختلف من مريض لآخر وبما أن الفهرس العلاجي للغلوكوزيدات القلبية ضيق فلا بد من تحديد الجرعة العلاجية لكل مريض سريريا ومخبريا من خلال معايرة الغلوكوزيدات في بلاسما المريض والتي يجب أن تبلغ ٢٥ نغ/مل ديجوتوكسين و ٢ نغ للديجوكسين، و ١ نغ للستروفانتين.

التسمم الديجيتالي الحاد ومعالجته:

تبلغ الجرعة السمية للغلوكوزيدات المقوية للقلب حوالي ٥ر١ ضعف إلى ٣ أضعاف الجرعة العلاجية فإذا كانت الجرعة العلاجية كحد أقصى ٥ر٠ مع فالجرعة السمية تتراوح من ٥ر٧٥ مغ - ٥ر١ مغ (بينما تبلغ الجرعة المميتة ١٠ ملغ) فالفهرس العلاجي ضيق جداً والسبب في حدوث التسمم الديجيتالي يمكن أن يُعزى إلى سيطرة نظير الودي. (حيث تحدث الغلوكوزيدات القلبية فعلاً انعكاسياً يؤدي لتنبيه العصب المبهم) وهي بمقاديرها السامة تزيد قدرتها في تقليد (تنبيه) نظير الودي الأمر الذي يسبب ببطأ شديداً في ضربات القلب، وتثبيطاً مختلف الشدة في توليد التنبيه وفي النقل الأذيني والنقل البطيني.

هذا ولا بد من الإشارة إلى أن حالة التسمم تزداد شدة بوجود نقص في بوتاسيوم الدم أو زيادة في كالسيوم الدم.

كذلك فإن الغلوكوزيدات القلبية تسبب بمقاديرها السامة تثبيطاً شديداً لمضخة الصوديوم والبوتاسيوم ينجم عنه من جهة نقص في تركيز شوارد البوتاسيوم داخل الخلايا بينما يؤدي من جهة أخرى إلى تثبيط غير نوعي لمضخة Na^+/K^+ يتناول أيضاً مضخة الصوديوم والبوتاسيوم الموجودة على مستوى الكلية والأنبوب الكلوي وهذه بتثبيطها سيزداد إفراغ شوارد البوتاسيوم وبالتالي نقص في تركيز شوارد البوتاسيوم العام أي أن المحصلة هي نقص في بوتاسيوم الدم.

لذلك تكون معالجة التسمم بإعطائه:

- الأتروبين ٥ر٠ - ١ مغ حقناً وريدياً لمعالجة إبطاء القلب الناتج عن التسمم بزيادة التنبيه نظير الودي.
- كلوريد البوتاسيوم حقناً وريدياً للحد من تأثير الغلوكوزيد بتثبيط مضخة Na^+/K^+ حيث تسبب زيادة شوارد البوتاسيوم في البلاسما نقصاً في سمية

الغلوكوزيدات القلبية.

- إعطاء حاصرات قنوات الكالسيوم والبـ EDTA.
- إجراء غسيل مبكر للمعدة، وإيقاف تناول الغلوكوزيد.
- يمكن إعطاء الفينوتوين و الليدوكائين.
- إعطاء الكولستيرامين للحد من امتصاص الغلوكوزيد (بخاصة في حال التسمم بالديجوكسين).
- هناك إمكانية لمعالجة التسمم بالأدوية الديجيتالية بحقن وريدي لأضداد مناعية للديجوكسين أو الديجوتوكسين (من الخراف) تُعرف باسم Digibind أو Digoxine Immune Fab حيث يُحضر بشكل فيالات vials تحوي الواحدي ٤٠ ملغ وتقدر الفعالية بأن كل /٤٠/ ملغ تقترن وتتحد مع /٠,٦/ ملغ من الديجوكسين الموجود في المصل. حيث تمتاز بألفتها الشديدة لجزئيات الديجوكسين أو الديجوتوكسين الحرة فتترتبط بها حائلة دون ارتباطها بمستقبلاتها على مضخة Na^+/K^+ .

التداخلات الدوائية للغلوكوزيدات القلبية:

- التنبيه الودي: يزيد من فعل الغلوكوزيدات القلبية لأنه يؤدي لزيادة cAMP داخل الخلية القلبية وبالتالي زيادة شوارد الكالسيوم داخل الخلية مثل الأدرينالين Ad، ايزوبرينالين، ايفيدرين، منبهات β الأدرينالينية.
- الحاجبات الودية: حاجبات β : تزيد من تأثير الغلوكوزيد القلبي في مستوى النظم القلبي حيث يحدث تأزر. في حين يكون لها فعل معاكس لتأثير الغلوكوزيدات القلبية على مستوى تقلص العضلة القلبية.
- الأدوية التي تنقص من حركية الأمعاء تزيد من الامتصاص وبالتالي من تأثير الغلوكوزيد القلبي (مضادات الإسهال)، مضادات الكولين أو مضادات التشنج.
- الأدوية التي تزيد من حركة الأمعاء أو تزيد من سرعة العبور الهضمي ستقلل من فعالية الغلوكوزيد القلبي (تقلل من الامتصاص) مثل ميتوكلوبراميد.
- الأدوية التي تتحد مع الغلوكوزيد القلبي مؤدية إلى إنشاء مركب غير قابل للامتصاص ستحد من فعالية الغلوكوزيد القلبي مثل كولسترامين.

- الأدوية ذات التأثير الموضعي في الأمعاء وغير القابلة لامتصاص ستحد من امتصاص الأدوية الأخرى التي تُعطى بالمشاركة معها مثل مصادات الحموضة والتي ستحد بالتالي من امتصاص الغلوكوزيد ومن فعاليته.

- النيوماسين لدى إعطائه عن طريق الفم هو غير قابل لامتصاص على مستوى الأمعاء وبالتالي ستحد من امتصاص الغلوكوزيد في حال المشاركة.

- الأدوية التي تسرع من استقلاب الغلوكوزيد القلبي (استقلاب كبدى) نتيجة تنشيط بعض الأثريمات ستحد من فعالية الغلوكوزيد القلبي مثل الفينيتوين والريغاميسين.

- الأدوية التي تساقص من تركيز شوارد البوتاسيوم في البلازما تزيد من فعالية الغلوكوزيد القلبي ومن ارتباطه بمستقبلاته كما في المدرات التيازيدية، فورسيميد، وكذلك في لسوكسيل كولين.

- الأدوية التي تزيد من تركيز شوارد البوتاسيوم في البلازما تضعف من فعالية الغلوكوزيد القلبي ومن ارتباطه بمستقبلاته مثل سيبرونو لاكتون، تريامترين.

- الأملاح الكلسية خاصة في حال إعطائها حقناً تزيد من فعالية الغلوكوزيد القلبي وتتأزر معه إلى حد يمكن أن يسبب الموت.

- حاصرات قنوات الكالسيوم تنقص من فعالية الغلوكوزيد القلبي على مستوى العضلة القلبية لتعكس الية التأثير مثل فيراباميل - دينتازم لكنها تزيد من فعالية الغلوكوزيد على مستوى نظم القلب بتنشيط توليد التنبيه ونقل التنبيه ولابد من مراقبة عمل القلب في حال المشاركة.

التأثيرات الجانبية:

غالباً ما تبدو في حال تجاوز الجرعة العلاجية لاسيما وأن الفهرس العلاجي ضيق وتتجلى الآثار الجانبية باضطرابات هضمية تتجلى بغثيان والام بطنية وإسهالات وبخاصة إقياء، وتعد هذه الاضطرابات أكثر علامات خطر الدجنتة مصادقة ويعتبر ظهورها علامة إنذار هامة تشير إلى بدء التسمم الديجيتالي. وهناك الاضطرابات العصبية والحواسية وتتجلى بصداخ، دوار، قلق، اختلاج، وقد تحدث اضطرابات بصرية تتجلى بعسر تميز الألوان وبرؤية مهتزة وغير واضحة وتعد الاضطرابات البصرية البادية في أثناء الدجنتة من علامات التسمم الموثوق بها. ثم هناك اضطرابات قلبية تتجلى بإبطاء عدد ضربات

القلب إلى (٤٠ - ٥٠ نبضة/د).

الحركية الدوائية:

إن الاختلاف بين الديجوكسين و الديجوتوكسين كأهم الغليكوزيدات القلبية إنما يكمن في وجود مجموعة هيدروكسيل OH ، على ذرة الكربون C₁₂ للديجوكسين في حين يمتلك المركب g-Strophanthin مجموعات أكثر من الهيدروكسيل ووجود مثل هذه المجموعات OH، إنما يؤدي دوراً مهماً في الخواص الفيزيائية والكيميائية لهذه المركبات وكذلك في حركيتها الدوائية.

فوجود مجموعة الهيدروكسيل OH، يزيد من قابلية الانحلال بالماء والديجوتوكسين سيء الانحلال بالماء بينما الديجوكسين منحل نوعاً ما بالماء في حين ينحل الستروفانتين بالماء جيداً وهذه الانحلالية تؤثر طبعاً بقابلية الامتصاص الهضمي لهذه المركبات. الديجوتوكسين يمتص كاملاً، أما الستروفانتين فامتصاصه ضئيل جداً بينما يتعلق امتصاص الديجوكسين بسرعة انتقال الكيموس في الأمعاء الدقيقة.

أما الارتباط بروتينات البلازما Plasmaalbumin فإنما يتناسب عكساً مع الانحلالية بالماء، فنجد أن ارتباط الديجوتوكسين بروتينات البلازما يزيد على ٩٥% وبالتالي تبقى نسبة أقل من ٥% منه بشكل حرّ وهو النقص الفعال حيويًا لذلك لابد من رفع محتوى البلازما من الديجوتوكسين مقارنة مع الغليكوزيدات الأخرى. ذلك أن ارتباط الديجوكسين بروتينات البلازما حوالي ٣٠ - ٤٠% بينما يكاد يكون ارتباط الستروفانتين بروتينات البلازما معدوماً ويبقى تقريباً بكامله بشكل حرّ.

واستناداً إلى هذا الاختلاف في نسبة الارتباط بروتينات البلازما، فإن محتوى البلازما بعامة من هذه الغليكوزيدات يختلف من مركب لآخر. وجدير بالذكر أن معايرة الغليكوزيدات في البلازما بالطريقة المناعية تعطي مقدار الغليكوزيد الموجود ككل وليس المقدار الحرّ فقط بحيث يتم بعدها تحديد مقدار الغليكوزيد العلاجي في البلازما استناداً إلى المقدار الحرّ منه والفعال حيويًا والذي يبلغ ١ نانوغراماً / مل لكل منهما وهذا يوافق ٢٥ نغ / مل بالنسبة للديجوتوكسين و ٢ نغ / مل بالنسبة للديجوكسين و ١ نغ / مل بالنسبة للستروفانتين.

مضادات الاستقلاب :

الحاصل، الإرضاع، اضطرابات نظم القلب (اضطرابات القلب)، نقص بوتاسيوم الدم، فرط كالسيوم الدم.

٢-٤-٦-٩-١٠-١٢ : مضادات β الأدرينية:

كما ذكرنا سابقا يمكن اعتماد هذه المجموعة في معالجة إختراق القلب الاحتقاني كمقويات للعضلة القلبية حيث أن التثبيط الودي لمستقبلات β في القلب يؤدي إلى تثبيط الأدينوسين سيكلاز (cAMP $\rightarrow$ ATP) أي إلى زيادة cAMP، وبالتالي زيادة شوارد الكالسيوم داخل الخلية القلبية.

وتشتمل هذه المجموعة على دوبامين - دوبوتامين وليس نهدين المركبين، هاليا استعمالات علاجية وذلك نظراً لتساوئهما في توافرها الحيوي القلبي واستقلابهما السريع وبالتالي ضرورة إعطائهما كمحاليل تلقين (في الحالات الحادة من قصور القلب الاحتقاني) بينما لا يمكن إعطاؤهما في قصور القلب المزمن لأنهما يؤديان للثقل.

لذلك تم التوصل إلى مركبات تابعة للمجموعة نفسها إما تماثل بإمكان إعطائها عن طريق الفم مسجل : Pirbuterol، Levodopa، Ibopamin، Dopexamin، Pinalterol، سالبوتامول، تيربوتالين. إلا أنها أيضا تؤدي بالاستعمال المديد إلى التثقل ككل منبهات β الأدرينية.

من المركبات الجديدة التابعة لهذه المجموعة نذكر أيضا: مشتقات الإيميدازول، وأهمها Enoximon-Piroxicam حيث يمتاز فيها Enoximon بالإضافة إلى تثبيطه لخميرة الفوسفودي إسترراز III وتوسيعه الوعائي أيضا بتأثيره المثبط لمضخمة الصوديوم والبوتاسيوم.

مع ملاحظة أن تأثير البيروكسيميكام المقسوي للعضلة القلبية أقوى من تأثير Enoximon وهو مثبط غير انتقائي لخميرة الفوسفودي إسترراز.

٢-٤-٦-٩-١٠-١٢ : مثبطات الفوسفودي إسترراز المعقوية للقلب:

تعتمد هذه المجموعة من الأدوية على تثبيط خميرة الفوسفودي إسترراز القلبية حيث ينتج عن هذا التثبيط زيادة في تركيز cAMP الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي وينتج عن هذه الزيادة ارتفاع في تركيز شوارد Ca^{++} داخل الخلية القلبية وبالتالي زيادة في

المسوة الانقباضية العضلة القلبية. شاماً بأن الآلية نفسها في العضلات الملساء تؤدي إلى الارتخاء بدلاً من الانقباض ونذكر من الأدوية التي تؤثر في هذه الآلية مشتقات الكرنيتين وأبرزها التيوفيلين إلا أن التأثيرات الجانبية للتيوفيلين وبخاصة في القلب في إحداث توسع وعائي شامل أو اضطراب في نظم القلب قد حذ من استخدامه في معالجة قصور القلب الاحتقاني فاقصر على استخدامه في حالات الربو وفي معالجة انزلات التنفسية.

وقد تمّ التوصّل لبعض المركبات الجديدة التابعة لهذه المجموعة مثل Amrinon الذي يمتاز بفعله الانتقائي المثبط لحميرة فوسفودي إستيراز III كما يمتاز بتأثيره الموسع الوعائي ثم هناك Milrinon وهو أقوى من سابقه بـ ١٠ - ٣٠ ضعفاً بالإضافة إلى تأثيره في تسريع دخول شوارد الكالسيوم لخلايا العضلة القلبية. ويقتصر استخدامه في الحالات السعنة على المعالجة بالمركبات الأخرى.

ثم هناك مركب غلوكاغون الذي يعتمد في آلية تأثيره على تنشيط خميرة الأدينيل سيكلاز وبالتالي رفع cAMP (لا أن حاجيات β لا توقف فعله لأن تأثيره غير ناتج عن التأثير في مستقبلات β الأدرينرجية. هذا وقد قل استعمال الغلوكاغون حالياً إلا في حالات نقص السكر الشديد وذلك بسبب تأثيراته الجانبية الهضمية الشديدة وفعاليته الضئيلة وتأثيره الأدنى المحدود. إنما يستعمل فقط في حالات التسمم بحاجيات β .

بكل الأحوال لا يعطى غلوكاغون في حالات الفيوكروسيثوما ولا في حالات السكري وفي حال الضرورة يجب مراقبة سكر الدم.

٢-٤-٦-٢-١: المدرّات:

بخاصة منها المدرّات العروية مثل الفورسميد ذلك أن إنقاص حجم البلازما من خلال التأثير المدرّ الذئد سينقص من الضغط اللازم لضخّ الدم ودفعه وبالتالي سيخفف من الجهد اللازم بذله من العضلة القلبية لتحقيق عملها.

لذلك نجد اليوم أن معالجة إخفاق القلب الاحتقاني بخاصة في حالاته الخفيفة غالباً ما يبدأ بإعطاء المدرّات قبل اللجوء إلى الغلوكوزيدات القلبية. مع إمكان مشاركتها طبعا وحسب الحاجة مع الغلوكوزيدات القلبية مع ملاحظة ضرورة الانتباه إلى نوع المدرّ المستخدم أو الممكن استخدامه بما يتوافق مع تأثير الغلوكوزيدات القلبية بخاصة تأثير شوارد البوتاسيوم .

تسبب نقص المدرات الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطة وهذه الأدوية فعالة في إنقاص أعراض زيادة الحمل الحجمي.

تسبب المدرات حجم البلازما وبالنسبة تؤدي إلى نقص العود الوريدي للقلب (الحمل القلبي)، وهذا يؤدي إلى نقص عمل القلب واحتياجه من الأكسجين، كما تنقص المدرات الحمل البعدي بإنقاصها حجم البلازما الذي يؤدي إلى نقص الضغط الدموي. المدرات التي تزيد هي مدرات متوسطة نسبياً وتنفذ فعاليتها إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من ٥٠ مل / د.

مدرات العروة تستخدم عند المرضى المصابين بالقصور الكلوي (ملاحظة: الجرعات الزائدة من مدرات العروة يمكن أن تؤدي إلى زيادة حجم الدم بشكل واضح).

٢-٤-٦-٣: الموسعات الوعائية:

٢-٤-٦-٣-١: مثبطات الخميرة المحولة للأنجيو تانسين:

Angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitors:

مثبطات الخميرة المحولة للأنجيو تانسين هي العوامل المختارة والمفضلة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني. تقوم هذه الأدوية بتنظيم الأنظمة التي يشترط الأنجيوتانسين ١ ليؤدي إلى تشكيل الأنجيوتانسين II المقبض أو عاني القوي (الشكل ١٢). كما تؤدي أيضاً إلى زيادة البراديكنين. (ملاحظة: يحدث التوسع الوعائي نتيجة لتقلص الوعائي القليل الناجم عن نقص مستويات الأنجيوتانسين مع التوسع الوعائي القوي الحادث نتيجة زيادة البراديكنين).



الشكل (١٢): تأثير مثبطات الخميرة المحولة للأنجيو تانسين.

وبالتفصيل مستويات الأنجيوتنسين II الجانبية تؤدي مضادات الخميرة الخميرة المحبوسة إلى نقص إفراز الأنغوستيروون أيضا الذي يؤدي إلى نقص احتساء الماء والتصوديوم.

(١) تأثيراتها في القلب Actions on heart: تؤدي مضادات الخميرة الخميرة الخميرة إلى نقص المقاومة الوعائية ومقوية الأوردة والضغط الشرياني، مما يؤدي إلى زيادة سح القلب (الشكل ١٢) كما تؤدي هذه الأدوية إلى منع الزيادة الطبيعية في الأبي سفيرين والأنغوستيروون المتوسطة بالأنجيوتنسين II المشاهدة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني. كما أن هذه الأدوية تؤدي إلى تحسن الأعراض والعلامات السريرية في المرضى الذين يتناولون المدرات ، أو الديوكسين.

وإستخدام مضادات الخميرة الخميرة في معالجة قصور القلب الاحتقاني يؤدي إلى انخفاض نسبة المروسة والوفيات بوضوح.

(٢) الاستطبابات Indications: يمكن استعمال مضادات الخميرة الخميرة الخميرة كعامل وحيد في معالجه المرضى الذين يعانون من زلّة حديدية معتدلة والذين لا يدون أعراضا أو علامات زيادة الحمل الحجمي. كما أنها فعالة في إنفاص قصور القلب عند المرضى اللاعرضيين والذين لديهم الجزء المقذوف أقل من ٣٥% (سوء وظيفة البطين الأيسر). كما أن المرضى الذين حدث لديهم احتشاء عضلة قلبية حديث العهد يستفيدون أيضا من المعالجة طويلة الأمد بهذه الأدوية. وتبدو أعظم الفائدة عند المرضى الذين يدون نقصا في الجزء المقذوف.

وإن استخدام مضادات الخميرة الخميرة مبكرا مستطب في معالجة مرضى كل درجات قصور البطين الأيسر مع أعراض أو بدونها. ويجب أن تبدأ المعالجة بسرعة بعد حدوث احتشاء عضلة قلبية.

(٢) التأثيرات الجانبية Adverse effects: تتضمن: هبوط التوتر الانقباضي، قصورا كلويًا، فرط بوتاسيوم الدم وسعالًا حادًا مستمرًا. ويحتاج هبوط التوتر الانقباضي العرضي إلى مراقبة ويجب عدم استخدام مضادات الخميرة الخميرة الخميرة عند الحوامل.

٢-٤-٦-٢-٣-٢: النترات :

إن توسع الأوردة يؤدي إلى نقص الحمل القلبي عن طريق زيادة استيعاب الأوردة للدم أما الموسعات الشريانية فتتفص لمقومة لجدارية مما يؤدي إلى نقص الحمل البعدي. النترات موسعات وريدية تستخدم كثيرا لتوسيع الأوردة عند مرضى قصور القلب الاحتقاني. من خلال تأثيرها الموسع الوعائي المباشر في العضلات العلى الوعائية.

الفصل الثالث
الإدوية المضادة
للمطاريات النخلة

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

الأدوية المضادة لاضطرابات النظم

ANTIARRHYTHMIC DRUGS

٣ - ١ : مقدمة

بجسلاف العضلات الهيكلية التي تنقل فقط عندما يصلها التنبيه، فإن القلب يحتوي على خلايا متخصصة تتعرض ذاتيا، وبالتالي فهي تستطيع أن تولد كمونات عمل داخلية في غياب التحريض الخارجي. وهذه الخلايا التي تعمل كنظام خطا Pacemaker تختلف عن الخلايا العصبية القلبية الأخرى حيث أنها تبدي نزع استقطاب عفوي بطيء في أثناء الانبساط ناجم عن تيار إيجابي محمول بتيارات الصوديوم والكالسيوم.

وأسرع ما يكون نزع الاستقطاب في العقدة الجيبية الأذينية (SA) (المركز البدئي الطبيعي في نشوء كمونات العمل) ويتناقص خلال مروره في طرق النقل الطبيعية من خلال العقدة الأذينية البطينية (AV) ثم حزمة هيس إلى ألياف بوركنجي.

إن أي خلل في نشوء النبضة أو خلل في النقل في أي مكان من القلب يمكن أن يؤدي إلى شذوذ في نظم القلب.

٣ - ٢ : اضطرابات نظم القلب Cardiac arrhythmia

اضطرابات نظم القلب تعني بشكل عام عدم الانتظام في ضربات القلب وتكون ناتجة عن التأثير في توليد التنبيه أو في انتقال التنبيه أو في كليهما معا.

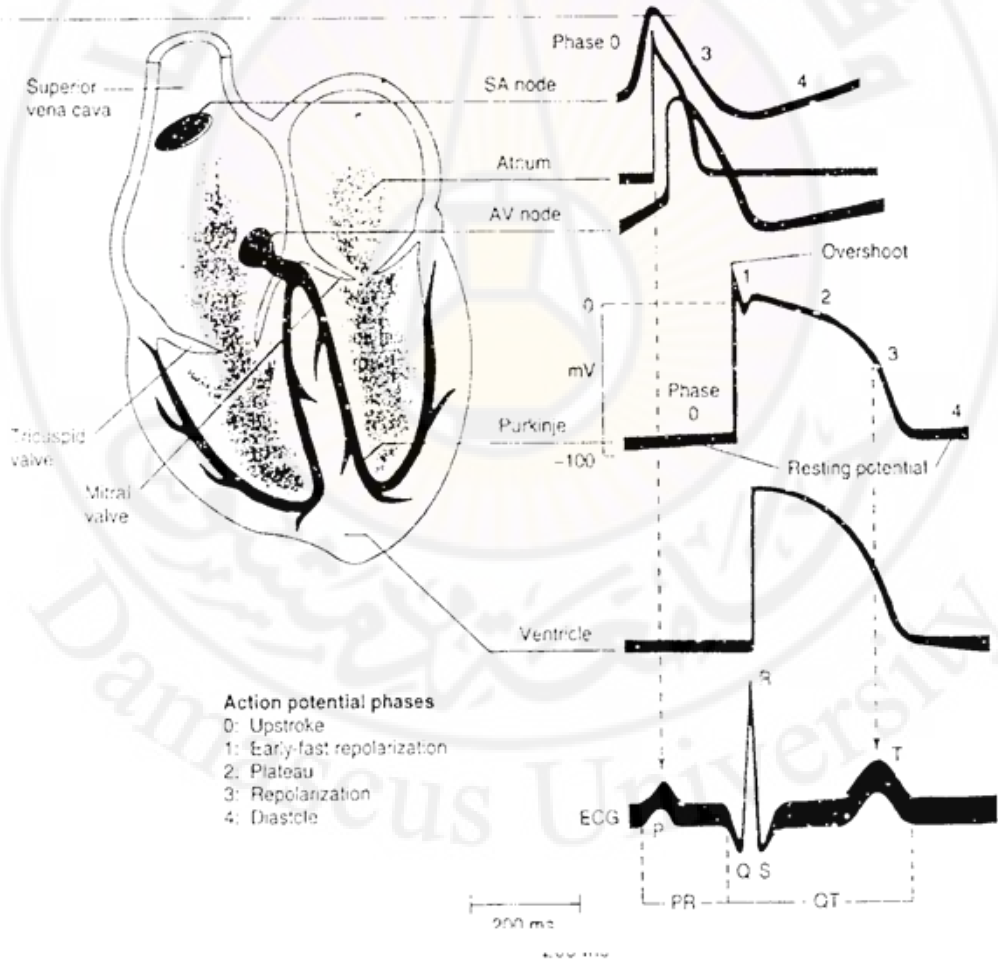
فإذا ما تجاوز عدد ضربات القلب الـ ١٠٠ / د عثر ذلك عن الإصابة بتسرع قلبي بينما إذا قل عدد ضربات القلب عن ٦٠ / د دل على الإصابة بتباطؤ قلبي (إبطاء قلبي).

فاضطرابات توليد التنبيه تكون ناتجة إما عن اضطراب أو خلل في وظيفة العقدة الجيبية أو عن اضطرابات أذينية بطينية بينما يمكن لاضطرابات نقل التنبيه أن تشمل المنطقة المحيطة بالعقدة الجيبية أو أن تشمل على جهاز نقل التنبيه (عقدة توارا، حزمة

هيس، ألياف بوركنجي).

٣ - ٣ : التنظيم الذاتي للقلب Cardiac automaticity

يستم من خلال جهاز يتولى من جهة توليد التنبيه ومن جهة أخرى انتقال التنبيه. فتوليد التنبيه يكون من العقدة الجيبية المتوضعة في الأذينة اليمنى ثم يتم انتقال التنبيه إلى الجدار (الحاجز) الفاصل ومنه إلى عقدة تاوارا ثم إلى حزمة هيس لتتفرع في البطينين الأيمن والأيسر وبعدها إلى ألياف بوركنجي المتجمعة أسفل الجدار الفاصل والتي تتفرع بدون حدود إلى باقي أنحاء العضلة القلبية. حيث تولد (عقدة تاوارا، حزمة هيس وألياف بوركنجي) بمجموعها جهاز نقل التنبيه (الشكل ١٣).



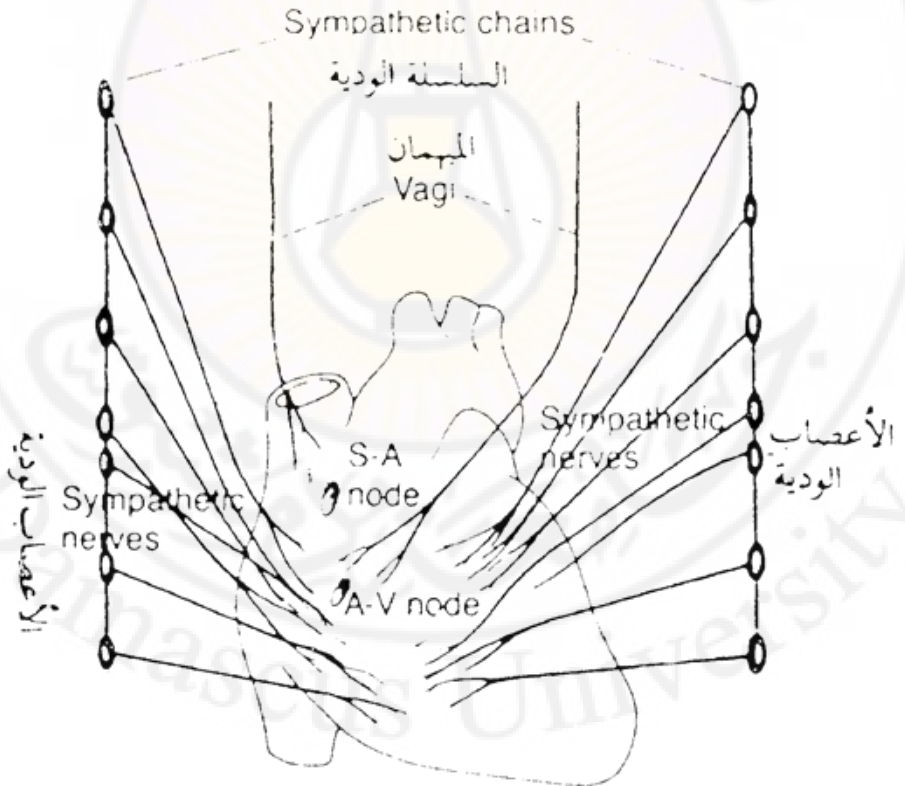
الشكل (١٣) : انتقال التنبيه في العضلة القلبية

هذا وإن انتقال التنبيه يتم بدقة وإحكام وسرعة محددة بحيث يشمل العضلة القلبية ككل بدون أي إعاقة وهذا ما يؤمن تطبيق قانون كل شيء أو لا شيء على العضلة القلبية بمعنى أنها إما أن تتنبه كاملاً أو ألا تتنبه على الإطلاق.

٣ - ٤ : تعصيب القلب Cardiac innervation

كما هو ملاحظ (الشكل ١٤) فالقلب معصّب ودياً ونظير ودي بحيث يشمل التعصيب الودي أجزاء القلب كافة بينما يقتصر التعصيب نظير الودي على الأذنين بعامة.

هذا ويؤثر تعصيب القلب بشكل أساسي في توليد التنبيه (ضربات القلب) وفي انتقال التنبيه وفي قوة تقلص العضلة القلبية مع ملاحظة تعاكس التأثير للتنبيه الودي ونظير الودي.



الشكل (١٤): تعصيب القلب

ويؤثر التنبيه الودي منشطاً من خلال التأثير في المستقبلات الأدرينالية 1 { كما هو الحال في الإيزوبرينالين - الأدرينالين أو حتى النور أدرينالين بينما يؤثر التنبيه نظير السودي منشطاً كما هو الحال في تأثير الأستيل كولين وفي حال الراحة يسيطر التعصيب نظير الودي بحيث أن تثبيطه (حل نظير الودي) يؤدي لظهور التأثيرات الودية. ذكرنا بأن تعصيب القلب يؤثر في ضربات القلب وانتقال التنبيه وفي قوة تقلص العضلة القلبية.

بالنسبة لضربات القلب (توليد التنبيه)

يؤثر التنبيه نظير الودي (الأستيل كولين) مثبطاً للعقدة الجيبية مؤدياً بالتالي للتقليل من ضربات القلب بينما يؤثر التنبيه الودي بواسطة الأدرينالين، NA، إيزدبرينالين منشطاً وبالتالي مؤدياً لزيادة في ضربات القلب.

التأثير في انتقال التنبيه

أيضاً يؤثر التنبيه نظير الودي (Ach) مثبطاً حيث ينحصر التأثير في عقدة تاورا وإلى حد ما في حزمة هيس. ألياف بوركنجي فيؤثر Ach مثبطاً لعقدة تاورا وبالتالي مثبطاً لانتقال التنبيه إلى حد يمكن أن يصل إلى حالة ثبات القلب. بينما يؤدي التنبيه الودي بواسطة الأدرينالين، نورأدرينالين إلى زيادة أو سرعة انتقال التنبيه.

التأثير في قوة تقلص العضلة القلبية

يزيد التنبيه الودي من قوة تقلص العضلة القلبية بينما يحد التنبيه نظير الودي من قوة تقلص العضلة القلبية.

بعمامة يمكن توضيح تأثير التنبيه الودي ونظير الودي في القلب انطلاقاً من تأثيرهما في استقطاب الغشاء الخلوي للخلية القلبية ذلك أن التنبيه نظير الودي (Ach) يؤثر في نفوذية الغشاء الخلوي مؤدياً إلى إطالة فترة اللااستقطاب ومعلوم أنه طالما كان الغشاء الخلوي في حال استقطاب يوجد استعداد لتقبل التنبيه بينما في حالة اللااستقطاب لا يوجد استجابة للتنبيه مهما بلغت شدته بمعنى أن التنبيه نظير الودي يؤدي إلى رفع عتبة التنبيه بينما نجد أن التنبيه السودي بتأثيره في نفوذية الغشاء الخلوي ينقص ويقلل من فترة نزع الاستقطاب أي ينقص من عتبة التنبيه (الزمن اللازم للاستجابة). متمثلاً بزيادة نفوذية Ca^{++} .

أسباب اضطراب نظم القلب

إن العقدة الجيبية هي المكان الطبيعي لنشوء التنبيه المؤدي إلى تقلص العضلة القلبية ولكن إذا أبدت الأماكن القلبية الأخرى غير العقدة الجيبية نظماً ذاتياً ذا توتر مرتفع فإنها من الممكن أن تؤدي إلى تحريض منافس وبالتالي يمكن أن تؤدي إلى اضطراب نظم ويمكن أن تنشأ اللانظميات أيضاً في حال تأذي الخلايا العضلية القلبية بنقص الأكسجة أو باضطراب البوتاسيوم مثلاً.

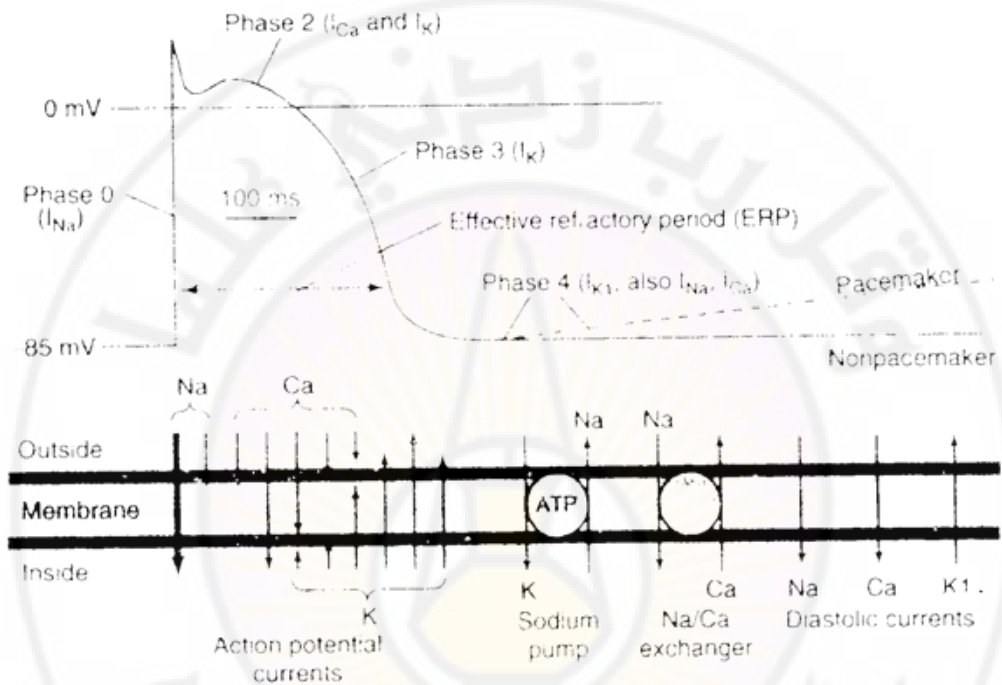
هذه الخلايا يمكن أن تبقى منزوعة الاستقطاب جزئياً في أثناء الانبساط وبالتالي يمكن أن تصل لعتبة التقلص مبكرة أكثر قبل الخلايا الطبيعية وبذلك يمكن أن تحرض نشوء اللانظميات.

في الحالة الطبيعية تصدر التنبيهات من المراكز النازمة العلوية وتنقل إلى المسالك السفلية التي تتشعب إلى فرعين يُفعلان سطح البطينات بأكمله.

وهناك ظاهرة تدعى ظاهرة عود الدخول تحدث إذا حصل حصار وحيد الجانب في الطرق الناقلة وذلك بسبب أذية العضلة القلبية أو فترة عصيان طويلة مما يؤدي إلى تشكل طريق نقل شاذ.

وتعتبر هذه الظاهرة من أهم أسباب اللانظميات ويمكن أن تحدث في مستوى من الجهاز الناقل. فمثلاً إذا أخذنا ليف بوركنجي واحد مع طريقي نقل إلى العضلة البطينية، فالتنبيه الطبيعي ينتقل للأسفل عبر الطريقتين، لكن عند وجود أذية في العضلة القلبية تسبب حصاراً وحيد الجهة فإن التنبيه ينتقل فقط من خلال الطريق رقم ١ السليم، فإذا كان الحصار في الطريق رقم ٢ في الاتجاه النازل فقط، فإن التنبيه يمكن أن يعود بشكل راجع من خلال الطريق رقم ٢ ليصل إلى نقطة التفرع. وهذه الدارة الصغيرة تؤدي لعودة استثارة العضلة البطينية مؤدية إلى خوارج انقباض أو لانظميات بطينية مستمرة.

وهناك بعض الأدوية التي تؤثر في اضطرابات النقل effects of drugs on conduction abnormalities فتتمنع ظاهرة عودة الدخول إما بإبطاء النقل أو بزيادة فترة العصيان حيث يتحول الحصار وحيد الجانب إلى حصار ثنائي الجانب.



الشكل (١٥): الخلل في نظم القلب.

يمكن تصنيف الأدوية المضادة لاضطرابات النظم القلبي في مجموعتين: الأدوية المضادة لتسرع القلب ثم هناك الأدوية المضادة لإبطاء القلب.

٣ - ٥ : الأدوية المضادة لإبطاء القلب:

وهذه تقسم إلى مجموعتين أيضاً:

٣ - ٥ - ١: الأدوية المؤثرة في إبطاءات القلب الجيبية

وهي مجموعة الأدوية المؤثرة في اضطرابات توليد التنبيه الجيبية حيث تلاحظ هذه الاضطرابات لدى الرياضيين والذين نتيجة تدريبهم الطويل يحدث لديهم سيطرة لنظير السودي من شأنها أن تؤثر في العقدة الجيبية كذلك يمكن أن تظهر هذه الاضطرابات في حال وجود خلل في عمليات الاستقلاب أو أن تظهر نتيجة استخدام بعض الأدوية مثل

الغوكوزيدات الديجيتالية أو حاجبات β .

بعمامة فإن هذه الإبطاءات تزول عادة تلقائياً بالراحة فهي لا تتطلب استخدام الأدوية أو يمكن أن تستعمل أدوية لكن بحذر شديد.

٣-٥-٢: الأدوية المؤثرة في إبطاءات القلب الناتجة عن حصار أذيني-بطيني:

حيث تتناول الإصابة عقدة تاوارة أو حزمة هيس جزئياً أو كلياً مما يسبب انتقالاً بطيئاً أو معدوماً لموجة التنبيه لذلك تكون هذه التناثرات أشد خطورة من الإبطاءات الجيبية.

أفضل الأدوية المؤثرة بشكل رئيسي في إبطاءات القلب الناتجة عن حصار أذيني بطيني هي منبهات β الأدرينرجية مثل الإيزوبرينالين Isoprenaline وهناك مركب أوريسبرينالين Orciprenaline.

كذلك تفيد حسالت نظير الودي مثل الأتروبين (جرعة مفردة ٠.٥ مغ) أو أحد مشتقاته مثل Ipratropiumbromide إبراتروبيوم بروميد بجرعة ٠.٥ مغ حقناً وريدياً أو (٥ - ١٥) مغ عن طريق الفم، فإذا لم ينجح العلاج الدوائي السابق فلا بد من اللجوء إلى جهاز توليد التنبيه Pace maker.

الإيزوبرينالين Isoprenaline = إيزوبروبيل نورأدرينالين.

يمتص الإيزوبرينالين في مخاطية الفم لذا يستعمل مصاً تحت اللسان حيث إن فترة تأثيره قصيرة لا تتجاوز ثلاث ساعات.

ويعد أقوى مقلد للودي حيث ينشط جميع المستقبلات β بدون التأثير في المستقبلات α الأدرينرجية.

تأثيره في القلب:

- يزيد الإيزوبرينالين من قابلية انقباض في العضلة القلبية نتيجة تنبيهه للمستقبلات β_1 ويعود هذا التأثير الأساسي إلى حدوث مهمة في دخول شوارد Ca^{++} لداخل الخلية القلبية لكنه يؤدي إلى زيادة استهلاك القلب للأوكسجين.

- كما يزيد الإيزوبرينالين النظم القلبي وقد يؤدي إلى ظهور عدم انتظامات بطينية.

تأثيره في الأوعية:

يسبب الإيزوبرينالين نتيجة تنشيطه للمستقبلات β_2 الوعائية توسعاً وعائياً يؤدي إذا

ثم يزداد نتاج القلب لظهور انخفاض في الضغط الشرياني. إلا أنه بعامّة يزيد النتاج القلبي بدائسراته الإيجابية في قوة تقلص العضلة القلبية مما يؤدي لغرط استهلاك الأوكسجين من قبل العضلة القلبية.

ومن جهة أخرى فإنه يوسع القصبات وينقص الحركة انحرافية المعوية.
تأثيراته الجانبية:

تتجلى بأحداثه في بعض الحالات عدم انتظامات بطينية كذلك في زيادة حاجة القلب للأوكسجين وبأحداثه توسعاً وعائياً قد يسبب انخفاضاً في الضغط.

الاستعمال:

يستعمل الإيزوبرينالين لفترة طويلة في الحصارات الأدينية البطينية المزمنة حيث يُعطى على شكل أمينات توضع تحت اللسان بمعدل واحدة كل ٤ ساعات وكذلك يُعطى حقناً وردياً لمعالجة الهجمات الحادة مع ملاحظة ضرورة تطبيق الصدمة الكهربائية بالتيار المتواصل لأن الإيزوبرينالين خاصة ومقدرات {ب} عامة تحتاج إلى زمن طويل نسبياً لبلوغها الكثافة الفعالة في البلاسما الأمر الذي يتعارض مع الحالات الإسعافية.

يوجد على شكل ملح كلوريدي (Isuprel) وعلى شكل ملح كبريتي (Alleudrine) ألودرين بشكل حبابات (٢٠٠ مع) حيث يمزج محتوى ٦ حبابات بـ ٥٠٠ مل من سائل غير قلوي لإرسائه ببطء في داخل الوريد.

مضادات الاستعمال:

- انخفاض التوتر الشرياني.
- خناق الصدر Angina نتيجة تأثيره في زيادة عمل القلب وحاجته للأوكسجين.
- الاعتلالات القلبية الانسدادية.
- حالات تسرع القلب.

التداخلات الدوائية:

- الساليسيلاميد Salicylamid إن إعطاء الإيزوبرينالين بالمشاركة مع الساليسيلاميد يزيد من فعالية الإيزوبرينالين لذلك يجب تفادي مثل هذه المشاركة وإلا فلا بد من ضرورة الانتباه للجرعة المقدمة.
- النيتروفيلين ومشتقاته كلها: يجب تفادي مشاركة الإيزوبرينالين مع النيتروفيلين أو

- أي من مشتقاته تجنباً لحدوث زيادة في تأثير الثيوفيللين (أو أحد مشتقاته) لدرجة يمكن أن تصل إلى حدوث اضطراب في نظم القلب (تسرع).
- حاجبات β : لا يجوز مشاركة الإيزوبرينالين مع أي من حاجبات β لتضاد التأثير.
 - خافضات السكر (المضادة لداء السكري) إن مثل هذه المشاركة ستحد من التأثير الخافض للسكر.

٣ - ٦ : الأدوية المضادة لتسرع القلب

يحصل التسرع القلبي نتيجة الجهد العضلي والانفعالات المختلفة مع ملاحظة أن الحمى تؤدي لزيادة ضربات القلب بمعدل ١٠ ضربات لكل درجة واحدة ارتفاعاً في حرارة الإنسان بالإضافة إلى أن بعض الأمراض تترافق مع تسرع قلبي مثل فرط نشاط الدرق، وفقر الدم، والتهاب العضلة القلبية.

يمكن تقسيم الأدوية المستخدمة في معالجة تسرع القلب وفقاً لآلية تأثيرها إلى أربع مجموعات:

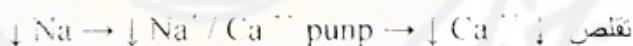
- المجموعة الأولى: تضم حاجبات الصوديوم (إغلاق قنوات الصوديوم).
- المجموعة الثانية: تضم حاجبات β .
- المجموعة الثالثة: تضم المركبات التي تؤثر في فترة اللا استقطاب للغشاء الخلوي.
- المجموعة الرابعة: تضم المركبات حاجبات الكالسيوم.

الجدول (١) : تأثيرات الأدوية المضادة لاضطراب نظم القلب.

التصنيف الدوائي	آلية التأثير	ملاحظات
IA	حاصبات قنوات الصوديوم	إبطاء الطور (٠) من إزالة الاستقطاب
IB	حاصبات قنوات الصوديوم	إبطاء الطور (٣) من إعادة الاستقطاب
IC	حاصبات قنوات الصوديوم	إبطاء بشكل كبير لطور (٠) من إزالة الاستقطاب
II	حاصبات β الأدرينية	تثبيط الطور -٤- من إزالة الاستقطاب
III	حاصبات قنوات البوتاسيوم	إطالة الصور الثالث من إعادة الاستقطاب
IV	حاصبات قنوات الكالسيوم	الحذ من كمون الجهد

٣ - ٦ - ١ : حاصبات الصوديوم

تتضمن مجموعة المركبات التي تعتمد في آلية تأثيرها على إغلاق قنوات الصوديوم بالتأثير في نفوذية الغشاء الخلوي تجاه شوارد K^+ , Na^+ ، لصالح K^+ مما يضعف من قابلية الغشاء الخلوي للاستجابة بتأثير التنبيه المطبق أي يؤدي لزيادة عتبة التنبيه. علاوة على ذلك فإنها تحد أيضاً من قوة تقلص العضلة القلبية.



كما هو الحال في المركبات التالية: جدول (١)

Phenytoin, Mexiletin, Lidocain, Procainamid, Ajmalin, Quinidine, Disopyramide

الكيندين

يتسبب العبور السريع لشوارد الصوديوم خلال قنوات الصوديوم مما يضعف من قابلية التنبيه.

الجرعة والاستعمال:

الجرعة العلاجية القصوى ١ غ / يوم موزعة على ٤ - ٦ جرعات فردية لكن لفترة قصيرة ولمعالجة تسرعات القلب الأذينية والبطينية وفي الرجفان الأذيني.

التأثير:

- يثبط اللانظميات الناتجة عن البؤر المنافسة.
 - يثبط اللانظميات البطيئة الناجمة عن زيادة النظمية الطبيعية.
 - يبطئ سرعة النقل في كل من حزمة هيس وألياف بوركنجي.
 - يطيل فترة العصيان.
 - يمكن أن يؤدي أحيانا إلى تأثير مضاد كوليني—سرعة النقل الأذيني البطيئ.
 - أمسا بالنسبة لاستعماله في الحالات المزمنة وفي الفواصل بين الأزمات فيعطى بجرعة قليلة ٠.٢ غ/يوم موزعة على ٢ - ٣ جرعات فردية.
 - و هناك مستحضرات مديدة التأثير يُعطى عندها بجرعة ٠.٢ - ٠.٤ غ/يوم .
- ### التأثيرات الجانبية:

- يضعف من تأثير السيالة العصبية نظيرة الودية مما يؤدي إلى سيطرة الودي وبالتالي حدوث تسرع قلب.
- كذلك يمكن أن يؤدي إلى ردود فعل تحسسية.
- لسدى الاستعمال المديد ولدى تجاوز الجرعة العلاجية تظهر اضطرابات حسية وعصبية.

مضادات الاستطباب:

قصور القلب الاحتقاني كذلك في الحالات التي تكون فيها عقدة تاوارة مثبطة تماما.

التداخلات الدوائية للكينيدين:

- ١ - استيازولاميد، سيبرونولاكتون:
لسدى مشاركة أي منهما مع الكينيدين يحدث تنافس بين كل منهما مع الكينيدين على الارتباط ببروتينات البلازما لصالح استيازولاميد أو لصالح سيبرونولاكتون مما يؤدي إلى زيادة تأثير الكينيدين وبالتالي يجب تجنب هذه المشاركة.
- ٢ - المدرات التيازيدية:
تسودي في حال إعطائها لمرضى يعالج بالكينيدين إلى زيادة تأثير الكينيدين بتثبيط إطرأحه لذلك يجب الانتباه للجرعة.

٣ - نيفيديبين:

إعطاؤه بالمشاركة مع الكينيدين ينقص من فعالية الكينيدين بنقص تركيزه في البلازما لذلك يجب الانتباه للجرعة.

٤ - أوميبرازول:

يزيد من فعالية الكينيدين لذلك يجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة.

٥ - ريزربين:

يزيد من فعالية الكينيدين بتثبيط ضربات القلب لذلك يجب نقادي هذه المشاركة.

٦ - فيراباميل:

يزيد من فعالية الكينيدين بزيادة تركيزه في البلازما نتيجة تثبيط استقلابه الهضمي لذلك يجب الانتباه للجرعة.

٧ - ديجوكسين أو الغلوكوزيدات القلبية:

تزداد فعالية الغلوكوزيد القلبي لدى إعطائه لمريض يعالج بالكينيدين نتيجة التأثير في نظم القلب.

أجمالين Ajmalin

هو قنويد يستخرج من نبات *Rauwolfia serpentina* تأثيره في القلب مشابه لتأثير الكينيدين لكن بتأثيرات جانبية أقل في قوة تقلص العضلة القلبية.

امتصاصه جيد في طرائق الإعطاء المختلفة حيث يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد في الحالات الإسعافية (٢٠ - ١٥٠ مع) لذلك يعطى بشكل مضغوطات وبنوع متوسط الجرعة اليومية منه ٣٠٠ مع / يوم.

يوجد داخل دوائي لهذا المركب مع الغلوكوزيدات الديجيتالية حيث إنه يؤدي لزيادة تركيز الغلوكوزيد في البلازما وبالتالي زيادة تأثيره لذلك يجب الانتباه للجرعة بتخفيضها في حال ضرورة مثل هذه المشاركة.

بروكائين أميد هيدروكلورايد

آلية التأثير:

يتمتع بنفس آلية تأثير الكينيدين وهو مشتق من المخدر الموضعي البروكائين ويؤدي تأثيرات مشابهة للكينيدين.

الحركية الدوائية:

- تمتص بشكل جيد عن طريق الفم ونادراً ما يستعمل عن طريق الوريد بسبب حدوث هبوط ضغط.
- يستقلب في الكبد ويُطرح عن طريق الكلية.
- يتأصل جزء من المركب في الكبد ليعطي N-acetyl procainamide كسمتقلب فعال.

الاستعمال:

نفس استخدامات الكينيدين.

التأثيرات الجانبية:

- اعتلال عصبي
- غثيان، إقياء
- إسهال
- تعب عام

ديزوبيراميد فوسفات Disopyramide phosphate:

آلية التأثير:

نفس آلية تأثير الكينيدين بالتأثير على قنوات الصوديوم والحد من تدفق الصوديوم داخل الخلية القلبية وذلك في المرحلة (-Phase-0) و(-Phase-3) من نزع الاستقطاب.

التأثير:

- مشابه للكينيدين مع تأثير سلبي أوضح على قوة تقلص العضلة القلبية
- يبدي تأثير مضاد كوليني أقوى من الكينيدين

الحركية الدوائية:

يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الكلية.
يُعطى فقط عن طريق الفم.

الجرعة والاستعمال:

الجرعة اليومية ٤٠٠-٨٠٠مغ/يوم مقسمة على عدة جرعات فردية.
في علاج اللانظميات البطينية.

التأثيرات الجانبية:

- احتباس بولي
- سمية كبدية
- تشوش رؤيا
- اضطراب نظم

٣ - ٦ - ٢ : حاجبات β

هي مجموعة المركبات حاجبات β حيث إنها من خلال حجب المستقبلات β_1 في القلب تحد من تأثير الكاتيكول أمين في القلب ومن خلال حجب المستقبلات β_2 تحجب التأثير المرخي في العضلات الملساء الوعائية مع ملاحظة أنها نتيجة حجب المستقبلات β وسيطرة α فإنها تؤدي إلى زيادة المقاومة الوعائية لذلك يفضل منها حاجبات β_1 الانتقائية مثل:

Atenolol ، (Tenormin)[®] ، Betazolol ، (Kerlone)[®] ، Bisoprolol ، (Concor)[®] ، Metoprolol ، (Lospresor)[®].

في حين أنه من الحاجبات غير الانتقائية نذكر Propranolol (Inderal)[®]

Atenolol أتينولول:

- يستخدم في تسرعات القلب في الذبحة الصدرية وفي حالات ارتفاع الضغط.
- يُعطى بجرعة ٥٠ مغ / يوم مرة واحدة، ويمكن أن تصل الجرعة اليومية إلى ١٠٠ مغ.

- التأثيرات الجانبية: قصور قلب احتقاني، تباطؤ قلب (٥٠ ضربة / د ، ربو قصبي، ارتفاع في سكر الدم).

مضادات الاستطباب: قصور القلب الاحتقاني، الربو، وفي حالات القصور الكلوي.
يُعطى بحذر في حالات الحمل لأنه يمكن أن يؤدي لحدوث تباطؤ قلب، انخفاض ضغط أو تثبيط لمركز التنفس عند الجنين لذلك في حال الضرورة يجب تجنب إعطائه في الأسبوع الأخير من الحمل وإلا فلا بد من مراقبة الوليد لمدة أسبوع بعد الولادة.
لا يُعطى في حالات الإرضاع لأنه يصل للوليد من خلال حليب الأم ويمكن أن يؤدي لتباطؤ قلب أو لتثبيط التنفس كذلك يُعطى بحذر لمرضى السكري.

بروبرانولول Proopranolol

- حاجب غير نوعي للمستقبلات β يعمل على تعديل شدة التنبهات الودية المسرعة للقلب ولنتاحه ولانقباضه أي أنه وكل حاجبات β يقلل قوة الانقباض ويقلل النتاج القلبي فتتضاءل سرعة عمل القلب كما أنه ينقص من استهلاك العضلة القلبية للأكسجين وبالتالي يفيد في معالجة بعض أنواع الذبحة الصدرية.
- يثبط فعّل الكاتيكول أمين بالتنافس الموضعي على المستقبلات ويعدّ الدواء المفضل في معالجة اضطرابات النظم (حالة التسرعات فوق البطيئة المديدة والحادة).
- يفيد في حالات فرط التوتر الشرياني غير المستقر والمترافق بازدياد نتاج القلب أو ارتفاع كثافة الرينين في الدم.
- يفيد في خناق الصدر وبخاصة عند فشل المعالجة بالأدوية النوعية وبخاصة النترات.
- يمكن استخدامه في حال التسمم بأدوية الغلوكوزيدات القلبية.

التأثيرات الجانبية:

غشيان، إقياء، إسهال، وهن، اضطرابات في الرؤيا، اندفاعات جلدية، اضطرابات حسية، هلوسة، وهبوط في التوتر الشرياني وأرق.

مضادات الاستعمال:

١. الحصار الأذيني البطيني لإمكان إحداثه ببطء شديد للقلب.
 ٢. الربو القصبي وتشنج القصبات وتضييقها.
- ويجب استعماله بحذر في الحالات التالية:
- القصور القلبي.
 - الآفات الرئوية (الإصابات الرئوية المزمنة).
 - ارتفاع سكر الدم الناتج عن نقص الأنسولين لأنه حاجب غير نوعي يحجب المستقبلات β الموجودة في البنكرياس مما يؤدي إلى نقص إفراز الأنسولين وارتفاع سكر الدم (معاكسة فعل الأدرينالين بحلّ الغليكوجين).

الحركية الدوائية

يمتص جيداً عن طريق الفم ومع ذلك فإن المقدار المعطى عن طريق الفم يفوق بكثير المقدار المخصص للحقن الوريدي، استقلابه عن طريق الكبد ونصف عمره الحيوي بعد تناوله عن طريق الفم ٣ - ٦ ساعات لذلك يجب إعطاؤه ٤ مرات في اليوم للمحافظة على كثافة دموية ثابتة ولا يبلغ تأثيره الحاجب للمستقبلات β إلا بعد مضي ٣ - ٤ أيام على تناوله بطريق الفم بينما تظهر التأثيرات مباشرة لدى إعطائه حقناً وريدياً. (في الحالات الخطرة).

يندر استعماله حقناً عضلياً يستعمل غالباً بشكل مضغوطات مديدة التأثير ويوجد بشكل حبوب (١٠، ٤٠، ٨٠ ملغ) وحبابات (١ مل = ١ مغ) للحقن الوريدي يبلغ المقدار البدئي ٤٠ ملغ يومياً على عدة جرعات ويزداد تدريجياً.

التداخلات الدوائية:

- Nitrendipin وكافة الأدوية التي تطرح عن طريق الكبد يزداد تأثيرها في حال مشاركتها مع البروبرانولول لذلك لا بد من الانتباه للجرعة المقدمة.
- Diazepam تزداد فعالية الديازيبام بمشاركته مع البروبرانولول.
- Diltiazem يزداد من فعالية البروبرانولول حيث أنه يثبط من استقلابه الهضمي وبالتالي يزداد من تركيزه بالبالاسما لذلك يجب الانتباه للجرعة.
- Lidocain تزداد فعاليته بمشاركته مع البروبرانولول نتيجة الحد من الاستقلاب الهضمي للبروبرانولول.
- Isoniazide تزداد فعالية الإيزونيازيد بمشاركته مع البروبرانولول لذلك يجب الانتباه للجرعة.
- Molsidomin يؤدي بمشاركته مع البروبرانولول لزيادة في فعالية كل منهما لدرجة يمكن أن تصل إلى حدوث انخفاض شديد في ضغط الدم لذلك يجب تقادي هذه المشاركة.
- Theophyllin ومشتقاته تزداد فعالية الثيوفيللين بمثل هذه المشاركة ولذلك يجب الانتباه للجرعة في حال الضرورة.

- السيميتدين Cimetidin يزيد من تركيز حاجبات β في البلازما وبالتالي من فعاليتها.

- الغلوكوزيدات القلبية يزيد البروبرانولول من تأثير الغلوكوزيدات القلبية في الحد من قوة تقلص العضلة القلبية.

- خافضات الضغط يزداد التأثير الخافض للضغط لدى المشاركة مع البروبرانولول.

- الأنسولين وخافضات السكر من زمرة سلفونيل يوريا: تزداد الفعالية الخافضة للسكر لدرجة حدوث نقص ملحوظ في سكر الدم.

٣ - ٦ - ٣: حاجبات قنوات البوتاسيوم

هي مجموعة المركبات المؤثرة في فترة الاستقطاب حيث يمكن اعتبارها أيضاً حاجبات لقنوات البوتاسيوم حيث أنها من خلال حجبها لقنوات البوتاسيوم تطيل فترة الاستقطاب. ونضم المركبات التالية:

Sotalol (Sotalex) ®, Amiodaron (Cordarex) ®, Bretylium,

أميودارون Amiodaron هو من مشتقات Benzofuran

يمكن اعتماده فقط في معالجة الحالات التي يتعذر فيها المعالجة بالمركبات الأخرى حيث يبدأ بجرعة هجومية ٦٠٠ مغ / يومياً لمدة ٨ - ١٠ أيام ثم بجرعة داعمة ٢٠٠ مغ / يوم مع ضرورة التوقف عن استخدامه ليوم واحد أسبوعياً. من آثاره الجانبية اضطرابات في وظيفة الغدة الدرقية (بسبب احتوائه في صيغته الكيميائية على اليود) كذلك اضطرابات تنفسية رئوية.

لا تجوز مشاركته مع الديجوكسين لأنه يزيد من تركيزه بالبلازما، كذلك لا يجوز مشاركته مع الكولسترامين لأنه يؤثر في استقلابه في الكبد مؤدياً لنقص فعالية الأميودارون.

سوتالول Sotalol

امتصاصه يكاد يكون كاملاً في حال إعطائه عن طريق الفم. يبدأ بجرعة ٦٠ مغ/يوم مع مراقبة ضربات القلب التي يجب ألا تقل عن ٥٥ ضربة /د. وفي حالة الضرورة يمكن أن تصل الجرعة إلى ٤٨٠ مغ يومياً.

٣ - ٦ - ٤ : حاجبات الكالسيوم

تتضمن حاجبات الكالسيوم المضادة لتسرع القلب والتي من خلال إغلاقها لقنوات الكالسيوم فإنها تزيد من فترة الانقباض حتى على مستوى عقدة تافاراً وبالتالي تحدث من النقل.

وأهم المركبات حاجبات الكالسيوم المستخدمة في تسرعات القلب البطيئة نذكر :

فيراباميل Verapamil

يعطى فمويًا ٤٠ - ٨٠ مغ ٣ مرات يوميًا أو وريديًا ٥ مغ حقنًا بطيئًا[®] (Veramex).

غالوباميل Gallopamil

عن طريق الفم ٥٠ مغ ٣ - ٤ مرات يوميًا[®] (Procorum).

ديلتيازيم Diltiazem

عن طريق الفم ٦٠ - ١٢٠ مغ ٣ مرات يوميًا[®] (Dilzem) ثم هناك يمكن استخدام انغلوكوزيدات القلبية في معالجة بعض تسرعات القلب.

الفصل الرابع
أدوية المبرلة الحصرية

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الرابع

أدوية الذبحة الصدرية

ANTIANGINAL DRUGS

٤ - ١ : فيزيولوجيا التروية الإكلينيكية

لا تستفيد العضلة القلبية من الدم الموجود في أجواف القلب إذ إن للقلب ترويته الشريانية الخاصة به من خلال ما يعرف بالتروية الإكلينيكية .

حيث يتم تزويد القلب بالدم من خلال شريائين يتفرعان عن الأبهر هما الشريان الإكليني الأيسر الذي يحمل نحو ٤/٥ مجموع الدم الجاري ويؤمن قبل كل شيء العضلة القلبية اليسرى بالإضافة إلى قسم صغير من العضلة البطينية اليمنى. بينما يؤمن الشريان الإكليني الأيمن العضلة البطينية اليمنى بشكل أساسي ثم قسماً ضئيلاً خلفياً للعضلة البطينية اليسرى.

تبلغ التروية الدموية للقلب في حالة الراحة ٠.٨ - ٠.٩ مل/غ/د، وهذا يعني أنه يجري من خلال الشريائين الإكلينيين لقلب يزن ٣٠٠ غ نحو ٢٥٠ مل دم/د، وهي تشكل تقريباً ٥% من حجم الدم الجاري بعامة.

ويمكن لكمية الدم الجاري في الشريائين الإكلينيين أن تصبح أربعة أضعافها لدى القيام بالجهد العضلي مع ملاحظة أن الشريان الإكليني الأيسر هو الآخر قسماً أمامي وخلفي بينما يصب الدم الشعري في وريد كبير هو الجيب الإكليني.

هذا وتتميز التروية الإكلينية للقلب عن تروية الأعضاء الأخرى من الجسم أنها ليست مستمرة أو ثابتة إنما هي تابعة ومتعلقة إلى حد كبير بتقلص العضلة القلبية أي الزيادة الانقباضية في الضغط المطبق على العضلة القلبية والنقص الانبساطي في ذلك الضغط والتي تؤثر بدورها في مقاومة جريان الدم في أوعية العضلة القلبية ومن جهة أخرى فهي تتعلق بتغير الضغط في الشريان الأبهر.

ففي طور الانقباض يكاد ينعدم جريان الدم في الشريان الإكليلي الأيسر بينما نجد أنه يصل إلى حده الأعظمي في حال الانبساط أما في الشريان الإكليلي الأيمن فتأثير ذلك أقل وضوحاً بسبب ضالة الضغط المطبق على العضلة القلبية.

٤ - ١ - ١ : الفيزيولوجيا المرضية لنقص التروية الإكليلية

الهدف الرئيسي من الدوران الإكليلي هو تزويد العضلة القلبية بالعناصر المولدة للطاقة وفي مقدمتها الأكسجين الذي يحقق لدى الشخص السليم وفي حالتي انراحة والجهد استقلاباً هو انيا في الخلية القلبية يتم بتحويل الغلو كوز كاملاً إلى ثاني أكسيد الفحم والماء وطاقة فإذا ما نقصت كمية الأكسجين اللازم توفرها في العضلة القلبية وهذا ما يحدث في نقص التروية الإكليلية. فإن الاستقلاب الهوائي الفيزيولوجي يتعذر متجنباً عندئذ بتحطم الغنو كوز بشكل لا هوائي مكوناً حمض اللبن. ومؤدياً لإفراز الهستامين مما يؤدي إلى تنبيه مستقبلات الألم لذلك يتصف خناق الصدر (الذبحة الصدرية) بحدوث نوبات ألم تفصلها فترات راحة حيث تتجلى الذبحة بالألم في منتصف أعلى القفص الصدري يمتد إلى الكتف والذراع الأيسر وقد يشمل الرقبة والألم المرافق لخناق الصدر إنما هو ناتج عن عدم كفاية الأكسجين الواصل إلى منطقة محددة من العضلة القلبية بمعنى أن الأكسجين المقدم للعضلة القلبية أقل من الأكسجين المستهلك (الواجب توافره) ونقص الأكسجين هذا كما ذكرنا إنما يعزى إلى نقص في تروية القلب ونقص التموين الإكليلي للقلب مرده غالباً لوجود إعاقة في جريان الدم من خلال الأوعية الإكليلية وهذه الإعاقة ناتجة عن أحد الأسباب التالية:

١) تصلب إكليلي:

تصلب في جدار الشريان الإكليلي يؤدي إلى تضيق في لمعة الشريان وبالتالي تقل كمية الدم الواصلة للقلب من خلال الشريان الإكليلي (الشكل ١٦)، وفي مثل هذه الحالة غالباً ما تكفي كمية الدم الواصلة للقلب من خلال الشريان الإكليلي المتصلب في حالة الراحة ولا تبدو الحاجة للأكسجين إلا في حالة الإجهاد حيث لا تكفي كمية الأكسجين المتاحة كمية الأكسجين المطلوبة ذلك أن القلب يبدو عاجزاً عن تأمين كمية أكبر من الأكسجين من خلال زيادة التروية الإكليلية فلمعة الشريان متضيقة وفي تلك الحالة فإن نوبات الذبحة الصدرية إنما تحدث فقط إثر القيام بجهد عضلي أو إثر التوتر النفسي الذي

يؤدي إلى التنبيه الودي وبالتالي زيادة الحاجة للأكسجين نتيجة زيادة ضربات القلب مثلاً.



الشكل (١٦): التصلب الشرياني الإكليلي.

٢) تشنج إكليلي:

هو تقلص العضلات المتساء الوعائية الإكليلية وبالتالي تقلص الشريان الإكليلي السليم أصلاً وفي مثل هذه الحالة فإن نوبات الذبحة الصدرية تحدث حتى في حالة الراحة دليلاً مثلاً.

مع ملاحظة إمكانية حدوث التقلص في الشريان المتصلب في حال حدوث تجمع للصفائح الدموية على جدار الشريان المتصلب حيث يتحرر من هذه الصفائح الوسيط الحيوبي ثرومبوكان $Thromboxan A_2$ والمتميز كمقلص وعائي شديد، وبعامه لا بد من التمييز بين:

- الجلطة: انسداد تام ومفاجئ يحدث بأحد الشرايين الإكليلية.

- **انقواق الصدر (الذبحة):** يحدث نتيجة تضيق لمعة الوعاء الإكليلي بسبب تصلب أو خثرة أو صمامات مما يؤدي إلى نقص التروية في المنطقة المقابلة فإذا ما حدث تموت في المنطقة التي انقطعت عنها سبل التروية بالأكسجين عن طريق الشريان المغذي دعيت الحالة (احتشاء).

وكلمنا كمان الفارق بين الأكسجين المتطلب والأكسجين المقدم كبيراً أدى ذلك إلى حدوث أذية قلبية غير عكوسة حيث يؤدي إلى موات خلايا العضلة القلبية وكلما زاد عدد الخلايا الميتة زاد الاحتشاء في العضلة القلبية بحيث أن عدد الخلايا الميتة يحدد منطقة الاحتشاء التي يمكن أن تؤثر في مرحلة لاحقة في قدرة جدار العضلة القلبية على التقلص والتمدد.

ومن الجدير بالذكر أن نوبة الذبحة الصدرية يمكن أن تدوم عدة دقائق فقط ويمكن أن تستمر أيضاً بضع ساعات وفي بعض الأحيان قد تستمر أياماً على شكل نوبة بطيئة (ألم محتمل). وبما أن العضلة القلبية لا يمكن تجديد بنائها فإن الموات أو أي أذية فيها ستكون غير عكوسة وحتى في حال الشفاء فسيبقى مكان الاحتشاء على شكل ندبات دائمة ينتج عنها ضعف في القدرة التقلصية للعضلة القلبية وبالتالي نقص في قدرة العضلة القلبية على ضخ الدم الكافي من خلال الشريان الأبهر ومن ثم نقص في قدرة العضلة القلبية على التمدد بشكل يسمح بملئها بالدم الكافي من الأوردة.

وطبعاً تختلف الخطورة وفقاً لحجم التصلب في الأوعية الدموية وإذا ما كان مترافقاً

مع تشنج إكليلي.

وبكل الأحوال يمكن تصنيف الذبحة الصدرية في ثلاث حالات كما في الجدول (٢).

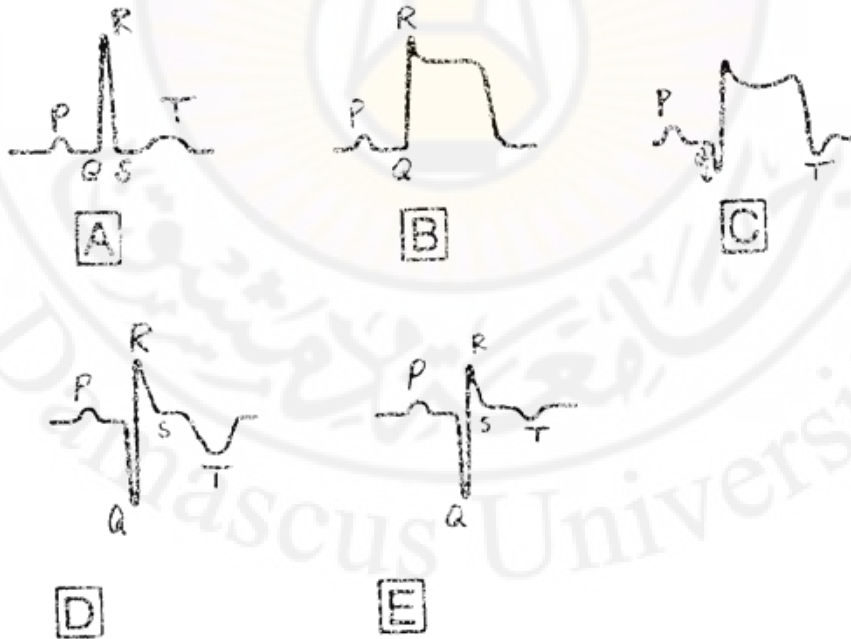
الجدول (٢): تصنيف حالات الذبحة الصدرية

الذبحة القلبية المتغيرة variant angina	الذبحة القلبية غير المستقرة unstable angina	الذبحة القلبية المستقرة stable angina
نوبات متفاوتة في شدتها	نوبات أكثر حدة منها في المستقرة	نوبات مؤقتة وعابرة
تكون مسترافقة مع اضطراب في نظم القلب	تؤدي إلى آفة قلبية دائمة	لا تؤدي إلى آفة واضحة
تبدو في أثناء الراحة حتى في أثناء النوم وبنفس التوقيت يومياً	تبدو لدى القيام بأي جهد عضلي ويمكن أحياناً أن تبدو في حالات الراحة	مصحوبة بالألم صدري يبدو لدى القيام بجهد عضلي كبير وبزول بحالة الراحة
ناجمة عن تشنج إكليلي	ناجمة عن تشنج حثرة إكليلي	ناجمة عن تصلب إكليلي
تؤدي إلى ارتفاع الموجة ST في مخطط القلب	تؤدي إلى ارتفاع في الموجة ST وانقلاب في الموجة T بمخطط القلب	تؤدي إلى تثبط الموجة ST في مخطط القلب
تعتمد في المعالجة على زيادة الأكسجين الوارد للعضلة القلبية من خلال إعطاء الموسعات الوعائية	تعتمد في المعالجة إما على زيادة تروية العضلة القلبية من الأكسجين بإحداث توسع وعائي إكليلي أو بإقصاء حاجة القلب للأكسجين	تعتمد في المعالجة على وجود نقص في تروية العضلة القلبية لا يمكن تحسينه وبالتالي فلا بد من إقصاء حاجة القلب للأكسجين من خلال الإقلال من الحمولة السابقة والحمولة اللاحقة للقلب

كمسا هو ملاحظ من الجدول السابق فإن تشخيص الذبحة القلبية يعتمد اعتماداً كبيراً على إجراء تخطيط لعمل القلب ECG حيث يلاحظ وبعمامة تثبيط في موجة S-T وانقلابات في الموجة T - بالإضافة إلى إمكانية ظهور اضطراب في نظم القلب، مع ضرورة التأكيد على أن نتائج التخطيط ستكون طبيعية بعد تلاشي نوبة الذبحة الصدرية إن كانت عابرة ومؤقتة ولم تنته بحدوث احتشاء.

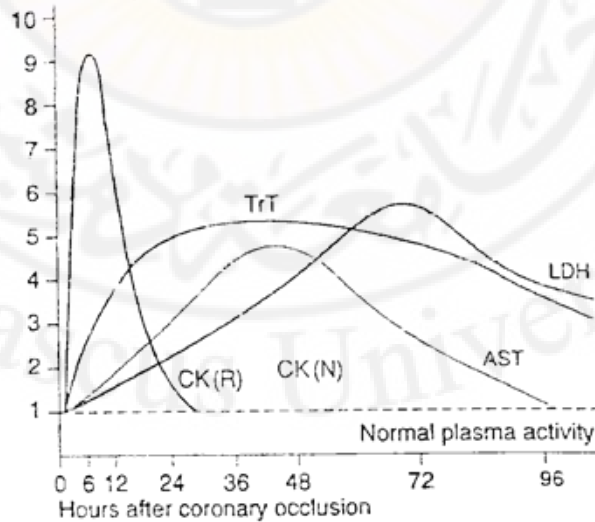
وعندها لتأكيد التشخيص لابد من إجراء الاختبار الجهدى الذي سيؤدي إلى حدوث نوبة ذبحة قلبية مفتعلة يمكن خلالها إجراء تخطيط لعمل القلب ليؤكد أو ينفي وجود حالة ذبحة قلبية.

ولابد من الإشارة إلى أن عدم زيادة كمية الأكسجين الوارد للعضلة القلبية سيؤدي إلى أذية قلبية دائمة لا يمكن تعاديلها حيث تتطور الحالة المرضية إلى ما يعرف باحتشاء العضلة القلبية نتيجة حدوث موت في خلايا العضلة القلبية التي انقطعت عنها تماماً سبل الاستروية. وعندها سيساعد في التشخيص تخطيط للقلب تظهر فيه تغيرات تابعة لتوقيت إجراء التخطيط منذ حدوث الاحتشاء (شكل ١٧).



الشكل (١٧): التغيرات في مخطط عمل القلب بسبب حدوث الاحتشاء القلبي

فخلال الدقائق الأولى من حدوث الاحتشاء سيبدو مخطط القلب كما في الشكل (B) حيث نلاحظ فيه ارتفاع ملحوظ في الموجة ST بينما بعد ساعات قليلة من حدوث الاحتشاء سيبدو مخطط القلب كما في (C) حيث يلاحظ نشوء الموجة Q وبداية انخفاض في الموجة ST وانقلاب في الموجة T بالإضافة إلى استمرار غياب الموجة R. أما بعد أيام من حدوث نوبة الاحتشاء كما في (D) فسنلاحظ على مخطط القلب انخفاضاً ملحوظاً في مستوى الموجة Q واستمرار الانقلاب في الموجة T وأخيراً فإن إجراء مخطط القلب بعد أسابيع من الاحتشاء فسنميز فيه كما في (E) ثباتاً في انخفاض الموجة Q مع بعض التحسن في انقلاب الموجة (T)، وبالإضافة إلى إجراء معايرة لبعض الخمائر القلبية حيث يلاحظ ارتفاع في تركيز هذه الخمائر بالبلازما (شكل ١٨) ذلك أن حدوث الموت في خلايا جزء من العضلة القلبية سيتوافق مع انتقال محتوى هذه الخلايا ومنها الخمائر من خلايا العضلة القلبية إلى الدوران العام يتدلى بارتفاع تركيز هذه الخمائر. وهذه الخمائر هي كرياتين كيناز Creatine Kinase (CK) وهي المشعر الأهم في تشخيص حالة الاحتشاء خاصة منها (mass assay) (CK-MB) والتروبونين T troponine التي تعتبر أكثر خاصية في تشخيص حالة الاحتشاء. وهي كما في الشكل (١٨) تترفع ابتداءً من الساعات الأولى من الاحتشاء مع ملاحظة أن (CK) وليس (CKMB) يمكن أن ترتفع أحياناً نتيجة ممارسة جهد عضلي شديد أو بنتيجة حقن عضلي.



الشكل (١٨): التغيرات في تركيز الخمائر القلبية بعد حدوث الاحتشاء.

أما الخماثر الأخرى فهي: أسبارتات أمينو ترانسفيراز (Aspartate amine trans pherase (AST) والتسي تبدأ بالارتفاع خلال ١٢ ساعة من حدوث الاحتشاء ثم تعود للتركيز الطبيعي خلال ٣ - ٤ أيام ثم هناك خميرة لأكثات دي هيدروجيناز (Lactate dehydrogenase (LDH) والتسي تبدأ بالارتفاع بعد ١٢ ساعة من حدوث الاحتشاء لتصل الذورة خلال ٢ - ٣ أيام ولتبقى هكذا حوالي أسبوع أو أكثر. علماً أن LDH يمكن أن ترتفع في بعض حالات النزيف الدموي نظراً لوجود هذه الخميرة أيضاً في الكريات الحمراء.

وبعامة فإن الفيزيولوجيا المرضية الأكثر شيوعاً لحدوث الاحتشاء هي حدوث انسداد للشريان الإكليلي نتيجة تشكل خثرة في الشريان الإكليلي المتصلب في منطقة التصلب المتشققة حيث أن مكونات خلايا منطقة التشقق تساعد في حدوث تخثر للدم والصفائح. فإذا ما تم ذلك فعندها وخلال ٢٠ دقيقة سيبدأ التماوت في خلايا العضلة القلبية والذي سينتهي بالموت بسبب اضطرابات نظم القلب البطينية إذا لم تتم المعالجة الفورية حيث أن التأخير لن يكون في صالح المريض فكل دقيقة تأخر يعني الموت لعدد أكبر من خلايا العضلة القلبية وبالتالي أذية دائمة مهددة.

والعلاج عندها سيختلف عن علاج الذبحة القلبية (والذي سنذكره لاحقاً) ويكون من خلال الحقن الوريدي لكل من المسكنات المركزية مثل المورفين morphine وحالات الخثرة الدموية Thrombolytic agents مثل الستربتوكيناز Streptokinase وأتيلاز Alteplase ثم حاجيات β adrenoreceptor antagonist مثل أتينولول Atenolol أو ميتوبرولول Metoprolol ومركبات النتريست Nitrate agents مثل نيتروجليسرين nitroglycerin عن طريق تحت اللسان sublingual بالإضافة إلى مضادات التخثر Anticoagulants الوقائية، مثل الأسبرين عن طريق الفم والهيبارين حقناً تحت الجلد.

٤ - ٢: المعالجة الدوائية للذبحة القلبية:

وتكون بمعالجة (١) النوبة لدى مريض الذبحة ثم (٢) الوقاية من حدوث نوبة تالية. فيما يتعلق بنوبات الذبحة الناتجة عن تشنج إكليلي فالمعالجة تكون بإعطاء مرخيات العضلات الملساء الوعائية لكن في حالة التصلب الإكليلي فإن إعطاء الموسعات الإكليلية سوف يزيد الحالة سوءاً لأن الأوعية الدموية المتصلبة تكون قد فقدت مرونتها نتيجة

التصلب وأصبحت قابلة للكسر وبالتالي فالطبقة الوعائية المتصلبة لن يحدث فيها ارتخاء أو توسع إنما العلاج المتبع في هذه الحالة يستند طبقاً إلى الفيزيولوجيا المرضية. بكل الأحوال لدينا دائماً المعادلة التالية التي لا بد من تحقيقها للوصول إلى المعالجة الناجحة.

كمية الأكسجين المستوافرة (المتاحة) "يجب" أن تعادل (تساوي) كمية الأكسجين المطلوبة (المستهلكة).

فما هي العوامل التي تحدد كمية الأكسجين المطلوبة والعوامل التي تتدخل في كمية الأكسجين الواردة للعضلة القلبية.

أولاً: فيما يتعلق بكمية الأكسجين المطلوبة

فإن كمية الأكسجين المطلوبة تتحدد من خلال العمل الذي يقوم به القلب حيث تزداد الحاجة للأكسجين بزيادةنتاج القلب وكذلك بزيادة ضربات القلب وزيادة قوة التقلص فالتقلص يحتاج للأكسجين لتأمين شد الألياف اللازم لعملية التقلص الانقباضي لجدار البطين والذي يزداد بزيادة الحمولة اللاحقة أي الضغط الانقباضي الناتج عن ضخ الدم من البطين إلى الشريان الأبهر.

ثانياً: العوامل التي تتدخل في زيادة كمية الأكسجين الواردة للعضلة القلبية

تتعلق كمية الأكسجين الواردة وبشكل أساسي بالتروية القلبية وذلك من خلال لمعة الوعاء الإكليلي التي تتأثر بدورها بعوامل داخلية وخارجية.

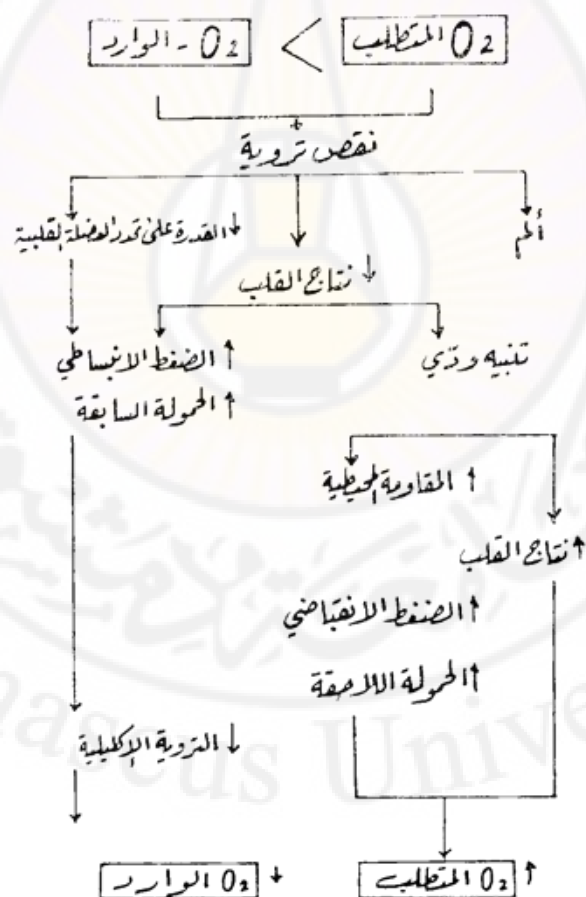
أولاً: عوامل داخلية: تتعلق بالوعاء الإكليلي نفسه من خلال تقلص أو ارتخاء العضلات الملساء الوعائية وكذلك من خلال الحمولة السابقة والضغط الانبساطي حيث تحدد الكمية المتوفرة من الأكسجين الضغط الناتج عن ضغط الدم في البطين من الأوردة.

ثانياً: عوامل خارجية: ناتجة عن الضغط النسيجي للعضلة القلبية فكما ذكرنا بأن الضغط الانقباضي لجدار البطين يحدث ضغطاً على الأوعية الإكليلية بحيث يكاد ينعدم مرور الدم فيها وبالتالي فإن تروية العضلة القلبية تكون بفترة الاسترخاء أي أنها تتعلق بالضغط الانبساطي الناتج عن دفع الدم في البطين بحيث كلما نقص زادت الكمية الواردة للبطين وبحيث أن نقص الحمولة السابقة يؤدي لزيادة التروية الإكليلية وبالتالي نقص المقاومة الناتجة عن جريان الدم في الأوعية المؤدية للأوعية الإكليلية.

ويمكن توضيح الفيزيولوجيا المرضية للذبحة الصدرية (خناق الصدر) كما هو

موضح بالشكل ١٩ .

في حال نقص التروية القلبية المتمثلة بنقص كمية الأكسجين المتوفرة عن كمية الأكسجين المطلوبة فإن نقص كمية الأكسجين الواردة للعضلة القلبية سيخفف من قدرة العضلة البطينية على التمدد (ذلك أن الأكسجين يؤدي دوراً مهماً في شد الألياف العضلية لتأمين الضغط اللازم لدفع الدم من البطين) وهذا يؤدي بدوره إلى زيادة الضغط الناتج عن ملء البطين بالدم ومن ثم زيادة الضغط الانبساطي أي زيادة الحمولة السابقة والتي ستؤدي إلى نقص كمية الدم في البطين وبالتالي نقص التروية الإكليلية والمحصلة هي نقص كمية الأكسجين الوارد للعضلة القلبية.



الشكل (١٩): الفيزيولوجيا المرضية للذبحة الصدرية.

من جهة أخرى فإن نقص كمية الأكسجين الوارد للعضلة سيضعف من قدرة العضلة القلبية على التقلص وبالتالي إلى حدوث احتقان ينتج عنه نقص نتاج القلب الذي يؤدي بدوره من جهة إلى زيادة الضغط الانبساطي ومن جهة أخرى إلى التنبيه الودي الذي ينجم عنه زيادة المقاومة المحيطية وزيادة الضغط الشرياني أي يؤدي لزيادة الضغط الانقباضي (الضغط الناتج عن دفع الدم من البطين إلى الشريان) كذلك يؤدي التنبيه الودي إلى زيادة ضربات القلب وإلى زيادة سرعة تقلص العضلة القلبية وهذه بمجموعها تزيد من استهلاك العضلة القلبية للأكسجين، وأخيراً فإن الألم نفسه يؤدي للتنبيه الودي أي أن الآلية معقدة فنقص الأكسجين يزيد الحالة سوءاً إذ يزيد الحاجة للأكسجين.

مما سبق نستنتج أن المعالجة الدوائية يجب أن تنطلق من المحاور التالية:

- زيادة كمية الأكسجين المتاحة أو المقدمة للعضلة القلبية من خلال تحسين التروية الإكليلية بتوسيع الأوعية الإكليلية باستخدام موسعات الأوعية الإكليلية مع ملاحظة أن تأثير هذه الموسعات سيقصر على المناطق أو الأجزاء من الأوعية الإكليلية السليمة فقط (غير المتصلبة).

- إنقاص حاجة العضلة القلبية للأكسجين وهذا يمكن تحقيقه من خلال:
- إنقاص القوة التقلصية للعضلة القلبية (إنقاص القوة التقلصية المطلوبة لتحقيق عمل القلب)، أو إنقاص ضربات القلب.
- إنقاص المقاومة المحيطية وبالتالي إنقاص الحمولة اللاحقة للقلب والذي يترافق بدوره مع إنقاص عمل القلب (ضخ القلب للدم من خلال الأوعية المحيطية).
- إنقاص مقاومة الأوردة وبالتالي إنقاص الحمولة السابقة للقلب والذي من شأنه أيضاً أن ينقص عمل القلب.

حيث إن نقص الحمولة السابقة واللاحقة من شأنه أن ينقص كحصول نهائية عمل القلب وبالتالي حاجته للأكسجين.

استناداً لما سبق يمكن تقسيم الأدوية المستخدمة في معالجة الذبحة الصدرية وفقاً لمواقع تأثيرها ووفقاً لآلية تأثيرها إلى المجموعات التالية:

(١) الأدوية المؤثرة في مستوى القلب

(أ) مجموعة الأدوية التي من شأنها أن ترفع من نسبة الأدينوزين في المستقبلات

الوعائية الإكليلية مما يؤدي لتوسيع الأوعية الإكليلية كما هو الحال في الأدوية التالية :
Dipyridamol - Hexobendin, Dilazep, Lidof Pazin. حيث يمثل الأخيران
منها بخواص إضافية حاجبة للكالسيوم (الجدول ٣).

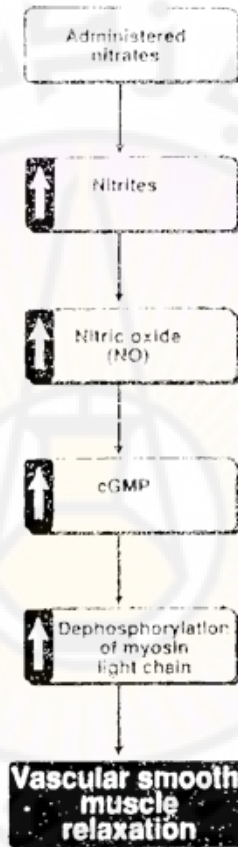
الجدول (٣): موسعات الأوعية الإكليلية التي ترفع نسبة الأدينوزين في المستقبلات
الوعائية الإكليلية الأدرينرجية.

الاسم التجاري	الاسم العلمي	البنية الكيميائية
Persantin	Dipyridamol	
Cormelian	Dilazep	
Intensain	Carboxeromen	

ب) حاجبات المستقبلات الأدرينرجية β (خاصة β_1) مثلًا Atenolol وهذه من خلال تثبيطها للسيالة الودية (التنبيه الودي) من شأنها أن تنقص القوة التقلصية للعضلة القلبية وكذلك ضربات القلب وبالتالي كمحصلة إنقاص عمل القلب وهنا لابد من الإشارة بأن بعض العلماء قد أشاروا إلى أن أزمة خناق الصدر إنما مردها إلى ظهور زيادة مفاجئة في كمية الكاتيكول أمين داخل العضلة القلبية كما هو الحال في أثناء (الانفعالات المؤدية إلى - تنبيه ودي) حتى أن حدوث أزمات خناق الصدر في ساعة مبكرة من الصباح والتي تؤدي في كثير من الأحيان للموت إنما يعزى إلى السيالة الودية على اعتبار أن عمل الجملة الودية يبدأ في الصباح.

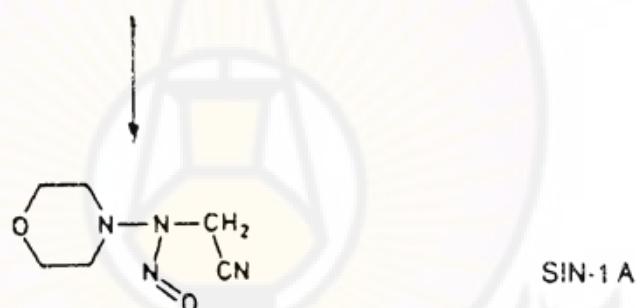
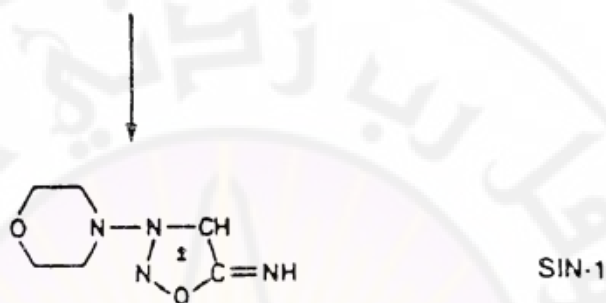
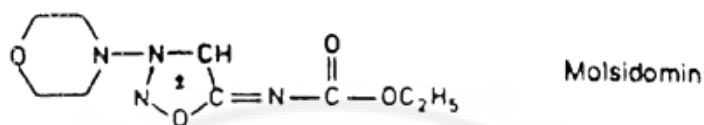
٢) الأدوية المؤثرة خارج العضلة القلبية

هـى تؤثر فى مستوى العضلات الملساء الوعائية مؤدية إلى ارتخاء العضلات الملساء الوعائية وبالتالي إحداث التوسع الوعائى الشامل كما هو الحال فى الأدوية النترينية (الشكل ٢٠) نيتروغليسرين و النترات مديدة التأثير .



الشكل (٢٠): آلية تأثير المركبات النترينية.

بالإضافة إلى المركب Molsidomin وإن كان لا يظهر فى صيغته الكيميائية احتواؤه وبشكل مباشر على جذر $N=O$ (شكل ٢١).



الشكل (٢١): آلية تأثير مركب المولزيدومين.

٣) الأدوية المؤثرة في مستوى القلب وخارج العضلة القلبية

هي الأدوية حاجبات الكالسيوم مثل :

Dilazep -- Diltiazem, Etabenon -- Fendilin, Gallopamil Lidoflazin,
Nifedepin -- Nimodipin, Nitrendipin, Perhexilin, Prenylamin.

Verapamil.

والتي تعتمد في تأثيرها على الحد من دخول شوارد الكالسيوم من خلال الغشاء

الخلوي فعلى مستوى العضلة القلبية يعنى ذلك الحد من قوة تقلص العضلة القلبية وبالتالي الحد من إنتاج القلب.

بيسما يعنى ذلك على مستوى الأوعية الدموية وبالتالي العضلات الملساء الوعائية ارتخاء العضلات الملساء الوعائية أي توسع الأوعية الدموية.

إن يمكن تصنيف الأدوية المستخدمة في معالجة خناق الصدر كما يلي :

- موسعات الأوعية الإكليلية.

- الأدوية النتريتيّة.

- حاجبات β .

- حاجبات الكالسيوم.

مع ملاحظة أن الأدوية المستخدمة في معالجة الذبحة الصدرية لابد أن تترافق مع معرفة السبب المؤدي لحدوث الذبحة ثم التخلص منه إن كان فقر دم، تسمم CO، ارتفاع ضغط، اضطراب نظم القلب، أو تصلب شرايين.

بكل الأحوال لدى معالجة نوبة حادة للذبحة الصدرية يجب مراعاة ما يلي:

- الحد من توسع المنطقة ناقصة التروية.

- تجنب حدوث اضطراب في نظم القلب.

- التخفيف من حدة الألم.

- تهدئة المريض.

٤-٢-١: الأدوية النتريتيّة:

تعتمد الأدوية النتريتيّة في آلية تأثيرها على تحرير أول أكسيد الآزوت $N = O$ في خلايا العضلات الملساء الوعائية مما يؤدي إلى تنشيط خميرة غوانيل سيكلاز التي تحول GTP غوانوزين ثلاثي فوسفات إلى cGMP غوانوزين أحادي فوسفات الحلقي حيث يؤثر cGMP في تخفيض تركيز شوارد الكالسيوم داخل خلايا العضلات الملساء الوعائية مؤدياً بالتالي لارتخاء العضلات الملساء الوعائية.

كما أن تحرر جذر $N = O$ (من المركبات النتريتيّة) في الخلايا سيساعد على تحرر

العامل الابتدائي المرخي للعضلات Endothelium Dreived Relaxing Factor (EDRF) الذي يتم تصنيعه في الطبقة الابتدائية للأوعية الدموية وتحرره منها بتأثير

بعض الأدوية منها النترات (لوجود $N = O$).

مع ملاحظة أن تحرر $N = O$ من النترات إنما يتوسطه خميرة Sulfhydryl Group فإذا ما تم استنفاد هذه الخميرة (بتناول كميات كبيرة أو متزايدة من النترات) أصبحت النترات غير فعالة وهذا ما يفسر حدوث التحمل لمركبات النترات. هذا ويعزى للنترات تأثيرات أخرى موسعة للقصبات وخافضة للحرارة والضغط وتقيد مركبات النترات في علاج خناق الصدر في أثناء الأزمة وفي الفواصل بين الأزمات.

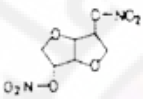
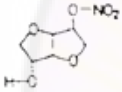
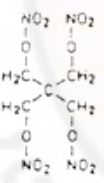
ذلك أن الألم القلبي المرافق لأزمة خناق الصدر مبرح للغاية وبالتالي فإن أهمية الدواء تكمن في سرعته القصوى بإحداث التوسع الوعائي الإكليلي وبعده النترو غليسرين الدواء المفضل.

أما في الفواصل بين الأزمات فيتطلب استعمال النترات مديدة التأثير ومن هنا كان تصنيف هذه المجموعة من الأدوية في فئتين:

- النترات سريعة التأثير وتضم النترو غليسرين.
- النترات مديدة التأثير وتضم مركبات النترات و لا سيما نترات البنتا إريتريتول ومركبات الـ دي نترات وبخاصة منها إيزوسوربيد دي نترات (كما في الجدول ٤) وهي تتباين فقط بحركيتها الدوائية أي بمدة تأثيرها.

أما عن التأثيرات الجانبية للنترات فهي ناتجة عن التوسع الوعائي وتجلي في بداية المعالجة بصداغ، دوخة، تعب، شعور بضعف عام، احمرار الجلد. وفي الجرعات العالية هناك خطر حدوث انخفاض شديد بالضغط يمكن أن يترافق مع تسرع قلب لذلك يحظر استخدامها في حالات انخفاض الضغط وكذلك لا يجوز تناولها من قبل أولئك المدمنين على المشروبات الكحولية أو أولئك المعالجين بمركب نثري آخر.

الجدول (٤): المركبات النتريكية المستخدمة في معالجة الذبحة الصدرية.

البنية الكيميائية	الاسم العلمي	الاسم التجاري	مدة التأثير	الجرعة الفردية
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array}$	Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin)	Coro-Nitro, Gilstenon, Nitro-Corangin, Nitro Mack, Nitrolingual, perlinganit	10-30	0,8
	Isosorbide-dinitrat	Coroviss, isoket, Iso Mack, Iso-Puren, Isostenase, Maycor, Nitrosorbon, Rifloc, Sorbidilat	180-360	20-40
	Isosorbide-5-mononitrat	Coleb, Corangin, clantan, Ismo, Mono Mack, Monostenase, Olicard	300-360	20
	Pentaerythritol-tetranitrat	Dilcoran 80	240-360	40-80

النتروغليسرين[®] (Nitromark) (ثلاثي نترات الغليسرين)

غالباً ما كان يستخدم على شكل مضغوطات معدة للمضغ أو على شكل بخاخ فموي مهيأ لامتصاص بسرعة على مستوى الفم وذلك لمعالجة الأزمة الحادة من الذبحة الصدرية حيث يظهر التأثير خلال ثوان إلى عدة دقائق بعد أن يضع المريض المضغوفة (٠,٤ - ٠,٦ مغ) بسرعة تحت اللسان لدى أول إشارة إلى حدوث الأزمة حيث يظهر التأثير سريعاً كما أنه يزول سريعاً إذ يدوم (٥ - ٣٠) دقيقة تكون الأزمة خلالها قد زالت.

مع ملاحظة أن فعاليته غير مؤكدة في حال إعطائه وقائياً عن طريق الفم على شكل مستحضرات مديدة التأثير معدة للبلع بينما على عكس ذلك في حال إعطائه على شكل مستحضرات مديدة التأثير جلدية أي معدة للامتصاص عن طريق الجلد حيث أن مثل هذه المستحضرات تؤمن وصوله بسرعة إلى الدورة الدموية وذلك على شكل (لصاقات جلدية) مشربة بثلاثي نترات الغليسرين^{*} (Nitroderm) الذي لا يلبث أن يتحرر منها ببطء بما يضمن تأثيره لفترة طويلة نحو ٨ - ١٢ ساعة لذلك يفضل تطبيق هذه اللصاقات مساءً على مساحة صغيرة من سطح الجلد فينام المريض على أمل عدم مداهمته أزمة خناقية ليلية.

يمكن للصاقة الواحدة أن تحتوي على ٢٥ مغ / ثلاثي نترات الغليسرين بما يضمن تحرر نحو ٢.٠ مغ / ساعة.

كما يوجد أيضاً لصاقات تحتوي على ٥٠ مغ / ثلاثي نترات الغليسرين بما يضمن تحرر نحو ٤.٠ مغ / ساعة.

يعطى ثلاثي نترات الغليسرين بحذر شديد والأفضل ألا يعطى في حالات الحمل والإرضاع.

التأثيرات الجانبية : أهمها:

حدوث ردود فعل تحسسية جلدية، انزعاج، ارتفاع ضغط العين، صداع، دوخة، انخفاض ضغط، غثيان وإقياء.

وبكل الأحوال لا يجوز قيادة وسائل المواصلات (السيارات) لدى المعالجة بالنيترو غليسرين.

التداخلات الدوائية:

(١) الأسيتيل سيستئين - يؤدي لزيادة فعالية النيترو غليسرين بخاصة فيما يتعلق بالتأثير الخافض للضغط.

(٢) حمض الصفصاف Acetylsalicylicacid يؤدي لزيادة فعالية النيترو غليسرين بكل تأثيراته لذا يجب تجنب مثل هذه المشاركة.

(٣) دي هيدرو ارغوتامين - تزداد فعالية Dihydro ergotamin بكافة تأثيراته لدى مشاركته مع النيترو غليسرين لذا يجب الانتباه للجرعة، في حال ضرورة

المشاركة.

(٤) هيبارين Heparin - تنقص فعالية الهيبارين المضادة للتخثر لذا يجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة مع النثرو غليسرين.

(٥) اندوميتاسين Indomethacin - يؤدي إلى نقص فعالية النثرو غليسرين. النثرو غليسرين سريع الفساد بتعرضه للرطوبة والحرارة والهواء، وبعمامة تنتهي فعاليته بعد عام من تحضيره.

فإذا لم يؤثر الدواء حديث التحضير بجرعتين أو بعد تناول جرعات قليلة منه فلا بد من وضع المريض تحت العناية المشددة لإمكانية إصابته باحتشاء قلبي.

إيزوسوربيد دي نترات Isosorbide dinitrate (I.S.D.N)

يظهر تأثيره بعد (٥ - ١٥) دقيقة من تناوله مصفاً تحت اللسان ويدوم هذا الفعل ٥ - ١ ساعة.

غالباً ما يستعمل عندما يراد القيام بجهد متعب أو مزعج للمريض كصعود سلم ... الخ. على أن يسبق إعطائه القيام بالجهد بربع ساعة تقريباً. يوجد في الأسواق بأسماء مختلفة إيزودريل (Isodril) دي نترات (Dinitra) ريزوردان Risordan إيزودينيت Isodinit بشكل لسينات (٢٥ - ٥ مغ) توضع تحت اللسان ومضغوطات (٥ ، ١٠ ، ٤٠ مغ) معدة لتبلغ. يمكن تناول اللسينات ١ - ٢ لسينة كل ٤ ساعات. والمضغوطات ١ - ٣ يومياً فيما إذا كان الهدف ليس للوقاية من الجهد وإنما للفواصل بين الأزمات.

إيزوسوربيد مونو نترات Isosorbide mono nitrate (ISMN)

يستعمل وفانيا في حالات الذبحة الصدرية لتأثيره الموسع الوعائي الإكليلي طويل الأمد.

تترانترات بنتا إريثريتول Tetra Nitrate Penta Erythritol (TNPE)

يتصف هذا الدواء بامتداد تأثيره (١٢) ساعة وبظهور التأثير بعد (٢٠) دقيقة من تناوله بطريق الفم (١٠ - ٢٠ مغ) يومياً لذا تعد فائدته وقائية وداعمة في الفترات بين الأزمات وليست مضادة للأزمة الخناقية نفسها.

وتتوافر الآن مستحضرات تستعمل سواء في أثناء الأزمات أو بينها بإحاطة مضغوطة الـ (TNPE) بطبقة سطحية من النثرو غليسرين العادي كما في ملابس

(سدانغور) Sedangor وإيلبترين Elbetrine والمكرتال Mccartal التي تستعمل مصفاً.

موليزيدومين Molsidomin:

تأثيره كما ذكرنا سابقاً مشابه لتأثير النترات إلا أن تأثيره لا يظهر مباشرة إنما بعد ٢٠ دقيقة على الأقل من تناوله وبالتالي فهو لا يستخدم لمعالجة النوبة الحادة وإنما للوقاية من نوبات الذبحة الصدرية (تأثيره أيضاً من النتروغليسرين) وكما هو واضح في (الشكل ٢١) فإن Molsidomin ليس الشكل النشط للمركب إنما يتحول إلى شكله الفعال إثر دخوله العضوية محرراً بالتالي جذر $N-O$ المسؤول عن الفعالية مع ملاحظة أن تحرر $N=O$ هنا لا يتوسطه الخميرة المرجعة (S - Group) وبالتالي لا يحدث تحول لهذا المركب. امتصاصه جيد عن طريق الفم، نصف عمره الحيوي (١ - ١ ساعة) أطراحه كلوي ويعطى ٢ مغ مرتين يومياً.

وبعامة يعتمد هذا المركب في المعالجة في حال فشل أو عدم إمكان المعالجة بمركبات النترات الأخرى.

مضادات استطبابه وتأثيراته الجانبية مشابهة لتلك الناتجة عن استخدام مركبات النترات.

٤ - ٢ - ٢: حاجيات المستقبلات β :

تبقى هذه المركبات دون النتروغليسرين فائدة في معالجة أزمة حناق الصدر لذلك يقتصر استخدامها على الوقاية أي في الفترات بين الأزمات ويجب استخدامها بحذر شديد لدى بدء الإصابة باحتشاء العضلة القلبية وذلك لتأثيرها الخافض للتوتر الشرياني ويحظر استعمال هذه الأدوية لدى مصاب بهبوط التوتر الشرياني، قصور القلب، الربو القصبي، تنادراً إبطاء القلب، والغصور الكلوي.

وهي تعتمد في آلية تأثيرها كما ذكرنا سابقاً على الحد من تأثير السيالة الأودية بإنقاص القوة الانقباضية للعضلة القلبية وإنقاص ضربات القلب.

مع ملاحظة أنه لا يمكن اعتمادها بمفردها في المعالجة بل لابد من مشاركتها مع موسعات الأوعية كالنترات أو حاجيات الكالسيوم.

ويفضل من حاجيات المستقبلات β تلك النوعية منها على القلب أي حاجيات β_1 و

(الجدول ٥) يوضح أهم المركبات حاجيات β الأدرينية والتلقائية تأثيرها في β_1

(Celiprolol, Atenolol).

التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب المذكورة في بحث سابق.

الجدول (٥): حاجبات β

الاسم العلمي	التأثير المعنیه الودي البدئي	التأثير غير الانتقائي	التأثير الانتقائي
Acebutolol	+	+	(+)
Alprenolol	+	+	-
Atenolol	-	-	+
Bisoprolol	-	-	+
Bupranolol	-	+	-
Celiprolol	+	-	(+)
Metipranolol	-	-	+
Metoprolol	-	-	+
Nadolol	-	-	-
Oxprenolol	+	+	-
Pindolol	+	+	-
Propranolol	-	+	-
Timolol	-	+	-

٤ - ٢ - ٣: حاجبات الكالسيوم:

بعمامة يكون تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية قليلا مقارنة مع تركيزها خارج الخلية.

ويمكن لشوارد الكالسيوم العبور والوصول لداخل الخلية من خلال قنوات خاصة على غشاء الخلية تعرف بقنوات الكالسيوم وهذه القنوات بانواع تنظم عبور شوارد الكالسيوم لداخل الخلية وبالتالي يمكن بمؤثرات خارجية (مركبات دوائية معينة) التأثير في هذه القنوات بفتحها بما يضمن زيادة في دخول شوارد الكالسيوم لداخل الخلية وبالتالي ارتفاع تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية التي بدورها ترتبط مع بروتينات خاصة داخل الخلية مثل (الكامودولين) و (التروبونين بحالة خاصة في القلب حيث يؤمن هذا الارتباط

حدوث التأثيرات الفارماكولوجية الموافقة.

أما حاجيات أو مضادات الكالسيوم فهي عبارة عن مركبات تثبط أو تحد من عبور شوارد الكالسيوم من خلال قنوات الكالسيوم لداخل الخلية وتعرف حالياً بتعبير أدق حاجيات قنوات الكالسيوم تميزاً لها عن مركبات أخرى تحد من تأثير الكالسيوم ولكن بالآليات مختلفة كأن تتحد مع الكالمودولين داخل الخلية حائلة بذلك دون ارتباط شوارد Ca^{++} أو أن تؤثر في نفوذ الغشاء الخلوي (تخريب الغشاء) بغض النظر عن قنوات الكالسيوم. أما نحن في بحثنا هذا فسنعرض فقط لحاجيات قنوات الكالسيوم.

وهنا لابد من الإشارة إلى أن حاجيات قنوات الكالسيوم هذه تتفاوت فيما بينها سواء من حيث البنية الكيميائية أو من حيث التأثيرات الفارماكولوجية وإن كانت تتماثل بكونها (بالجرعات الدوائية) حاجية لقنوات الكالسيوم فقط بدون تأثير في قنوات الشوارد الأخرى بحيث يمكن تمييز ثلاث مجموعات من حاجيات قنوات الكالسيوم:

- المجموعة الأولى وتتمثل بالنيفيديبين Nifedipin - Typ وهي مجموعة مشتقات دايهيدروبيريدين Dihydropyridine.

- المجموعة الثانية وتتمثل بالفيراباميل Verapamil - Typ وهي مجموعة دي فنيل ألكيل أمين diphenyl alkyl amine.

- المجموعة الثالثة وتتمثل بالدلتيازيم Typ-Diltiazem وهي مجموعة مشتقان بنزوتيازيبين Denzothiazepine.

ويبين الجدول (٦) أهم المركبات المنتمية لهذه المجموعات وتأثيراتها الناجمة عن نقص تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلايا ويمكن أن نجمل تأثيراتها فيما يلي :

(١) في الأوعية الدموية:

من خلال التأثير على العضلات الملساء الوعائية بالحد من تقلص العضلات الملساء الوعائية وبالتالي توسع الأوعية الدموية.

(٢) القلب:

الحد من تقلص العضلة القلبية وبالتالي الحد من حاجة العضلة القلبية للأكسجين. كما أنها تقلل من عمل القلب بإنقاص الحمولة اللاحقة وإلى حد أقل الحمولة السابقة، كذلك التأثير في الأوعية الإكليلية بالحد من تشنجها.

الجدول (٦): أهم المركبات الحاصرة لقنوات الكالسيوم.

الاسم التجاري	الاسم العلمي	البنية الكيميائية
Adalat, Aprical, Cordicant, Corotrend, durantfin, Nifedipat, Nife Paren, Nifical, Pidilat	Nifedipin	
Bayotensin	Nitrendipin	
Nimotop	Nimodipin	
Diltzem	Diltiazem	
Sensit	Fendibn	

أما بالنسبة للتفاوت في تأثيراتها فإنما يتعلق بتأثيراتها في توليد التنبيه ونقل التنبيه في العقدة الجيبية وعقدة تاوارا كما هو واضح في الجدول (٧).
فالاختلاف يكون من خلال التفاوت في مدى التأثير في مقاومة الأوعية الإكليلية، المقاومة المحيطية، ضغط الدم، ضربات القلب، عقدة تاوارا، قوة تقلص العضلة القلبية.
مع ملاحظة أنها جميعها تستخدم في:

(أ) أمراض الذبحة الصدرية (نقص التروية الإكليلية) للوقاية من حدوث النوبة، وفي القواصل بين الأزمات.

(ب) حالات ارتفاع الضغط كما سترى لاحقاً.

بينما تمتاز مجموعة فيراباميل، ومجموعة ديلتيازيم باستخدامها أيضاً في حالات اضطرابات نظم القلب الناتجة عن تسرعات فوق أذينية.

الجدول (٧): تباين تأثير حاجبات قنوات الكالسيوم في العضلة القلبية.

ديلتيازيم	فيراباميل	نيفيديبين	
↓	↓	↓	المقاومة الوعائية الإكليلية
↓	↓	↓	المقاومة المحيطية
↓	↓	↓	ضغط الدم
↓	↓	↑	الناتج القلبي
↓	↓	↓	النقل الأذيني البطيني
↓	↓	↓	تقلص العضلة القلبية

المجموعة الأولى (نيفيديبين):

- امتصاصه ٨٠% في حال إعطائه عن طريق الفم.

- الجرعة ٥ ، ١٠ ، ٢٠ مغ، ٣ مرات يومياً.

التأثيرات الجانبية:

انخفاض ضغط الدم نتيجة توسيع الأوعية الدموية. تسرع انعكاسي في ضربات القلب، صداع، دوخة، تعب، اضطرابات هضمية، احمرار الوجه، وندمة في الأضراس السفلى لا تدل على قصور قلبي.

مضادات الاستطباب:

حالات الحمل ، انخفاض الضغط.

يتبع لهذه المجموعات أيضاً Nitrendipin (Bayotensin) *

(Nimotop) * ، بالنسبة للمركب Nitrendipin يستخدم غالباً لتأثيره الموسع للأوعية

كخافض ضغط حيث يُعطى جرعة واحدة يومياً ٢٠ مغ / يوم، أما بالنسبة للمركب

Nimodipin فيستخدم فقط للوقاية ومعالجة نقص التروية الدماغية الناتج عن تسنج

الأوعية الدموية الدماغية.

التداخلات الدوائية للنيفيديبين:

إعطاء النيفيديبين بالمشاركة مع أي من المركبات الآتية يؤدي إلى تداخلات دوائية تتحلّى بما يلي :

- مع ديجوكسين أو ديجوتوكسين تزداد فعالية الديجوكسين أو الديجوتوكسين بالحدّ من اطرأحه وتصفية الكلوية وبالتالي زيادة تركيزه بالبلازما لذلك يجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة.

- مع سميتدين - يزداد تأثير النيفيديبين بتثبيط استقلابه الهدمي وبالتالي زيادة تركيزه بالبلازما لذلك يجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة.

- مع بروكانين أميد - يزداد تأثير كل منهما بزيادة في التأثير الخافض للضغط لذلك يجب تجنب هذه المشاركة.

- مع كينيدين - ينقص تأثير الكينيدين بنقص تركيزه في البلازما لذلك يجب الانتباه للجرعة.

- مع رانيتيدين - تزداد فعالية النيفيديبين بزيادة تركيزه في البلازما نتيجة تثبيط استقلابه الهدمي فلا تجوز المشاركة.

- مع فينيتوين أو مع ثيوفيللين تزداد فعالية كل منهما في حال مشاركته مع النيفيديبين بسبب زيادة تركيزه في البلازما نتيجة تثبيط اطرأحه لذلك يجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة.

المجموعة الثانية مجموعة (Verapamil) ^{*} (Isoptin)

يُعطى أيضاً عن طريق الفم وتبلغ الجرعة اليومية في حال نقص التروية القلبية ٢٤٠ - ٢٨٠ مغ موزعة على ثلاث جرعات.

التأثيرات الجانبية: اضطراب في نقل التنبيه (نتيجة التأثير في عقدة آوارا) وبالتالي اضطراب في نظم القلب يتجلّى بتباطؤ قلب - انخفاض في ضغط الدم - زيادة في قصور القلب الاحتقاني إن وجد - احمرار الوجه - إمساك وبعض ردود الفعل التحسسية الجلدية. مضادات الاستطباب : تباطؤ قلب - انخفاض الضغط - قصور القلب الاحتقاني ولا تجوز مشاركته مع مضادات اضطراب نظم القلب. كذلك لا تجوز مشاركته مع حاجبات

β حيث يزداد تثبيط عمل القلب مما يؤدي إلى زيادة في تباطؤ نظم القلب كذلك لا تحوز مشاركته مع خافضات الضغط الأخرى (زيادة في التأثير الخافض للضغط) من أدوية هذه المجموعة نذكر : Gallopamil وهو ذو تأثير مشابه إلا أن الجرعة اليومية أقل نحو (٧٥ - ١٥٠ مغ).

التداخلات الدوائية للفيراباميل:

- مع حاجبات β - يؤدي لزيادة تأثير كل منهما في تثبيط توليد التنبيه وانتقاله في القلب وفي حال ضرورة المشاركة يجب إعطاء الأتروبين ومراقبة القلب والأفضل تجنب المشاركة.

- مع كينيدين - يزداد تأثير الكينيدين بزيادة تركيزه في البلازما نتيجة تثبيط استقلابه الهدي فيجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة.

- مع الديجوكسين - يزداد تأثير الديجوكسين إلى حدّ ظهور تأثيراته السمية بسبب زيادة تركيزه في البلازما نتيجة الحدّ من اطراره لذلك يفضل تجنب هذه المشاركة إن أمكن.

- مع ليتيوم - تنقص فعالية الليتيوم بنقص تركيزه في البلازما لذلك يجب الانتباه للجرعة.

- مع مرخيّات العضلات - تزداد فعالية المرخي العضلي فيجب قطع المعالجة بالفيراباميل قبل البدء باستعمال المرخي العضلي.

- مع الريفامبيسين - تنقص فعالية الفيراباميل بنقص تركيزه في البلازما لذلك يجب الانتباه للجرعة (تنشيط بعض الخمائر الكبدية).

- مع سلفينبيرازون - تنقص فعالية الفيراباميل نتيجة زيادة استقلابه.

- مع نيرفينادين - تزداد فعالية الفيراباميل (الآلية غير مؤكدة).

المجموعة الثالثة ديلتيازيم Diltiazem :

يُعطى عن طريق الفم بجرعة يومية تبلغ ١٨٠ مغ وهو مشابه بتأثيراته للفيراباميل كذلك بتأثيراته الجانبية ومضادات استطبابه لا يُعطى في حالات الحمل.

التداخلات الدوائية للديلتيازيم:

- مع ديغوكسين - تزداد فعالية الديجوكسين بزيادة تركيزه في البلازما نتيجة الحدّ

ممن إضرابه ومن تصفيته الكلوية لذلك يجب الانتباه للجرعة في حال ضرورة المشاركة.

- مع مضادات اضطراب نظم القلب تزداد فعالية كل منهما في تثبيط توليد التنبيه وانتقاله في القلب فيجب مراقبة عمل القلب أو تجنب المشاركة.

- مع حاجيات الـ - تزداد فعالية كل منهما في تثبيط توليد التنبيه وانتقاله في القلب فيجب مراقبة عمل القلب أو إعطاء الأتروبين أو تجنب المشاركة خشية حدوث قصور قلب.

- مع الغلو كوريدات المغوية للقلب تزداد فعالية كل منهما في تثبيط توليد التنبيه وانتقاله في القلب فيجب إعطاء أتروبين ومراقبة عمل القلب أو تجنب المشاركة.

بعمامة كل حاجيات قنوات الكالسيوم لا تجوز مشاركتها مع موسعات وعائية أخرى أو لا محدرات ولا منومات.

الفصل الثاني

الإدوية المستعملة في

معالجة ارتفاع ضغط الدم

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الخامس

الأدوية المستخدمة في معالجة ارتفاع الضغط

Drugs Used In The Treatment Of Hypertension

١-٥: مقدمة

تختلف القيم الطبيعية لضغط الدم باختلاف مراحل عمر الإنسان فعمر ما قبل ١٥ سنة يوافق ١٣٠ مم زئبقي ضغطاً انقباضياً و ٨٠ مم زئبقي ضغطاً انبساطياً. عمر ما بين ١٥ - ٤٥ سنة يوافقه ١٣٥ مم ضغطاً انقباضياً، و ٩٠ انبساطياً ثم عمر ما فوق ٤٥ سنة يوافقه ١٤٠ مم انقباضياً و ٩٥ انبساطياً ويمكن لارتفاع ضغط الدم أن يُصنف في حالات خفيفة توافق قيماً للضغط الانبساطي بين ٩٠ - ١٠٥ مم زئبقياً. حالات وسطى توافق ١٠٥ - ١١٥ مم زئبقياً ثم حالات شديدة توافق قيماً في ضغط الدم الانبساطي يتجاوز الـ ١١٥ مم زئبقياً.

وينبغي تقصي حالات ارتفاع التوتر الشرياني ومعالجتها باستمرار تفادياً للأخطار التي يمكن أن تنجم عن ارتفاع ضغط الدم وأهمها:

- إمكان حدوث انفجار في الأوعية الدموية المغذية للدماغ أو أحد الأعضاء الأخرى المهمة في الجسم مثل الأوعية المغذية للقلب (الأوعية الإكليلية). كذلك فإن ارتفاع ضغط الدم يزيد من عمل القلب ويرهقه مؤدياً إلى اضطرابات وقصور في عمل القلب.

وتشير بعض الدراسات الإحصائية إلى أن الأمل في الحياة يتناسب عكساً مع أرقام التوتر الشرياني حتى أن ١٥% من حالات الوفاة إنما مردّها بشكل مباشر أو غير مباشر إلى ارتفاع الضغط الشرياني.

ويقسم ارتفاع ضغط الدم إلى قسمين:

- ارتفاع ضغط دم رئيسي لا يزال حتى الآن مجهول السبب الأساسي.

- ارتفاع ضغط دم ثانوي يمكن أن يكون السبب فيه:

أ. كنبوياً ناتجاً عن تصلب الشرايين الكلوية.

ب. هرمونيا - تنادر كوشينغ.

ج. قلبياً.

د. عصبياً.

وهنا لا بد من الإشارة إلى وجود علاقة وثيقة، ومتداخلة بين ارتفاع ضغط الدم والإصابة بتصلب الشرايين بحيث أن كلا منهما يؤدي للإصابة بالآخر. مع ملاحظة أن التصلب يمكن أن يصيب الشرايين المغذية للدماغ أو الشرايين المغذية للقلب (الإكليلية) أو الشرايين المغذية للكلية.

هذا و ٩٠% من حالات ارتفاع ضغط الدم إنما تتبع ارتفاع ضغط الدم الرئيسي مجهول السبب.

بينما ٨٦% من الحالات تتبع ارتفاع ضغط الدم الثانوي الكلوي.

١% من الحالات تتبع ارتفاع ضغط الدم الثانوي القلبي.

١% من الحالات تتبع ارتفاع ضغط الدم الثانوي الهرموني.

أقل من ١% من الحالات تتبع ارتفاع ضغط الدم الثانوي العصبي.

ذكرنا أن ٩٠% من حالات ارتفاع ضغط الدم تتبع ارتفاع ضغط الدم الرئيسي مجهول السبب إلا أنه هناك عوامل مساعدة لا يمكن تجاهل تأثيرها مثل المشكلات الأسرية والحياة اليومية المعقدة (Stress) أو الشدة النفسية، كذلك قلة الحركة، فرط التغذية (السمنة) وبخاصة الإفراط في تناول ملح الطعام بالإضافة إلى زيادة التنبيه الودي.

٥ - ٢ : تصنيف حالات ارتفاع الضغط:

هذا وقد تم وبناءً على تعليمات منظمة الصحة العالمية تقسيم حالات ارتفاع ضغط الدم وفقاً لصعوبة الحالة وخطورتها إلى ثلاثة أقسام:

- حالات الدرجة الأولى: هي غير مترافقة مع أي تغيير في الجهاز القلبي الوعائي

إنما يتم اكتشافها بالصدفة من قبل الطبيب المعالج لحالة مرضية ما.

- حالات الدرجة الثانية: تكون فيها حالات ارتفاع ضغط الدم مترافقة مع إصابة

قلبية وعائية.

- حالات الدرجة الثالثة: تكون مترافقة مع قصور قلبي احتقاني، اضطرابات في التروية الدماغية، إصابة كلوية، إصابة عينية في الشبكية أو في الحدقة.
- وبالتالي فإن المعالجة تكون وفقاً لحالة الإصابة وهي في الواقع معالجة أعراض ولابد من إشراكها مع حماية غذائية مناسبة مقرونة.
- بإيقاف التدخين.

- بزيادة حركة الجسم.
- بالاعتدال في تناول الطعام وملح الطعام.
- وبعاملة تهدف معالجة ارتفاع ضغط الدم إلى تخفيض ضغط الدم أولاً ثم الاحتفاظ بضغط الدم ضمن المستوى الطبيعي وبالتالي فالدواء المثالي هو الذي يحقق هذين الهدفين بأقل تأثيرات جانبية ممكنة.

٥ - ٣: آليات تنظيم الضغط الدموي :

Mechanisms for Controlling Blood Pressure

يتم تنظيم الضغط الشرياني بمجال ضيق بحيث يؤمن تروية كافية للنسج بدون أن يسبب ذلك أية أذية في الجملعة الوعائية وبخاصة البطانة الوعائية. والضغط الشرياني عبارة عن حاصل جداء القلب بالمقاومة الوعائية المحيطية.

ويسيطر على نتاج القلب والمقاومة المحيطية في الأشخاص الطبيعيين والمصابين بارتفاع الضغط عن طريق اليتين: منعكس مستقبلات الضغط المتواسط بالجملعة الودية وجملعة الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون وأكثر خافضات الضغط تعمل عن طريق إنقاص نتاج القلب أو إنقاص المقاومة المحيطية.

أ. مستقبلات الضغط والجملعة العصبية الودية Baroreceptors and the sympathetic nervous system: إن مستقبلات الضغط المرتبطة بالجملعة الودية مسؤولة عن التنظيم السريع للضغط (من لحظة لأخرى) حيث إن انخفاض الضغط الشرياني يحرض العصبونات الحساسة للضغط (مستقبلات الضغط في قوس الأبهر والجيبين السباتيين) على إرسال تنبيهات عصبية إلى المراكز القلبية الوعائية في النخاع الشوكي، وهذا يسبب منعكساً سريعاً يؤدي إلى زيادة الفعالية الودية ونقص الفعالية نظيرة الودية المؤثرة في القلب والجملعة الوعائية وبالتالي يؤدي إلى حدوث تقبض وعائي وزيادة

في النتاج القلبي. وهذه التغيرات تؤدي إلى زيادة معاوضة في الضغط الشرياني.

ب. جملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون - Renin - angiotensin - aldosterone system: تقوم الكلية بالسيطرة طويلة الأمد على الضغط الشرياني وذلك عن طريق تعديل حجم الدم. وتستجيب مستقبلات الضغط في الكلية لانخفاض الضغط الشرياني (وإلى التحريض الودي للمستقبلات الأدرنجية β) عن طريق تحرير أنزيم الرينين.

وهذا الببتيد يُحوّل إلى Angiotensinogene إلى الأنجيوتنسين I الذي يتحول إلى الأنجيوتنسين II وذلك بوجود الخميرة المحولة للأنجيوتنسين (ACE).

ويعتبر الأنجيوتنسين II من أقوى المقبضات الوعائية الجائلة في الدوران الذي يؤدي إلى ارتفاع الضغط الدموي. كما أنه يحرض على إفراز الألدوستيرون الذي يؤدي إلى زيادة عود امتصاص الصوديوم من الأنابيب الكلوية كما يؤدي إلى زيادة حجم الدم ويسهم بالتالي في زيادة ارتفاع الضغط.

بالنسبة لنتاج القلب فهو متعلق كما ذكرنا بتواتر القلب والقدرة الانقباضية للعضلة القلبية وكلاهما يزداد بالتنبيه الودي بينما يؤدي التثبيط الودي إلى إنقاصهما وبالتالي إلى خفض الضغط.

بالنسبة للمقاومة المحيطية والمتعلقة بلمعة الشرايين والشريينات فإنما تزداد بتقلص الليف العضلي الأملس الوعائي المؤدي لتقلص الوعاء الدموي وتتنقص بارتخاء العضلة الملساء الوعائية. وذلك الارتخاء يمكن تحقيقه من خلال استخدام الموسعات الوعائية المحيطية أو من خلال استخدام حاجبات قنوات الكالسيوم.

٥ - ٤ : الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم:

لستأداً لما سبق يمكن تصنيف الأدوية المضادة لارتفاع الضغط في المجموعات الآتية:

- المدرات.
- مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين.
- المثبطات الودية.
- موسعات الأوعية المحيطية.
- حاجبات قنوات الكالسيوم.

٥-٤-١: المدرات:

تعدّ من أهم مجموعات الأدوية المستخدمة في معالجة ارتفاع ضغط الدم (شرط سلامة وظيفة الكلية) وتعتمد في آلية تأثيرها على إحداث خفض ضغط دم أولي ناتج عن زيادة طرح Na^+ لأن النقص في Na^+ سوف ينقص من إنتاج القلب وهنا يمكن أن تزداد المقاومة المحيطية كردّ فعل انعكاسي أني ثم لا تلبث أن تنظم ثانية.

كذلك فإن خفض تركيز شوارد Na^+ سيخفف من محتوى الجدار الوعائي من شوارد Na^+ الأمر الذي ينتج عنه تخفيف استجابة العضلات الملساء الوعائية للمنبهات المقصصة. هذا ويمكن استخدام المدرات وحدها في معالجة ارتفاع الضغط لدى المسنين كذلك يكفي استعمال المدرات وحدها في معالجة حالات ارتفاع الضغط الخفيفة لكن إذا لم يتم الحصول على استجابة علاجية كافية خلال ٣ - ٤ أسابيع فلا بد من مشاركتها مع بعض خافضات الضغط الأخرى.

وتعطى المدرات عادة بجرعات كبيرة نسبياً ولمدة كافية تسمح بحالة استتراف خفيفة للصوديوم علماً أنه لا بد من الإقلال أو التوقف عن تناول ملح الطعام لدى المعالجة بالمدرات وذلك لتفادي تعويض الصوديوم الذي يفقده الجسم باستخدامها. كذلك لا بد من إعطاء المدرات باستمرار للمحافظة على الضغط بحدوده الطبيعية فالمعالجة المتقطعة تكون غير فعالة لاسيما أن النقص في الصوديوم يمكن تعويضه خلال ٢٤ ساعة عن طريق ملح الطعام المتناول والذي يبلغ ٥ - ١٠ غ / اليوم.

وبعامة يفضل استخدامها في حالات ارتفاع الضغط المترافق مع قصور قلب احتقاني حيث لا يمكن إعطاء حاجيات β .

من أهم المدرات المستخدمة نذكر:

(أ) التيازيد ومثابهاته:

مثل كلورثيازيد ويمتاز بتأثيره قصير الأمد Chlorthiazide هيدروفلوميتازيد Hydroflumethazide وهيدروكلورثيازيد Hydrochlorthiazide اللذين يمتازان بتأثير مديد.

(ب) مدرات شديدة الفعالية:

تفيد في حال وجود خلل في وظيفة الارتشاح الكبيبي كما في حالة تصلب النفرونات

الكثوية nephrosclerosis أو حالة مسرعة البطانة الكلوية Renal Parenchymal وأهمها مركب فورسيميد Furosemide وحمض إيتاكرينيك Ethacrynic Acid وهو يؤدي إلى انضغاج شوارب الصوديوم والبوتاسيوم لذلك يفضل تعويض شاردة K⁺ لتفادي ظهور اضطرابات قلبية (النقص الشديد لشاردة K⁺ قد يؤدي لتوقف القلب). كذلك يحظر مشاركتها مع الديجيتال لأن سمية الديجيتال تزداد بنقص تركيز شاردة K⁺ وفي حال ضرورة مشاركة المدرات مع مركبات الديجيتال فعندها لابد من اللجوء إلى المدرات التي تحتفظ بشوارد K⁺.

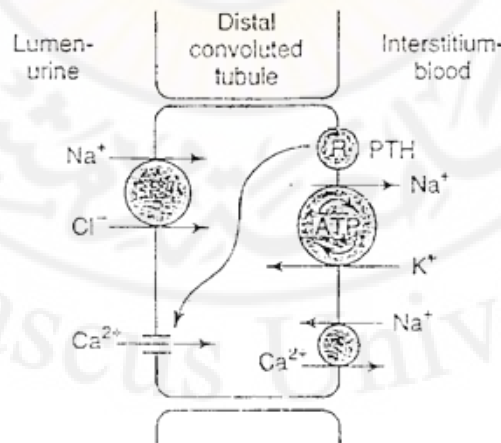
ج) المدرات التي تحتفظ بشوارد K⁺: مثل سبيرونولاكتون Spironolactone ومركب تريامترين Triamterine

التيازيدات ومشابهاتها

إن التيازيدات هي المدرات الأكثر استخداماً وهي من مشتقات السلفوناميد وتؤثر في الأنبوب البعيد.

آلية التأثير:

تؤثر التيازيدات في الدرجة الأولى في الأنبوب البعيد إذ تعمل على إنقاص عود امتصاص الصوديوم Na⁺ بنشيطها لنقل Na⁺ / Cl⁻ في الغشاء اللامي كما أنها تنقص من الرشح الكببي (شكل ٢٢).



الشكل (٢٢): آلية تأثير المدرات التيازيدية.

التبدلات الطارئة على تركيب البول:

زيادة (Na^+) البول، زيادة Cl^- البول، زيادة K^+ البول ثم نقص في (Ca^{++}) البول لدى الاستعمال المزمن.

الاستعمال:

في معالجة الوذمات (حالات غير إسعافية)، فرط التوتر الشرياني (حيث تُشرك مع حماية غذائية خالية من الصوديوم)، حصيات كلسية في البول.

التأثيرات الجانبية:

نقص بوتاسيوم الدم، فرط حمض البول في الدم، قصر بصر عابر، ارتفاع سكر الدم، ارتفاع كالسيوم الدم، حوادث تحسسية، هبوط ضغط واضطراب في نظم القلب.

مضادات الاستعمال:

قصور الكبد والكلية وعدم تحمل السلفاميدات، النقرس، والداء السكري هذا ولدى اعتماد هذه المدرات في المعالجة فلا بد من:

- إجراء مراقبة ليوناسيوم الدم. حمض البول في الدم وسكر وكالسيوم الدم.
- إضافة روتينية لأملاح البوتاسيوم KCl أو مشاركتها مع دواء مدر حافظ للـ K^+ .

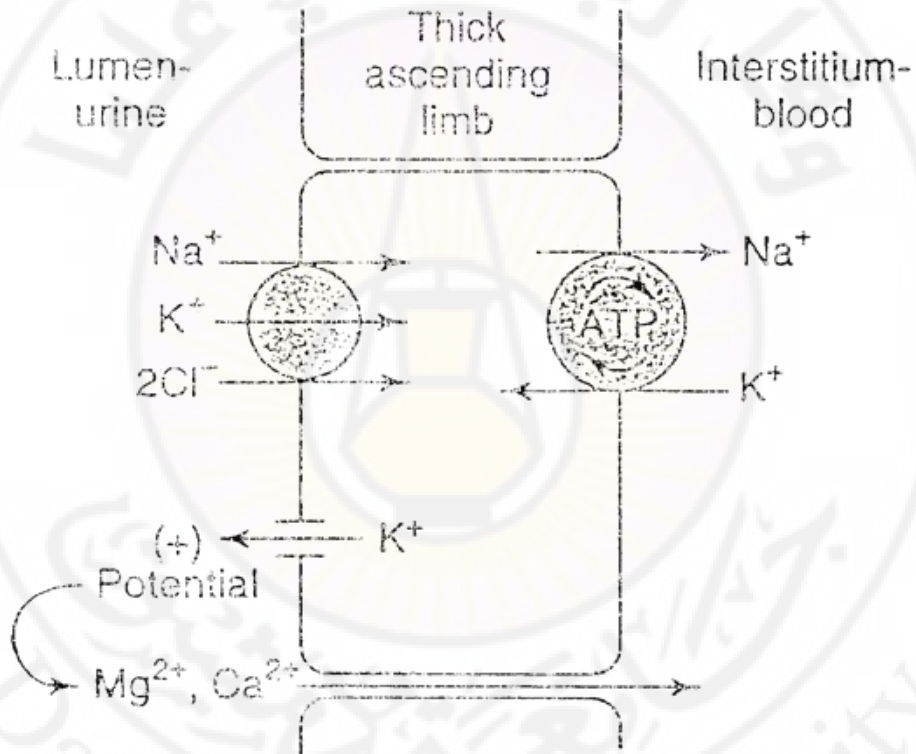
أهم المستحضرات:

- كلور ثيازيد Chlorthiazide ® يُعطى بجرعة ٠.٢٥ - ١.٥ ملغ / ٢٤ ساعة فترة التأثير ٩ - ١٢ ساعة.
- هيدروكلورثيازيد Hydrochlorthiazide ® يُعطى بجرعة ٥٠ ملغ / ٢٤ ساعة فترة التأثير ١٢ - ١٥ ساعة.
- هيدروفلوميثازيد Hydroflumethazide ® يُعطى بجرعة ١٠٠ ملغ / ٢٤ ساعة فترة التأثير ١٢ - ٢١ ساعة.
- مثابهاث التيازيد Clopamide ® تتراوح الجرعة اليومية ٢٠ - ٦٠ ملغ / ٢٤ ساعة فترة التأثير ١٠ - ١٢ ساعة.
- كلورتاليدون Chlortalidone ® تبلغ الجرعة اليومية ١٠٠ - ٢٠٠ ملغ / ٢٤ ساعة فترة التأثير ٤٨ - ٧٢ ساعة.

المدرات العروية:

الفورسميد Furosemide

يعتمد في آلية تأثيره على تثبيط انتقال $Cl^- / K^+ / Na^+$ من خلال الغشاء المحيط بلمعة الجزء الصاعد من عروة هانل إلى الخلايا الأنبليالية وبذلك ينقص عود امتصاص $Cl^- \cdot K^+ \cdot Na^+$ الشكل (٢٣).



الشكل (٢٣): آلية تأثير المدرات العروية.

الاستعمال:

- الانحباس الصودي المائي وارتفاع التوتر الشرياني.
- قصور كلوي مزمن مترافق بنقص حجم البول.

-في الحالات الإسماعية حيث يُعطى وريدياً كما في ونمة الرئة الحادة.

-فرط كالسيوم الدم.

التأثيرات الجانبية:

-نقص بوتاسيوم الدم، زيادة سكر الدم، زيادة حمض البول في الدم وأحياناً فرط تحسس،
هبوط ضغط، اضطراب في نظم القلب.

-استعماله بمقادير كبيرة قد يؤدي المصمم أو إصابات كبدية.

مضادات الاستعمال:

احتقان القلب الرئوي المزمن، نقص K^+ في الدم.

التدخلات الدوائية:

يمكن مشاركته مع:

أ. خافضات التوتر الشرياني وبخاصة حاجبات β .

ب. السيرونولاكتون أو المدرات الأخرى الحافظة للبوتاسيوم.

تُمنع مشاركته مع:

أ. المضادات من مجموعة الأمينوزيدات والسيفالوسبورينات لأنه يؤخر من اطرأها

ويزيد من خطر التسمم الكلوي والسمعي.

ب. مضادات التهاب غير الستيرويدية لأنها تثبط خميرة السيكلوأكسجيناز مؤدية إلى

احتباس صودي مائي.

ج. مضادات اضطراب النظم القلبي المشابهة للكينيدين.

د. الكورتيكوئيدات.

هـ. الديجيتال.

المستحضرات:

Laxix $\text{\textcircled{R}}$ Furosemide مدة التأثير ٤ - ٦ ساعات ٤٠ - ٨٠ مغ / ٢٤ ساعة.

حمض الإيثاكرينيك Ethacrynic Acid

يُستعمل جيداً عن طريق الهضم ويبدأ تأثيره بعد ٣٠ دقيقة من تناوله عن طريق الفم

ويصل إلى ذروته بعد ساعتين له استعمالات الفورسميد وتأثيراته الجانبية وتدخلاته

الدوائية نفسها أهم المستحضرات.

Edecrine ® Etacrynic Acid مدة التأثير ٢٤ ساعة ٥٠ - ١٠٠ ملغ / ٢٤ ساعة.

Diflurex ® Tienilic مدة التأثير ٢٤ ساعة ٢٥٠ - ٥٠٠ مغ / ٢٤ ساعة.

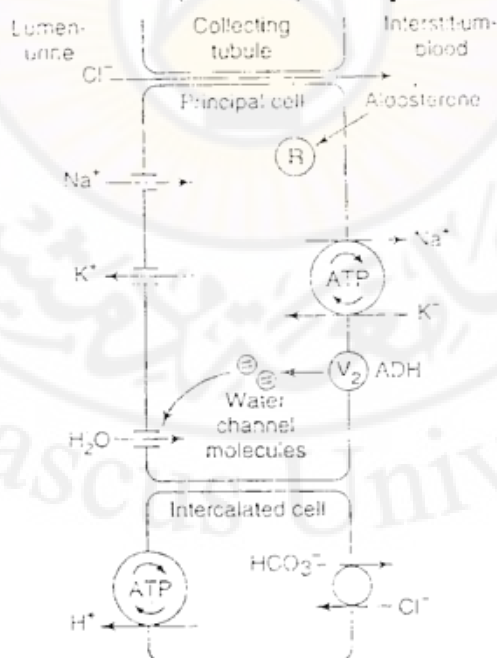
Fludex ® Indapamide مدة التأثير ٢٤ ساعة ٢٥ مغ / ٢٤ ساعة.

المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم:

السبيرونولاكتون:

يؤثر السبيرونولاكتون في الأنبوب الكلوي البعيد وبداية القناة الجامعة من خلال تنافسه مع الألدوستيرون على مستقبلاته النوعية الخلوية المتمركزة هناك مؤدياً إلى حجب تأثير الألدوستيرون.

يسترافق وصول شوارد الصوديوم إلى الخلايا الأنبوبية وتمهيداً لطرحها عن طريق البول مع إطراح لشوارد البوتاسيوم في اللعنة الأنبوبية لتعويض شوارد Na^+ وبالتالي فإن نقص أو حجب الألدوستيرون سيحول دون فتح قنوات الصوديوم ومرور شوارد Na^+ إلى الخلايا الأنبوبية وبالتالي بدون إطراح لشوارد K^+ في اللعنة الأنبوبية ولذلك فإن السبيرونولاكتون يعدّ من المدرات الحافظة لشوارد K^+ . يؤدي لزيادة Na^+ في البول ونقصان K^+ كذلك نقص H^+ في البول (الشكل ٢٤).



الشكل (٢٤): آلية تأثير المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم.

يُستَصر السبيرونولاكتون جيداً عن طريق إنبوب الهضم ويُطرح عن طريق البول والبراز ويفرز مع حليب الأم.

مع ملاحظة أن فعالية السبيرونولاكتون مقرونة بتواجد الألدوستيرون.

الاستعمال:

يستفاد منه في الحالات الآتية:

- فرط الألدوستيرون.
 - فرط التوتر الشرياني بالمشاركة مع المدرات الطارحة لشوارد البوتاسيوم.
 - فرط التوتر الشرياني المترافق بفرط الألدوستيرون.
 - التناذرات الودية الناتجة عن تشمع الكبد وقصور القلب وأفات الكبد الحادة.
- التأثيرات الجانبية:**

- فرط في K^+ البوتاسيوم بنتائج العضلية والقلبية

- تعب عضلي عدم تحمل هضمي.

- ارتكاسات جلدية.

- أورام تناسلية.

- ظهور بعض الصفات الأنثوية عند الذكور.

- اضطرابات طمثية عند المرأة.

مضادات الاستعمال:

- فرط بوتاسيوم الدم.

- قصور الكلية.

- الداء السكري.

- حالات الحمل والإرضاع.

التدخلات الدوائية:

ينسب السبيرونولاكتون أنزيمات الأكسدة لميكروومات الكبد لذلك يجب الانتباه في

أثناء مشاركته مع بعض الأدوية والهرمونات التي تعتمد في استقلالها على هذه الأنزيمات

مثل فيتامين A وفيتامين D، ديجوتوكسين، إندوميثاسين وموانع الحمل الهرمونية.

المشاركة الدوائية:

- مع بعض المدرات الأخرى الطارحة لشاردة K^+ ممكنة.
 - مع خافضات التوتر الشرياني تزيد من التأثير الخافض للضغط.
 - مع الغليكوزيدات الديجيتالية تؤدي لزيادة تركيز الديجوكسين في البلازما.
 - مع الأسبرين تنقص من الفعل المدر للسبيرونولاكتون.
- يحظر إشراكه مع الأدوية الحافظة لشاردة K^+ أو التي تزيد K^+ الدم أو مع البوتاسيوم. كذلك مع مضادات التهاب غير الستيرويدية لأنها تزيد من خطر فرط البوتاسيوم.
- المستحضرات:**

Aldactone® Spironolactone متوسط المقدار اليومي ٥٠ مغ / ٢٤ ساعة.

تريامترين Triamterine

يعمل على إنقاص النفوذية الغشائية لخلايا القناة الجامعة تجاه شاردة Na^+ حائلاً دون مرور شوارد Na^+ من لمعة الأنبوب إلى الخلايا الأنبوبية فلا يتم امتصاصها وبالتالي لا حاجة لطرح شوارد K^+ المعوضة في لمعة الأنبوب فهو من المدرات الحافظة لشاردة K^+ . كذلك لا علاقة لتأثير المركب بتركيز الألدسترون في الجسم.

يُمتص جيداً من أنبوب الهضم ويصل تركيزه الدموي الأعظمي بعد ٤٥ - ٦٠ دقيقة ويُطرح عن طريق الكلية.

الاستعمال:

- فرط التوتر الشرياني بمشاركته مع الأدوية الخافضة للتوتر الشرياني الطارحة للبوتاسيوم الدموي.

التأثيرات الجانبية:

مماثلة لتلك الناتجة عن السبيرونولاكتون.

المستحضرات:

Triametrine® Triametrine ١٠٠ مغ / ٢٤ ساعة مدة التأثير ١٢ ساعة.

أميلوريد Amiloride

Modamide® Amiloride ٥ - ١٠ مغ / ٢٤ ساعة مدة التأثير ١٠ ساعات.

مشابه في تأثيراته واستخدامه لمركب تريامترين.

٥ - ٤ - ٢ : حاجبات الكالسيوم

تعتمد في آلية تأثيرها على تثبيط وصول Ca^{++} من خلال قنواتها إلى خلايا العضلات الملساء الوعائية فتؤثر من خلال ذلك موسعة للأوعية الدموية استناداً إلى دور Ca^{++} المعروف في إحداث التقلص العضلي وبالتالي يتجلى تأثيرها بانخفاض المقاومة المحيطة ومن ثم انخفاض الضغط.

أيضاً يمكن اعتماد حاجبات الكالسيوم في معالجة ارتفاع الضغط لدى المسنين حيث يظهر تأثيرها جيداً بوضوح.

كذلك يفضل استعمال حاجبات الكالسيوم في حال ارتفاع ضغط الدم المترافق مع ربو حيث لا يمكن استخدام حاجبات β .

أهم الأدوية والمركبات نذكر:

Diltiazem (Tildiem)[®] Nifedipine (Adalat)[®] (Nifedim)[®] Verapamil (Isoptine)[®]

٥ - ٤ - ٣ : مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين

تعتمد هذه المركبات في آلية تأثيرها على:

أ. تثبيط الخميرة المحولة للأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II وبذلك يتثبط تشكل الأنجيوتنسين II والذي يعدّ من أقوى مقلصات العضلات الملساء الوعائية.

ب. تثبيط تشكل الألدوستيرون لأن تثبيط تشكل أنجيوتنسين II سيحدّ من تحرر الألدوستيرون من قشر الكظر والمؤدي لاحتباس Na^+ والماء وزيادة نجاج القلب.

ج. تثبيط تحرر الكاينيكول أمين من لب الكظر بتأثير الأنجيوتنسين II حيث أن الأنجيوتنسين II ينبه تحرر الكاينيكول أمين من لب الكظر وبالتالي يسهل تحرر النورأدرينالين من النهايات العصبية الودية.

د. تثبيط الخميرة القالبية للأنجيوتنسين يترافق مع تثبيط خميرة Kinase II وهي المسؤولة عن استقلاب الكينين وهو الموسع الوعائي إذ إن مثبطات الخميرة القالبية للأنجيوتنسين ستؤخر من استقلاب الكينين وتزيد من تأثيره الموسع.

ويمكن استخدام مثبطات الخميرة القالبية للأنجيوتنسين في حالة قصور القلب

الاحتقاني.

أهم المركبات والمستحضرات (جدول ٨):

إنالابريل Enalapril كابتوبريل Captopril، امتصاصهما سريع نحو ٧٥% لدى إعطائهما عن طريق الفم بينما يتم أطراحهما عن طريق الكلية.

الجرعة اليومية للكابتوبريل نحو ٢٥ - ٧٥ - ١٥٠ ملغ/يوم بينما هي ١٠ - ٤٠ ملغ / يوم للإنالابريل.

التأثيرات الجانبية:

صداع، تعب، دوخة، إسهال، تشنج عضلي قصبي بالإضافة إلى ردود فعل جلدية تحسسية.

يجب استخدامها بحذر شديد لدى مرضى القصور الكلوي.

لا يجوز استخدامها في حالات الحمل كذلك لا تجوز مشاركتها مع المدرات الحافظة لشوارد K^+ خشية حدوث فرط بوتاسيوم مع ملاحظة أن المركبات المثبطة لاصطناع البروستاغلاندين تضعف من فعالية هذه المركبات (المثبطة للخميرة المحولة للإنجيوتنسين).

الجدول (٨): أهم المركبات المثبطة للخميرة المحولة للإنجيوتنسين.

الجرعة اليومية	الاسم التجاري	الاسم العلمي	البنية الكيميائية
25-75	Lopirin, tensobon	Captopril	<chem>NC(=O)N1CCCC1C(=O)C(C)SC2=CC=CC=C2</chem>
5-20	Pres, Xanef	Enalapril	<chem>CCOC(=O)C(C)NCCc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2C(=O)C(C)SC3=CC=CC=C3</chem>
5-20	Acerbon, Coric	Lisinopril	<chem>NC(=O)N1CCCC1C(=O)C(C)SC2=CC=CC=C2</chem>

٥-٤-٤ : ميويسعات الأوعية المحيطية ذات التأثير المباشر في العضلات الملساء

الوعائية

-دي هيدرالازين.

-مينو كسيديل.

-نيتروبروسيات الصوديوم.

-ديازوكسيد.

تؤثر هذه المركبات في توسيع الشرايين والشريينات مخفضة بالتالي من المقاومة المحيطية الأمر الذي يؤدي لانخفاض ضغط الدم.

دي هيدرالازين (Nepresol)® Dihydralazin, Dihydralazin

يعتبر الدي هيدرالازين أكثر المركبات السابقة أهمية بالإضافة إلى الهيدرالازين مع ملاحظة أنه يزيد من معدل الجريان الكلوي مع الإنقاء على معدل الرشح الكبيبي ثابتاً.

امتصاص المركب دي هيدرالازين سريع عن طريق الفم، نصف عمره الحيوي ١ - ٢ ساعة ويدوم تأثيره ٦ - ٨ ساعات.

وبسبب تأثيراته الجانبية غالباً ما يشارك مع خافضات ضغط أخرى حيث يمكن عندها تخفيض الجرعة منه.

التأثيرات الجانبية:

صداع، دوخة، ضعف عام، تعب، اضطرابات معوية معدية، إسهال، ردود فعل تحسسية جلدية بالإضافة إلى تنبيه الجهاز الودي كرد فعل انعكاسي ناتج عن خفض ضغط الدم ويتجلى هذا التأثير المنبه للودي بزيادة في نتاج القلب وفي ضربات القلب.

والتأثيرات الانعكاسية القلبية هذه تنقص من فعل الدي هيدرالازين الخافض للضغط المرتفع إلا أنه من الممكن السيطرة عليها بإعطاء حاجيات المستقبلات β وبالتالي فقد زاد استعمال الدي هيدرالازين إثر إشراكه بحاجيات β ، ويستفاد منه في الدرجة الأولى في معالجة ارتفاع الضغط المترافق بقصور كلوي.

نيتروبروسيات الصوديوم Nipride®، Nidrus®

يُعطى هذا المركب على شكل محاليل تلقين Infusions فقط وبحذر شديد ومراقبة مستمرة للمريض حيث يظهر التأثير الخافض للضغط مباشرة مع ملاحظة أن الفعالية

مرتبطة بالجرعة وبحيث يمكن تخفيض الضغط إلى أي قيمة مرغوب فيها، هذا ونظراً لمدة التأثير القصيرة فإن ضغط الدم سرعان ما يعود ارتفاعه إثر حجب المحلول الدوائي الملقن. أما بالنسبة للجهاز نظير الودي فليس له أي تأثير.

هذا وعلى الأغلب فإن التأثير الدوائي ناجم عن احتواء المركب في صيغته الكيميائية على جذر No تماماً كما في الأدوية النترية كذلك يمكن أن يتحرر السيانيد من نيتروبروسيد الصوديوم في العضوية وسرعان ما يتحول إلى تيوسيانات ثم يتم اطراره أخيراً عن طريق الكلية.

يُخصص نيتروبروسيد الصوديوم لمعالجة النوبات الحادة لارتفاع ضغط الدم كذلك للعمل الجراحي وبخاصة العمليات الجراحية في الرأس، وفي الرقبة، وفي الأوعية الدموية.

يبلغ متوسط الجرعة اليومية ٣ مكغ / كغ / د أما الجرعة العظمى فتبلغ ٨٠٠ مكغ/د.

علماً أن التلقين السريع للمركب يمكن أن يؤدي إلى فقدان الوعي نتيجة الانخفاض الكبير في ضغط الدم.

يمكن أن يؤدي حقنه تحت الجلد وبجرعات كبيرة إلى تعب، إقياء، تشنجات عضلية ويمكن تضاد هذه التأثيرات بإعطاء مركب تيوسلفات الصوديوم بجرعة تفوق الكمية المحقونة بأربعة أضعاف على الأقل.

ديازوكسيد (Hypertonalum)® Diazoxid

مشابه في بنيته الكيميائية للمدرات المشتقة من بنزوتيازيد Benzothiazide إلا أنه على العكس منها يؤدي استعماله المتكرر إلى حدوث احتباس صودي مائي نتيجة تثبيبه لتحرر الهرمون المضاد للأدرار ADH بالإضافة إلى تأثيره الخافض للضغط فإنه يزيد من إنتاج القلب كما أنه ينقص من الرشح الكبيبي ويزيد من سكر الدم نتيجة تثبيطه لإفراز الأنسولين، تثبيطه لخميرة الفوسفوري استيراز وزيادة تحرر الكايتكول أمين، وكما هو الحال في نيتروبروسيد الصوديوم فإن الديازوكسيد غالباً ما يستعمل في نوبات ارتفاع الضغط الحادة.

كذلك في المعالجة المعتدة على خافضات الضغط الأخرى حيث تبلغ الجرعة

الوسطية حقناً وريدياً ٣٠٠ ملغ ، مع ملاحظة وجوب حقنه السريع لتأمين وصول التركيز البدئي المناسب لمكان التأثير في حين يضعف التأثير لدى الحقن البطيء نتيجة شدة الميل للارتباط بالألبيومين. ويستمر التأثير الخافض للضغط مدة ٤ - ٦ ساعات.

يعتمد في آلية تأثيره على تفعيل قنوات البوتاسيوم مما يسهل ويزيد تدفق شوارد البوتاسيوم من الخارج نحو داخل خلايا العضلات الملساء الوعائية المحيطية ينجم عن ذلك زيادة في تركيز شوارد البوتاسيوم داخل الخلية وهذا بدوره يؤدي إلى حالة فرط استقطاب Hyperpolarization - ارتخاء العضلاء الملساء - التوسع الوعائي.

هذا وعلى الرغم من أن ايازوكسيد ينتمي كيميائياً إلى المشتقات التيازيدية إلا أنه يتميز عنها بفقدان صفة الإدراج البولوي والسبب في ذلك يُعَلَّلُ بافتقار البنية الكيميائية للديازوكسيد لجذر So_2Nh_2 - بينما تمتلك كافة المدرات التيازيدية ذلك الجذر الذي يكسبها صفة الإدراج.

التأثيرات الجانبية

ارتفاع سكر الدم، تعب، إقياء، صداع، ارتخاء، شعور بالدفع، شعور بحرقه في أثناء الحقن الوريدي.

لدى تجاوز الجرعة يوجد خطر انخفاض الضغط السريع والمفاجئ، علماً أن استعماله زمنياً طويلاً يمكن أن يؤدي لحدوث وذمة وكذلك نقص في بوتاسيوم الدم. من تدخلاته الدوائية المهمة نذكر أن تأثير الكومارين يزداد بتأثير الديازوكسيد.

مينوكسيديل $\text{Minoxidil}^{\text{R}}$ (Lonolox)

آلية تأثيره مشابهة لآلية تأثير الديازوكسيد أي تفعيل قنوات البوتاسيوم. تأثيره الخافض للضغط أقوى ومدى التأثير أطول من الذي هيدرالازين والهيدرالازين ونظراً لتأثيراته الجانبية فإن استخدامه يقتصر على المرضى المعنفين أو المتعذر عليهم المعالجة بخافضات الضغط الأخرى، وفي مثل هذه الحالة ونظراً للتأثيرات الجانبية الكثيرة التي يمكن أن تنجم في حال اعتماد هذا المركب بمفرده في المعالجة (الجرعة الكبيرة)، كزيادة التنبه الودي واحتباس الماء والملح. يفضل مشاركته مع أحد المدرات أو أحد حاجبات المستقبلات الأدرينية β أو أحد منبهات α_2 المركزية.

لدى إعطاء Minoxidil عن طريق الفم فإن امتصاصه يكاد يكون كاملاً نصف

عمره الحيوي نحو ٤ ساعات ويستمر تأثيره الخافض للضغط نحو ٢٤ ساعة، استقلابه الأعظمي في الكبد وإطراحه كلوي.

الجرعة اليومية تستراوح (٥ - ٤٠) مغ. حيث يبدأ بجرعة يومية ٥ مغ ثم تزداد تدريجياً حتى الوصول إلى التأثير المطلوب الخافض لضغط الدم. وبكل الأحوال يجب ألا تتجاوز الجرعة اليومية ١٠٠ مغ.

التأثيرات الجانبية

أكثر التأثيرات الجانبية ملاحظة لدى المرضى المعالجين بمركب Minoxidil هي ما يعرف بالشعرانية Hypertrichose التي تبدأ بالوجه ثم تتراجع خلال شهر من ترك المركب.

لا يجوز استخدامه لدى مرضى القصور الكلوي وكذلك لا يجوز مشاركته مع الغوانثيديين (تنبيهاً ودياً).

٥ - ٤ - ٥ : المثبطات الودية:

أو مضادات ارتفاع ضغط الدم المؤثرة في الجهاز الودي.

٥ - ٤ - ٥ - ١ : المثبطات الودية المباشرة

٥ - ٤ - ٥ - ١ - ١ : حاجبات α_1

العضلات الملساء الوعائية مزودة بمستقبلات أدرينرجية α_1 وكذلك مستقبلات أدرينرجية β بحيث أن تنبيه المستقبلات α_1 يؤثر مقلصاً لهذه العضلات وبالتالي مقبضاً للأوعية الدموية في حين أن تنبيه المستقبلات β يؤثر مريحاً لهذه العضلات (موسعاً للأوعية الدموية) وبالتالي فإن حجب المستقبلات α_1 سيؤدي لتوسيع الأوعية الدموية، وهذا يعني أن النورادرينالين يؤثر مقلصاً بينما الأدرينالين فتأثيره يختلف حسب توزيع المستقبلات α_1 و β لأنه ينبه كليهما معاً وبكل الأحوال فإن تأثير الأدرينالين لا يتعلق فقط بتوزيع المستقبلات إنما أيضاً بالتركيز المطبق مع ملاحظة أن عتبة تنبيه المستقبلات β أقل بكثير من عتبة تنبيه المستقبلات α_1 وبالتالي فإن الأدرينالين يؤثر بتركيز ضئيلة موسعاً للأوعية بينما بالتركيز الأكبر يؤثر مقلصاً للأوعية الدموية وانطلاقاً من ذلك فإن الحفن الوريدي بتركيز مرتفع إلى حد ما سيؤثر رافعاً لضغط الدم.

ونذكر من أهم حاجبات المستقبلات α_1 المستخدمة:

برازوزين Prazosine

- حاجب اصطفائي للمستقبلات الأدرينرجية α_1 يحدث توسعاً وعائياً في الشرايين والشريانات مؤدياً إلى هبوط في التوتر الشرياني.
- امتصاصه جيد عن طريق جهاز الهضم، يستقلب في الكبد ويُطرح عن طريق البراز.
- من آثاره الجانبية الغثيان، جفاف فم، صداع، خفقان، نعاس، دوار، هبوط، توتر انتصابي.

٥-٤-١-٢: حاجبات β

- يستند استخدامها في معالجة ارتفاع ضغط الدم إلى التأثيرات الآتية:
- التقليل من نتاج القلب.
- الحد من إفراز الرينين في الكلية وبالتالي الحد من بناء الأنجيوتنسين III,II والحد من تحرر الألدوستيرون.
- حجب المستقبلات الأدرينرجية β قبل العقدة وبالتالي الحد من تحرر النورأدرينالين.
- التقليل من السيالة الودية بتأثير مركزي ويفضل منها المركبات حاجبات β الانتقائية أي حاجبات β_1 كما في المركب أتينولول (Atenolil) وقد ورد ذكره في بحث سابق ثم هناك.
- نادولول (Nadolol) حاجب نوعي للمستقبلات β_1 الجرعة اليومية منه ٨٠ ملغ / ٢٤ ساعة يُعطى جرعة واحدة.
- لابيترولول (Labetolol) حاجب للمستقبلات α و β معا.
- يحدث نقصاً في نتاج القلب وتوسعاً في الأوعية الشريانية المحيطية ونقصاً في إنتاج خميرة الرينين.
- امتصاصه جيد عن طريق جهاز الهضم، يُطرح عن طريق البول، يُعطى بجرعة ١ ملغ ٢ - ٣ مرات يومياً.

٥-٤-٥: المثبطات الودية غير المباشرة

- يمكن تثبيط التنبيه الودي (السيالة الودية) من خلال التأثير في المركز المنظم للنشاط

الودي في منطقة تحت السريير البصري، والتأثير في العقد الودية وفي الألياف العصبية ما بعد العقدة حيث تتجلى هذه التأثيرات بانخفاض في ضغط الدم من خلال استخدام المركبات المعروفة باسم المثبطات الودية غير المباشرة وهي يمكن أن تثبط التأثير الودي من خلال:

- تثبيته المستقبلات الأدرينية α_2 المركزية مثل كلوندين - ميتيل دوبا - و غوانفاسين.

- تثبيط المستقبلات العقدية (شالات العقد) مثل ميكاميلامين وتري ميثافان.

- تثبيط انتقال السيالة العصبية ووصول النورأدرينالين إلى المختزنات (ريزربين).

- تثبيط تحرر النورأدرينالين من مختزناته مثل غوانتيدين.

مع ملاحظة أن استخدام المثبطات الودية المركزية مثل الريزربين والغوانتيدين غالباً ما يكون بالمشاركة مع مركبات أخرى إذ إنها تستخدم في حال وجود مضادات استطياب للمركبات الأخرى.

٥ - ٤ - ٦: منبهات المستقبلات α_2 المركزية

كلوندين

غوانفاسين

يخفض كل منهما ضغط الدم بجرعات صغيرة ويترافق ذلك بانخفاض في نتاج القلب وفي ضربات القلب.

يعتمدان في آلية التأثير على خواصهما المحبة للدم وبالتالي وصولهما بسرعة إلى الجهاز العصبي المركزي ومن ثم تثبيته المركز المنظم للنشاط الودي في منطقة تحت السريير البصري ويتجلى هذا التثبيته بنقص في تحرر النورأدرينالين وبالتوقيت نفسه بسيطرة نظير الودي. من خلال تثبيته المستقبلات α_2 المركزية.

يُمتص المركبان امتصاصاً جيداً وسريعاً، بحنلقان بنفسه الارتباط ببروتينات بالبلازما.

إطراح الكلوندين ٧٠% عن طريق الكلية بدون استقلاب بينما غوانفاسين فيستقلب منه ٧٥% ويُطرح أيضاً عن طريق الكلية.

الجرعة الفردية لـ كلوندين ٠.٣ - ٠.٧٥ ملغ هي تعادل ١ - ٢ ملغ من

غو انفاسين .

التأثيرات الجانبية:

هي متعلقة بالجرعة، هي عبارة عن نعاس، تثبيط إفراز اللعاب والمواد المخاطية (جفاف فم) بالإضافة إلى احتباس صودي. إن إيقاف الدواء فجأة وبخاصة إذا كان يُعطى بجرعات كبيرة يمكن أن يؤدي لارتفاع بدني في ضغط الدم (تقبض وعاني بتنبيه المستقبلات α المحيطية) يتلوه انخفاض مديد في ضغط الدم.

يحظر مشاركة أي منهما مع الريزربين أو الغوانثيدين.

كذلك يُعزى لهما تأثير مثبط لتحرر الرينين وتأثير أولي منبه للمستقبلات α من شأنه أن يؤدي لرفع ضغط مبدئي نتيجة تقلص الأوعية الدموية.

بعمامة إن المحصلة في التأثير هي نقص في نتاج القلب والمقاومة المحيطية إنما التأثير الخافض للضغط يبقى في حدود الوسط.

ميثل دوبا (Methyldopa)® (Aldometil)

يثبط اصطناع النورأدينالين وذلك بالتنافس بينه وبين دوبا Dopa على خميرة (دوبا دي كاربوكسيلاز) لصالح ميثيل دوبا مما يؤدي إلى الحد من إنتاج النورأدينالين. في حين ينتج α ميثيل نورأدينالين والذي يتمكن كحمض أميني أن يصل إلى الجهاز العصبي المركزي وهناك ينبيه المستقبلات α_2 المركزية (تنبيه المركز المنظم للنشاط الودي في منطقة تحت السريز البصري) كما في الكلونيدين والغوانفاسين.

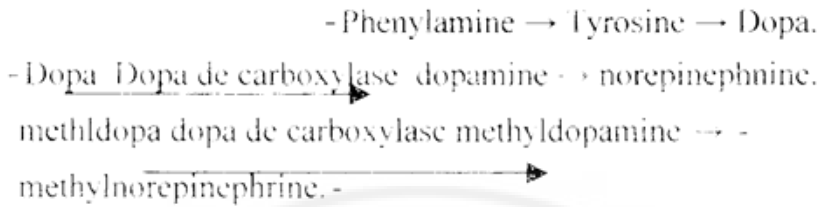
يُبدأ بجرعة يومية ٥٠٠ ملغ ويمكن أن تصل كحد أعظمي إلى ١ - ٢ غ / يوم ويفضل أن تقسم على جرعات نظراً لمدة التأثير القصيرة.

التأثيرات الجانبية مشابهة لتلك الناتجة عن كلونيدين وغوانفاسين بالإضافة إلى ما يعرف بحمى الدواء وهي نادرة.

فقر دم انحلاي ، اضطرابات في وظيفة الكبد.

يحظر استخدام ميثيل دوبا في الفيو كروموسينوما، قصور كبدي أو في حالات

الاكتئاب.



ريزربين Reserpine

يعتمد في السية تأثيره على تثبيط انتقال النورأدرينالين والدوبامين ودخولهما واختزانهما في الدرنات العصبية (حبيبات الإدرار) مما يؤدي إلى خلوها من النورأدرينالين وذلك من جهة لعدم وصول الدوبامين (صليعة النورأدرينالين) إلى الدرنات ومن جهة أخرى لأن النورأدرينالين المخزن فيها أصلاً يصل إلى السيبتوبلازما وهناك سرعان ما يتم استقلابه بتأثير خميرة مونوأمينوأكسידاز Monoamino oxidase والمحصلة هي نقص في تصنيع النورأدرينالين وبالتالي تثبيط ودي وسيطرة لنظير الودي تتجلى بتباطؤ القلب.

يستخدم بجرعات صغيرة (٠.٥ ملغ - ٠.١ ملغ) بالمشاركة مع مضادات ارتفاع ضغط الدم الأخرى تقادياً لظهور التأثيرات الجانبية المتناسبة مع الجرعة المقدمة والتي مردّها إلى سيطرة نظير الودي وتتجلى بـ: دوخة، تباطؤ قلب، استعماله زمناً طويلاً قد يترافق باكتئاب وتعثّر في النطق، لا يجوز استخدامه لدى مرضى القرحة، معدية أو معوية ولا في حال الربو القصبي (بسبب سيطرة نظير الودي).

غوانثيدين® (Ismelin) guanethidin

هو مشتق غوانثيدين Guanethidin يعتمد في السية تأثيره على تثبيط تحرر النورأدرينالين من الدرنات وذلك إثر تنافسه مع النورأدرينالين على التراكم في حبيبات الإدرار هذه لصالح الغوانثيدين الذي يطرد النورأدرينالين من مخزناته (يترافق بتأثير مقلد للودي عابر ومباشر) التي يحتلها ليتراكم فيها ثم لا يلبث أن يتحرر منها بالتنبيه كوسيط عصبي زائف. يستخدم بالمشاركة مع مركبات دوائية أخرى.

تبلغ الجرعة اليومية بعمامة نحو ١٠ - ١٥ ملغ وتزاد بفواصل ٤ - ٦ أيام حتى الوصول إلى قيمة ضغط الدم المطلوبة (المناسبة) وتأثيره قوي ومديد.

التأثيرات الجانبية المرتبطة بالجرعة تتجلى بتباطؤ قلب، احتباس صودي مائي وزيادة في حركة الأمعاء.

يحظر إعطاؤه في حال الورم في لب الكظر (فيوكروموسيتوما) واحتشاء العضلة القلبية (الدحة الصدرية).

مع ملاحظة أن استنزافه للنورأدرينالين وتثبيط النشاط الودي يؤدي إلى زيادة حساسية المستقبلات الأدرينالية وبالتالي يكون المرضى المعالجون بالغوانثيديين شديدي الحساسية والاستجابة للأدوية أو العوامل الرافعة للضغط.

٥-٥: الخطط العلاجية Treatment Strategies

غالباً ما يمكن السيطرة على ارتفاع الضغط الخفيف بدواء واحد. لكن عندما يكون الارتفاع أكثر شدة فقد يتطلب ذلك إشراك عدة أدوية تختار بحيث تكون التأثيرات الجانبية لهذه المشاركة أقل ما يمكن. وتبدأ المعالجة بأحد الأنواع الأربعة لخافضات الضغط اعتماداً على الحالة الشخصية للمريض: المدرات، حاصرات β ، مثبطات الأنزيم القلب للأنجيوتنسين (ACE Inhibitor)، حاصرات أقتية الكالسيوم. وإذا لم يتمكن من السيطرة على ارتفاع الضغط بدواء واحد نضيف دواءً آخر.

وتضاف حاصرات β عادة إذا كان الدواء الأول المستخدم هو المدرات، أو تضاف المدرات إذا كانت حاصرات β هي الدواء الأول. ويمكن إضافة موسعات الأوعية كخط ثالث للمرضى الذين لا يستجيبون للمعالجة بأدوية الخط الأول والثاني.

٥ - ٥ - ١ : الحالة الشخصية Individualized care

هناك مجموعة من المرضى يستجيبون إلى بعض الأدوية الخافضة للضغط بشكل أفضل من أدوية أخرى، مثل المرضى المسنين فإن حاصرات أقتية الكالسيوم ومضادات الخميرة القلبية والمدرات هي مفضلة في معالجة ارتفاع الضغط لديهم، بينما حاصرات α وحاصرات β هي أقل تحملاً، وقد يترافق ارتفاع الضغط مع أمراض أخرى يمكن أن تسوء عند المعالجة بخافضات الضغط.

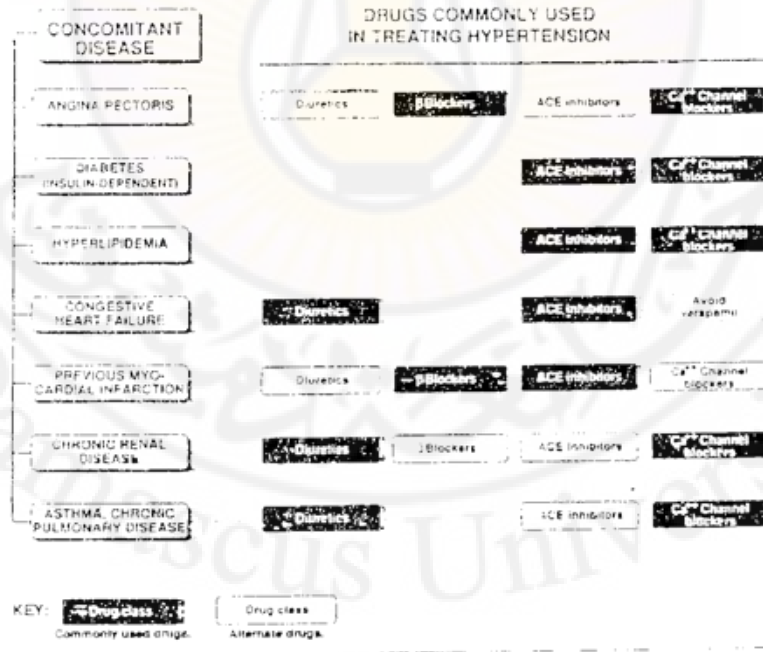
٥ - ٥ - ٢ : تحمل المريض للعلاج بخافضات الضغط

إن نقص تحمل المريض لهذه الأدوية هو السبب الأكبر شيوعاً لفشل العلاج بها. وبما أن أغلب المرضى المصابين بارتفاع الضغط لا عرضيين ويكشف المرض عندهم

بوساطة الاختبارات الروتينية قبل أن تحدث الأزمات العضوية لذلك فإن العلاج يهدف إلى منع حدوث الأمراض المتوقعة في المستقبل أكثر من تخفيف المعاناة الحالية للمريض. وقد تغطي التأثيرات الجانبية السيئة لمضادات ارتفاع الضغط على الفوائد المستقبلية التي يمكن أن يجنيها المريض. مثلاً يمكن أن تؤثر حاصرات β في الانتصاب وقد تؤدي للعناية في الذكور خصوصاً متوسطي الأعمار والمتقدمين بالسن. وهذا التأثير في الوظيفة الجنسية قد ينفع المريض إلى وقف تناول الدواء. لذلك فمن الضروري أن نزيد تحمل المريض عن طريق الاختيار الجيد للدواء والذي يتميز بأقل تأثيرات جانبية ممكنة وبأقل عدد جرعات في اليوم.

٥ - ٣ - ٥ : معالجة ارتفاع الضغط المترافق مع أمراض أخرى

كما يبين الشكل (٢٥) لا بد لدى معالجة ارتفاع الضغط المترافق مع أمراض أخرى من الانتباه إلى طبيعة المرض المرافق ومدى تأثير الدواء المضاد لارتفاع الضغط على الآلية المرضية للمرض المرافق ، فمثلاً في حالة الربو القصبي المرافق لارتفاع الضغط لا يمكننا استخدام حاجبات بيتا، كذلك الأمر في حالة قصور القلب الاحتقاني المرافق لارتفاع الضغط.



الشكل (٢٥): معالجة ارتفاع الضغط المترافق مع أمراض أخرى.

العلم والملاحة
البحر والبر والبحر
البحرية

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل السادس

الجهاز المناعي والأدوية المناعية

Immune System and Immune Drugs

٦-١: فيزيولوجيا الجهاز المناعي

إن مقاومة الجسم تجاه الفيروسات، الجراثيم، الطفيليات والعناصر الأجنبية هي مقاومة طبيعية غير نوعية بحيث أن الجسم يتمتع بخط دفاع عام تجاه سائر العوامل الخارجية الغريبة من جرثومية وكيميائية وتحسسية وهذه المقاومة تنحصر بنمطين أساسيين أو لاهما:

خط الدفاع الأول:

إن خط الدفاع الأول في الجسم مؤلف بالدرجة الأولى من عوامل دفاعية ميكانيكية بحيث تقف حائلاً دون عبور أي عنصر خارجي وهذه الدفاعات هي البشرة السليمة والأغشية المخاطية بما تفرزه من مواد وأحلاط كالدمع، العرق، المخاط وسلسلة من الخمائر والمفرزات الأخرى فهي إذن تتمتع بحيوية ونشاط فانقين يقفان سداً منيعاً تجاه العناصر الغريبة المهاجمة، ومن هذه الدفاعات نخض بالذكر أهداب وزغابات الجهاز الرئوي التنفسي ثم ما يتمتع به الجهاز الهضمي من قدرة ومقاومة عالية بما يحويه من حموض قوية وجراثيم الزمرة الطبيعية وخمائر ... الخ إضافة إلى ما يتمتع به الجهاز البولي التناسلي من قدرة دفاعية عالية تجاه العوامل المؤثرة سواء من خلال حموضة البول أو زيادة التبول.

خط الدفاع الثاني:

إن خط الدفاع الثاني للجسم هو الأحلاط الدموية من خلال ما يعرف بالجهاز المناعي المؤلف من مجموعة من الأعضاء المتوزعة في سائر أنحاء الجسم والمرتبطة ارتباطاً وثيقاً مع نمو وتطور الخلايا اللمفاوية (الكريات الدموية البيضاء) وتشمل نقي العظم (Bone marrow) غدة التيموس، العقد اللمفاوية، الطحال، اللوز، والوزادة الدودية.

بحيث أن العضوية تتمتع بقدرة عالية على مقاومة العناصر الغريبة كلها التي سمحت لها الفرصة عبور خط الدفاع الأول والوصول إلى الدم. وهذه المقاومة يمكن أن نعبر عنها بالمناعة وهي نوعية وغير نوعية خلطية وحنوية.

فالمناعة غير النوعية مسؤولة عن القضاء على المادة الغريبة الداخلة إلى الجسم أو تخريبها حتى ولو لم يسبق للجسم أن تعرض لمثل هذه المادة بينما في المناعة النوعية لا بد لتكونها من تعرض الجسم المسبق للمادة الغريبة ومن ثم تولد الأجسام المضادة.

٦ - ١ - ١: المناعة غير النوعية الخلطية:

تشارك في المناعة الخلطية غير النوعية ضد العناصر الممرضة مجموعة من عناصر البلازما يأتي في مقدمتها:

أولاً: الجهاز المتمم Complement System :

المؤلف من أكثر من ١٥ بروتيناً سكرياً قابلة للتفعيل وذلك إما من خلال التعرض للأجسام المولدة للضد وتكون المعقد ضد مولد الضد، أو من خلال التعرض للعناصر الممرضة.

يرمز لهذه العناصر المكونة للجهاز المتمم بالرموز $C_1 - C_9$ ويتجلى دورها في المناعة غير النوعية من خلال:

i. مقاومة العنصر الممرض أو العنصر المولد للضد.

ii. المشاركة في حدوث الالتهاب.

iii. تنظيم وظيفة النمفاويات البائية.

بالنسبة لدورها في مقاومة العنصر الممرض فهو يتجلى من خلال انحلال الجراثيم أو الفيروسات أو القضاء عليها وذلك بزيادة قدرة البالعات الكبيرة على البلعمة حيث ترتبط عناصر الجهاز المتمم بمستقبلاتها النوعية المتمركزة على البالعات الكبيرة مؤدية إلى تنشيطها.

أما بالنسبة لمقاومة العنصر المولد للضد فتتجلى من خلال تفاعل عناصر الجهاز المتمم $C_3 - C_9$ مع الخلايا الحاملة للأجسام المضادة مما يؤدي إلى انحلال غير عكوس للغشاء الخلوي لتلك الخلايا وبالتالي موتها والحد من التفاعل اللاحق بين مولد الضد والضد.

بالنسبة لدور عناصر الجهاز المتمم في عملية الالتهاب C_{3a} ، C_{5a} فهي تؤثر بزيادة نفوذ الأوعية الدموية من خلال تحرير الهستامين من محبات الأسس المحببة وكذلك من خلايا ماست. بالإضافة إلى تحرير السيروتونين من الصفائح الدموية. يساهم C_{3b} بتنشيط اللغوايات البائية وزيادة قدرتها في التعرف على مولد الضد وعلى الانقسام والتمايز.

ثانياً: الليزوزوم Lysosom:

خميرة تَنَحَّر لدى قيام الناعات بوظيفتها وتتمتع بالقدرة على تخريب الغشاء الخلوي للجراثيم موجبة الغرام مثل العقديات والعنقوديات.

ثالثاً: الإنترفيرون Interferone:

الإنترفيرون بروتينات يتم بناؤها وتحررها من اللغوايات والبالعات الكبيرة تحت تأثير بعض المحرضات مثل التهاب فيروسي أو التعرض لمولد الضد وتعد من مكونات الجسم التي يعتمد عليها في ردود فعله المناعية.

وقد تم اكتشافه لأول مرة عام ١٩٥٧ حيث لوحظ تشكّل وتحرر عامل معين من الخلايا المستهدفة من قبل الفيروس والذي يحمي الخلايا الأخرى من الإصابة بالفيروس أي أنه يولد مقاومة ضد تكاثر الفيروس وأطلق عليه اسم إنترفيرون.

مع ملاحظة أن الإنترفيرون نوعي للإنسان أو للحيوان وهذا يعني أن الخلايا البشرية يمكن فقط من خلال الإنترفيرون البشري أن تكتسب المناعة ضد الأمراض الفيروسية. كذلك فإن الإنترفيرون يتم تحرره بكميات ضئيلة جداً (يستخدم في الأمراض السرطانية).

يمكن تمييز ثلاثة أنواع للإنترفيرون α ، β ، γ ويعزى للإنترفيرون التأثيرات الآتية:

- i. تأثير مضاد للفيروسات.
- ii. تأثير مضاد للتمايز الخلوي.
- iii. تأثير معدل للمناعة.

التأثير المضاد للفيروسات:

حيث يثبط الإنترفيرون تكاثر الفيروسات بسائر أنواعها وإن كان بنسب مختلفة فتأثيره غير مباشر ينطلق من تنشيط بعض خمائر السيترولاسما والتي تثبط بدورها اصطناع البروتينات الفيروسية.

إذ يتم بناء الإنترفيرون في الخلية المهاجمة من قبل الفيروس ثم يتم تحرير الإنترفيرون خارج الخلية ليتثبت على مستقبلاته النوعية على سطح خلايا أخرى غير مهاجمة أصلاً لينشط فيها اصطناع خميرة بروتئين كيناز والتي ستتدخل في عملية اصطناع سلائل RNA الفيروسية مؤدية لتخريبها.

التأثير المضاد للتمايز الخلوي:

يتجلى بتأثير مثبط أو مبطئ لتكاثر الخلايا ونموها.

التأثير المعدل للمناعة:

حيث يزيد الإنترفيرون من فعالية البالعات الكبيرة واللمفاويات الثانية الأمر الذي يؤدي لزيادة القدرة على التعرف على مولد الضد. وبالتالي يستفاد من تأثير الإنترفيرون المضاد للتمايز الخلوي والمقوي للمناعة في معالجة السرطانات.

٦ - ١ - ٢: المناعة غير النوعية الخلوية:

البالعات Phagocell: هي مجموعة من الخلايا التابعة للكريات الدموية البيضاء تتمتع بقدرتها على البلعمة ويمكن تصنيفها في ثلاث زمر:

- الخلايا المحببة المعتدلة neutrophile Granulcells.
- الخلايا المحببة الحامضة eosinophile Granulcells.
- الوحيدات Monocytes.

فالنوعان الأولان من هذه الخلايا يمكن إجمالهما باسم البالعات الصغيرة Microphages بينما وحيدات النوى وهي المهيأة لفعل البلعمة فتصنف تحت اسم البالعات الكبيرة Macrophages.

هذا ومشاركة البالعات الكبيرة في المناعة لا تقتصر على دورها الرئيسي في البلعمة وإنما هي تؤدي دوراً مهماً في الاستجابة المناعية النوعية وكذلك في التفاعلات التحسسية

عدا عن أنها تصطنع العديد من الخمائر مثل الليزوزوم والإنترفيرون.
فلدى دخول الجسم الغريب أو الجرثوم إلى الجسم تتم بلعته من قبل البالعات الكبيرة التي تعمل على إرسال بعض أجزائه التي تحمل خواص مولد الضد إلى سطحها. حيث يتم التعرف عليها من قبل الخلايا اللمفاوية الثانية والتي ترتبط بها مما يؤدي إلى إفراز الإنترلوكين - ١ - من البالعات والذي سينشط اللمفاويات الثانية التي ستقوم بإنتاج الإنترلوكين - ٢ - وتحديد مستقبلاته فيرسل الإنترلوكين - ٢ - بمستقبلاته على اللمفاويات الثانية حاثا على نمو اللمفاويات الثانية وتكاثرها وتمايزها. كذلك تؤدي الإنترلوكينات دورا مهما في المناعة الخلطية من خلال الإشراف على نمو اللمفاويات البائية المنتجة للأضداد وتكاثرها وتمايزها.

الإنترلوكين:

بروتينات سكرية يتم بناؤها في بعض خلايا الجسم مثل البالعات الكبيرة واللمفاويات الثانية.

يستخدم الإنترلوكين في معالجة بعض الالتهابات الفيروسية والسرطانية وكذلك في حال تطعيم نقي العظم.

ومن الآثار الجانبية لاستخدام الإنترلوكين حدوث ترفع حروري، وذمة، انخفاض ضغط بالإضافة إلى تعب عام واضطراب في الوعي.

١ - ٣: المناعة النوعية الخلطية:

بالإضافة إلى المناعة غير النوعية فالجسم مهيا إلى ما يُعرف بالمناعة النوعية ضد نوع محدد من الأجسام الغريبة الداخلة إلى الجسم بحيث إذا تعرض إلى جسم غريب معين له خواص مولد الضد تم بناء أجسام مناعية ضده تُعرف بالأجسام المضادة أو الأضداد ويطلق على الأضداد عادة اسم الغلوبولينات المناعية Immunglobuline ويمكن

تصنيفها في خمس زمر IgE - IgG - IgM - IgD - IgA.

١ - ٤: المناعة النوعية الخلوية:

تتجلى من خلال الوظيفة المناعية للخلايا اللمفاوية Lymphocytes البائية والتائية. إن منشأ الخلايا اللمفاوية يكون في نقي العظام ثم يجول بعضها إلى غدة التيموس (غدة صغيرة تتوضع خلف القفص الصدري) حيث تنقسم وتتكاثر هناك وتتمايز بتأثير

بعض هرمونات هذه الغدة مكتسبة الصفات المناعية التي تمكنها من القيام بوظيفتها كخلية لمفاوية مناعية ومن ثم تُعرف تلك الخلايا للمفاوية والتميزة في غدة التيموس بالخلايا للمفاوية التائية T-Lymphocytes وهي ثلاثة أنواع المساعدة التي تساهم مع الخلايا بلاسما في توليد الأضداد والخلايا للمفاوية التائية القاتلة وتتمتع بالقدرة على إفراز المواد السامة الهالكة وبالتالي إبادة الجراثيم والفيروسات والعناصر المرضية الأخرى ثم هناك الخلايا للمفاوية التائية الناهية المسؤولة عن إيقاف عمليات التحريض المناعي.

بينما الخلايا للمفاوية تلك التي بقيت في نقي العظام (Bone marrow) وتميزت هناك فيطلق عليها اسم الخلايا للمفاوية البائية β -Lymphocytes.

الخلايا للمفاوية التائية T Lymphocytes:

تؤدي الخلايا للمفاوية التائية دوراً مهماً ومركزياً في مساهمة وتنظيم عملية النظام المناعي للحسم ككل.

ويمكن تلخيص دورها بما يلي:

1. التعرف على بنية مولد الضد Antigen وتمييزها عن مكونات الجسم الأساسية وذلك من خلال تنشيط فعالية خلايا الذاكرة Memory cell.
2. تحريض الخلايا للمفاوية البائية على النضوج والتكاثر (الانقسام) باصطناع الأضداد Antibody.
3. تحريض الخلايا للمفاوية البائية على التمايز إلى ما يعرف بخلايا بلاسما Plasmacell التي تقوم فعلاً بإصدار الأضداد وإلقائها بالدم.
4. إفراز وإرسال بعض الوسائط الكيماوية من اللمفوكينات Lymphokines كالإنترلوكين المنشطة للبالعات Interleukine والإنترفيرون وعوامل نضوج الخلايا للمفاوية البائية β -Cell maturation factors.
5. إضافة إلى ذلك فإن الخلايا للمفاوية التائية تحرض الخلايا التائية الناهية للقيام بدورها الفعال من حيث إنهاء المعركة في حال إخماد الخمج حيث إنها تحرر عوامل نهية خاصة Suppressor factor تقف حائلاً دون الاستمرار في عمليات التحريض المناعي.

الخلايا اللمفاوية البائية β Lymphocytes:

لدى أول تماس بين الخلايا اللمفاوية البائية ومولد الضد ستتشكل بالإضافة إلى خلايا بلاسما التي تعرف أحياناً بالرمز (Effector cells) أيضاً ما يعرف بخلايا الذاكرة Memory cells التي تجول في الدم ويتمتع بالقدرة على التعرف ثانية على مولد الضد نفسه لدى تعرض الجسم له حتى ولو بعد مضي سنوات عديدة وعندها تختلف مسؤولية هذه الخلايا نوعاً ما عن مسؤوليتها لدى التعرض الأول لمولد الضد حيث تتشكل خلايا بلاسما بأعداد كبيرة والتي بدورها ستولد الأضداد بكميات هائلة في أحلاط البدن الدموية فالخلية بلاسما بمفردها يمكن أن تولد في الثانية الواحدة نحو ٢٠٠٠ ضد متميز ونوعي لمولد الضد وذلك بمساعدة الخلية اللمفاوية الثانية المساعدة المعروفة باسم T Help cell. فمجرد السقاء مولد الضد بالخلية البائية يعتبر بمثابة محرض على تمايز الخلية اللمفاوية البائية من جهة إلى خلية بلاسما المنتجة للأضداد ومن جهة ثانية إلى انقسامها وتكاثرها متمتعة بالقدرة على إنتاج الأضداد نفسها (وذلك كله بتأثير الخلايا اللمفاوية الثانية).

وتشير بعض الدراسات إلى أن الخلية بلاسما هذه لها القدرة على إنتاج (١٠^٦) مليون من الأضداد المختلفة.

هذا ولابد من الإشارة إلى أن وصول مولد الضد إلى الخلايا اللمفاوية إنما يتم عن طريق البالعات التي تهاجم وتقبض على مولدات الضد ثم تحللها (تفككها) وترسلها إلى الخلايا اللمفاوية بشكلها المحتفظ بالخواص المناعية وبالتالي فإن مولدات الضد الضعيفة التي تصل إلى اللمفاويات بدون مرورها بالبالعات تبقى قدرتها ضعيفة على توليد الأضداد.

٦ - ٢ : الأدوية المناعية:

يمكن تقسيم الأدوية المناعية إلى الأدوية المستخدمة لإحداث المناعة والأدوية المستخدمة لتنبيه المناعة ولكل منهما استخداماتها العلاجية الخاصة.

٦ - ٢ - ١ : الأدوية الممنعة:

والهدف منها تزويد الجسم بالأضداد اللازمة للوقاية من الأمراض الجرثومية والفيروسية التي يمكن أن يتعرض لها الإنسان وهذا ما يعرف بالتمنيع وهو نوعان فهناك

التمنيع الفعال active Immunity والتمنيع المنفعل passive Immunity.

٦-٢-١ : التمنيع الفعال:

وتحصل المناعة الفعالة وكما هو الحال في اللقاحات الوقائية الفعالة بحقن مولدات الضد بشكل جراثيم أو منتجاتها مؤدية إلى توليد الأضداد في الجسم التي تكسب العضوية مناعة نوعية ضد مولدات الضد هذه، حيث تبقى المناعة المكتسبة بهذه الطريقة سنوات عديدة وربما طوال الحياة.

والشرط اللازم لتحقيق الوقاية الموجودة باللقاحات الفعالة هو احتواء اللقاح من جهة على الكمية من مولدات الضد اللازمة لإنتاج الأضداد ومن جهة أخرى غير الكافية لإحداث المرض والعوارض المرضية.

ويمكن تمييز نوعين من اللقاحات الفعالة وفقاً لطبيعة مولد الضد المستخدم، فهناك:

- لقاحات بمولدات ضد ميتة.

- لقاحات بمولدات ضد حية مضعفة الفوعة.

ويمكن استخدام مولدات الضد أو منتجاتها التي تُعرف بالزيفانات فالزيفانات هي بروتينات مولدة للضد تتشكل من الجراثيم وتفيد في إحداث المناعة ويتم في بعض الأحيان إدمصاص مولد الضد على مادة مدمصة مثل هيدروكسيد الألمنيوم $Al(OH)_3$ بهدف تقوية إنتاج الأضداد.

٦-٢-٢ : التمنيع المنفعل:

ويتم عن طريق حقن المصل الوقائي أو المصل العلاجي، فبينما في التمنيع الفعال كان حقن مولد الضد يحرّض الجهاز المناعي على توليد الأجسام المضادة فإنه في التمنيع المنفعل يتم حقن المريض بالأضداد البشرية أو الحيوانية حيث توجد مستحضرات لأضداد متولدة في مصول الحيوانات أو في مصول البشر (رفض الجسم للمصل الحيواني أكبر منه من المصل البشري).

علماً أنه من مميزات التمنيع المنفعل التأثير المناعي المباشر بينما من سلبياته تأثيره قصير المدى الذي يدوم في المصول الحيوانية ٨ - ١٤ يوماً بينما في المصول البشرية لعدة أسابيع.

لذا يُعتمد إلى التمنيع المنفعل فقط عند الخوف من احتمال حدوث الإصابة حيث أن

فترة الحضانة لا تكفي لإنتاج الأضداد.

المصول الحيوانية الممنعة:

أغلب المصول الحيوانية يتم استحصالها من الحصان مع ملاحظة ضرورة إجراء عمليات فصل الدم أو المصل بغية استبعاد البروتينات المرفقة وبالتالي الحصول على مصل بأكبر قدرة ممنعة وأقل قدرة محسسة مع إمكان إجراء اختبارات التحسس. ذلك أن حقن الإنسان بالمصل الحيواني الغني بالأضداد بالإضافة إلى البروتينات المصلية الحيوانية المختلفة عن تلك الإنسانية يمكن أن يؤثر بنفسه كمولد ضد وبالتالي يؤدي إلى ظهور عوارض تحسسية تُعرف بالأمراض المصلية المترافقة مع حرارة، وذمة، تضخم في العقد اللمفاوية بالإضافة إلى حدوث الصدمة.

المصول البشرية الممنعة:

تمّ في السنوات الأخيرة محاولة الاعتماد على حقن الأضداد البشرية عوضاً عن المصول الحيوانية على شكل:

١. مستحضرات Immunglobuline غير نوعية محتوية على مزيج من الأضداد وبصورة رئيسية على IgG ويمكن أن نميز منها نوعين:

الغلوبولين المناعي البشري العادي وهو مخصص للحقن العضلي.

الغلوبولين المناعي البشري المخصص للحقن الوريدي.

مع ملاحظة أن مدى إصابة الشخص المتلقي للمصل بمرض فيروسي إنما يتعلق بـ:

- اختيار المتبرع بالدم.
- طرائق استحصال الغلوبولين المناعي.
- إجراء فحوص التأكد من خلو المصل من فيروس نقص المناعة وفيروس التهاب الكبد البائي (عادة يسخن المصل حتى الدرجة ٦٠°م لمدة ١٠ ساعات لتخريب فيروس نقص المناعة وفيروس التهاب الكبد البائي).
- وتستخدم مثل هذه المصول في حالات نقص بروتين الدم، الحروق ، وفي تشميع الكبد، وفي حالات نقص المناعة الوراثي أو المكتسب.

٢. مستحضرات Immunglobuline نوعية حاوية على أضداد خاصة بمولد ضد معين فيروسي كان أم جرثومياً مع ملاحظة ضرورة الحقن العضلي للتخفيف ما أمكن من

خطر حدوث الصدمة.

٦-٢-٢ : مثبطات المناعة:

مجموعة من الأدوية تستخدم بهدف تثبيط التفاعلات المناعية وخاصة في الحالات الآتية:

(١) زرع الأعضاء.

(٢) أمراض المناعة الذاتية.

ذلك أن التفاعلات المناعية تكون على غاية من الأهمية فقط عندما يتمكن الجهاز المناعي من التمييز بين مكونات الجسم الأصلية وإن كانت تحمل خواص مولدات الضد وبين الأجسام الغريبة وهذه القدرة على التمييز يكتسبها الجنين في فترة نهاية الحمل وفي الأيام الأولى بعد الولادة. ولكن هناك طبعاً بعض الحالات المرضية التي يفتقر فيها الجهاز المناعي لهذه المقدرة وبالتالي تتولد أضداد لمكونات الجسم الأصلية ويُطلق على مثل هذه الحالات اسم المناعة الذاتية المرضية ومعالجتها تتم باستخدام مثبطات المناعة والتي يمكن تصنيفها في زمر خمس:

١- مثبطات خميرة الكالسينيورين Calcineurin inhibitors:

وتشتمل على مركبات عديدة أهمها:

آ- سيكلوسبورين cyclosporine:

آلية التأثير:

يعتمد في آلية تأثيره على تثبيط الكالسينيورين وهي عبارة عن فوسفاتاز خلوية تلعب دوراً هاماً في تحرير الإنترلوكين (c) من اللمفاويات التائية. والنتيجة هي تثبيط فعالية اللمفاويات التائية دونما تأثير يذكر على وظيفة البالعات الكبيرة.

استقلابه جيد عن طريق الهضم ويُعطى بجرعة فموية ابتدائية ١٠ مغ/كغ/يوم مع ملاحظة ضرورة إجراء مراقبة لتركيز الدواء وكذلك الكرياتينين بالدم.

التأثيرات الجانبية:

أهم التأثيرات الجانبية هي السمية الكلوية بالإضافة إلى سمية عصبية وكبدية.

ب- تاكروليماس Tacrolimus:

يتمتع بألية تأثير وخواص مشابهة للسيكلوسبورين. كذلك فيما يتعلق بطريقة الإعطاء والآثار الجانبية وإن كانت التأثيرات الجانبية على جهاز الهضم أكثر من تلك الخاصة بالسيكلوسبورين يُعطى بجرعة فموية ٠,١-٠,٣ مغ/كغ/يوم.

أهم التداخلات الدوائية لمثبطات خميرة الكالسينيورين:

١- مضادات الصرع مثي فينيتويني، فينوبزيتال، كاربامازين:
تزيد من استقلاب السيكلوسبورين والتاكروليماس نتيجة تنشيط خماثر السيوكروم p-450 وبالتالي لا بد من زيادة جرعة السيكلوسبورين أو التاكروليماس في حال ضرورة المشاركة.

٢- ريفامبين، وايزونيازيد:

نفس تأثير مضادات الصرع الأنفة الذكر.

٣- مضادات الفطور الأرونية مثل: كيتوكونازول، فلوكونازول، إتركونازول.
تثبط السيوكروم P-450 الأمر الذي يؤدي إلى زيادة تركيز السيكلوسبورين أو التاكروليماس وبالتالي لا بد من إنقاص الجرعة من السيكلوسبورين، أو التاكروليماس في حال ضرورة مشاركة أي منهما مع أي من مضادات الفطور الأنفة الذكر.

٤- المضادات الحيوية من زمرة الماكروليد مثل: الإريثروميسين وجوساميسين:
تثبط السيوكروم P-450 الكبدية مما يؤدي إلى زيادة تركيز السيكلوسبورين أو التاكروليماس وبالتالي لا بد من إنقاص الجرعة لأي منهما في حال ضرورة المشاركة مع أي من المضادات الحيوية أنفة الذكر.

٥- حاجبات قنوات الكالسيوم مثل فيرابايل، ديلتازم، ونيفيديين:
لها نفس تأثير المضادات الحيوية من زمرة الماكروليد أنفة الذكر ..

٢- مضادات الانقسام الخلوي مثل:

أ- أزابوبرين Azathioprine:

يستحول في الجسم إلى ٦-ميركابتوبورين وهو مثبط غير نوعي لاصطناع البورين في سلاسل الـ DNA الأمر الذي يؤدي إلى تثبيط ردود الفعل المناعية الخلوية والخلطية.
يُعطى بجرعة ابتدائية فموية ٣-٥ مغ/كغ/يوم ويمكن تعديل الجرعة مع مراقبة

تعداد الكريات البيض الذي يجب أن يبقى أكبر من ٣٠٠٠/مم^٣.

أهم التأثيرات الجانبية تتجلى بحدوث تثبيط لنقي العظم.

أهم المضاعفات الدوائية مع الألوپورينول الذي يحد من استقلاب الأزاينوبرين وبالتالي لابد من خفض جرعة الأزاينوبرين في حال ضرورة المشاركة.

ب- ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil:

يعتمد في آلية تأثيره على تثبيط (إينوزين دي هيدروجيناز) مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع سلاسل DNA و RNA في الخلايا المناعية.

يعطى بجرعة دوائية فموية ٢ غ/يوم مقسمة على جرعتين مع ضرورة مراقبة تعداد الكريات البيض وكذلك الأعراض الهضمية.

أهم التأثيرات الجانبية تتجلى بحدوث تثبيط لنقي العظم وكذلك ظهور الأعراض الجانبية الهضمية بشكل أوضح عن الأزاينوبرين.

ج- ميتوتريكسات Methotrexate:

يعتمد في آلية تأثيره على الحد من تحول ديهيدرو حمض الفوليك إلى تتراهيدرو حمض الفوليك من خلال تثبيط خميرة دي هيدروفولات ريدوكتاز.

الامر الذي يؤدي إلى الحد من تكون البروتينات وسلاسل الـ DNA.

أهم التأثيرات الجانبية هي تثبيط نقي العظم وبعض الاضطرابات الهضمية.

٣- العوامل المولدة Alkylating agents:

أ- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide:

يعتمد في آلية تأثيره على تثبيط نحلفن سلاسل الـ DNA مما يؤدي إلى موت الخلية. وذلك إثر تحوُّله في الكبد إلى المستقلب الفعال للمركب.

يعطى بجرعة ابتدائية ٣-٤ مغ/كغ/يوم لمدة ٣ أيام ثم تخفض الجرعة إلى ١ مغ/كغ/يوم.

مع ضرورة مراقبة تعداد الكريات البيض بحيث يبقى أكبر من ٤٠٠٠/مم^٣.

أهم التأثيرات الجانبية التهاب المثانة النزفي وتثبيط لنقي العظم. بالإضافة إلى الغثيان والإقياء والاسهال.

٤-المنتجات الضدية Antibody products:

أ-ميوروموناب CD_3 CD_3 Muromonab:

وهو عبارة عن غلوبولين مناعي مستخلص من الفئران يرتبط بالموقع CD_3 على اللغفاويات الثانية، مؤدياً إلى إفتقارها لوظيفتها في التعرف على مولد الضد وبالتالي لكبت رد فعل الجسم المناعي.

يُعطى حقناً وريدياً ٥مغ/يوم لمدة ٧-١٤ يوم.

أهم التأثيرات الجانبية التي تبدو في الأيام الأولى من المعالجة وتتجلى بإسهال، ترفع حروري، قشعريرة، غثيل، إقياء وصداع. وهي ناتجة عن تنبيه تحرر الالترنوكين-١- من اللغفاويات الثانية الأمر الذي يتوجب إعطاء أسيتامينوفين، دي فينيدرامين ومضادات الالتهاب الستيرويدية.

ب-داكليزوماب Daclizumab:

غلوبولين مناعي بشري مستخلص اعتماداً على الهندسة الوراثية يعتمد في آلية تأثيره على حجب مستقبلات الالترنوكين-٢- على سطح اللغفاويات الثانية مؤدياً إلى الحد من فعالية اللغفاويات الثانية، وكذلك الحد من تمييزها.

يُعطى بجرعة ١مغ/كغ (على أن لا تتجاوز الجرعة ١٠٠مغ) خلال الأربع والعشرين ساعة الأولى من زرع العصور ومن ثم كل أسبوعين لمدة ٨ أسابيع.

٥-الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids:

-بريدنيزون وميثيل بريدنيزولون Methylprednisolone:

تعتمد مضادات الالتهاب الستيرويدية في آلية تأثيرها كمثبطات مناعية على إحداث تغيير في ترجمة سلاسل DNA و RNA في اللغفاويات الثانية الأمر الذي يؤدي إلى نقص واضح وسريع بعدد اللغفاويات الثانية الدورانية.

كذلك يعزى لهذه المركبات تأثير مضاد لالتهاب ناجم عن تثبيط خميرة فوسفوليپاز A2 وبالتالي الحد من تحرر واستقلاب حمض الأراشيدني.

وقائياً: يُعطى بجرعة ١-٢مغ/كغ/يوم ثم تعدل خلال أسبوعين من المعالجة إلى ٠,١-٠,٣مغ/كغ/يوم.

علاجياً: تُعطى بجرعة وريدية تصل حتى ٥٠٠مغ من ميثيل بريدنيزولون لمدة ٣-٥

أيام أو ١-٢ مع/كغ/ يوم يرينيزون عن طريق الفم ثم تعطل.
أهم التأثيرات الجانبية وخاصة على المدى الطويل من المعالجة تتجلى بحدوث
اضطرابات نفسية، تثبيط لقشرة الكظر، ارتفاع ضغط الدم، احتباس مائي، تضائل
عظام، ارتفاع سكر الدم و cataracts.

المضاعفات الناجمة عن استخدام مثبطات المناعة:

- زيادة الاستعداد للإصابة بالإنذانات الجرثومية، الفيروسية، الفطرية المختلفة.
- وخاصة خلال الفترة الأولى من المعالجة حيث يكون استخدامها بجرعات أكبر.
- زيادة الاستعداد للإصابة بالأورام السرطانية.
- الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني.

٦-٢-٤ : المصل المضاد للخلايا اللمفاوية:

يمكن الحصول على هذا المصل بمنع الحصان بالخلايا اللمفاوية البشرية
المستخرجة من الأعضاء المناعية (العقد اللمفاوية، التيموس، الطحال) ومن ثم يُستحصل
من دم الحصان على المصل الحاوي على الأضداد المتولدة ضد هذه اللمفاويات.
إلا أن استخدام مثل هذا المصل في التثبيط المناعي يمكن أن يؤدي وبشأنير تابع
للجرعة إلى نقص الصفائح الدموية، وصدمة تأقية أو داء المصل. ومن الجدير بالذكر
أن المعالجة المزمنة للمرضى بمثبطات المناعة تجعلهم عرضة للإصابة بالإنذانات
المختلفة كما يزيد من استعدادهم لخطر الإصابة بالسرطانات.

٦ - ٢ - ٤ : متلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS

Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Human Immuno - Deficiency - Virus HIV

٦-٢-١ : مقدمة:

تشير التقارير المرفوعة إلى منظمة الصحة العالمية إلى أن ملايين الأشخاص
مخوضون بفيروس الإيدز على نطاق العالم كله كما أنه من المتوقع تزايدهم بأكثر من
مليون حالة جديدة كل خمس سنوات.

هذا ومنذ أن تم التعرف على الإيدز لأول مرة عام ١٩٨١ وعلى الرغم من أن هذه
الجانحة لا تزال في مراحلها الأولى وأنه من الصعب قياس أبعادها النهائية إلا أنه من

الواضح أنه لم يسبق للبشرية من قبل أن واجهت تهديداً للصحة العالمية مثل الذي تواجهه الآن بسبب الإيدز.

تعتمد هذه النظرية التساؤمية على دراسات وبائية متعددة بينت أنماط التوزيع الحالية لفيروس العوز المناعي البشري human immunodeficiency virus وكذلك طرائق الانتقال المتنوعة بهذا الفيروس من خلال المسح الشامل لهذا المرض على نطاق العالم كله وهو المسح الذي ينسقه البرنامج العالمي للإيدز (GPA) Global program on Aids في منظمة الصحة العالمية (WHO) World Health Organization في جنيف وتصل تقارير مراقبة هذا المرض إلى جنيف من المكاتب الإقليمية لمنظمة الصحة العالمية ومن وزارات الصحة للبلدان المختلفة.

وتختلف هذه التقارير في وقتها ودقتها من منطقة لأخرى في العالم. ففي الولايات المتحدة الأمريكية تبين أن ٨٠ - ٩٠% من الحالات المشخصة يتم الإبلاغ عنها فعلاً. في أغلب البلدان المتقدمة يعتقد أنه يتم الإبلاغ عن معظم حالات الإيدز المشخصة إلى السلطات الصحية القومية بينما يعتقد أن أغلب البلدان النامية لم تبلغ منظمة الصحة العالمية عن معظم حالات الإيدز الحاصلة حتى الآن لأن عدداً كبيراً من هذه الحالات لا يتم تعرفه أو لا يشخص أو لا يتم الإبلاغ عنه.

إن متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز) باتت في يومنا هذا من أهم المشكلات الصحية العالمية الملحة التي تتطلب جهداً عالمياً لمواجهتها، وهذا الجهد العالمي المطلوب لا يعتمد فقط على الحكومات وعلى المؤسسات بل يعتمد أيضاً وبشكل كبير على الأفراد وعلى مدى وعيهم وسلوكهم.

فالمعروف أن هذه المتلازمة ناجمة عن دخول حمة راسحة من نوع ريترو فيروس Retro Virus إلى الجسم ثم إن هذا الفيروس أول ما يهاجم الخلايا للمفاوية الثانية والتي تؤدي دوراً رئيساً في تكوين مناعة الجسم حيث يوهن نقص الخلايا التائية قدرة البدن على الدفاع بخاصة ضد الفطريات والفيروسات والطفيليات وبعض الجراثيم المسببة للسيل على اعتبار أن القضاء على هذه الأحياء الدقيقة يتطلب الاستجابة المناعية وفي النتيجة فإن الخمج يصبح آنسأ قاسياً مما يفضي إلى الموت. والمعروف أن فترة حضانة هذه المتلازمة في الجسم مختلفة من إنسان لآخر ولكنها طويلة قد تمتد عدة سنوات يبقى

الشخص الممخوج خلالها حاملاً للحمّة الراشحة وناقلاً لها للآخرين بدون أن تظهر عليه علامات المرض وأعراضه التي يمكن تقسيمها إلى ثلاث مراحل:

أعراض الإصابة بالمرض

المرحلة الأولى

مرحلة الالتهاب وتظهر خلال أيام أو أسابيع إثر الإصابة وتتجلى بحمى شديدة وتضخم في العقد اللمفاوية ثم يمكن للمريض بعدها أن يبقى سنوات عديدة بحالة صحية جيدة.

المرحلة الثانية

تتجلى هذه المرحلة أيضاً بحدوث تضخم في العقد اللمفاوية والذي يمكن أن يستمر شهوراً عدة إذ تبدأ عندها المظاهر المرضية بتعرق ليلي، نقص في الوزن، إسهال، طفح مع احمرار جلدي بالإضافة إلى نوبات من الحمى.

المرحلة الثالثة

هي مرحلة الأعراض المميزة كسرطان جلدي يُلاحظ بخاصة في حال العدوى بالمرض عن طريق الاتصالات الجنسية المشبوهة ويبدو على شكل تقشرات جلدية مصحوبة ببقع بنية إلى بنفسجية بالإضافة إلى حدوث التهابات حادة في اللوز وفي جهاز الهضم وكثيراً ما يعاني المرضى أيضاً من التهابات رئوية وذات رئة والعديد من الأمراض الجرثومية والفيروسية، والطفيلية. كما لا تخلو أعراض المرض من أذية عصبية ودماعية.

إمكانيات انتقال العدوى:

طرائق الانتقال الرئيسية لهذا الفيروس ثلاث:

- الأول هو الطريق الدموي كأن يتم ذلك لدى نقل دم شخص ممخوج إلى شخص سليم أو عن طريق المحاقن وغيرها.
- الطريق الثاني هو العلاقات الجنسية بنوعها الشاذة والطبيعية طالما كان أحد الطرفين فيها ممخوجاً.
- الطريق الثالث هو الانتقال من الأم الحامل إلى وليدها سواء في أثناء الحمل أم في أثناء الولادة.

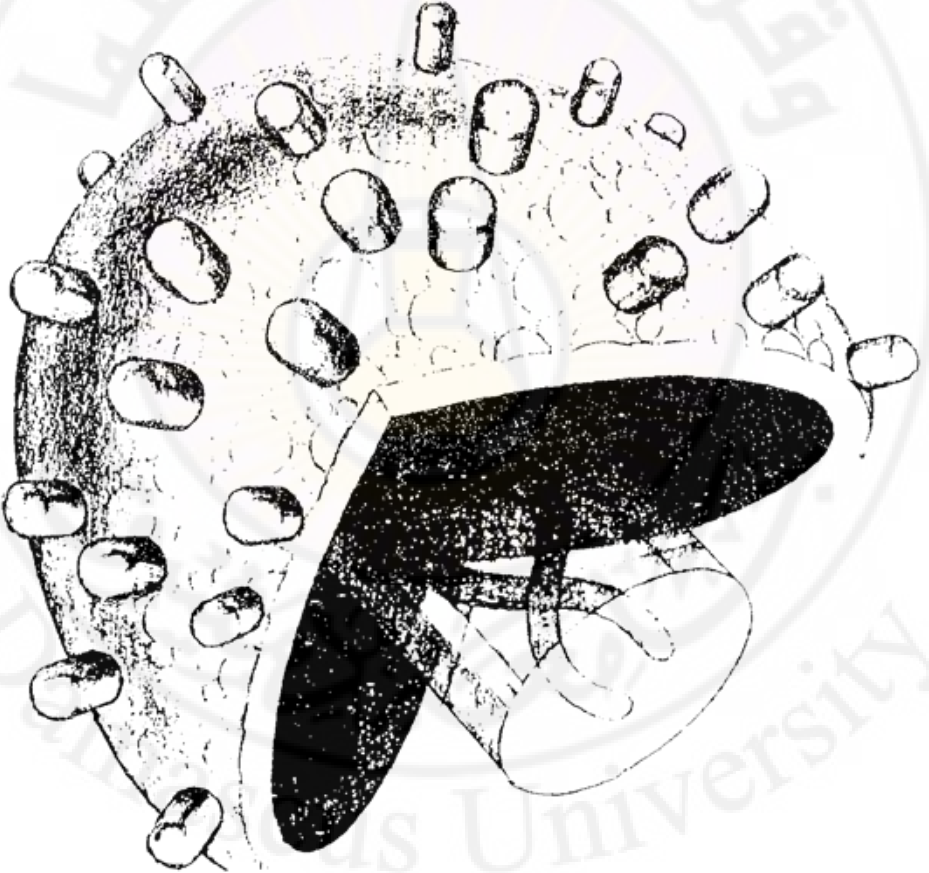
إن للفيروسات المقدرة الشاملة على إصابة ودمج غالبية أنواع الخلايا المضيفة المستعدة إلا أن فيروس الإيدز نفسه على الرغم من إصابة ودمج الخلايا العصبية والخلايا الدماغية وخلايا نخاع الشوكي له ضعف كبير في مهاجمة الخلايا للمفاوية التائية T- Lymphocells وهذا الفيروس يصنف تحت زمرة الفيروسات الراجعة Retero Virus والتي تعمل بعكس الاتجاه المألوف.

فلو ألقينا نظرة بسيطة على استمرارية الحياة وديمومتها في عمل الخلية الوظيفي بعامة لرأينا أن الاصطناع البروتيني للحموض النووية لهذه الخلايا يبدأ بالحمض الريبسي النووي المراجع (DNA) ثم إن الخميرة بوليميراز RNA-Polymerase الموجودة بشكل مجاور على طول السلسلة لهذا الحمض نقرأ الشيفرة المتوضعة في المورثات ثم تنتج ذرة جديدة من رسول الحمض الريبسي النووي messenger ribo (RNA) nucleic acid ويستخدم بعد ذلك كقالب لإنتاج البروتينات ومن ثم يتم ضم سلاسل الحموض الأمينية بعضها مع بعض بغية إنشاء ذرة بروتينية جديدة وفقاً لما هو وارد في رسالة الشيفرة أي تحويل الحمض DNA إلى RNA حسبما هو وارد في العوامل الوراثية للخلية.

وبهذه الطريقة فإن الخلايا البشرية كلها تصنع موادها البروتينية التي تحتاجها سواء في العمل الوظيفي أو في استمرار الحياة وإدامتها.

أما فيما يخص فيروس الإيدز البشري شكل (٢٦) فإن الخمج يبدأ بحدوث ارتباط وثيق بين بروتين gp120 (غليكوبروتين) الموجود على غلاف الفيروس وبروتين يعرف بمستقبل CD₄ موجود على سطح الخلية التائية حيث ينحل الغلاف الغليكو بروتيني للفيروس والمسمى Capside ويتم دخول الفيروس المعزى إلى الخلية التائية بحيث يتحرر كل من الحمض الريبسي النووي والخميرة العاكسة reverse transcriptase الخاصة بالفيروس داخل نواة الخلية التائية المضيفة ثم تقوم هذه الخميرة العاكسة بحل DNA الخلية التائية المضيفة وتحويل RNA الفيروس إلى DNA بحيث تتم السيطرة على المعلومات الوراثية وتوجيه الخلية التائية لاصطناع DNA الفيروس التي يتم تحاقنها على شكل حلقات مغلقة داخل الخلية للمفاوية وهناك ومن خلال منطقة محددة على حلقة

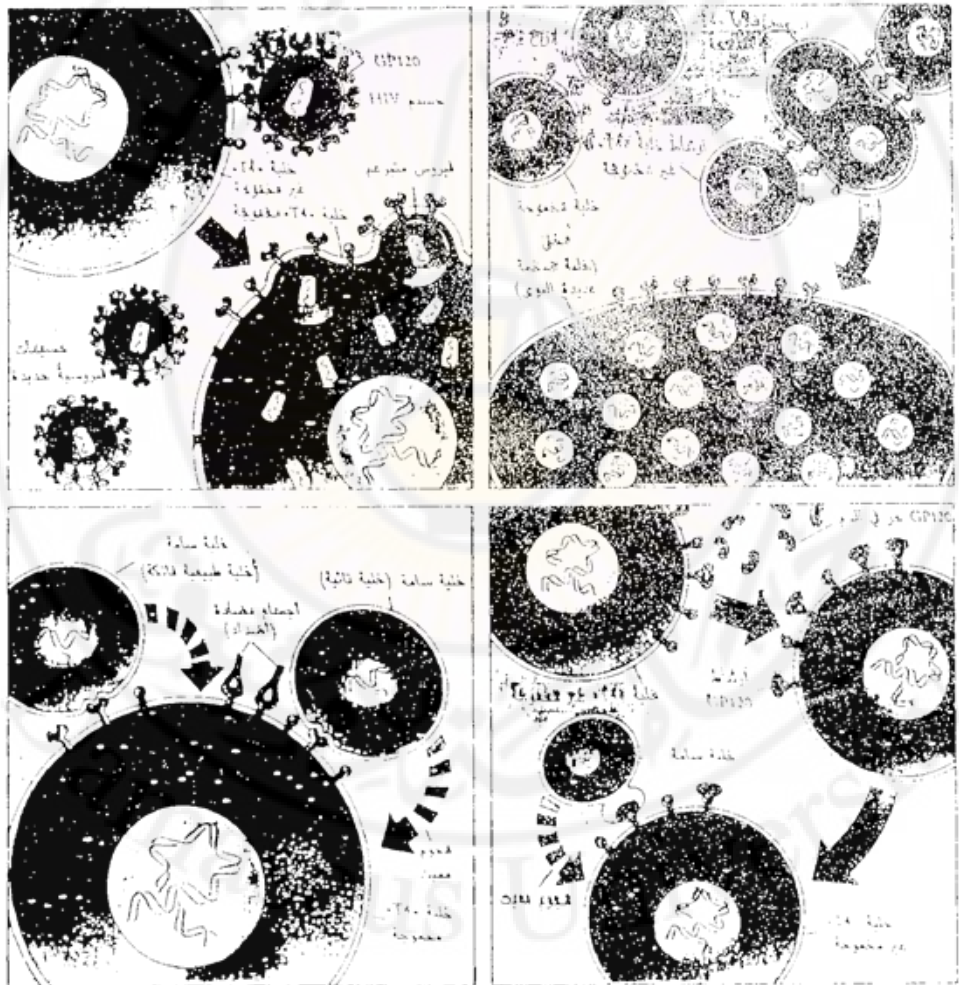
DNA الفيروس تعمل كمفتاح كهربائي لتنفيذ المعلومات بإعادة تحويل DNA الفيروس إلى RNA من جديد كما بحوزتها الأوامر الوراثية التي تحدث بموجبها الخلية للمفاوية وبوساطة أنزيم معين على بناء الغلاف البروتيني الملائم. حيث يتبرعم الجسم الفيروسي الناتج من غشاء الخلية ليخمج خلايا أخرى. هذا وقد دلت الدراسات على أن تنسخ الفيروس يجري فقط في جزء صغير من الخلايا التائية ويمكن للخلايا التائية المضيفة والتي قتلت بالتسخ وتخریب غشاء الخلية أن تضعف الجهاز المناعي إلى حد ما ولكنها لن تسبب العوز المناعي اللوخيم المشاهد في متلازمة الإيدز وقد تم التأكد مخبرياً بأن الفيروس يفتك باللمفاويات التائية بالآليات متعددة.



الشكل (٢٦): البنية التكوينية لفيروس الإيدز.

فقد يقتل الفيروس الخلايا التائية على نحو غير مباشر بوساطة تكون ما يعرف بالمخالي شكل (٢٧) وهي عبارة عن أجسام ضخمة تتألف من عدة خلايا مندمجة وتتكون

كما يلي : بعد أن تشجع الخلية الثانية بالفيروس يدخل الفيروس المعرى لداخل الخلية بينما يسهل الغلاف البروتيني gp120 على سطح الخلية المخموجة وبسبب الألفة الشديدة بين البروتين gp120 والمستقبل CD4 في الخلية الثانية تستطيع الخلايا الثانية غير المخموجة أن ترتبط بالخلية المخموجة وتلتصق معها فيشكل المخلط. ويعجز المخلط الناتج عن هذا الاندماج عن القيام بوظيفته ويموت بنيت أن موت الخلية الأصلية المخموجة يؤدي بالنتيجة إلى موت عشرات أو مئات من الخلايا الثانية السليمة.



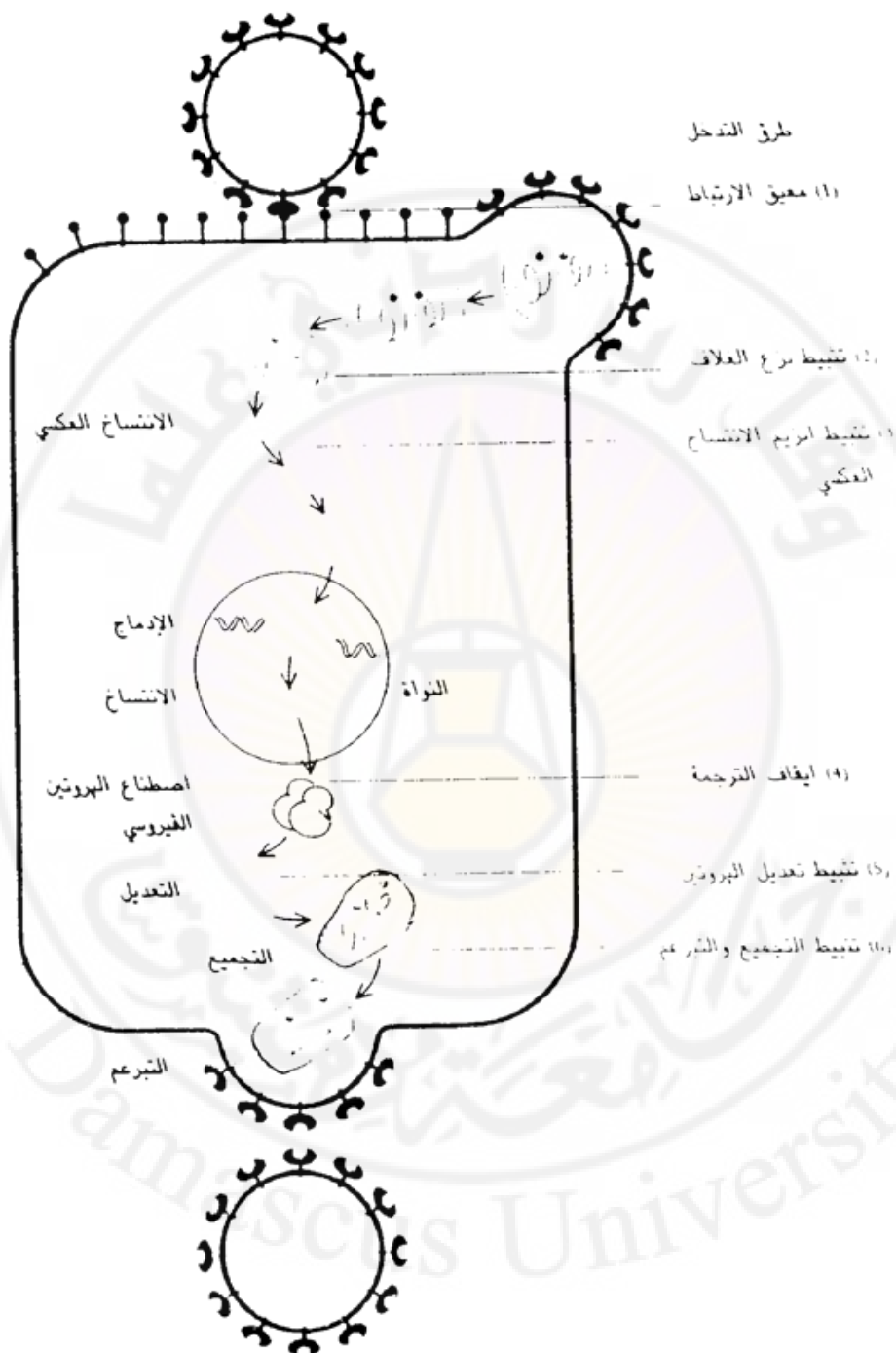
الشكل (٢٧): آلية تشكل المخلط.

ومن الممكن أيضاً قتل الخلية التائية نتيجة الخاصة التي ينفرد بها فيروس الإيدز وهي أنه يمكن للبروتين gp120 الفيروسي أن يجول في الدم واللمف وأن يرتبط بالمستقبل CD4 للخلايا التائية غير المخموجة الأمر الذي يجعلها عرضة لمهاجمة الجهاز المناعي لها.

وهكذا نجد أن خصائص فيروس الإيدز سواء من خلال غلافه الخارجي المزود بالبراعم التوتية المعيقة لعملية التصاق الأضداد عليه أو من خلال قدرة الفيروس على تبديل طبيعة الطبقة البروتينية وبالتالي نهى مفعول الأضداد البدني النافع كذلك قدرة بروتينات الغلاف على الانتساخ تلقائياً بحيث تترك الفيروس ينمو وحده بدون أذية تذكر فضلاً عن أنها تلتصق على سطح الخلايا مضلة الجهاز المناعي لاعتبار أن هذه الخلايا أصبحت مخموجة فهذه الخصائص مجتمعة تجعل الاستجابة الضدية للجسم رغم فعالياته المتعددة غير مجدية تجاه هذا الفيروس إضافة لذلك فإن هذا الفيروس يستطيع الاختباء في خلايا الجهاز العصبي المركزي حيث يتمتع بحماية الحاجز الدموي الدماغي والذي لا تستطيع العديد من الأدوية اختراقه وحتى ولو استطاعت بعض الأدوية عبور هذا الحاجز فإن الخلايا الدماغية التي خربها الفيروس قد لا تستعيد عافيتها أبداً هذا عدا عن الأمراض الثانوية التي ترافق الإيدز كالأورام اللمفية الشديدة الخبث والأخماج الرئوية يصعب اجتثاثها بحد ذاتها لذلك يعدّ الكشف المبكر عن العدوى بالفيروس الذي يتم غالباً قبل ظهور أعراض الداء بسنوات مفتاح استمرار صحة المريض. كما يقضي التشخيص المبكر على النقل غير المتعمد من المرض للفيروس ويتيح للمصابين فرصة التفكير بتغيير سلوكهم قبل أن ينقلوا الفيروس إلى أفراد آخرين.

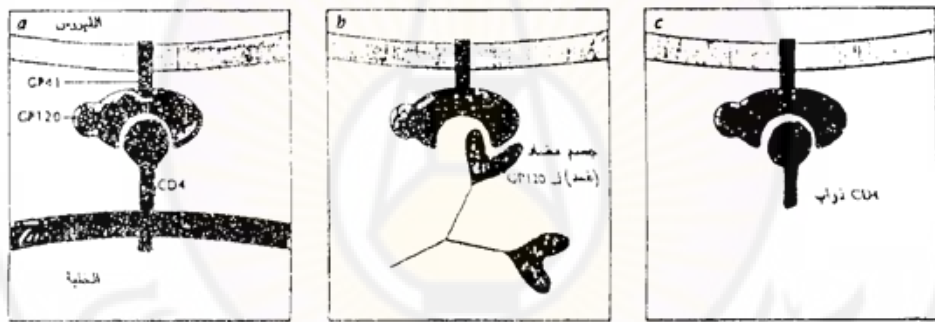
٦-٣-٣ : محاولات علاجية:

بعد التمكن من عزل الفيروس ودراسة خصائصه تم البحث في إمكان المعالجة إذ يمكن للأدوية أن توجه هجومها نحو مراحل متعددة في دور حياة الفيروس شكل (٢٨).



الشكل (٢٨) : محاولات علاجية للتأثير على الفيروس بإحدى مراحل حياته داخل الخلية الناقية

(١) إعاقلة ارتباط البروتين السكري gp120 بالمستقبلات المسماة CD₄ الموجودة على سطح الخلايا الثانية شكل (٢٩) من خلال أجسام مضادة موجهة ضد البروتين السكري الذي يرتبط بالمستقبل CD₄ وبالتالي فهذه الأجسام ستحاذي في بنيتها المستقبلات CD₄ الحقيقية . لكن لوحظ أن الأجسام المضادة هذه لا تثبت أن تسعى لتشكيل جيل من الأضداد سيصابه بدوره مقر الارتباط الموجود على سطح الغشرون أي البروتين السكري (gp120) وكنيجة لذلك فإن الأضداد الأخيرة المتكونة ستهاجم المستقبلات CD₄ على الخلايا مما يؤدي لتدمير هذه الخلايا. الأمر الذي دعا العلماء لبذل قصارى جهدهم في البحث عن إمكان تصنيع أجسام مضادة للبروتين السكري gp120 إلا أن المحاولات باءت كلها بالفشل لأنه تبين أن البروتين يتبدل بنيته.



الشكل (٢٩): التأثير في مواقع ارتباط الفيروس بالخلاية الثانية.

هذا وقد كانت الآمال المعقودة بالتأثير في هذه المرحلة من حياة الفيروس ارتباط البروتين gp120 السكري بالمستقبلات CD₄ الشغل الشاغل للباحثين على اعتبار أن المخالي تبثى باتحاد gp120 من الدقائق الفيروسية الموجودة على سطح الخلايا المخموجة مع CD₄ الموجودة على سطح الخلايا السليمة وبالتالي فالدواء الذي يتدخل في عملية الارتباط هذه لا يقطع دورة الحياة الفيروسية فحسب بل يمكنه أن يمنع تشكل المخالي أيضاً.

(٢) إعاقلة تعرية الفيروس (انفصال RNA والخميرة العاكسة الخاصة بالفيروس عن غلافهما البروتيني).

٣) تثبيط الخميرة النسخة العاكسة Reverse transcriptase وبالتالي الحيلولة دون تكون DNA الفيروس.

٤) إعاقلة اصطناع البروتين الفيروسي من خلال إعاقلة ترجمة RNA الفيروس إلى بروتينات فيروسية.

٥) إعاقلة تحلل البروتينات داخل الخلية الثانية.

٦) إعاقلة الذئائق الفيروسية من التجمع والتبرعم خارج الخلية وقد وصل أحد الأدوية ويسمى أزيدو تيميدين AZT فعليا إلى مرحلة الاستعمال السريري من خلال تأثيره المثبط للخميرة Reverse transcriptase لأن تحويل RNA الفيروس إلى DNA يعد الخطوة الأساسية لتكاثر الفيروس ويوجد هذا المركب Azidothymidin بأسماء تجارية عديدة مثل Retrovir و Zidovudin.

يكمّن مفتاح التأثير في مشابهة هذا المركب نيوكليوزيد التيميدين (الحمض النووي الأساسي في تركيب الـ DNA) حيث يتحول AZT بتأثير خميرة التيميدين كيناز الخلوية التي تقوم من خلال فسفرة المركب AZT بإضافة زمر الفوسفات فيتحول المركب إلى ثلاثي فوسفات AZT. وهو الشكل الفعال للدواء (لا يمكن إعطاء ثلاثي فوسفات الأزيدو تيميدين مباشرة لأن الخلايا تعجز عن امتصاصه) وثلاثي فوسفات الأزيدو تيميدين هو نظير ثلاثي فوسفات التيميدين (والذي هو أحد وحدات بناء DNA) ويبدو أن ثلاثي فوسفات AZT يثبط إنتاج DNA الفيروس بالاعتماد على آليتين اثنتين:

i. التنشيط التنافسي Competitive inhibition حيث يرتبط ثلاثي فوسفات الـ AZT بالخميرة النسخة العاكسة Reverse transcriptase في الموضع الذي يرتبط عادة بالنيو كليوزيدات ثلاثية الفوسفات.

ii. تمويه الخميرة العاكسة لتقوم بدمج ثلاثي فوسفات الـ AZT في سلسلة DNA الفيروس مكان ثلاثي فوسفات التيميدين وعندما يحاول الأنزيم إضافة الوحدة التالية يصيبه الإخفاق لافتقار ثلاثي فوسفات الـ AZT لزمرة الهيدروكسيل الضرورية لتشكيل الرابطة الكيميائية مع الوحدة التالية ولا يستطيع الفيروس إصلاح هذا الخطأ وبذلك يتوقف تصنيع DNA الفيروس توفقاً فجائياً.

iii. يمتلك هذا المركب بقدرته على اجتياز الحاجز الدموي الدماغي إلا أنه لا يخلو من آثار جانبية على شكل نقي العظم.

ومن الجدير بالذكر أن استخدام مثبطات الخميرة العاكسة في المعالجة يستوجب استخدام هذه المثبطات لمدة طويلة وربما طوال الحياة ذلك أنه مجرد التوقف عن استخدامها يعني استمرار تشكل الفيروسات وبكميات كبيرة.

٦-٣-٤ : تحضير لقاح ضد الإيدز :

هناك ثلاثة أمور استثنائية تثبط همم الباحثين في الحصول على لقاح ضد الإيدز :

i. قدرة الفيروس على تبديل طبيعته البروتينية الطبيعية المراوغة، وقدرته على أن يختبئ داخل الخلايا وأن يدخل جيناته ضمن جينات المضيف .

ii. عدم الحصول على موديل (طراز حيواني) يلانم دراسة المرض.

iii. خطورة المرض التي تحدّ من السطوعين.

هذا ويتم حالياً اختبار عدد من المواد المرشحة لأن تكون لقاحات مضادة للإيدز وهناك عدد آخر أكبر تجري دراسة إمكان ترشيحه لهذا الغرض بيد أن النجاح لا يزال بعيد المنال.

وتتطوي عملية تحضير لقاح مضاد للفيروس على صعوبة متميزة ذلك أن الفيروس يخمج الخلايا التي على اللقاح أن يفعلها. بالإضافة إلى أن الخصائص المميزة للفيروس (سالفة الذكر) نجعله عدواً لا عهد للإنسان به.

٦-٣-٥ : الكشف عن الفيروس وتشخيص المرض باتباع اختبار إلزا :

أما بالنسبة للكشف عن فيروس الإيدز في مصل المريض فإنما يتم استناداً إلى ما يُعرف باختبار إلزا Elisa Test (طريقة مناعية أنزيمية لونية).

- يتم في المرحلة الأولى زراعة واستنبات فيروسات الإيدز في اللمفاويات الثانية الإنسانية المعزولة.

- ثم تجري عملية تنقيط ينفصل خلالها الغلاف الفيروسي البروتيني ويتم استحصاله ثم يتم فرشّه وادمصاصه على صفيحة خاصة ملائمة وبعدها يضاف مصل المريض فإذا ما كان حاوياً على الأجسام المضادة لفيروس الإيدز فإن الأضداد هذه سترتبط بالبروتينات (مولدات الضد) المدمصة على الصفيحة.

بعدها يضاف أضداد للأجسام المضادة الإنسانية لفيروس الإيدز موسومة بخميرة بيروكسيداز حيث ترتبط الأضداد الموسومة بالأجسام المضادة (بمثابة مولد ضد) ثم تجري عملية غسل للصفحة فإذا ما كان مصّل المريض حاوياً فعلاً على الأجسام المضادة فإن الأضداد الموسومة ستبقى مثبتة على الصفحة بشكل غير مباشر عن طريق الأجسام المضادة المرتبطة ببروتينات الفيروس وعندها ستعطي لونا أحمر إلى بني لدى إضافة كاشف خاص أما في حال تجرّد مصّل المريض من الأجسام المضادة فعند الغسل ستغادر الأضداد الموسومة الصفحة ولا يظهر لون بإضافة الكاشف.

٦-٤ : التحسس الدوائي

:Drug Hypersensitivity Reactions

٦-٤-١ : فيزيولوجيا التحسس الدوائي:

الحساسية تعني رد فعل الجسم غير الطبيعي تجاه عوامل محددة يطلق عليها اسم مولدات الضد Antigene والتفاعلات التحسسية كأثار جانبية للأدوية لا يمكن درجها ضمن الآثار السمية لها إذ إنها غير مرتبطة بالجرعة ولا تعد من خواص الدواء المستخدم. فحتى يتسبب الدواء في إحداث التفاعل التحسسي يجب أن يكون مستمعا أي أن يحرض الجهاز المناعي على إحداث التفاعل المناعي بين مولد الضد والصد. والمواد الدوائية بعمامة لا يمكنها منفردة أن تؤثر كمولدات ضد تامة أي أنها عاجزة عن أن تتسبب في إحداث التفاعل المناعي بشكل مباشر إنما يمكن لبعض الأدوية أن تؤثر مستمنعة فقط عندما تكون هي أو أحد مستقبلاتها قابلة للارتباط التساهمي مع أحد بروتينات الجسم مكونة ما يُعرف بالمعقد البروتيني.

علما أن هناك العديد من الأدوية التي ترتبط ببروتينات البلازما (ارتباطاً عكوساً غير ثابت) إلا أن مثل هذا الارتباط غير كاف لإنشاء المعقد البروتيني المستمنع. بل لابد أن يكون الارتباط كيميائياً ثابتاً غير عكوس.

كأن تتفاعل الوظيفة الأمينية. نترو. أزو أو مجموعة الكارامين في بنية أنصاف مولدات الضد مع مجموعة الكاربوكسيل والهيدروكسيل في بنية التيروسين Tyrosin ومع مجموعة الهيدريل الكبريتية Sulfhydryl في بنية السيستئين Cystein أما بالنسبة إلى مكان أو موضع التفاعل التحسسي فإنما هو تابع لطبيعة البروتين المتمم لذلك أنه في أنسجة

الجسم المختلفة يوجد أيضا العديد من البروتينات المختلفة.
والمرحلة الأساسية في حدوث التفاعل المناعي هي تحسيس الخلايا اللمفاوية ومن
ثم توليد الأضداد.

حيث تم التعرف على المستمع من قبل البالعات Macrophages لتحديد شكل
وطبيعة مولد الضد وإعطاء المعلومات هذه للخلايا المكونة للجهاز المناعي أي اللمفاويات
البائية والثائية. التي يزداد عددها وتكاثرها نتيجة إفراز اللمفوكينات Interleukin-1
Interleukin-2 من البالعات كما يتم تمايز اللمفاويات البائية منها وبناشير تحريض من
اللمفاويات الثائية المساعدة إلى ما يُعرف بخلايا بلاسما Plasmacells وهي المنتجة
للأضداد، التي يتم القاؤها بالبلاسما بحيث توجد في الدم وفي الأغشية المخاطية، والشكل
(٣٠) يبين آلية توليد الأضداد.

لدى دخول الدواء المحسس إلى الجسم يتم استقلابه متحولاً إلى مركبات عديدة يتمتع
أحدها (نصف مولد ضد Hapten-) بالقدرة على الارتباط مع أحد بروتينات الجسم
متحولاً إلى مولد ضد تام يتم التعرف عليه من قبل البالعات الكبيرة Macrophages
لتحديد شكل مولد الضد وطبيعته وإعطاء المعلومات اللازمة عنه للخلايا اللمفاوية الثائية
من خلال ارتباطها مع البالعات مؤدية إلى إفراز الالترنوكين - ١ - الذي ينشط بدوره
الخلايا اللمفاوية الثائية لإفراز الالترنوكين - ٢ - والذي يؤدي دوراً مهماً في تنشيط
وتكاثر وتمايز اللمفاويات الثائية وكذلك في نمو وتكاثر وتمايز اللمفاويات البائية إلى خلايا
بلاسما المنتجة للأضداد التي يتم القاؤها في الدوران العام وفي الأغشية المخاطية.



الشكل (٣٠): فيزيولوجيا إنتاج الأضداد بتأثير الدواء المحسّس.

٢-٤-٢: رموز الفعل التحسسية الدوائية:

يمكن تصنيف رموز الفعل التحسسية الدوائية في أربعة نماذج استناداً إلى خصائص التفاعل المناعي المستحدث وهي على اختلافها تسبب في حدوث الالتهابات وتخريب الأنسجة.

فهو في الأنماط الأول والثاني والثالث تعتمد على التشابك (التأثر) بين مولد الضد والعضد بينما في النمط الرابع تتفاعل اللمفاويات المحسنة مع مولد الضد.

٦-٤-١-: رد الفعل التحسسي من النمط الأول Typ I:

ويُعرف أيضاً بسرعة الفعل التآقي وتتوسطه الأضداد من النوع IgE التي ترتبط بمستقبلاتها النوعية المتمركزة على سطح خلايا ماست Mast cells بشكل أساسي بالإضافة إلى الأمانيات الدموية Basophiles. مؤدية إلى تحسيس هذه الخلايا، ثم ولدى التعرض مرة ثانية لمولد الضد نفسه واحتكاك خلايا ماست المحسنة به يؤدي إلى حدوث تفاعل بين مولد الضد والأضداد على سطح خلايا ماست ينجم عنه خلل في غشاء الخلية يترافق من جهة مع دخول شوارد الكالسيوم Ca^{++} داخل الخلية وخروج الحبيبات وانفجارها خسار الخلية لتحرير الوسائط الحيوية المخزنة بها مثل الهستامين والبروتيازين والبراديكينين ومن جهة أخرى يترافق مع اصطناع الوسائط الحيوية الفوسفوليبيدية انطلاقاً من الفوسفوليبيدات الموجودة في غشاء الخلية وبثأثير خميرة الفوسفوليبياز A_2 كما هو الحال في البروستاغلاندين والترومبوكسان والنوكوتريينينات وعامل تفعيل الصفائح الدموية PAF فتحرر الوسائط الحيوية هذه بنوعيتها المخزنة والمصنعة ينجم عنه الأعراض المرضية التحسسية مثل الشرى Urticaria - الوذمة - Odem، الحكمة الجلدية تضيق القصبات إلى حد التضيق القصبي، انخفاض ضغط الدم نتيجة توسع الأوعية الدموية إلى حد الصدمة التآقية ويحدث رد الفعل هذا بعامة خلال دقائق من تناول الدواء.

والصدمة التآقية هي الشكل الأكثر حدة وخطورة لرد الفعل التحسسي من هذا النمط وتنتهي ١٠% من الحالات بالوفاة وتحدث لدى استخدام الدواء حقناً عضلياً، وحسب أعراض الصدمة وحدثها يمكن أن يميز أربع حالات من الصدمة التآقية.

وجدير بالذكر أن حدوث الصدمة التأقية غالباً ما يكون نتيجة التعرض للمواد الدوائية التي لها خواص مولد الضد الكامل مثل اللقاحات الهرمونات أو تلك التي لها خواص نصف مولد الضد Hapten مثل البنسلينات والجدول (٥) يوضح المواد الدوائية الأكثر شيوعاً كمسببة لحدوث الصدمة التأقية.

ولحسن الحظ أن الصدمة التأقية وبعمامة نادرة الحدوث إنما الأعراض الأكثر شيوعاً هي الرشح التحسسي، الربو القصبي، الشرى، بالإضافة إلى الوذمة والحكة الجلدية.

الجدول (٥): المواد الدوائية التي يمكن أن تسبب صدمة تأقية

Amphotericin B	Penicillin
Clindamycin	Amoxicillin
Lincomycin	Ampicillin
Ethambutol	Sulfonamides
p-Aminosalicylic acid	Tetracycline
Chloramphenicol	Vancomycin
Quinolones	Cephalosporins
Other β -Lactam antibiotics	Nitrofurantion

٦-٤-٢: رد الفعل التحسسي من النمط الثاني TyP II:

وبه سيتمركز جزيء المادة الدوائية (نصف مولد ضد Hapten) على غشاء الكرية الدموية الحمراء ثم باتحاده مع الألبومين سيتحول إلى مولد ضد تام وينتج الأضداد من نوع IgG ، IgM ولدى حدوث التفاعل بين مولد الضد والأضداد فسيتم على حدار الخلية الدموية (حيث تتركز مولد الضد) مودياً إلى تخريبها وحدوث ما يُعرف بفقر الدم الانحلالي حيث ينحصر التأثير في رد الفعل من هذا النمط على الصيغة الدموية. ومن المواد الدوائية الأكثر شيوعاً التي تؤدي لحدوث فقر دم انحلالي وفقاً لهذه الآلية نذكر على سبيل المثال لا الحصر: البنسلين، سيفالوسبورين، الكينين، الإنسولين، الإيزوفينازيد، والفيناستين وغيرها.

مسئال على ذلك نذكر حالة انحلال الكريات الحمراء الناتجة عن نقل الدم بزمرة دم مخالفة لزمرة دم الأخذ نتيجة التراص.

فالكريات الحمراء تمتلك مولدات ضد التي نعبر عنها بالصيغة الدموية

O, A, B, AB. بحيث إذا كانت تحوي مولد الضد الزمرة A فالمصل يحتوي على الضد B ولدى نقل دم مريض ذي زمرة مخالفة B فهذا يعني أن مصله سيحتوي على الضد A الأمر الذي يؤدي إلى حدوث التراص الذي ينتج عنه حل الكرية الحمراء وتخریبها.

٦-٤-٣: رد الفعل التحسسي من النمط الثالث TyP III:

به يتم ارتباط مولد الضد والأضداد من زمرة IgG الجائلة في الدورة الدموية بدون وساطة خلوية بل في سوائل الجسم الحيوية مؤدياً إلى تكون معقدات مناعية تتجمع في جدران الأوعية الدموية وفي الأعضاء الأكثر تروية دموية مثل الكلى والرئتين مؤدية إلى حدوث التهابات وتخریب الأنسجة.

كما يمكن لهذه المعقدات المناعية أن تؤدي دوراً في تنشيط ما يُعرف بالجهاز المتمم Complement system مؤدية إلى تحرر بعض الوسائل الحيوية وبالتالي زيادة في نفوذية الأوعية الدموية.

وبعامة فإن رد الفعل التحسسي هذا يمكن أن يؤدي لما يُعرف بأمراض المصل. ويبدأ تكون الأضداد فيه بعد ٨ - ١٤ يوماً إثر تناول الدواء للمرة الأولى. ومن الأدوية الأكسثر شيوفاً المسببة لحدوث مثل هذا النوع من رد الفعل التحسسي نذكر مضادات الهستامين، الباريتورات، المخدرات الموضعية، الصفصافات، الأميوغلوكونيدات والكورتيكوستروئيدات.

٦-٤-٤: رد الفعل التحسسي من النمط الرابع TyP IV:

وبه لا تؤدي الأضداد دورها إنما هو فرط حساسية خلوية حيث يؤدي حقن مولد الضد جهازياً إلى تحسيس المنفاويات الثانية وهذه بدورها تؤثر من خلال تحرير اللمفوكينات وهي مواد فعالة حيوية تؤدي إلى حدوث أعراض التهابية بخاصة منها التحسسية الجادية مثل أكزيما التماس. وتبدو إثر تناول الدواء بـ ١ - ٣ أيام.

٦-٤-٢: خصائص الحساسية الدوائية:

الاستفاعلات المتصلبة: وهي عبارة عن ردود الفعل التحسسية التي تسببها الأدوية المتباينة بالية تأثيرها وبنيتها الكيميائية طالما أن نواتج استقلابها متشابهة Haptene بمعنى أنه يمكن للضد أن يتفاعل مع أكثر من مولد ضد.

الجرعة: كما ذكرنا فإن ردود الفعل التحسسية الدوائية مستقلة بعامة عن الجرعة إلا

أنه مع زيادة الجرعة يمكن أن تزداد نسبة تحسس الأشخاص المعالجين كذلك حدة التفاعل التحسسي.

طريقة الاستعمال: إن احتمال حدوث التفاعل التحسسي الدوائي يختلف تبعاً لطريقة استعمال الدواء ويزداد وفقاً لما يلي:

Oral ————— IV ————— IM ————— S.C

ومنه فالتطبيق الموضوعي يبدي الاحتمال الأكبر لحدوث التفاعل وهذا ما يفسر ردود الفعل التحسسية لدى التطبيق الموضوعي للمضادات الحيوية على الجروح الملتهبة مثلاً.

حالة المريض: إن إمكان حدوث التفاعل التحسسي تتعلق بعوامل عدة منها مثلاً عمر المريض، الحالة الصحية، الحالة النفسية وجود قصة مرضية تحسسية في الأسرة بالإضافة إلى طبيعة المرض المستخدم من أجله الدواء.

وبعاملة يمكن للبرد، للحر الشديد، كذلك التعرض للأشعة أن يؤدي دوراً إيجابياً في إحداث رد الفعل التحسسي.

٦-٤-٣: ردود الفعل التحسسية الكاذبة:

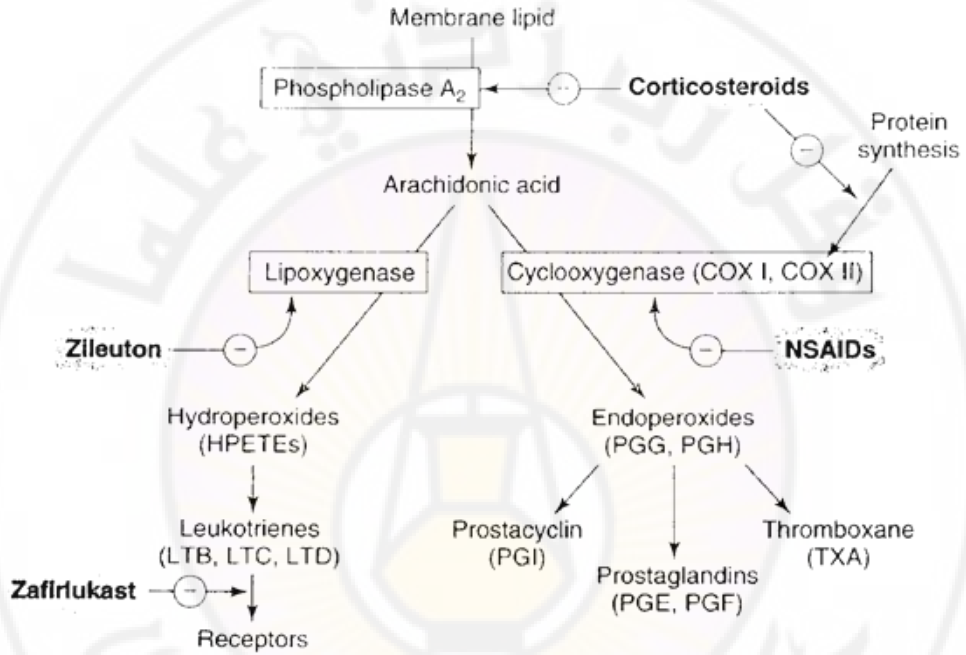
إلى جانب التفاعلات التحسسية الدوائية تم تمييز بعض ردود فعل الجسم الناتجة عن استخدام بعض الأدوية والمثابهة لردود فعل الجسم التحسسية إلا أنها لا تحدث وفقاً للآلية المناعية كما هو الحال مثلاً لدى حدوث الصدمة التأقية نتيجة حقن الهستامين أو حدوث نوبة الربو لدى استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (مثل الأسبرين) نتيجة تأثيرها في استقلاب حمض الأراشيدني (الشكل ٣١) كما أن بعض الأدوية يمكن أن تؤثر في تثبيط أو تنشيط الجهاز المتمم Complement system مؤدية إلى تحرير الوسائط الحيوية كالهستامين والبراديكنين وغيره.

وتشغل مسكنات الألم من زمرة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الأندوميتاسين والأسبرين حيزاً مهماً حيث تتسبب في حدوث تفاعلات تحسسية كاذبة إذ إنها تؤدي لأعراض مشابهة لتلك الناتجة عن تفاعل مولد الضد وال ضد من النمط الأول Typ I كحدوث نوبة ربو أو أعراض تحسسية شرى، رشح تحسسي، وذمة، إقياء أو صدمة تأقية.

ويمكن تصنيف الأشخاص الذين يتأثرون بتناول مضادات الالتهاب غير

الستيروئيدية في مجموعتين:

(أ) المرضى الذين يعانون من شرى مزمن فهم في ٣٠% من الحالات لدى تناول الأسبرين يعانون من اندفاع جلدي حاد.



الشكل (٣١): الاصطناع الحيوي لحمض الأراشيدني واستقلابه.

(ب) المرضى الذين يعانون من ربو قصبي مزمن فهؤلاء يمكن أن يصابوا بنوبة ربو حادة إثر تناول الأسبرين أو أي من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. أما الآلية التي تؤثر بها مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فهي وكما هو موضح في الشكل الآتي، فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تؤثر في تثبيط خميرة السيكلو أكسجيناز هذه الخميرة التي تؤدي دوراً مهماً في استقلاب حمض الأراشيدني إلى الترومبوكسان (يؤثر مقلصاً للأوعية الدموية وللعضلات القصصية الملساء) وكذلك البروستاغلاندين بأنواعها الأربعة F, D, E, I حيث يمتاز النوعان E_2 , I_2 منها بتأثير موسع للقصبات.

وبالتالي فإن تثبيت هذه الفميرة سيؤدي إلى تراكم حمض الأراشيدني واستقلابه بتأثير خميرة الليبو كسجيناز لتكوّن اللوكوتريينات، Leucotrienes المتميزة بتأثيرها المقلص الشديد للقصبات والذي يفوق تأثير الهستامين بـ ١٠٠٠ - ٥٠٠٠ مرة. لذلك واستناداً لما سبق وللتخفيف ما أمكن من إمكان حدوث ردود الفعل التحسسية الدوائية لابد من اتخاذ التدابير التالية:

- ١) التعليمات الواضحة حول استخدام كل دواء ومحاولة الاعتماد قدر الإمكان على التخفيف من المشاركة الدوائية غير الضرورية.
- ٢) التقصي عن وجود حالة تحسس سابقة أو استعداد للتحسس لدى المريض.
- ٣) عدم اللجوء إلى المعالجة الموضوعية بالأدوية شديدة الحساسية مثل السلفوناميدات والبنسلين.
- ٤) المراقبة الجدية للمرضى المعتمدين على المعالجة الدوائية لفترة طويلة كمراقبة الصيغة الدموية وحالة تخثر الدم.
- ٥) إطلاع المريض على الخطر الذي يمكن أن ينجم عن استخدامه للدواء بدون دراية وافية حول تأثيراته كلها.

٤-٤-٤: المعالجة الدوائية للصدمة التأقية

:Treatment of acute anaphylaxis

- ١) الأدرينالين حيث يفيد في:
 - i. معالجة الربو Asthma والحكة الجلدية Urticaria وذلك بإعطائه بجرعة ٠.٣ مل من محلول ١/١٠٠٠ حقناً جلدياً للكبار وجرعة ٠.١ مل / كغ للأطفال.
 - ii. معالجة انخفاض الضغط وتوقف القلب: وذلك بإعطائه حقناً وريداً ١ مغ من محلول ١٠٠٠/١٠ للكبار وجرعة ٠.١ مغ / كغ للأطفال.
 - iii. في حالة انخفاض الضغط المعند يمكن إعطاء الأدرينالين حقناً وريداً على شكل محلول تلقين ١ مغ فيحل في محلول ١/١٠٠٠ مل معادل التوتر بمعدل ١ مكغ/د للكبار، وبالنسبة للأشخاص المعندين على المعالجة بالأدرينالين يمكن معالجتهم بإعطائهم غلوكاغون Glucagon حقناً بالوريد بجرعة ١ مغ للكبار و ٠.٥ مغ للأطفال.

- (٢) تعويض السوائل: باستخدام محلول ملحي معادل للتوتر ٥٠٠ - ١٠٠٠ مل.
- (٣) مضادات الهستامين Antihistamines بإعطاء ديفينهيدرامين Diphenhydramine ٢٥ - ٥٠ مغ للكبار وبجرعة ١ مغ/كغ للأطفال أو هيدروكسيزين Hydroxyzine ٢٥ - ٥٠ مغ حقناً وردياً للكبار. وإعطاء سيميتدين Cimetidine ٣٠٠ مغ حقناً وردياً للكبار وبجرعة ٤ مغ / كغ للأطفال.
- (٤) كورتيكو ستيروئيدات Corticosteroids، وذلك بإعطاء مثيل بريدنيزولون Methylprednisolone حقناً وردياً بجرعة ١٢٥ مغ للكبار. وبجرعة ١ - ٢ مغ / كغ للأطفال. أو بإعطاء هيدروكورتيزون Hydrocortisone حقناً وردياً بجرعة ٢٥٠ - ٥٠٠ مغ وبجرعة ٤ - ٨ مغ / كغ للأطفال.
- (٥) أكسجين Oxygen في حال وجود أعراض تنفسية.
- (٦) ألبيوتيرول Albuterol في حال وجود أعراض ربوية على شكل إرذاذ بخاري.
- (٧) أمينو فيللين Aminopyllin بجرعة ٦ مغ / كغ حقناً وردياً في حال وجود أعراض ربوية معقدة.
- (٨) دوبامين Dopamine حقناً وردياً لمعالجة انخفاض الضغط المعند.

الباب الثاني

الفصل الأول

المادة الحبيبية

المادة

Damascus University

الفصل الأول

المعالجة الكيميائية للسرطان

مقدمة:

يتميز مرض السرطان على اختلاف أنواعه: بالدرجة الأولى بظهور خلايا جذعية ورمية تتكاثر بسرعة بذرات متكررة بغياب آليات السيطرة التي تحد في الحالات السوية من سرعة الانقسام الخلوي كما تكون قادرة على الهجرة إلى مواضع بعيدة فسي الجسم لتغزو الأعضاء بعملية يطلق عليها اسم نقيلة (Metastasis) ويكون لها القدرة على إحداث مستعمرات. غالباً ما يكون لمثل هذه الخلايا الجذعية الورمية شذوذات صيغية تعكس عدم ثباتها الجيني. ورغم تعدد العوامل المسببة للسرطان فقد يكون أهمها انمسطنات الكيمائية وبخاصة من تدخين التبغ وبمركبات مثل أصبغة ازو، أفنوتوكسين، والبنزين.

قد يكون هناك مئة نمط مختلف من السرطان لكل منها سرعة استجابة خاصة لدواء معين. تعتمد حساسية سرطان معين لدواء على موضعه، ودرجة تميزه، وحجمه، وربما على عوامل أخرى كيميائية حيوية غير واضحة. معظم الأورام أورام نسيجية (Clonal) تنشأ عن خلية منفردة متغيرة. كثيراً ما ينتج تقدم الورم عن سلسلة تغيرات جينية ضمن النسيجية الورمية مما يؤدي لنشوء أجزاء من جمهرة خلايا الورم تتزايد فيها الخصائص العدوانية. قد يحصل هذا التطور جزئياً لأن الجهاز الجيني (الوراثي) لخلايا الورم يكون بصورة شاذة غير ثابت. يفترض أن يكون صنف جديد من الجينات الكاملة للورم تسيطر نمو لخلايا وبالتالي فإن ضياع الوظيفة في خلية ما بمشاركة خبن (deletions) مسووث وجسدي أو آليات أخرى. يسمح بتكاثر خلايا شاذ.

المشاركات العلاجية:

١- مشاركات أدوية مضادة للسرطان بآليات تأثير مختلفة غالباً ما تستعمل لتخريب الخلايا الخبيثة كلها. وغالباً ما يستعمل رموز تجمع أول حرف من اسم الدواء، مثلاً MOPP لمشاركة Mechorethamine، Vincristine (Oncovin)، Procarbazine، Prednisone.

٢- تقتل أدوية السرطان جزءاً ثابتاً من خلايا الورم وليس عدداً ثابتاً من الخلايا. لإزالة الخلايا الخبيثة كلها، غالباً ما تعطى العلاجات الكيميائية بالإضافة للجراحة أو التشعيع.

الدائرة الخلوية وعلاجات السرطان:

١- لنمو الورم علاقة بـ:

- أ) جزء جمهرة الخلايا الكلية المتكاثرة.
- ب) الزمن اللازم لخلية فردية للانقسام (زمن الدائرة الخلوية).
- ج) سرعة ضياع الخلايا.

٢- الدائرة الخلوية:

- تمر كلا الخلايا السوية والخلايا الخبيثة خلال أربعة أطوار:

- (١) انقسام فيثلي أو طور (M) (Mitosis).
 - (٢) فسخة⁽¹⁾ Gap⁽¹⁾ أو طور G_1 تشكل مكونات الخلية اللازمة DNA.
 - (٣) تشكل DNA أو طور S (Synthesis).
 - (٤) فسخة⁽²⁾ Gap⁽²⁾ أو طور G_2 تشكل مكونات للانقسام.
- فسخة (0) G_0 هي فسخة استراحة لا تتكاثر فيها الخلايا.
- الطور البيني (interphase) بين عوارض الانقسام الفيثلي.

معالجات الأورام:

أ- بعض معالجات الأمراض كالتشعيع، كارموستين أو ميكلورايثامين سامة للخلايا المتكاثرة وغير المتكاثرة.

تقبل هذه المركبات غير المنوطة بالتكاثر كلا الخلايا السوية والخلايا الخبيثة.

ب- معظم أدوية الأورام سامة بصورة تفضيلية للخلايا المتكاثرة

(١) هنالك صنفان عامان:

(أ) مركبات نوعية للطور وتعمل في أطوار نوعية من الدارة الخلوية. مثلاً هيدروكسي يوريا وسيتارابين يقتلان فقط خلايا في طور تشكل DNA (S).
(ب) مركبات غير نوعية بالطور، تقتل الخلايا المتكاثرة بصورة تفضيلية إلا أنها لا تعمل على خلايا في طور نوعي من الدارة الخلوية. وكأمثلة على هذه الأدوية نذكر: 5- فلورويوراسيل وسيكلوفوسفاميد.

(٢) بعض المركبات تعطي تأثيراتها السامة للخلايا الرئيسية في طور واحد من الدارة الخلوية. إلا أن لها أيضاً فعالية محدودة لدرجة أكثر في أطوار أخرى. .
(٣) بعض المركبات تحد نفسها بنفسها لأنها ليست فقط نوعية للطور ولكنها تعترض أيضاً الخلية في طور آخر من الدارة الخلوية. وكمثال نجد أن ميثوتريكسات يقتل الخلايا في طور S ولكنه يُثبط أيضاً تشكل RNA في الطورين الأول والثاني وبالتالي فإنه يحد من سميته الخلوية لنفسه.

السمية:

١- لأدوية السرطان بعامة انتقائية ضئيلة لخلايا الورم مقابل الأنسجة السوية. وبالتالي فإن كثيراً من أدوية الأورام المستعملة سريراً تسبب سمية شديدة لأنسجة المريض السليمة.
٢- لما كانت الخلايا المتكاثرة هي المرجح أن تأثرها هو الأكثر شدة فإن التأثيرات الجانبية هي:

أ- تخميد النقي >Myelosuppression

ب- نزف في جهاز الهضم ونقرحات، غثيان وإقياء.

ج- الحاصلة Alopecia.

د- سمية كلوية.

هـ- تأثير ماسخ Teratogenic، إجهاض.

و- تخميد مناعي.

٣- يمكن أن تكون أدوية السرطان مسرطنة أيضاً.

حساب الجرعة:

تحتسب جرعات أدوية الأورام عادة على أساس مساحة سطح جسم المريض (بالمتر المربع) بدلاً من وزن الجسم.

التصنيف:

معظم أصناف مضادات الأورام تحدد زمرها بالدرجة الأولى بواسطة البنية الكيميائية: المصدر، أو آلية التأثير. الزمر الخمسة الرئيسية هي:

١- عوامل مؤلكلة.

٢- مضادات المستقلب Antimetabolites.

٣- منتجات طبيعية.

٤- هرمونات وضمادات.

٥- عوامل متفرقة.

العوامل المؤلكلة:

[أ] اعتبارات عامة:

١- للعوامل المؤلكلة شكل أو إنها يمكن أن تشكل زمرة الكيل تصبح مرتبطة بمكونات خلوية برابطة تساهمية.

٢- العوامل المؤلكلة هي نوعية للطور. وإضافة لقتلها للخلايا سريعة التكاثر، فإن هذه الأدوية تقتل أيضاً خلايا غير متكاثرية نتيجة لألكلتها لـ RNA، DNA وبروتينات أساسية، وبالتالي فإن بعض مركبات الخردل الأروتي غير متعلقة بالتكاثر.

٣- ألكلة DNA مسؤولة عن الفعالية المضادة للورم، السامة للخلايا لمعظم العوامل المؤلكلة.

أ- الأروتي في موضع ٧ والأوكسجين من موضع ٦ للغوانين (Guanine) هما الموضعان الأكثر تفضيلاً في DNA للألكلة.

ب- حالما تحصل ألكلة أحد هذين الموضعين قد يلي ذلك عدة حوادث كما يلي:

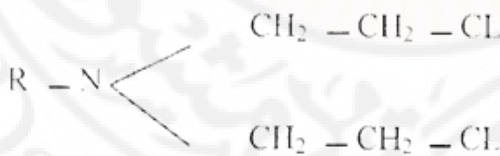
(١) الرابطة العرضانية Cross - Linking. عوامل مؤلكلة ثنائية الوظيفة (تلك

التي لها جزئي (Chloroethyl) قد تشكل رابطة تساهمية ثنائية مع بديل DNA مجاور، بروتين أو RNA، مما يؤدي إلى تثبيط تنسخ DNA. (٢) سوء ازدواج القواعد : Misparing of Bases : يشكل غوانين المؤكل أزواج قاعدة (base pairs) مع ثايمين (Thymine) بدلاً من سيتوزين Cytosine. وهذا يؤدي إلى سوء نقل رموز الجين واحتمال إنتاج بروتينات مختلفة. (٣) عدم تشكل بورين DNA (Depurination of DNA): ألكلة أزوت (6) في غوانين يسبب انشطار حلقة إيميدازول Imidazol مما يؤدي إلى ضعف عمود فقرة الفوسفات - السكر لـ DNA وتحطم النيف. ٤- قد تحدث الانزيمات المعنية باصلاح DNA استجابة بعض الأورام للعوامل المؤكلة.

٥ - الأصناف الرئيسية للعوامل المؤكلة هي:

- أ- الخردل الأزوتي
- ب- مركبات نيتروزوريا
- ج- سلفونات الالكيل
- د- تريازينات Triazines
- مركبات الخردل الأزوتي:

١- البنية الأساسية لمركبات الخردل الأزوتي هي التالية:



٢- آلية التأثير:

- أ يتحول شطر كلور إيثيل إلى شكل حلقي مع تحرير شاردة الكلوريد.
- ب- يمكن لشاردة كاربونيوم Carbonium شديدة الفعالية المتشكلة أن تهاجم زمراً نووية Nucleophilic على البروتين، DNA، RNA، ومكونات أخرى للخلية.

ج - مركبات الخردل الأزوتي ليست نوعية للطور وكلها مؤكلة.

د- مقاومة خلية الورم لمركبات الخردل الأزوتي يمكن أن تحصل بسبب زيادة القدرة الخلوية لإصلاح DNA مع المقاومة المتصالبة الناتجة للعوامل المؤلكلة الأخرى.

٣- ميكلور إثمين Mechlorethamine

هو مركب نموذجي للخردل الأزوتي:

أ- البنية هي البنية المذكورة أعلاه فيها $CH_3 = R$.

ب- الحرائك الدوائية:

- (١) ميكلور إثمين كان أول خردل أزوتي استعمل سريرياً.
- (٢) شديد الفعالية وله عمر نصفي في البلازما يساوي ١٠ دقائق.
- (٣) يعمل بصورة مستقلة عن التكاثر.

ج- الاستعمالات العلاجية:

- (١) يستعمل لمعالجة مرض هودجكين والأورام اللمفاوية غير الهودجكين.
- (٢) لمعالجة مرض هودجكين بمشاركة Procarbazine، Vincristine، و Prednisone ليشكل نظام MOPP العلاجي.
- (٣) يستعمل أيضاً موضعياً لمعالجة الفطار الفطرائي Mycosis fungoides.

طرق إعطاء الدواء:

- (١) نظراً لأنه يسبب تخرّباً نسيجياً شديداً عند إعطائه بطرق أخرى فإنه من الضروري أن يُعطى في الوريد بتسريب سريع لمحلول ملحي.
- (٢) يجب الحذر لتجنب التسرب (النضح) خلال إعطائه.

التأثيرات الضارة:

- (١) تخميد النقي.
- (٢) غثيان وإقياء.
- (٣) حاصة.
- (٤) عدم انتظام الدورة الشهرية

٤- سيكلوفوسفاميد:

يعتبر جزءاً ضرورياً لكثير من المشاركات الدوائية الفعالة.

أ- الحرائك الدوائية:

(١) يمتص جيداً بطريق الفم. يجب تنشيطه من الكبد بواسطة جهاز أو كسندار متعدد الوظائف.

(٢) مستقلبات Phosphoramidate Mustard و acrolein هما كما يعتقد النوعان الأخيران السميان للخلية.

(٣) مستويات النشاط المؤكل في الدم تبقى مرتفعة لمدة ٢ - ١٠ ساعات.

(٤) السيكلوفوسفاميد ومستقلباته تزال بالدرجة الأولى بواسطة الكلية، وبالتالي فإن فشل الكلية يزيد احتباس هذه المركبات.

ب- الاستعمالات العلاجية:

(١) يستعمل سيكلوفوسفاميد وحده أو بمشاركة مركبات أخرى في معالجة مختلف الاضطرابات الورمية بما يشمل:

(أ) مرض هودجكين

(ب) مرض بوركيث الورمي اللمفاوي

(ج) سرطانات المبيض والثدي

(د) سرطان خلية الشوفان الرئوية (Oat)

(هـ) ورم الأرومة العصبية Neuroblastoma

(٢) يستعمل سيكلوفوسفاميد كمخمد للمناعة في غرائس الأعضاء.

ج- طرق إعطاء الدواء:

(١) يعطى سيكلوفوسفاميد عن طريق الفم أو الوريد

(٢) يناظر تعداد كريات الدم البيضاء وتحكم الجرعة حسب التعداد.

د- التأثيرات الضارة:

(١) خلافاً لمركبات الخردل الأرومي، نادراً ما يحدث سيكلوفوسفاميد قسوة الصفيحات.

(٢) كثيراً ما تحصل حاصة وإمسا بشكل معتدل.

(٣) يحصل في ١٠% من المرضى المعالجين التهاب مثانة نزفي عقيم ربما

يسببه تخريش كيميائي لمخاطية المثانة - بالمستقلب acrolein. يمكن انقاص

هذا التأثير الجانبي بالإكثار من تناول الماء لتمديد تركيز أكرولين البول.

(٤) المعالجة المديدة بسيكلوفوسفاميد يمكن أن تسبب تليفاً خلائياً رئوياً.

(٥) ينتج عن الاستعمال المديد أيضاً اعتلال قلبي مميت وخصوصاً عند استعمال

سيكلوفوسفاميد مع أدوية أخرى ذات سمية قلبية.

٥ - ميلفالان (L - Sarcolysin) Melphalan

أ - الحرائك الدوائية والاستعمالات العلاجية:

(١) امتصاصه جيد من جهاز الهضم.

(٢) استعماله الرئيسي لمعالجة الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma.

كما أنه مستعمل في معالجة سرطان الثدي وسرطان الرحم.

ب - طرق الاستعمال:

يعطى ميلفالان فموياً. ومن الضروري مناظرة النزف عن كثب.

ج - التأثيرات الضارة:

(١) كالعوامل المؤلكلة، بسبب ميلفالان تخميد نقي دائم.

(٢) غثيان، إقياء وحاصة وإنما بصورة نادرة.

٦ - كلورامبوسيل Chlorambucil:

أ - الحرائك الدوائية:

(١) يمتص جيداً من جهاز الهضم

(٢) يستقلب كلياً

(٣) أبطأ مركب خردل أزوتي

ب - الاستعمالات العلاجية:

(١) لايبضااض الدم اللمفاوي المزمن.

(٢) وجود الغلوبولين الكبيري في الدم Waldenstrom

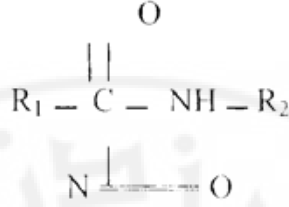
Macroglobulinemia.

(٣) مرض هودجكين والورم اللمفاوي غير الهودجكين.

ج - التأثيرات الضارة: وتشمل خمود النقي، غثيان وإقياء.

ج- مركبات نيتروزويوريا Nitrosoureas

أ- البنية الكيميائية



ب- مركبات نيتروزويوريا بعامة غير ثابتة كيميائياً وتحلل بسرعة.

أليات التأثير:

أ- تتحلل مركبات نيتروزويوريا في بيئة مائية إلى مركبات متوسطة مؤلفة ولها تأثير كارباميلات.

ب- تأثيراتها العلاجية والسمية تتجم عن كلا ألكلة DNA ومكونات نووية أخرى وتأثير كارباميلات Carbamylation لثمالات lysine (residues) على البروتينات.

ج- عواقب ألكلة DNA تشابه عواقب المؤلكلات الأخرى.

د- الانحلال الشديد بالدم لبعض مركبات نيتروزويوريا يسمح باختراق الحائل الدموي الدماغى ويجعلها مفيدة في معالجة أورام الجملة العصبية المركزية الخبيثة.

هـ- مفعولها مستقل عن التكاثف.

كارموستين: البنية الكيميائية: بنية نيتروزويوريا مع $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CL} = \text{R}_2 = \text{R}_1$.

الحرانك الدوائية: يعطى كارموستين في الوريد بسبب امتصاصه واستقلابه

السرعيين، عمره النصفى حوالى ٩٠ دقيقة. تفرغ منتجات تدركه واستقلابه في البول.

استعمالاته العلاجية:

(١) مرض هودجكين وورم لمفاوي غير هودجكين.

(٢) ابيضاض الدم السحائي.

(٣) أورام الدماغ.

(٤) الورم النقوي المتعدد.

(د) ملائوم الخبيث Melanoma.

التأثيرات الضارة:

(١) خمود متأخر لتكون الدم

(٢) غثيان وإقياء

(٣) سمية الجملة العصبية المركزية

(٤) تليف رئوي

لوموستين Lomustine:

يعطى فموياً: يمتص بسرعة من جهاز الهضم ويستقلب بسرعة.

لمستقلباته عمر نصفي أكثر من ١٦ ساعة. يمكن لمستقلباته دخول السائل الشوكي

الدماغي

استعمالاته العلاجية:

(١) لمرض هودجكين والورم اللمفاوي غير هودجكين

(٢) للأورام الرئيسية في الدماغ، الكلية، المعدة، القولون، والرئة.

التأثيرات الضارة:

تشمل خمود النقي، غثيان وإقياء.

مركبات ألكيل سلفونات:

الدواء النموذجي بوسولفان.

آلية تأثيره: شطر رابطة الألكيل - الأوكسجين في بوسولفات والتي تؤدي إلى

البكتروفيل electrophile الذي يشكل روابط عرضانية مع DNA.

يتمتع بسهولة بعد إعطائه بطريق الفم. كافة الأدوية تقريباً تزال في البول بشكل

Methanesulfonic Acid.

الاستعمالات العلاجية:

تستخدم لبيضاض الدم الحبيبي المزمن ووجود غلوبولين كبري في الدم.

التأثيرات الضارة:

(١) تخميد النقي الشائع

(٢) خلل وظيفي بالغدد الصم يشمل العناية، العقم، وانقطاع الطمث هي تأثيرات

يمكن حصولها.

٣) فرط حمض البول يمكن أن ينتج عن استقلاب سريع للبيورين.

٤) انصباع الجلد وتليف رئوي.

مركبات تريازين Triazenes:

الدواء النموذجي هو داكاربازين Dacarbazine.

آلية التأثير:

يتعرض داكاربازين لإزالة الميثيل من موضع N بواسطة الانزيمات الصغائرية الكبدية ثم يقوم بوظيفته كعامل مؤلّك. لأنواع النشطة.

شاردة Methyl Carbonium التي تستطيع نقل زمرة ميثيل إلى DNA أو RNA وتثبط تشكل DNA، RNA والبروتين.

الاستعمالات العلاجية:

يمكن اعتبار داكاربازين أكثر العوامل فعالية ضد ميلانوم الخبيث. وكذلك يستعمل لمعالجة أعران (Sarcomas) النسيج الرخو ومرض هودجكين.

التأثيرات الضارة: تشمل غثيان، إقياء، ضمور النقي، وسمية عصبية.

مضادات المستقلب:

لهذه المركبات تشابه بالبنية لمركبات تحصل بصورة طبيعية مثل فيتامين، نوكلئوسيد أو حمض أميني. تتنافس هذه المركبات مع الركيزة الطبيعية في الموضع النشط على أنزيم ضروري أو مستقبل مهم. يمكن لبعض مضادات المستقلب أن تندمج في DNA أو RNA وبالتالي يمكنها أن تعطل الوظيفة الخلوية.

معظم مضادات المستقلب ذات نوعية مرتبطة بالطور وتعمل خلال تشكل DNA (طور S «التشكل»).

هناك ثلاثة أصناف رئيسية من مضادات المستقلب وهي:

أ) مضاهنات حمض الوريق (بالدرجة الأولى ميثوتريكسات)

ب) مضاهنات بيورين ومثبطات متعلقة بها.

ج) مضاهنات بيريميدين (Pyrimidine)

ميثوتريكسات Methotrexate:

آلية التأثير:

ميثوتريكسات مضاهي لحمض الورق Folic Acid يثبط بصورة تنافسية انزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز، وهو الانزيم الذي يحفز تشكل شكل تتراهيدروفولات من ديهيدروفولات

(١) يتحول تتراهيدروفولات بصورة سوية إلى مختلف تميمات انزيم (Coenzymes) ضرورية لتفاعلات نقل كاربون واحد يدخل في تشكل البيورينات، ثايميديلات Thymidylate، ميثايونين Methionine، وغلايسين glycine. وبالتالي يثبط ميثوتريكسات تشكل تميمات الانزيم هذه. والسبب الرئيسي لموت الخلية هو اعتراض التشكل الحيوي لمركب Thymidylate و البيورينات اللازمة لتشكيل DNA، وبالتالي فإن ميثوتريكسات يقتل الخلايا في طور S. ولما كان ميثوتريكسات يثبط أيضاً تشكل RNA و البروتين، فإن هذا الدواء يبطئ سرعة دخول الخلايا في طور S وبالتالي فهو دواء يحد نفسه طور S بصورة نوعية. يمكن التغلب على الاعتراض الناتج عن ميثوتريكسات بما يلي:

(١) مواد مثل لوكوفورين (Leucovorin) (يطلق عليه أيضاً اسم عامل سيتروفورم Citrovorum) أو حمض فولينيك (Folinic acid) ويمكن تحول ثايميدين إلى تميمات تتراهيدروفولات أو ثايميديلات Thymidylate وحتى بوجود ميثوتريكسات. يسمح ذلك بانقاذ خلايا غير خبيثة وتنتج عنها نقص بسمية ميثوتريكسات.

- يمتص ميثوتريكسات من جهاز الهضم بسهولة ويزال بالدرجة الأولى بواسطة الكلى بدون استقلاب واسع النطاق ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة ٥٠ بالمائة. يمكن لحموض ضعيفة مثل الساليسيلات والسلفوناميدات أن تزيد سمية ميثوتريكسات بتثبيطها لإفرازه بواسطة الأنابيب الكلوية وإزاحته من ارتباطه ببروتينات البلازما.

- يمكن لجرعات عالية من ميثوتريكسات أن تسبب اشتباغ الجهاز السفرز للحمض اليوسلي (renal acid secretory system) مع تشكل مشنقة ٧ هيدروكسي (7-hydroxy - methotrexate) وقد يكون هذا سبب السمية الكلوية.

امتصاص الدواء للخلايا يتم بالنقل الفاعل بواسطة الحملة. بعد زرقه في الوريد

تكون حرارتك ناقصة في البلازما ثلاثية الطور بعمر نصف ٤٥ دقيقة بعد الطور الأول (طور التوزيع). ٣,٥ ساعات للطور الثاني (التصفية الكلوية) و ٢٧ ساعة للطور الثالث (الافراغ النهائي). لا يخترق ميتوتريكسات الحائل الدماغي الدموي اختراقاً جيداً ونكسسه واحد من أدوية قليلة يمكن إعطاؤها داخل القراب intrathecal لمعالجة ابيضاض الدم الدماغي.

مقاومة خلية الورم: قد تصبح خلايا الورم مقاومة لميتوتريكسات لأنها:

- (١) يتعطل فيها النقل الخلوي.
 - (٢) يتشكل شكل معدل من انزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز.
 - (٣) تولد خلايا الورم تركيزاً متزايداً من ديهيدروفولات ريدوكتاز خلال تفصيل جيني gene amplification وهذه هي الآلية الرئيسية لمقاومة خلية الورم.
- الاستعمالات العلاجية:

يستعمل ميتوتريكسات بمشاركة مركبات أخرى لمعالجة ابيضاض الدم الحاد بأرومة اللمفاوية (Lymphoblastic)، السورم اللمفي Lymphoma، سرطان الظهروم المشيماني (trophoblastic choriocarcinoma)، وسرطانات الثدي، عنق الرحم، الرئة، الرأس والرقبة.

كذلك يفيد الدواء في معالجة الفطار الفطراسي والصداف Psoriasis ولا مسجر لاستعماله بجرعة عالية. بل جرعات منخفضة وبنيضات يمكن استعمال هذا المركب تحريياً في معالجة الرئة المفصالية.

.. يمكن إعطاء الدواء في الوريد، داخل الشريان، في القراب أو فمويًا.

التأثيرات الضارة:

تحميد أنفي المعت مع قلة الكريات البيضاء وقلة الصفيحات تحصل بعد ١-٢ اسبوع من إعطائه.

تظير السمية لجهاز الهضم بالتهاب الفم القرحي والإسهال وقد تسبب التوقف عن المعالجة.

- تعيقان والإقياء هما من التأثيرات الضارة الحادة الشائعة.

إعطاؤه بجرعة منخفضة لمدة طويلة يمكن أن يسبب خلا وظيفيا في الكبد

- يصل إلى تشمع الكبد إذا لم تنه المعالجة به.
- يمكن أن يحصل فشل الكلوية بحركات عالية من ميثوتريكسات نتيجة ترسب الدواء من الأنابيب الكلوية. يجب الاحتفاظ بحجوم كبيرة من البول القلوي لمنع هذه السمية. لا يعطى هذا الدواء لأفراد لديهم وظيفة كلوية سيئة.
- قد يسبب ميثوتريكسات التهاب الجلد.
- ظهرت تقارير تثبيت وجود اعتلال دماغي ابيضاضى تنخري عند استعمال ميثوتريكسات بأن واحد مع معالجة تشيعية.

مضاهنات البيورين:

٦- ميركابتيوبيورين: 6- Mercaptopurine

المضاهى بالبنية لمركب هيدروكسى كزانثين.

آلية التأثير:

يجب تحوله داخل الخلية إلى نوكلئوتيد (6- Mercaptopurine - ribose phosphate) بواسطة (HGPRT) (Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl - Transferase).

كما يمكن أن يتحول إلى ٦- ميركابتيوبيورين ريبونوكلئوتيد.

هذان المركبان الناتجان لهما تأثير سمي في الخلية بالدرجة الأولى لأنهما مسؤولان عن المرحلة الأولى للتشكل الحيوي للبيورين بالتنشيط بالنلقيم الراجع. إضافة لذلك يثبط ٦- ميركابتيوبيورين ريبوز فوسفات كلا الانزيمين اللذين يحولان اينوزينيك أسيد إلى أدنينوسوكسينيك أسيد adenylosuccinic acid وكزانثينيك أسيد Xanthylie A.

مقاومة خلية الورم:

قد تصبح خلية الورم مقاومة إما بسبب نقص تنشيط الدواء بواسطة (HGPRT) أو بزيادة زوال فعاليته بالفوسفاتاز القلوية.

الاستعمالات العلاجية:

للمحافظة على معالجة ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد و ابيضاض دم أرومة اللمفاوية الحاد. كما يستعمل لمعالجة ابيضاض الدم نقوي المنشأ الحاد والمزمن و ابيضاض الدم الحبيبي الحاد والمزمن.

يعطى الدواء فمويًا.

التأثيرات الضارة:

- يسبب خمود النقي بصورة أكثر تدرجاً مما في الميثوتريكسات.
- يسبب أيضاً غثياناً وإقياء، وقد يحصل لدى ثلث المرضى المعالجين يرقان يترافق بركود صفراوي وتنخر كبدي. وهذه التأثيرات الضارة عادة تكون عكوسة بعد الانقطاع عن الدواء.
- قد يحصل فرط حمض البول وفرط حمض بول الدم بالمعالجة بهذا الدواء، وسببه تخرب الخلايا وتحرر البيورين الذي يستقلب بانزيم كزانثين أوكسيداز. يمكن لألوپورينول Allopurinol مثبط كزانثين أوكسيداز أن يعترض فرط حمض بول الدم وفرط حمض البول البولي. كما يمنع إبطال فعالية ٦-ميركابتوبورين. لذا يجب انخفاض جرعة ٦- ميركابتوبورين عندما يتلقى المريض ألوپورينول بأن واحد معه لمنع السمية المعتدة.

٦- ثيوغوانين 6-Thioguanine:

مضاهي بالبنية لفوانين مع استبدال SH مكان OH في موضع ٦. آلية التأثير:

- كما في حالة ٦ - ميركابتوبورين يتحول الدواء بواسطة (HGPRT) إلى نوكلئوتيد (6-Thioguanine Ribose Phosphate).
- قد تتجم سميته للخلايا عن تثبيط التلقيح الراجع لتشكل البيورين الحيوي بواسطة هذا النوكلئوتيد.
- خلافاً لذلك قد تتجم سمية الدواء عن تحوله إلى ديوكسي نوكلئوتيد ثلاثي الفوسفات (deoxynucleoside triphosphate) الذي يندمج في DNA و RNA لخلية الورم.
- مقاومة خلية الورم: آليات المقاومة المفترضة هي نفس آليات ٦-ميركابتوبورين.
- الاستعمالات العلاجية:

يستعمل هذا الدواء بالدرجة الأولى لمعالجة ابيضاض الدم نقي المنشأ. يعطى الدواء بطريق الفم.

التأثيرات الضارة: تخميد النقي تأثير جانبي شائع، غثيان خفيف. وسمية كبدية بصورة أقل شيوعاً مما في ٦ ميركابتوبورين.

بنطوستاتين Pentostatin:

مضاهي بيورين، مثبط شديد لأدينوزين ديأميناز ويتداخل أيضاً بتشكيل nicotinamide adenine dinucleotide مما يؤدي إلى قصم رابطة DNA. وهو يستعمل لمعالجة ابيضاض دم الخلية الشعرية (Hairy cell)، الفطر الفطرائي و ابيضاض الدم اللمفا في المزمن.

مضاهنات بيريميدين Pyrimidine:

٥- فلورويوراسيل (5-Fluorouracil):

مضاهي يوراسيل استبدل فيه الفلور.

ألية التأثير: مثل مضادات مستقبل البيورين يجب تنشيطه إلى نوكلئوتيد.

الاستعمالات العلاجية:

- يستعمل بمشاركة مركبات أخرى لمعالجة سرطان الثدي.
- له فعالية ملطفة في الورم الغدي السرطاني بجهاز الهضم. تشير معطيات أولية إلى أن المعالجة المساعدة بمركب ليفاميسول (Levamisol) (دواء قديم مضاد للطفيليات) إضافة لمركب ٥-فلورويوراسيل قد تزيد هدأة (تخميد) وربما تطيل البقاء على قيد الحياة عند بعض المرضى المصابين بسرطان قولون قابل للاستئصال.

- يستعمل أيضاً في معالجة سرطانات عنق الرحم، المثانة والموتة (البروستات).
- يستعمل الدواء موضعياً لمعالجة الورم القرني قبل الخبيث للجلد وسرطان الخلية القاعدية السطحية.

- يعطى الدواء عادة في الوريد.

التأثيرات الضارة:

- تخميد النقي وبخاصة نقص الكريات البيض الذي يحصل بصورة متكررة.
- التهاب الفم، إسهال، غثيان وحاصة.
- تحصل سمية عصبية في ١-٢ بالمئة من المرضى المعالجين.

سيتارابين Cytarabine:

هو مضاهي لـ Cytidine استبدل فيه جزء ريبوز بأرابينوز.

آلية التأثير:

يجب تنشيط سيتارابين بأنزيم بيريميدين نوكلوسيد كيناز إلى ثلاثي فوسفات النوكليو تيد وهذا بدوره يثبط بصورة تنافسية DNA polymerase وبذلك يعترض تشكل DNA ويسبب موت الخلية. وهو نوعي لطور S (التشكل).

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل لمعالجة ابيضاض الدم النقوي المنشأ بمشاركة انثراسيكلين anthracycline أو ٦-ثيو غوانين. كذلك يستعمل لمعالجة ابيضاض الدم الحبيبي واللمفاوي الحاد. يعطى في الوريد، العضل أو تحت الجلد ولما كان نوعياً للطور وتزال فعاليته بسرعة فإن من المفضل اعطائه بالتسريب المستمر.

التأثيرات الضارة:

تتضمن تخميد النقي الشديد، غثيان والتهاب بالمخاطية.

المنتجات الطبيعية:

خلافا للأصناف الأخرى من مضادات الأورام، تتحدد العضوية في هذه المجموعة بمصدر الدواء. تستخلص المنتجات الطبيعية المستعملة في معالجة السرطان من مختلف النباتات والكائنات الأدنى. لمعظمها بنيات كيميائية معقدة وأصنافها الرئيسية هي التالية:

- مضادات حيوية

- قلويدات فينكا

- معدلات الاستجابة الحيوية

- الأنزيمات

- Epipodophyllotoxins سموم ايبيفيللو

- خلاصة شجرة yew الغربية.

المضادات الحيوية:

داكتينومايسين Dactinomycin (Actinomycin-D):

عزل هذا الدواء من أنواع (Streptomyces) وهو يحتوي على مركبين من

عديدات النيتريد الحلقى مرتبطتين بشطر الصباغ كروموفور .

آلية التأثير:

يربط داكيتينومايسين بروابط غير تساهمية بـ DNA ذات الليف المزدوج ويثبط تشكل RNA الموجه بوساطة DNA، وهو دواء غير نوعي بالطور .

مقاومة خلية الورم:

تتجد عن نقص قدرة خلايا الورم على امتصاص الدواء أو الاحتفاظ به.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل داكيتينومايسين بمشاركة أدوية أخرى لمعالجة ورم ويلمز (Wilm's tumor) غرن يوينغ (Ewing's Sarcoma) غرن العضل المخطط (rhabdomyosarcoma)، غرن كابوزي (Kaposi's Sarcoma) وغرن النسيج الرخو .
وبسبب تأثيراته المخربة للخلايا اللمفاوية، فإن داكيتينومايسين مخمد للمناعة وقد استعمل في غرس الكلية. يعطى هذا الدواء في الوريد.

التأثيرات الضارة:

تثبيط النقي، غثيان، إقياء، تخرب الجلد في مناطق سبق تشيعها.

مركبات انثراسيكلين Anthracyclines:

١) دوكساروبيسين Doxorubicin:

دواء نموذجي بعزل من الحرثومة الفطرية (Streptomyces) يحتوي على سكر أميني وحلقة انثراسيكلين.

٢) داونوروبيسين Daunorubicin:

مشابه تقريباً بالبنية لدوكساروبيسين وينقصه عنه فقط جزء الهيدروكسيل.

٣) ميتوكزانترون Mitoxantrone:

وهو انثراسين اصطناعي يتعلق بمركبات انثراسيكلين.

آلية التأثير:

جزء أغليكون (aglycone) من جزيء الدواء يقم مع DNA و RNA. جزء السكر الشاردي من الجزيء يرتبط شاردياً ليثبت الاقحام (intercalation).
نتيجة لذلك يحصل تشوه DNA و RNA خلال تشكيلهما.

هذا التأثير غير نوعي بالطور. وقد يكون هنالك انتاج بعض الجذور الحرة قد تؤدي دوراً في سمية الخلايا النسيجية. بسبب ميتوكزانترون تشكلاً أقل للجذور الحرة وفسوق أكسدة الشحوم من دوكسوروبيسين ونظرياً يجب أن تكون له سمية قلبية أقل.

مقاومة خلية الورم:

يبدو أن المقاومة لدوكسوروبيسين أو داونوروبيسين تنتج عن نقص الامتصاص الخلوي للدواء أو إزالته بسرعة أكبر من داخل الخلية.

الاستعمالات العلاجية:

(١) دوكسوروبيسين هو أحد الأدوية الفعالة ضد الأورام الصلبة، كما أنه فعال أيضاً ضد ابيضاضات الدم الحادة والورم اللمفاوي الخبيث.

(٢) داونوروبيسين: هو الأكثر فعالية ضد ابيضاضات الدم اللمفاوية والحبيبية وله فعالية لا تذكر ضد الأورام الصلبة.

(٣) ميتوكزانترون: يبدو أن فعاليته ماثلة لمركب داونوروبيسين وقد يكون أقل سمية عندما يعطى بمشاركة سينتارابين للمعالجة الأولية لايبيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد. وقد يكون أيضاً فعالاً في بعض المبيضات لمعالجة سرطان الثدي المتقدم.

طرق إعطاء الدواء:

١- يعطى دوكسوروبيسين في الوريد ولا يمكن إعطاؤه تحت الجلد أو في العضل بسبب تخريشه الشديد للأنسجة ويجب اتخاذ الحذر الشديد لتجنب تسرب الدواء خارج الوريد خلال التسريب أو زرق الدواء في الوريد. يبدو أن جرعات تراكمية من دوكسوروبيسين تعمل على تنمية تخرب القلب. ينصح بأن تكون الجرعة القصوى الاجمالية ٥٥٠ مغ/بالمتر المربع من مساحة سطح الجسم لتجنب السمية القلبية.

٢- يعطى داونوروبيسين بصورة مشابهة.

٣- يؤدي ميتوكزانترون لتواتر تفاعلات شديدة أقل بعد تسربه خارج الوريد بالمقارنة مع الدوائين الآخرين.

التأثيرات الضارة:

تسبب الأدوية الثلاثة اعتلال العضلة القلبية الحاد والمزمن.
تخميد الوظيفة القلبية الناتج عن جرعات متكررة يحد من كمية الدواء التي يمكن إعطاؤها. التثبيط النقوي، وخصوصاً نقص الكريات البيض يحصل عند معظم المرضى. الحاصة تأثير جانبي شائع. كذلك الغثيان والإقياء. ويمكن أن يحصل التهاب الجلد في مواضع تعرضت سابقاً للتشعيع.

بليومايسين Bleomycin:

هو زمرة من غليكوببتيدات تستخلص من أنواع الجرثومة الفطرية (Streptomyces).

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل بليومايسين فقط بمشاركة أدوية أخرى وهو فعال بمشاركة سيبلاتين Ciplatin وفينبلاستين Vinblastine لمعالجة سرطان الخصية وكذلك لمرض هودجكين وأورام لمفاوية غير هودجكين وسرطان الخلية القشرية Squamous وسرطانات الواس والعنق وعنق الرحم والجلد. يعطى في الوريد أو العضل.

التأثيرات الضارة:

يسبب سمية رئوية ترتبط بالجرعة التراكمية والعمر. وتتألف من التهاب الرئة الذي يمكن أن يتطور إلى تليف رئوي مميت.
نسب له سمية مهمة على نقي العظم.

ميتومايسين Mitomycin C:

يعتبر عاملاً مؤكلاً.

الاستعمالات العلاجية:

له استعمال محدود في معالجة سرطانات المعدة وعنق الرحم وسرطان المثانة السطحي. يعطى بالتسريب الوريدي السريع.
يمكن إعطاؤه داخل المثانة بالتسريب لمعالجة سرطان المثانة السطحي.

التأثيرات الضارة:

التثبيط النقوي هو المضاعف الرئيسي لإعطائه بالوريد.

وقد يسبب سمية جلدية، رئوية، بولية وفي جهاز الهضم.
تسربه خارج الوريد قد يسبب أذية شديدة.

قلويدات فينكا: Vinka:

إن الدوائين البارزين في هذه المجموعة هما، فينكريستين Vincristine، فينبلاستين Vinblastine هما مشتقان من نبات (The Periwinkle) ولكليهما بنية معقدة. يختلف فينكريستين عن فينبلاستين فقط بأن له جزء الديهيدري.

ورغم تشابههما بالبنية إلا أنهما يختلفان بالاستعمالات العلاجية والسمية.
كلا القلويدين يرتبطان بتوبولين Tubulin وبذلك يتدخلان ببروتينات المغزل خلال الانقسام.

الاستعمالات العلاجية:

١ - فينبلاستين: يستعمل بمشاركة بليومايسين وسينلاستين لمعالجة سرطان الخصية وكذلك له فعالية ضد الورم اللمفاوي lymphoma، ورم أرومة عصبية (Neuroblastoma)، ومرض الخنازير (Letter Swine Disease).

٢ - فينكريستين (Vincristine): فعال ضد ابيضاض الدم الحاد بالارومة اللمفاوية (Lymphoblastic)، مرض هودجكين وورم لمفاوي غير هودجكين. كما يفيد أيضا في معالجة الأورام الصلبة ويفضل عن فينبلاستين للاستعمال بمشاركة أدوية التنشيط النقوي في معالجة الأورام اللمفاوية Lymphomas.
ويستعمل فينكريستين أيضاً بالمشاركة مع بريدنيزون في المعالجة المفضلة للحصول على هدأة في ابيضاض الدم لدى الأطفال.

يعطى فينبلاستين في الوريد بحذر لتجنب تسربه خارج الوريد تحت الجلد وكذلك فينكريستين.

التأثيرات الضارة:

يسبب فينبلاستين نقص الكريات البيض خلال ٤-٥ أيام بعد المعالجة مع غثيان خفيف، مذل paresthesias وألم في الفك. أما فينكريستين فله سمية عصبية مسع مذل وضعف حركي وهي أكثر التأثيرات البارزة. يمكن انقاص أعراض التسمم العصبي بالتوقف عن استعمال الدواء أو بانقاص الجرعة حالما تظهر أعراض سمية.

مقاومة خلية الورم: يعتقد أن المقاومة لكلا الدوائين تنجم عن نقص قدرة خلايا الورم على الاحتفاظ بالدواء. رغم ظهور تصالب مقاومة بين الدوائين في التجارب الحيوانية، لم يلاحظ ذلك في الإنسان.

معدلات الاستجابة الحيوية:

هي أدوية تعمل مباشرة على خلايا الورم أو تزيد بصورة غير مباشرة الاستجابة المناعية للخلايا الخبيثة: تتضمن الأمثلة ما يلي:

١- أنترلوكين (٢) (Interleukin-2) وهو سيتوكين Cytokine تفرزه الخلايا النائية التي تزيد نشاط الخلايا الطبيعية القاتلة. اختبر وحده وبالمشاركة لمعالجة ورم الميلانوم Melanoma وسرطان الخلية البولية.

٢- مركبات انترفيرون interferones (ألفا، بيتا، غاما). رخص باستعمال مركبات ألفا انترفيرون لمعالجة ابيضاض دم الخلية الشعرية (Hairy cell) وGrn كابوسي في مرضى الايدز. إضافة لذلك فهو فعال لأجل الورم التولولي المونف (Condylomata acuminata).

الأنزيمات:

أسباراجيناز L-Asparaginase يحفز حلمة أسباراجين إلى حمض أسبارتيك (Aspartic A.) ونشادر ammonia. ينتج عن حرمان الخلية الخبيثة من أسباراجين توقف تشكل البروتين وموت الخلية وقد أبدى نجاحاً متواضعاً في معالجة ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد.

مركبات ابيدوفيلوتوكسين Epipodophyllotoxins (teniposide Etoposide) وهما غليكوسيدان نصف اصطناعيين لمركب بودوفيلوتوكسين الفعال (المستخلص من نبات ماندراك mandrake) الذي يبدي فعالية في عدة أورام خبيثة بشرية.

آلية التأثير:

يعترض ابيدوفيلوتوكسين الخلايا في الطور البيني S-G₂ بتراكيز منخفضة. وبتراكيز عالية يسبب توقف G₂ وتثبي انزيم (DNA topoisomerase) لتشطر DNA.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل ايتوبوسيد لأورام الخصية وبمشاركة سيبلاتين لسرطان الخلية الصغيرة في

الرئة. وهو فعال ضد مختلف السرطانات الأخرى بما في ذلك ليفوم غير هودجكين، سرطان الثدي، و غرن كابوسي المتعلق باللايدز.

- أختير تينيبوسيد (Teniposide) لمعالجة ابيضاض أرومة اللمفاوية.
التأثيرات الضارة:

يسبب أتوبوسيد نقص الكريات البيض حسب الجرعة. يسبب تينيبوسيد تثبيط النقي.
باكليتاكسيل (Taxol):

منتج طبيعي يُستخلص من كميات قليلة من لحاء شجرة Western Yew ووجد أن هائلت فطرًا ينمو على شجرة (Pacific Yew) ينتج أيضاً هذا المركب.
آلية التأثير:

يسبب هذا المركب حزمًا من أنابيب دقيقة ثابتة يتدخل بطور (G₂) المتأخر (طور الانقسام) في دورة الخلية ويثبط تكاثر الخلايا.
الاستعمالات العلاجية:

ينتج باكليتاكسيل استجابة جزئية مؤقتة في ٣٣ بالمائة من مريضات سرطان المبيض النقلي (metastatic) ممن عولجن سابقاً مع بعض المريضات المقاومات لأدوية البلاتين.

ولهذا المركب فعالية في سرطان الثدي النقلي وسرطان غير خلية الرئة الصغيرة المتقدم، ورم ميلانوم الخبيث وسرطان الرأس والرقبة.
التأثيرات الضارة:

١- تفاعلات فرط حساسية شديدة قد تحدث بسبب السواغ (زيت الخروج) ويمكن بالمعالجة المسبقة بالستيروئيدات القشرية ومحصرات الهيستامين انقاص تواتر هذه التفاعلات وشدها.

٢- السمية الرئيسية المحددة للجرعة هي نقص الكريات البيض الحبيبية التي يمكن انقاصها باستعمال عامل تحريض الكريات الحبيبية (G-CSF) بأن واحد.

٣- يمكن أن يسبب تأثيرات مرتبطة بالجرعة: اعتلال عصبي محيطي، ألم مفصلي، ألم عضلي.

٤- تباطؤ القلب شائع (إلا أنه لا يحتاج لمعالجة، اعتراض قلب من الدرجة الثانية أو

الثالثة يحصل أيضا ويتطلب معالجة.

٥- فقدان الشعر كلياً يحصل عادة إلا أنه عكوس عند التوقف عن المعالجة.
التداخلات الدوائية: استعمال هذا الدواء بأن واحد مع كيتوكونازول Ketoconazole قد يزيد سميته.

الهرمونات وضاداتها:

تعتمد المعالجة الهرمونية على وجود مستقبلات هرمونية داخلية المنشأ ضرورية لتكاثر الخلايا. وخلافاً لبقية أصناف أدوية السرطان فإن أدوية هذا الصنف بعامة لا تسبب سمية شديدة.

تاموكسيفين Tamoxifen: وهو مركب غير ستيرويدي يحتوي على شطر تريفينيل إيثيلين.

آلية التأثير:

بعض الأورام وبخاصة سرطانات الثدي، تتطلب استروجين لتكاثر الخلايا. يرتبط الاستروجين بمستقبل بروتيني هولي وينتقل معقد الهرمون - المستقبل إلى داخل النواة ليحرض تشكل DNA. مستقبلات الاستروجين موجودة في ثلثي أورام الثدي التي تحصل عند النساء بعد سن الإياس.

تاموكسيفين:

هو عبارة عن ضادة لمستقبل الاستروجين يفيد لنساء لديهن مستقبلات استروجين في أورامهن حيث يتنافس مع الاستروجين على المستقبلات الهولوية رغم أن فعاليته الاستروجينية لا تذكر أو أنها معدومة.

يعترض تأثير تاموكسيفين المضاد للاستروجين تأثيرات الاستروجين المحرصة للنمو في الأورام المعتمدة على الاستروجين.

الحرانك الدوائية: يمتص تاموكسيفين عند إعطائه فمواً.

يتركز في الأنسجة المحتوية على مستقبلات استروجينية مثل المبايض ونسيج الثدي وغيرها. يتعرض تاموكسيفين لاستقلاب شديد في الكبد، ويعاد دورانه في الكبد وتفرغ مستقبلاته في البراز.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل تاموكسيفين للمعالجة المطلقة لسرطان الثدي المتقدم في نساء بعد سن اليأس. ورغم أن معدل الاستجابة كان مفضلاً في كلا الشكنتين الغني بمستقبل الأستروجين والفقر بمستقبل الأستروجين من سرطان الثدي إلا أنه كان أفضل في النسيج الغني بمستقبلات الأستروجين. على أن الورم يعود الظهور لدى التوقف عن استعمال الدواء. يستعمل تاموكسيفين عن طريق الفم.

التأثيرات الضارة:

توهج حرارة، احتباس سوائل خفيف، غثيان، بجرعات عالية تشاهد عتامة قرنية وشبكية، قد يحصل فرط كلسمية

أندروجينات وضواؤها:

استعملت الأندروجينات في معالجة سرطان الثدي لنساء بعد سن اليأس.

آلية تأثيرها:

عبر واضحة تماماً. هناك عدد من الأندروجينات المتوفرة مثل فلوكسيمسترون (Fluoximesterone) دروموستانولون (Dromostanolone) وتستوستيرون (testosterone) وكلها متساوية بفعاليتها وهي تنتج عادة استجابة خلال شهرين. تأثيراتها الجانبية الشائعة: التذكير واحتباس السوائل.

ضواد الأندروجين (فلوتاميد) (Flutamide):

فلوتاميد هو مضاد أندروجيني فموي يستعمل بأن واحد مسم مضافاً للهرمون المحرر لهرمون اللوتنة مثل لوبروليد leuprolide لمعالجة سرطان المئدة (البروستات) النقيلي.

كثيراً ما يسبب فلوتاميد نثدي الرجل وقد يسبب التهاب الكبد.

ستيروئيدات قشرة الكظر:

تثبط الستيروئيدات القشرية تشكل البروتين وترتبط ببروتينات رابططة للستيروئيد نوعية تترافق مع خلايا ابيضاض الدم.

بريدنيرون:

هو ستيروئيد قشري سكري يستعمل استعمالاً نجاحاً بمشاركة أدوية سامة للخلايا في

معالجة ابيضاض الدم بأرومة اللمفاوية و ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن. كذلك يفيد بمشاركة أدوية أخرى سامة للخلايا في معالجة مرض هودجكين (مثلاً كعنصر من الانظمة العلاجية MOPP)، أورام لمفاوية غير هودجكين ونقيوم متعدد (Multiple myeloma). بسبب قدرته على تخميد انتاج الاندروجين بتخميده لقشرة الكظر. وقد استعملت الستيروئيدات القشرية (مثل بريدنيزولون) أيضاً في معالجة سرطان الثدي.

البروجستينات:

ترتبط البروجستينات بمستقبلات بروجستيرون عصارة الخلية وتجعل طفرة بطانة الرحم بحالة مفرزة غير متكاثرة. وبالتالي فإن البروجستينات تستعمل أحياناً في معالجة سرطان بطانة الرحم النقيلي في حالات لا يمكن الاستمرار بمعالجتها بالتشعيع أو الجراحة.

أكثر البروجستينات المستعملة بصورة شائعة كأدوية مضادة للورم هي ميدروكسي بروجستيرون الذي يعطى في العضل.

وميجيسترول Megestrol الذي يعطى عن طريق الفم. وللبروجستينات أيضاً بعض الاستعمال المحدود في معالجة سرطان الخلية الكلوية النقيلي. تسبب البروجستينات احتباس سوائل خفيفاً ونزيفاً مهبلياً.

أدوية متنوعة:

١- هيدروكسي يوريا: وهو أحد مشتقات البولة.

يثبط انزيم ريبونوكليونيدي ريدوكتاز، الانزيم المهم جداً لتشكل نوكليوثيدات ضرورية لتشكل DNA.

هيدروكسي يوريا هو نوعي لطور S في الدارة الخلوية.

يمتص بسهولة من جهاز الهضم. يستقلب ٢٠ بالمائة من جرعته في الكبد بينما يفرغ الباقي بواسطة الكلية.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل كبديل عن بوسولفان في معالجة ابيضاض الدم نقوي المنشأ المزمن. ينقص تعداد الكريات البيض في هؤلاء المرضى. تتضمن استعمالاته الأخرى معالجة كثرة الحمر الحقيقية (polycythemia vera)، كثرة الصفيحات الأساسية thrombocytosis

ومتلازمة كثرة الحمضات Hypereosinophilic.

طرق إعطاء الدواء: فموياً أو في الوريد وبسبب زواله في البول فإن إعطائه لمرضى لديهم تعطل في الوظيفة الكلوية يستوجب الحذر.
التأثيرات الضارة: تثبيط النقي العكوس هو التأثير الرئيسي. ويحصل أحياناً اضطرابات في جهاز الهضم واضطرابات جلدية.

بروكاربازين procarbazine:

وهو مشتق مستبدل لهيدرأزين يشابه في بنيته بعض مثبطات المونوأمين أوكسيداز.
آلية التأثير:

يتحول هذا المركب بالأكسدة النقصانية وبشكل الهيدروجين بيروكسيد مما يؤدي إلى تدمير DNA، كذلك يثبط أيضاً تشكل DNA، RNA والبروتين، كما يمكن أن ينقل زمرة ميثيل في موضع ٧ على الأزوت للغوانين.
الجرعات الدوائية:

يتمتع بسرعة من جهاز الهضم ويحقق التوازن بتوزعه بين البلازما والسائل الدماغي الشوكي. يستقلب بسرعة ويفرغ حوالي ٤٠ بالمئة منه في البول خلال ٢٤ ساعة بالدرجة الأولى كمستقلب.

الاستعمالات العلاجية:

استعمال بروكاربازين الرئيسي يكون بمشاركة ميكلوريثامين، فينكريستين، وبريدنيزولون (أي بنظام MOPP) لمعالجة مرض هودجكين. كذلك لهذا الدواء بعض الفعالية في معالجة سرطانات خلية الشوفان.
طرق الاستعمال: يعطى فموياً حتى تحصل الاستجابة المرغوب فيها أو تشاهد سمية تحد من استعماله.

التأثيرات الضارة:

- ١- نقص الكريات البيض وقلة الصفائح بصورة شائعة.
- ٢- تأثيرات ضارة في جهاز الهضم وكذلك يمكن أن يسبب زيادة تأثيرات أدوية أخرى متعلقة بالجملة العصبية المركزية.
- ٣- نظراً لكونه مثبطاً ضعيفاً لمونوأمين أوكسيداز فإنه قد يسبب تفاعلات فرط

ضغط الدم عند إعطائه بأن واحد مع محاكيات الودي، مصادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو الأطعمة الغنية بمحتواها من التيرامين.

ميتوتان Mitotane:

هو مشتق للمبيد الحشري DDT

آلية التأثير:

يخرب ميتوتان بصورة انتقائية خلايا قشرة الكظر السوية والسرطانية بالآلية تأثير مجهولة ويخفض بسرعة مستويات الستيرويدات القشرية الكظرية.

الحراكات الدوائية:

- يمتص ميتوتان جزئياً (٤٠ بالمائة) من جهاز الهضم.
- تستمر مستوياته في الدم لغاية ٩ أسابيع بعد التوقف عن المعالجة.
- يتوزع ميتوتان توزيعاً واسعاً، وموضع اختزانه الرئيسي النسيج الشحمي.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل ميتوتان للمعالجة الملطفة لسرطان الكظر غير القابل للجراحة.

طرق الاستعمال: يستعمل عن طريق الفم

التأثيرات الضارة:

- اضطرابات في جهاز الهضم، وسن، والتهاب الجلد.
- إذا كان المريض مصاباً بمرض أديسون أو إذا تعرض لصدمة أو رضخ خلال المعالجة بميتوتان، يكون هنالك استنطاب لمعالجة تعويضية بستيرويدات الكظر القشرية.

سيسبلاتين Cisplatin:

هو عبارة عن معقد تناسق معدن البلاتين. الشكل المقرون (Cis) هو الشكل الفعال.

آلية التأثير:

يرتبط سيسبلاتين DNA بصورة مشابهة للعوامل المؤلكلة ثنائية الوظيفة. كما يرتبط بشدة ببروتينات النواة والهيدولي، وهو دواء غير نوعي الطور.

الجرعات الدوائية:

- بعد إعطائه في الوريد يرتبط بالبروتين بنسبة ٩٠ بالمائة.
- له عمر نصفي نهائي طويل يزيد عن يومين.

التأثيرات العلاجية:

سيسبلاتين هو أحد أكثر الأدوية فعالية ضد الأورام الصلبة. فعال وحده أو بمشاركة بليومايسين وفينكريستين في معالجة أورام الخصية. كما يفيد أيضاً في معالجة سرطان المبيض.

طرق الاستعمال:

يعطى سيسبلاتين في الوريد مع إماهة شديدة وإدرار مائيّ لتول لمنع السمية الكلوية.

التأثيرات الضارة:

- تعطل وظيفة الانابيب الكلوية يعتمد على الجرعة ولذا يجب عدم استعماله عند مرضى لديهم تعطل بالوظيفة الكلوية.
- يمكن أن يسبب ضياع سمع عالي التواتر.
- غثيان شديد وإقياء قد لا يمكن تجنبهما.
- قد يحصل تأقي.

كاربوبلاتين Carboplatin:

مركب مشابه كيميائياً لسيسبلاتين يرتبط بـ DNA ويشكل روابط عرضانية يزال بالدرجة الأولى بواسطة الكلية. يطرح ٦٠ بالمئة من جرعة منفردة في البول خلال ٢٤ ساعة.

الاستعمالات العلاجية:

يمكن استعماله وحده في مريضات لديهن سرطان مبيض مستمر أو راجع وتكون الاستجابة أعلى في مريضات لم يعالجن سابقاً بمركب سيسبلاتين وأدنى بكثير فيمن لم يستجبن لسيسبلاتين.

بعضى الدواء بالتسريب الوريدي إلا أنه خلافاً لسيسبلاتين لا يتطلب إماهة شديدة وإدرار.

التأثيرات الضارة:

- يحرص هذا المركب غثياناً، إقياء، سمية كلوية، سمية عصبية، وسمية سمعية أقل مما يحصل سيسبلاتين.

- يحصل تخميد لنقي العظم يتناسب مع الجرعة أعظم مما في سيسبلاتين

وخصوصاً بالنسبة لقلة الصفحات. كذلك قد يسبب تفاعلات أرجية.

انترلوكين (٢)

انترلوكين (٢) مأشوب (Recombinant IL-2): هو ليمفوكين يحرض نمو اللمفاويات التائية.

آلية التأثير:

حضانة اللمفاويات التائية مع انترلوكين (٢) ينتج خلايا قاتلة منشطة باللمفاويات تحل عدة أنماط من خلايا الورم في الزجاج. انترلوكين (٢) مضافاً للخلايا القاتلة تسبب تراجع الأورام النقيلية في الحيوانات.

الاستعمالات العلاجية:

قد يكون لانترلوكين (٢) بعض الفائدة في عدد صغير من المرضى المصابين بسرطان كلوي نقيلي أو ميلانوم.

طريقة الاستعمال: يعطى هذا الدواء في الوريد أو بالتسريب المستمر.

التأثيرات الضارة:

تشمل حمى، احتباس سوائل يؤدي لوذمة رئوية، هبوط ضغط دم، متلازمة تسرب شعيري، لانتظميات قلبية، وتوهان.

مضادات الاقياء لمرضى السرطان:

قد تحرض أدوية المعالجة الكيميائية الاقياء بتحريض مستقبلات دوبامين سيروتونين. والمستقبلات الأفيونية في مركز الاقياء، منطقة التحريض الكيميائي.

تتفاوت فعالية مضادات الاقياء حسب طريقة اعطائها، زمن اعطائها، أدوية السرطان المستعملة، جرعة دواء السرطان، وآلية التأثير.

اوندانسيرون Ondansetron:

آلية التأثير:

هذا المركب هو مضاد مستقبل 5HT₃ يعمل على نهايات العصب المبهم الوارد في جهاز الهضم العلوي وفي مركز الاقياء. وخلافاً لميتوكلوبراميد أو بروكلوربيرازين ليس له فعالية مضادة للدوبامين ولا يسبب تأثيرات خارج هرمية.

الحرارك الدوائية:

يستقلب المركب في الكبد وتفرغ المستقلبات في الكبد.

طريقة الاستعمال:

نهذا المركب فعالية أكثر من ميتوكلوبراميد وحده عند إعطائه في الوريد وبإضافة ديكساميثازون تزداد فعاليته، إلا أن تأثير ديكساميثازون المضاد للإقياء غير واضحة.

التأثيرات الضارة: الصداع والإسهال هما أكثر التأثيرات الضارة شيوعاً

غرانيسيترون Granisetron:

وهو مضاد لمستقبل 5HT₃ بالية مشابهة لأوندانسيبترون.

الحرارك الدوائية:

يستقلب في الكبد ويفرغ في البول. عمره النصفى ٩ ساعات يعطى في الوريد فقط رغم توفر شكل فموي له وبإضافة ديكساميثازون تزداد فعاليته. ويمثل بتأثيراته الجانبية أوندانسيبترون.

ميتوكلوبراميد:

مضاد دوپاميني، يعطى في الوريد أو فمويًا. يجب عدم إعطائه بآن واحد مع مضادات دوپامينية أخرى (مثل مركبات فينوثيازين، مركبات بوتيروفينون) لأن ذلك يرسب تفاعلات اختلال توازن حادة dystonic.

عند إعطائه لوحده يكون أقل فعالية من أوندانسيبترون أو غرانيسيترون في الوريد. وبمشاركته بديكساميثازون أو لورازيبام تزداد فعاليته.

التأثيرات الضارة:

تشمل النعاس وتفاعلات خارج هرمية (مثلًا متلازمة باركنسون).

درونابينول Dronabinol:

تتراهدروكانا بينول يستعمل في مرضى فشلوا بالاستجابة للمعالجة المضادة للإقياء التقليدية، تتضمن التأثيرات الضارة جفاف الفم (Xerostomia)، هبوط ضغط دم قياسي، تركنين، رنحًا ataxia، قلقًا dysphoria.

مركبات فينوثيازين وبوتيروفينون (هالوبيريدول): فعالة وريديًا. ويمكن أن تسبب تفاعلات اختلال توازن حادة، أعراضاً خارج هرمية وهبوط ضغط دم.

الفصل الثاني

الإدوية الجلدية

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

الأدوية الجلدية

تتألف الأدوية الموضعية عادة من مواد فعالة تدمج بسواغ يسهل تطبيقها على الجلد وحسب السواغ قد تصنف التراكيب الجلدية كصبغات، ضمادات رطبة، دهونيات، هلامات، صبوبات، مساحيق، معاجين، رهيئات Creams، ومراهم. قد تكون المصطلحات الحيوية مفيدة في منع الالتهابات الجرثومية في جروح نظيفة بإنقاص تشكل مستعمرات مناحر للمكورات العنقودية. كثيرا من مضادات الالتهاب الجرثومي الموضعية تحتوي على ستيروئيدات قشرية إضافة إلى المضادات الحيوية. ففي معالجة الالتهابات الجلدية المعدية التي تتكون فيها مستعمرات العقديات العنقوديات أو كلاهما قد تكون المشاركة منقوقة على الستيروئيدات القشرية وحدها. مشاركات مضاد حيوي مع ستيروئيد قشري قد تكون مفيدة في معالجة التهابات الحلد المستعصية التهاب الأذن الخارجية والاكريما لقوبائية (impetiginized).

يعتمد اختيار مضاد حيوي معين على مجرى التشخيص وعندما يكون ممكنا، على أساس دراسات المستقيبات والحساسية في الزجاج ودراسات عينات سريرية. الممرضات المعزولة من معظم الالتهابات الجلدية هي عقديات بيتا الانحلالية (A)، العنقوديات الذهبية أو كلاهما. الممرضات الموجودة في جروح جراحية هي الممرضات نفسها الموجودة في البيئة. وبالتالي فإن المعلومات حول المعطيات الوبائية الإقليمية والأنماط السائدة للمقاومة الجرثومية للأدوية مهمة في اختيار الدواء العلاجي. تتوفر مستحضرات مضادة للحرثايم موضعية تحتوي مضادات حيوية متعددة بجرعات ثابتة فوق العتبة العلاجية. توفر هذه التراكيب ميزات الفعالية في الالتهابات المزوجة الجرثايم، تغطية أوسع للالتهابات الناجمة عن ممرضات غير محددة وتأخير المقاومة الجرثومية لأي عنصر منفرد مضاد حيوي.

باسيتراسين و غراميسيدين:

باسيتراسين و غراميسيدين هما مضادان حيويان ببتيديان فعالان ضد جراثيم إيجابية الغرام، مثل العقديات، العقديات الرئوية، و عنقوديات، إضافة لذلك معظم المكورات اللاهوائية، انيسيرية، عصيات الكزاز، وعصيات الخناق هي كلها حساسة. يركب باسيتراسين بأساس مرهم وحده أو بالمشاركة بنيومايسين، بوليميكسين (ب) أو كلاهما. استعمال باسيتراسين في المنخرين الأماميين ينقص بصورة مؤقتة تشكل المستعمرات من المكورات العنقودية الممرضة، وقد تنمو مقاومة جرثومية عقب الاستعمال المديد. متلازمة الشري التماسية بما في ذلك الناقى، نادراً ما يحصل بينما التهاب الجلد التماسي يحصل بصورة متواترة، امتصاص باسيتراسين عبر الجلد سيئ وبالتالي فإن السمية الجهازية نادراً ما تحصل.

غراميسيدين متوفر فقط للاستعمال الموضعي بمشاركة مضادات حيوية أخرى مثل نيومايسين، بوليميكسين، باسيتراسين، ونيساتين. سمية هذا الدواء تجعل استعماله فقط بالاستعمال الموضعي. حوادث الحساسية عقب استعماله موضعياً منخفضة جداً بالتراكم العلاجي.

موبيروسين Mupirocin:

هو (Pseudomonic Acid) وليس له علاقة بنيوية بالأدوية المضادة للجراثيم الأخرى المتوفرة، معظم الجراثيم الهوائية إيجابية الغرام بما في ذلك الجراثيم العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين حساسة لهذا الدواء. وهو فعال في معالجة القوباء impetigo التي تسببها الجراثيم العنقودية الذهبية والعقدية الحالة للدم بيتا زمرة (A). استعمالها داخل الأنف لإزالة الجراثيم العنقودية الذهبية مؤقتاً قد يترافق بتخريش الغشاء المخاطي بواسطة السواغ بولي إيثيلين غليكول. لا يمتص موبيروسين امتصاصاً كافياً جهازياً بعد ملامسته الجلد.

كبريتات بوليميكسين (ب) Polymyxin B Sulfate:

هو مضاد حيوي ببتيدي فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام بما يتضمن الزائفة الزنجارية، الإشريكية القولونية، المعويات والكليبيلية، معظم ذراري المتقلبة (Proteus) و السراتية (Serratia) مقاومة له كما هو الحال بالنسبة للجراثيم إيجابية الغرام. يمكن

تركيب المستحضرات الموضعية إما بشكل محلول أو بأساس مرهم.

كثيراً من مشاركات المضادات الحيوية المحتوية على بوليميكسين ب متوفرة للاستعمال. ومن الصعب تحري تراكيز من هذا المضاد الحيوي في المصل من الاستعمال الموضعي، إلا أن الجرعة اليومية المستعملة على مناطق أزيل منها الجلد أو الجروح المفتوحة يجب ألا تتعدى ٢٠٠ مغ لإنقاص احتمال السمية العصبية والسمية الكلوية. فرط انحساسية لهذا الدواء المستعمل موضعياً غير شائع.

نيومايسين وجنتامايسين:

هما مضادان حيويان من الأمينوكلينوسيدات فعالان ضد الجراثيم سلبية الغرام المتضمنة الإشريكية القولونية (E.Coli)، المتقلبة، الكلبسيلا والمعوية (enterobacter). يبدي الجنتامايسين بعمامة فعالية أعظم ضد الزائفة الزنجارية أكثر من نيومايسين. كما أن جنتامايسين فعال أيضاً ضد المكورات العنقودية وعقديات بيتا الانحلالية من زمرة (A). يجب تجنب استعمال جنتامايسين الموضعي بكثرة خصوصاً في بيئة المشافي لإبطاء ظهور جراثيم مقاومة له.

نيومايسين متوفر بتركييب موضعية عديدة، وحده وبمشاركة بوليميكسين، باسيتراسين ومضادات حيوية أخرى، كما أنه متوفر بشكل مسحوق معقم للاستعمال الموضعي. جنتامايسين متوفر بشكل رهام أو مرهم.

نادراً ما ينتج عن استعمال نيومايسين الموضعي تراكيز يمكن تحريها في المصل. إلا أنه في حالة جنتامايسين تكون تراكيز ١-١٨ مكغ/مل ممكنة إذا استعمل بمسحضر مائي على مساحة واسعة من الجلد المتعري كما في مرضى الحروق.

كلا الدوائين ينحلان بالماء ويفرغان بالدرجة الأولى في البول. قد يؤدي الفشل الكلوي إلى تراكم هذين المضادين الحيويين مع سمية ممكنة كلوية، عصبية وسمعية.

كثيراً ما يسبب نيومايسين التحسس خصوصاً إذا استعمل في التهابات الاكزيما الجلدية أو كان تركييبه في سواغ مرهم. عند حصول حساسية يكون من الممكن حصول حساسية متصالية للستريبتومايسين، كانامايسين، بارومومايسين، وجنتامايسين.

الأدوية المضادة للفطر:

يمكن تحقيق معالجة للالتهابات الفطرية السطحية التي تسببها فطور جلدية بمضادات

غطر سطحية مثل كلوتريمازول، ميكونازول، سيكلوبيروكس Ciclopirox أو لامين (Olamine)، ايكونازول، كيتوكونازول، أوكسي كونازول، سولكونازول، نافيتيفين، تيربينافين، وتولنافات. أو بأدوية فموية مثل غريسيوفولفين، تيربينافين، كيتوكونازول، فلوكونازول وإيتراكونازول. يمكن معالجة الالتهابات السطحية الناتجة عن أنواع المبيضات Candida بمستحضرات موضعية للأدوية كلوتريمازول، ميكونازول، كيتوكونازول إيكونازول، أوكسي كونازول، سيكلوبيروكس أو لامين، نيساتين أو أمفوتيريسين. تستجيب الإصابة بالمبيضات الجلدية المخاطية المزمنة للمعالجة طويلة الأمد بمركب كيتوكونازول الفموي.

١- مشتقات آزول (Azole) للمعالجة السطحية:

- ميكونازول (Miconazole): متوفر بشكل رهيم أو دهن أو رهيم مهبلي أو تحاميل للاستعمال في التهاب المبيضات الفرجية المهبلية.
- كلوتريمازول (Clotrimazole): للاستعمال الموضعي على الجلد بشكل رهيم أو دهن أو رهيم مهبلي وأقراص لمعالجة المبيضات الفرجية المهبلية.
- ايكونازول (Econazole): بشكل رهيم للاستعمال الخارجي.
- أوكسي كونازول (Oxiconazole): رهيم ودهون خارجي.
- كيتوكونازول (Ketoconazole): رهيم خارجي للفطور الجلدية والمبيضات وبشكل شامبو لمعالجة التهاب السيلان الدهني الجلدي.
- سولكونازول (Sulconazole): بشكل محلول.

هنالك مستحضرات مضادة للفطر بمشاركة ثابتة مع الستيرويدات القشرية تستعمل لتأمين تحسن في الأعراض سريع. من هذه المستحضرات رهيم كلوتريمازول — بيتاميثازون ديبروبونات (Clotrimazole- betamethasone dipropionate).

ويتطبقها مرة أو مرتين على المنطقة المصابة ينتج بعامة زوال الالتهابات الفطرية خلال أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع رغم أن المعالجة يجب أن تستمر حتى يتم التأكيد من امتصاص العامل المرضي. يمكن معالجة داء المبيضات الداحس السحجي بصورة فعالة بأي من هذه الأدوية عندما تستعمل موضعياً ثلاث أو أربع مرات يومياً. يجب معالجة التهاب السيلان الدهني بتطبيق كيتوكونازول مرتين يومياً حتى الشفاء السريري.

قد تتضمن التفاعلات الموضعية الضارة لايبيدازول اللدغ، الحكّة، الحساسيّة، erythema، والتخريش الموضعي. التهاب الجلد الأرجي بالتماس يبدو غير شائع.

سيكلوبيروكس أو لامين Cipriprox Olamine:

دواء مضاد للفطر اصطناعي واسع الطيف له فعالية مثبّطة للأفات الفطرية الجلدية، أنواع المبيضات والمبيضات الجلدية المخاطية، ويبدو أنه يثبط أخذ طلائع، التشكل للجزئيات الكبيرة، موضع التأثير ربما يكون غشاء الخلية. يتوفر الدواء بشكل رهيم ودهون بنسبة ١% للمعالجة الموضعية للفطر الجلدي، المبيضات، السعفة المبرقشة (tinea versicolor). حدوث التفاعلات الضارة للمركب ضئيلة. وهناك تقارير عن حصول حكة وتوردي المرض السريري كما أن احتمال أرجية متأخرة ضئيل.

تولنافات Tolnaftate:

مضاد فطري اصطناعي بشكل رهيم، محلول، مسحوق بحلّالة هوائية، يستعمل مرتين يومياً في المنطقة المصابة. يفيد ضد إصابات الفطور الجلدية التي يسببها الفطر البشرى epidermphyton، بويغ microsporum، الفطور الشعروية trichophyton، وضد المبيضات الجلدية المخاطية. معاودة الالتهاب شائعة بعد الانقطاع عن المعالجة. معالجة التهابات الكف، أخمص القدم والأظافر عادة تستجيب لهذا المركب، يمكن استعمال هذا الدواء دائماً لمعالجة التهابات الجلد الفطري (tinea) فاحتماله جيد ونادراً ما يسبب تخريشاً أو تحسس تماس أرجي.

نافتيفين Naftifine:

هو أنليل أمين (allylamine) شديد الفعالية ضد الفطور الجلدية، ولكنه أقل فعالية ضد الخمائر (yeasts). ومتوفر بشكل رهيم ١% للاستعمال مرتين يومياً. يسبب تخريشاً موضعياً، إحساس محرق أو حمامي. يجب عدم ملامسته للأغشية المخاطية.

تيربينافين Terbinafine:

يشابه نافتيفين، متوفر بشكل رهيم، ١% تحتاج المعالجة به لأسبوع على الأقل ويجب ألا تتجاوز أربعة أسابيع. قد يسبب تخريشاً موضعياً مع حمامي، جفاف ولدغ، يجب عدم ملامسته للعين والأغشية المخاطية.

بوتينايفين Butenafine:

بنزيل أمين يعترض تشكل ارغوسثيرول، مكون ضروري لعشاء خلية الفطر متوفر بشكل رهيم ١% لمعالجة الفطر الجلدي.

نيساتين Nystatin وأمفوتيريسين (ب):

يفيدان في المعالجة السطحية لالتهابات المبيضات الجلدية والمخاطية. امتصاصه من جهاز الهضم لا يذكر وطيف تأثيره أوسع: بينما لأمفوتيريسين طيف تأثير أوسع ويستعمل وريدياً أيضاً لمعالجة كثير من الفطور الجهازية. نيساتين متوفر بشكل معلق للأطفال وأقراص مهبلية. تستجيب الالتهابات بالمبيضات المهبلية وفي الفرج لينيساتين بسأقراص فموية.

أمفوتيريسين (ب) متوفر للمعالجة الجلدية بشكل رهيم، مرهم ودهون. تتضمن التأثيرات الضارة لنيساتين الفموي الغثيان، الإسهال، وإقياء أحياناً. موضعياً غير مخرش وفرط الحساسية له غير شائعة. أمفوتيريسين (ب) يسبب أحياناً تحريشاً موضعياً وبندرة فرط حساسية. قد يسبب تلون الجلد بالأصفر مؤقتاً خصوصاً عند استعمال الرهيم.

مضادات الفطور الفموية:

١- غريسيوفولفين: فعال عن طريق الفم ضد الآفات الفطرية التي يسببها الفطر البشري البويغ والفطور الشعروية إلا أنه غير فعال ضد المبيضات والبويغاء الدويري pityrosporon orbicular. يعزى تأثيره المضاد للفطر لتنشيط تشكل جدار خلية الخيط الفطري (Hypha)، تأثيرات على شكل الحموض النووية، وتنشيط الانقسام (mitosis). غريسيوفولفين فعال جداً في معالجة إصابة السعفة (tinea) في فروة الرأس والجلد الأجرد (دون شعر). وبعمامة تستجيب آفات فروة الرأس لمعالجة ٤-٦ أسابيع، إصابات الفطور الجلدية في الأظافر تستجيب فقط للمعالجة المديدة. قد تستجيب أظافر الأصابع لستة أشهر من المعالجة، بينما أظافر القدم قد تتطلب ٨-١٢ شهراً من المعالجة كما تحصل النكسة تقريباً بصورة ثابتة. تشمل التأثيرات الضارة، الصداع، الغثيان، إقياء، إسهال تحسس ضوئي، التهاب أعصاب محيطي وأحياناً التشوش الفكري.

ينصح المرضى الذين يطلبون المعالجة بإجراء تقييم رتيب للأجهزة الكبدية، البولية

والمكونة للدم، قد تتغير الفعالية المضادة للتخثر للكومارين بالغريسيو فولفين وقد يتطلب ذلك تعديل الجرعة.

أدوية مضادة للحمات (الفيروسات):

أسيكلو فير Acyclovir، فالاسيكلو فير Valacyclovir، بنسبيكلو فير Pencyclovir، وفامسيكلو فير هي مضادات غوانين اصطناعية تثبط مجموعة الحمه الخثية herpes virus التي تتضمن الحلا البسيط نمط (١) و (٢).

ايميكيمود Imiquimod:

هو معمل مناعي يستعمل لمعالجة الثؤلول في الأعضاء التناسلية الخارجية وحول الشرج في الشالعين. يجب تطبيقه على نسيج الثؤلول ثلاث مرات أسبوعيا. يحرض الخلايا وحيدة التواء المحيطية ليحرر انترفيرون ألفا ويحرض البلاعم لإنتاج انترلوكين (١) و (٦) و (٨) وعامل تنخر ألفا للورم. تأثيراته الضارة تتألف من تفاعلات التهابية تشمل الحكه الحمامي وانتكال سطحي.

مضادات الطفيليات الخارجية:

ليندين (Hexachlorocyclohexane) Lindane:

زمير غاما لهذا المركب أطلق عليه بصورة شائعة اسم غاما بنزين هيكراكنوريد وهذه سواء تسمية نظرا لعدم وجود حلقة بنزين في هذا المركب. وهو متوفر بشكل شامبو، دهون أو كريم، يفيد في قمل الرأس أو العانة، بدهن ٣٠ مل من الشامبو ليشكل رغوة تترك على الرأس أو (العانة) منطقة الأعضاء التناسلية لمدة خمس دقائق ثم يغسل. ولا حاجة لتكرار المعالجة إلا إذا وجد قمل حي بعد مضي أسبوع. ينصح حاليا بهذه لسرة واحدة فقط على الجسم بأكمله من الرقبه إلى الأسفل وتركه لمدة ٨-١٢ ساعة ثم غسله. يمكن تكرار المعالجة للمريض فقط إذا وجدت كائنات حية بعد مضي أسبوع على المعالجة الأولى. يجب عدم استعماله عند الخدج وعند مصابين باضطرابات تشنجية لأن هذا المركب يمتص ويصل لشرة تركيزه في المصل بعد ستة ساعات من تطبيقه خارجيا ثم ينحدر تركيزه تدريجيا، ويتركز في الأنسجة الشحمية بما في ذلك الدماغ. احتمال خطورة تفاعلات جهازية ضارة إذا استعمل حسب التعليمات ضئيلة عدا عن تحريش ويجب تجنب ملامسته للعين.

كروتاميتون Crotamiton:

مضاد للجرب مع بعض الخصائص المضادة للحكة. متوفر بشكل رهيم أو دهون يفتح دهن كافة الجسم من الذنوب الى الأسفل مرتين بفترة ٢٤ ساعة وحمام تنظيف بعد ٤٨ ساعة من آخر استعمال. مركب فعال يمكن استعماله كبديل عن ليندين. قد يسبب فرط حساسية أرجية وتخريش رئيسي يوجب التوقف عن المعالجة. ويجب عدم ملامسته للجلد الملتهب أو العين أو الأغشية المخاطية.

بنزيل بنزوات (Benzyl Benzoate):

فعال لمعالجة القمل والجرب رغم أنه يبدو نسبيا غير سام دهنه على الجلد إلا أنه لا توجد دراسات عن احتمال سميته في معالجة الجرب. انثريث: مضاد للجرب. رغم أنه غير محرش، له رائحة غير مرغوب فيها. يصع الجلد وبالتالي فاستعماله غير مرغوب فيه وقد حل مكانه مركبات أفضل وأكثر فعالية ضد الجرب إلا أنه يبقى كدواء بديل للاستعمال في الأطفال والحوامل. تركيبه الاعتيادي هو ٥% من الكبريت المرسب في الغازولين.

بيرميثرين Permethrin:

لهذا المركب سمية عصبية للقمل البشري *Pediculus Humanus*، قمل العائسة وحمك الجرب *Sarcoptes scabiei*. أقل من ٢% من الجرعة المستعملة على الجلد يمتص. بقية الدواء يبقى عشرة أيام على الجلد.

يوصى باستعمال رهيم غسل بنسبة ١% دون تمديد للمناطق المصابة بالقمل لمدة عشر دقائق ثم يغسل بالماء الدافئ. لمعالجة الجرب يستعمل لمرة واحدة رهيم ١% على الجسم من الرقبة إلى الأسفل يترك ٨-١٤ ساعة ثم يغسل. تتضمن تفاعلاته الضارة شعورا بحرق عابر، لدغا وحكة، تحسسا متصائبا مع بارثرين أو *Chrysanthemum* قد يحصل.

أدوية تؤثر في التصبغ (Pigmentation):

هيدروكينون ومونوبنزون *enoznebonoM*, *enoniqordyH*:

يستعمل هذان المركبان لإنقاص فرط تصبغ الجلد، ينتج عن الهيدروكينون

الموضعي عادة تفتيح لون الجلد مؤقتا بينما يسبب مونوبنزون زوال التصبغ غير العكوس.

يبدو أن آلية تأثير هذين المركبين تتضمن تثبيط أنزيم تيروسيناز Tyrosinase وبالتالي يتدخلان بالتشكل الحيوي للميلانين، إضافة لذلك قد يكون مونوبنزون ساما للخلية الميلانية مما يؤدي إلى زوال التصبغ الدائم. قد يحصل بعض الامتصاص لهذين المركبين عبر الجلد لأن مونوبنزون قد يسبب نقص التصبغ في مواضع بعيدة عن منطقة تطبيقه. كلاهما قد يسببان تحريشا موضعيا وتحسسا أرحيا. يستحسن إجراء اختبار في رقعة صغيرة من الجسم قبل دهن الوجه.

تريوكزالين Trioxalin وميثوكزالين Methoxalen:

يستعملان لإعادة التصبغ. يجب تفعيلهما الضوئي بوساطة ضوء فوق البنفسجي طويل الموجة في مجال ٣٢٠-٤٠٠ مم للحصول على تأثير مفيد. وقد يثبطان تشكل DNA. محاطر استعمالهما المديد بالدرجة الأولى في المعالجة الكيميائية الضوئية الساد cataract وسرطان الجلد.

مركبات درينة الشمس Sunscreen:

أدوية موضعية تفيد في الحماية من أشعة الشمس وتحتوي إما على مركبات تمتص الضوء فوق البنفسجي تسمى دراين شمس أو مواد عاتمة مثل ثاني أكسيد التيتانيوم الذي يعكس الضوء وتدعى ظلة Shades (غطاء يحمي من النور).

الأصناف الثلاثة من المركبات الكيميائية المستعملة والأكثر شيوعا هي (PABA) P-aminobenzoic acid ومشتقاته الأسترية ومركبات بنزوفينون benzophenones ومركبات (Dibenzoylmethanes).

مركبات لمعالجة العد:

هناك مواد عديدة مستعملة لمعالجة العد تشمل ريتينويك أسيد Retinoic Acid، وأدالين Isotretinoin، Adapalene، وبنزويل بيروكسيد Benzoyl Peroxide وأزلايك أسيد Azelaic Acid تتفاوت بفعاليتها وتأثيراتها الضارة (إحساس بالحرق، جفاف وتقرش الجلد وتخريش).

أدوية لمعالجة داء الصدف:

اسيتريتين Acitretin:

مركب فعال في معالجة داء الصدف، خصوصاً الأشكال ذوات البثور. يعطى عن طريق الفم بجرعة ٢٥-٥٠ مغ يومياً. تأثيراته الجانبية تتضمن تأثيراً مسخاً، وتأثيرات مشابهة لغرط الفيتامين (A) وتشمل جفافاً وحكة جلدية وفي الأغشية المخاطية (كتأثيرات ايزوترينوين) وبصورة أقل شيوعاً (صداع عنامة القربنية، أورام كاذبة، قهيم، الام عضلية ومغصنية).

تازاروتين Tazarotene:

له تأثير مضاد للالتهاب ومضاد لتكاثر الخلايا، تأثيراته الجانبية: إحساس بالحرق، لدغ وتخريش، تقشر وحامى، وذمة موضعية في الجلد (التهاب جلد تخريشى). يزيد التحسس الضوئي للأدوية. يتطلب تجنب أشعة الشمس.

كالسيبوترين Calcipotriene:

هو من مشتقات فيتامين D فعال في معالجة داء الصدف الشائع متوسط الشدة، حوالي ٦% من تركيز ٠.٠٠٥% في المرهم المستعمل يمتص عبر لويحات الصدف مما يؤدي إلى ارتفاع كالسيوم المصل في أقل من ١% من المرضى المعالجين. لتأثيرات الصبغة إحساس بالحرق، حكة، تخريش بسيط، مع جفاف وحامى في المنطقة المعالجة. يجب الحذر وتجنب ملامسته للوجه وقد يسبب تخريش عدسة العين.

المجلد الثالث

البرقعة واللبنة في الاستعمارة

في استعمارات الجزائر

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

الارقاء والأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم

(مضادات التخثر)

الارقاء:

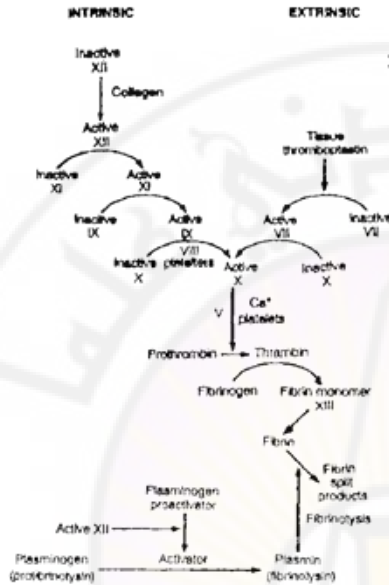
هو توقف تلقائي من وعاء دموي متضرر. ليست خلايا البطانة السوية مختثرة. كما أن الصفائح في مجرى الدم وعوامل التخثر لا تلتصق بها بصورة سوية لمدى معتبر. الاستجابة الفورية للارقاء في وعاء دموي متضرر هي التشنج الوعائي. خلال ثوان قليلة تلتصق الصفائح بالكو لاحين التي تتعرض له من البطانة المنضجرة (النصاق الصفائح) وتتكاثر مع بعضها ثم تفتت أغشيتها الفردية لتشكل كتلة جلاتينية خلال التحول الراج.

توقف هذه السدادة الصفيفية بسرعة التزيف إلا أنها تحتاج للتقوية بواسطة الليفين لتكون فعاليتها طويلة الأمد تنتج التقوية بواسطة الليفين عن منبهات لتخثر الدم وهي: الكو لاحين المعرض من الأوعية الدموية المنضجرة والأغشية ومحبوبات الصفائح المتحررة. إنتاج ثرومبين المحيطي لا يحرر فقط ADP من الصفائح، والذي يعتبر محرضاً شديداً لتكتل الصفائح بل ينبه أيضاً بشكل بروتاغلاندينات من حمض الأراشيدني المتوفر في أغشية الصفائح. تتألف هذه المواد شديدة الفعالية من مجموعتين من أيكوسانويد التي لها تأثيرات متعاكسة على التخثر.

يتشكل ثرومبوكسان (A₂) ضمن الصفائح ليحرض التخثر والتضييق الوعائي. يتشكل بروتاسيكلين ضمن جدار الأوعية ليثبط التخثر. يحرر السيروتونين أيضاً من الصفائح لينبه المزيد من تكتل الصفائح والتضييق الوعائي.

الصفيحة مركزية للارقاء السوي ولكافة أمراض الانصمام الخثري. تتشكل خثرة

بيضاء في البداية في شريانات مرتفعة الضغط بالتصاق الصفائح فسي مجرى الدم بمناطق البطانة الشاذة. وتتشكل خثرة حمراء حول العثرة البيضاء في الأوردة منخفضة الضغط.



يمكن توضيح عملية التخثر بالشكل الآتي:

تعمل عمليات الأرقاء، بصورة سوية بحيث تحقق التوازن لتجنب حصول نزف مفرط وتشكل خثرات غير مرغوب فيها إلا أن التوجهات العلاجية التي تغير السبل التي يتضمنها التخثر، حل الخثرة، وتكس الصفائح تقيد عند عدد معتد من المرضى (وبخاصة المرضى الذين تجرى لهم عمليات جراحية أو من يعانون من أمراض قلبية وعائية). فالأحداث التي تؤدي إلى خثار وريدي (تتضمن عادة خثرة صفيحية) أو التي تسبب انحلال خثرة يتم تنشيطها ونشيطها بواسطة عدة مكونات نسيجية ودموية داخلية المنشأ كما يحصل أيضا بواسطة مواد خارجية المنشأ.

رغم أن المجال الإجمالي للمنشطات وللمثبطات والطرق التي تتداخل بها لتحريض أو تعديل تكس الصفائح، التخثر، أو انحلال الفيرين في مختلف الأمراض لا تزال غير واضحة وضوحا كاملا.

وقد حصل تطور كبير لفهم ما يحصل، إذ إن دور الخلايا البطانة الوعائية و خلايا دم أخرى والطريقة التي تعدل بها التنشيط، التنشيط وتخزين البروتينات الذي تتضمنه في الأرقاء أصبح إدراكه أكثر من قبل.

الأسباب الرئيسية للتدخل العلاجي في آلية الارتفاع هي:

- ١ - لتثبيط تخثر الدم.
- ٢ - لتحريض انحلال خثرة تم تشكلها في مكان خطأ غير مرغوب فيه.
- ٣ - أو لتثبيط وظيفة الصفائح.

ففي عمليات جراحية معينة مثل استبدال مفصل الورك أو ترقيع وعاء قلبي رئوي يكون الدم بملامسة مواد غريبة ويحصل تحريض تخثر الدم وتشكل خثرة.. في مثل هذه الحالات إعطاء مضادات تخثر وقائية، عادة هيبارين، أو كوماترين يكون فعالاً في إنقاص تشكل خثرة غير مرغوب فيها. التثبيط السريع لجهاز حال للغابرين لحل الخثرة والبدء بالمعالجة المضادة للخثرة لإنقاص المزيد من تشكل الخثرات هي كلها فعالة في المعالجة لحالات سريرية مثل الخثار الوريدي العميق، احتشاء العضلة القلبية الحاد، والانصمام الرئوي حيث تكون الخثرة قد تشكلت مسبقاً.

مضادات التخثر:

الهيبارين و اينوكسابيرين Heparin, Enoxaparin:

الهيبارين: هو عدد سكاريد مخاطي (mucopolysaccharide) سلبي الشحنة يحضر تجارياً من رئة البقر ومخاطية أمعاء الخنزير، ولكونه مشحون بشحنة سلبية شديدة وبسبب حجمه الجزيئي الكبير، يعطى بطريق الزرق؛

اينوكسابارين Enoxaparin:

هو هيبارين بوزن جزيئي صغير يتشكل بإزالة بلمرة الهيبارين (depolymerize) توفره الحيوي أفضل وعمره النصف أطول من العمر النصفى للهيبارين القياسي.

التأثيرات الدوائية: يطيل الهيبارين زمن تخثر الدم، في الزجاج وفي الكائن الحي بمنعه لتشكل الليفين خلال عملية التخثر، يزيد الهيبارين مضاد ثرومبين Antithrombin (3) III الذي يثبط تحول طليعة ثرومبين prothrombin إلى ثرومبين بوساطة ثرومبينين و يبطئ فعالية ثرومبين مباشرة. كما يبطئ فعالية عوامل التخثر Xla, Xa, Xlla. يسبب الهيبارين المزروق تحرر ليباز البروتين الشحمي المرتبط بالنسيج الذي يعمل على حلزمة ثلاثيات الغليسريد من الدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية خفيفة الكثافة (LDL) المرتبطة بخلايا بطانة الأوعية الشعرية. وبذلك يزيل عكر شحوم

البلازما بعد الطعام.

يخمد الهيبارين سرعة إفراز الألدوستيرون ويزيد تركيز ثايروكسين الحر. يبطئ الهيبارين سرعة اندمال الجرح وربما يخمد أيضاً المناعة بواسطة الخلية. اينوكسابيرين Enoxapirin: له فعالية أكبر نسبياً ضد نشاط العامل العاشر للتخثر (Xa) من الهيبارين. وهو العامل الذي يحول طليعة الثرومبين إلى ثرومبين.

الاستعمالات العلاجية:

نظراً لأن الهيبارين، اينوكسابيرين ومضادات التخثر القموية كلها تنقص سرعة تشكل الليفين (Fibrin) فهي تستعمل في الدرجة الأولى للوقاية من الخثار الوريدي. تتألف الخثرات الوريدية (الحمراء) من شبكة من الليفين تضم في داخلها خلايا دم حمراء وصفائح.

مضادات التخثر ليست بعامة فعالة في معالجة الخثرات (البيضاء) الشريانية التي تتشكل من صفائح ملتصقة. تعالج الخثرات البيضاء بمضادات الخثار وحالات الخثرة.

المستحضرات وطرق استعمالها:

— تتضمن المعالجة الوقائية لمرض الخثار الوريدي عادة جرعة بلعة (bolus) وريدية وتسريباً مستمراً.

— يستعمل الهيبارين قبل الجراحة لمنع تشكل خثار وريدي بعد الجراحة وانصمام. يعطى بجرعة صغيرة زرقاً تحت الجلد، ثم تزرق زرقات إضافية تحت الجلد بصورة متقطعة.

— تناظر المعالجة بالهيبارين بواسطة زمن ثرومبوبلاستين الجزئي PTT. يجري الاختبار في أي وقت خلال المعالجة بالتسريب المستمر. وإذا أعطى الهيبارين إعطاءً متقطعاً يقاس PTT قبل كل زرقعة. يجب أن يكون PTT خلال المعالجة يساوي ضعف زمن الشاهد (Control).

حالما يكون PTT ثابتاً، تجرى المناظرة مرة واحدة يومياً.

— هناك مضاد استطباب للزرق العضلي لأنه يسبب ورماً دمويماً مؤلماً.

— اينوكسابيرين: فعال للوقاية من الخثار الوريدي العميق بعد استئصال مفصل

الورك (٣٠ مع مرتين يومياً تزرق تحت الجلد لمدة ٧-١٠ أيام).

التأثيرات الضارة ومضادات الاستطباب:

الهيبارين: تفاعلات فرط الحساسية قد تحصل عند مرضى في تاريخهم المرضى أرجية.

النزف: ينتج عن اعتراض مفرط لتشكل الليفين والتدخل بالارقاء السوي وهو يفسو السمية الرئيسية للهيبارين.

يجب إنقاص النزف بالسيطرة بعناية على الجرعة.

تخلخل العظام: قد يكون من مضاعفات المعالجة الطويلة بالهيبارين.

حاصة عابرة: قد تحصل أحياناً.

نقص صفيحات عابر: يمكن أن يحصل في ٢٥% من المرضى المعالجين بالهيبارين، نتيجة تكتل الصفيحات المحرض بالهيبارين. وهناك حالات شديدة تنتج عن تشكل أضداد مضادة للصفيحات متعلقة بالهيبارين.

للهيبارين مضادات استطباب عند مرضى لديهم حساسية لهذا الدواء، التهاب الشغاف الجرثومي، سل نشيط، رضخ رأس حديث، جراحة عصبية وجراحة عصبية رئيسية حديثة وكلها تشكل موانع لاستعمال الهيبارين ومضادات التخثر الأخرى.

اينوكسابارين: بما أنه يسبب إبطال فعالية أقل لثرومبين، تثبيطاً أقل للصفيحات ونفوذية وعانية أقل مما في الهيبارين، فإن المضاعفات النزفية قد تكون أقل بقليل من الهيبارين.

مضادات التخثر الفموية: الوارفارين والكومارين:

رزم الوارفارين هو الأكثر اعتماداً في مجموعة مشتقات الكومارين. يمتص الوارفارين جيداً فموياً ويبلغ تركيزه الذروة في البلازما خلال ساعة. يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة ٩٩%. ولذا فإنه لايتغشى لداخل الكريات الحمر، السائل الشوكي الدملي، البول، ولين الثدي.

التأثيرات الدوائية:

تتدخل مشتقات الكومارين المضادة لتخثر الدم بتشكيل عوامل التخثر المتعلقة بالفيتامين K وهي العامل II (طليعة بروثرومبين) VII، و X. مضادات التخثر الفموية فعالة فقط في الكائن الحي. تعتمد تأثيراتها العلاجية على الأعمار النصفية لعوامل التخثر

المذكورة، ويتطلب تأثيره ٨-١٢ ساعة.

المستحضرات وطرق الاستعمال:

تتخذ جرعة صوديوم وارفارين وبوتاسيوم وارفارين، بفعالية طليعة — ثرومبين بمرحلة واحدة التي يجب أن تكون مثلاً ونصف إلى مثلين ونصف قيمة الشاهد. والجرعة للبالغين هي ٥ مع يومياً. حالما تصبح فعالية طليعة الثرومبين (بروثرومبين) ثابتة تصبح المراقبة نصف الشهرية كافية. صوديوم وارفارين متوفر للزرق رغم أنه نادراً ما تكون هنالك ضرورة لزرقه.

العوامل التي تؤثر في الفعالية:

- أ — الشروط التي تؤدي لزيادة الاستجابة لمضادات التخثر تشمل ما يأتي:
 - أي شيء يمكن أن يسبب عوز الفيتامين K مثل مرض الأمعاء الدقيقة.
 - حالات فرط الاستقلاب، مثل فرط نشاط الغدة الدرقية.
 - حالات الضعف، مثل فشل القلب، الاحتقان.
 - التقدم بالعمر: كلما تقدم عمر المريض كلما زادت الاستجابة المضادة للتخثر.
 - بعض تشكّل عوامل التخثر في الكبد يمكن أن يزيد الاستجابة منخفضة الثرومبوبين لمضادات التخثر بسبب مرض كبد أو عند أفراد كحوليين وبحصل الزيف نتيجة النقص الشديد في مستويات بروثرومبين.
 - مشاركة وارفارين مع الأسبرين الذي يخفض تحرر ADP من الصفائح مما يعطّل تكسّ الصفائح.
 - مشاركة وارفارين مع سيميتيدين.
 - مشاركة وارفارين مع كنفيربات الذي ينفص الصفائح وزيادة دورة تشكّل وتخريب العوامل المعتمدة على الفيتامين K (turnover).
 - مشاركة وارفارين مع فينيل بوتازون أو أوكسيغنتونازون الذين يعطّلان تكسّ الصفائح، ويزيح وارفارين من ارتباطه بالأحماض.
- ب — الشروط التي تنقص الاستجابة المضادة للتخثر، تشمل ما يأتي:
 - الحمل: تزداد عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K خلال الحمل، مؤدية لنقص الاستجابة لمضادات التخثر الفموية وبما أن الهيبارين لا يجتاز المشيمة

فانه يوفر السلامة للجنين .

— مشاركة الوارفارين بمركبات باربيتيورية أو غلوتيثيميد التي تحرض الانزيمات الصغائرية لتسرع استقلاب الوارفارين .

— مشاركة الوارفارين بمركب كولستيرامين الذي يزيد تصفيته من البلازما ، ويعاكس نقص بروتومين .

— مشاركة الوارفارين مع ريفامبين الذي ينقص تركيزه في البلازما .

الاستعمالات العلاجية:

تستعمل مضادات التخثر الفموية استعمالاً واسعاً في المعالجة الوقائية الثانوية للخثار الوريدي والانصمام الرئوي لمنع معاودة أو امتداد تشكل خثرة وريدية . ونظراً لأن مضادات التخثر الفموية لا تؤثر في الصفائح فهي غير مستعملة في معالجة مريض حثاري في الجهاز الشرياني .

التأثيرات الضارة:

— نزف رئيسي : يحصل في ٢% من المرضى ، بينما يحصل نزف خفيف في ٥% .
— نزف بالوارفارين : وهو عبارة عن لطخة حمامية من الجلد مؤلمة يمكن أن تتحول إلى موات (Gangrene) . تحدث هذه الحالة بأكثر تواتر عند النساء . عادة بعد ٣-١٠ أيام من بدء المعالجة . تحصل الخثرات في أوعية النسيج المتضرر .

— متلازمة اصبع القدم القرمزي : يمكن أن تحصل بعد ٣-٨ أسابيع من بدء المعالجة بوارفارين . سببها صمامات كولستيرولية من لويحات عصيدية ، عقب النزف لداخل اللويحات .

— هنالك مضادات استطباب للوارفارين في الحمل وليس في الأم المرضع لأنه لا يفرغ في اللبن .

— احتمال خطورة حدوث ورم دموي تحت الجافية أو داخل المخ أعلى بعشرة أمثال عند مرضى تجاوزت أعمارهم ٥٠ عاماً وبلاستعمال المديد .

الأدوية المضادة للخثار والحالة للخثرة:

هي أدوية تمنع أو تنقص تشكل خثرات صفيحية شريانية .

التأثيرات المضادة للثخثرة للأسبرين ولسولفين بيرازون:

يُطيل الأسبرين زمن النزف باعتراضه لتشكل ثرومبوكسان أ (٢) وبالتالي تثبيط تكسر الصفائح. كما أن سولفين بيرازون يثبط تكتل الصفائح ويمنع تشكل الانصباب الحثري عند مرضى لديهم دسومات قلب اصطناعية.

الأدوية الحالية للثخثرة: ومنها سترينوكيناز Streptokinase، انيستريبلاز (Anistreplase) (eminase)، منشط بلازمينوجين نمط النسيج المأشوب (t-PA) (recombinant tissue-type plasminogen activator)، ويوروكيناز (urokinase).

وهي مستعملة في المرض الانصمامي الحثري الشامل، وتعمل على تحويل البلازمينوجين داخل المنشأ، إلى بلازمين، (الانزيم بروتياز)، يحلله البلازمين المتشكل حديثاً اللبغين في سدادات دموية ويعمل على تدرج فايبرينوجين وعوامل VII, V.

— يحصل الانسداد الاكليلي الحثري في أكثر من ٨٠% من المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية عبر الجداري (transmural). تشير المعطيات الحديثة إلى أنه عند إعطاء هذه الأدوية للمرضى بعد احتشاء العضلة القلبية فإن t-PA يخفض معدل الوفيات حقناً أكبر مما في الستريينوكيناز.

— هالك مضاد استطباب للأدوية الحالية للثخثرة في حالة وجود سكتة حديثة، حجج القحف (فتح الجمجمة) (craniotomy)، رصح في الرأس أو ورم دماغى.

المستحضرات:

سترينوكيناز: هو عبارة عن مستحضر نقي من بروتين جرثومي يتشكل بواسطة عقديات بيتا الحادة للدم من زمرة (C)، وهو ينتج معقداً منشطاً يحول بلازمينوجين إلى بلازمين. عمره النصفى ٨٠ دقيقة.

التأثيرات الدوائية:

- ينقص سترينوكيناز مستويات فايبرينوجين لمدة ٢٤-٣٦ ساعة.
- كما ينقص لزوجة البلازما والدم وتكتل الكريات الحمر.
- عند زرقه في الوريد يخفض ضغط الدم، المقاومة الوعائية الإجمالية، والحمل بعد القلب (Afterload).

الاستعمالات العلاجية:

- يستعمل سترپتوكيناز بالدرجة الأولى لمعالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد الناتج عن خثرات في الأوعية الإكليلية. يمكن إعطاء حالات الليفين وريدياً وفي الأوعية الإكليلية.
- النقص في الوفيات الحادة يحصل في ٢٠-٣٠% ويتعلق بالوقت إذ إن أعظم سرعة للالتعاش بين المرضى المعالجين يحصل خلال ساعة واحدة من بدء الألم.
- يحسن جزء قذف البطين الأيسر في ٣-٦% من المرضى.
- يستعمل سترپتوكيناز لحل الصمامات التروية، خثار الوريد العميق، وخثرات شريانية حادة وانصمامات من الطرف الأيسر للقلب.

التأثيرات الضارة:

- نزيف جهازى، وخصوصاً في الجمجمة، يحصل في ١% من المرضى، نسزف في جهاز الهضم يحصل في ٥-١٠% من المرضى.
- هبوط ضغط الدم محتمل.
- تفاعلات أرجية تتفاوت بين تشنجات قصبية خفيفة إلى تفاعلات أرجية تشاهد بصورة شائعة.
- لاضميات أذينية أو بطينية مع إعادة التروية.

انستريپلاز Anstreplase:

منشط بلازمينوجين لمعالجة الخثار الإكليلي وريدياً.

التأثيرات الدوائية:

تحصل حلمة بسيطة لزمرة acyl بعد زرقه لينتج عنها منشط يحول بلازمينوجين إلى بلازمين ويبدأ بحل الليفين. وهو كما في سترپتوكيناز بنقص الوفيات الحادة، ويحسن جزء قذف البطين الأيسر.

الاستعمالات العلاجية:

لمعالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد.

التأثيرات الضارة:

زرقات البلعة bolus قد تحدث نزيفاً جهازياً وتشكل ورماً دموياً في موضع القطرة

(٣٠%). نزف داخل الجمجمة (أقل من ٢١%) ونزيف في جهاز الهضم (١٠-٥%). هبوط ضغط الدم، تفاعلات أرجية، لانظميات عودة التروية.

منشط بلازمينوجين النسيجي النموذجي (t-PA):

تركيب تجاري لأنزيم حال للخرثرة يتشكل بصورة طبيعية، يستقلب في الكبد ويفرغ في البول. عمره النصفى ٥ دقائق، بعد ٥ دقائق تتم تصفية ٨٠% من جرعة في الدم. التأثيرات الدوائية:

يسرع t-PA بصورة انتقائية تحول بلازمينوجين إلى بلازمين بوجود الليفين (fibrin).

الاستعمالات العلاجية:

لمعالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد الناتج عن وجود خثرات داخل الأوعية الكلينية — وكما في حالات الخثرة الأخرى، يجب بدء المعالجة بالسرعة الممكنة بعد بدء ظهور الأعراض. يعطى الهيبارين مع t-PA للمحافظة على القنطرة ومنع عودة تشكل خثرة في الشريانات الكلينية.

التأثيرات الضارة:

تشكل ورماً دموياً في موضع الخثرة (٤٠%) نزفاً داخل الجمجمة (١%). نزفاً في جهاز الهضم (١٠-٥%)، لانظميات عودة التروية.

يوروكيناز Urokinase:

انزيم ينتجه الكلية ويتوفر في البول، يعطى في الوريد وتتم تصفيته بواسطة الكبد، عمره النصفى ٢٠ دقيقة، يحول بلازمينوجين داخلي المنشأ إلى بلازمين الذي يحل الليفين.

استعمالاته العلاجية:

— يستعمل في حالات انصمامات رئوية كبيرة حادة، كما يستعمل مع القنطرة الوريدية.

التأثيرات الضارة:

نزف - جهازى مشابه لما يحصل بالستريبتوكيناز، ينتج عن انتقائية سيئة للبلازموجن، تفاعلات أرجية خفيفة ونادرة، حمى في ٢-٣% من المرضى.

الأدوية الأخرى التي تؤثر في جريان الدم:

بنٲوكسيفيلين Pentoxifylline:

مشتق لمركب ميثل كزانثين، يستعمل لمعالجة العرج المنقطع الناتج عن مرض شرياني انسدادى.

آلية التأثير: يزيد هذا الدواء مرونة الكريات الحمر مما يسهل عبورها خلال الأوعية الشعرية. كما ينقص الفايبرينوجين المصلى ويثبط تكثف الصفائح. يستقلب في الكبد ويفرغ في البول خلال ٢٤ ساعة بعد إعطاء جرعة فموية.

التأثيرات الضارة:

غثيان خفيف، دوار وصداع.

دانازول Danazol:

اندروجين اصطناعي، يزيد تراكيز عوامل التخثر IX, VIII إلا أن استعماله لمدة طويلة في معالجة الناعور (B,A) لم تثبت فعاليته. ولكنه يترافق بارتفاع في تعداد الصفائح عند مرضى قلة الصفائح القرمزي الغامض. وارتفاع في نشاط -Alpha(1) Antitrypsin المصلى في مرضى لديهم عوز لهذا المركب.

الأدوية المضادة للصفائح Antiplatelet Agents:

يتم تنظيم وظيفة الصفائح بواسطة ثلاثة أصناف من المواد. تتألف المجموعة الأولى من عوامل تتشكل خارج الصفيحة وتتداخل مع مستقبلات غشاء الصفيحة، مثل: الكاتيكول أمينات، الكولاجين ثرومبين وبروستاسيكلين. وتحتوي المجموعة الثانية على عوامل تتشكل داخل الصفيحة وتتداخل بمستقبلات الغشاء، مثل الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP، بروستاغلاندين D₂، بروستاغلاندين E₂ وسيروتونين. أما المجموعة الثالثة فتحتوي على عوامل تتشكل داخل الصفيحة وتعمل داخل الصفيحة مثل اندوبيروكسيد البروستاغلاندين (Prostaglandin endoperoxides)، وثرومبوكسان A₂، نيكليوتيدات حلقيه CAMP، CGMP، وشاردة الكالسيوم وقد أمكن التعرف من قائمة المواد هذه على أهداف عدة للأدوية المثبطة للصفائح وهي: تثبيط استقلاب البروستاغلاندين (الاسبرين)، تثبيط تكس الصفائح المحرض بواسطة ADP (Tiefopidine) Clopidogrel واعتراض مستقبلات Gp IIb/IIIa على الصفائح (أبسيكزيماب

abciximab، تيروفيبان (tirofiban، ابيتيفيماتيد (aptifimatide).

الاسبرين:

يثبط الاسبرين تشكل ثرومبوكسان A_2 الذي يتشكل من حمض الأراشيدي وذلك بأستلة سيكلو أوكسيجيناز. ثرومبوكسان A_2 يغير شكل الصفائح وتحرر حبيباتها ويسبب تكثفها. يستعمل في الوقاية من احتشاء العضلة القلبية.

كلوبيدوغريل Clopidogrel و تيكلوبيدين Ticlopidine

ينقص هذان المركبان تكثف الصفائح بتنشيطهما ارتباط ADP بمسـتقبله على الصفائح. وخلافاً للاسبرين ليس لهذين الدوائين تأثير على استقلاب بروتاغلاندين. وهما مستعملان للوقاية من الحوادث الوعائية في مرضى الهجمات الاقفارية العابرة، السكتة، والذبحة الصدرية غير الثابتة.

احصار مستقبلات الصفائح $Gp\ IIb/IIIa$

اسبكيزيماب: دواء جديد يستعمل في المداخلة الاكليلية من خلال الجلد وفي متلازمات اكليلية حادة.

ايتيفيباتيد Eptifibatide : مضاهي يتوسط ارتباط فايبرينوجين بالمستقبل.

تيروفيبان: يثبط ارتباط الربيطة بمستقبل $IIb/IIIa$ باشغاله للمستقبل ويمثل بذلك (Eptifibatide) تعطى الأدوية الثلاثة بالزرق.

الفصل الرابع
فرد شقوه المدمر

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الرابع

فرط شحوم الدم

HYPERLIPIDEMIA

الأدوية المستعملة في معالجة فرط شحوم الدم:

فرط شحوم الدم: لفرط شحوم الدم عاقبتان سريريّتان رئيسيتان وهما التهاب البنكرياس الحاد والتصلب العصيدي. السيطرة على مستويات ثلاثيات الغليسريد يمكن أن تحمي من الهجمات المتكررة لهذا المرض الذي يهدد الحياة. التصلب العصيدي يعتبر السبب الرئيسي للوفيات. تنتقل شحوم الدم بشكل بروتينات شحمية. ينتقل الكوليستيرول بواسطة سواغات إلى داخل الجدار الشرياني وهي صميم البروتين الشحمي ب - ١٠٠. تتميز البروتينات الشحمية بكثافتها كما يلي: بروتينات شحمية خفيفة الكثافة (LDL) Low-density، بروتينات شحمية متوسطة (IDL)، بروتينات شحمية وصعبة الكثافة (V.L.D.L.) very low denisty و بروتينات شحمية رقيقة الكثافة (HDL) و بروتينات LP(a) الشحمية والصغائر الكيلوسية.

الصغائر الكيلوسية: هي أكبر البروتينات الشحمية، تتشكل في الأمعاء وتحمل ثلاثيات غليسريد من مصدر قوتي كما تظهر أيضا بعض استرات الكوليستيرول في لبها. تشكل شحوم فوسفورية وكوليستيرول حر مع صميم م A II, A-I, B-48 و بروتيناتها المتشكلة حديثا سطح طبقة أحادية. تزال ثلاثيات الغليسريد من الصغائر الكيلوسية في أنسجة خارج الكبد من خلال مسلك مشترك مع (VLDL) الذي يتضمن حلمة بواسطة جهاز ليبوبروتين ليباز (LPL).

يحصل نقص في قطر الجريزة عند نفاذ ثلاثيات الغليسريد من اللب. تنتقل شحوم سطحية، وصميم (A-I)، (A-II)، وصميم (C) إلى (HDL). تمتص بقايا الصغائر

الكلوسية الناتجة بالتقام خلوي (endocytosis) يتوسطه مستقبل إلى داخل الخلية الكبدية.

البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL):

يُفرز VLDL بواسطة الكبد كواسطة لنقل ثلاثيات الغليسيريد إلى الأنسجة المحيطية. يحتوي VLDL على صميم ب-١٠٠ وبعض صميم ج (٢). يكتسب صميم ج أكثر من HDL في البلازما. ثلاثيات غليسيريد VLDL تنتج بالحلمة حموضاً دسمة حرة لتخزن في النسيج الشحمي وللأكسدة في الأنسجة مثل العضلة القلبية والهيكلية. ينتج عن نفاذ ثلاثيات الغليسيريد بقايا يطلق عليها اسم بروتينات شحمية متوسطة الكثافة (IDL). بعض ذرات (IDL) تلتقم مباشرة بوساطة الكبد.

ويتحول ما تبقى إلى LDL بإزالة المزيد من ثلاثيات الغليسيريد بوساطة انزيم ليباز الكبدية. تفسر هذه العملية الظاهرة السريرية «لزيجان بيتا» أي زيادة LDL (بيتا ليبوبروتين) في المصل لدى همود حالة فرط ثلاثيات الغليسيريد. يمكن أن تنتج زيادة مستويات LDL في البلازما من زيادة إفراز طليعتها VLDL وكذلك من نقص تقويض LDL.

البروتينات الشحمية خفيفة الكثافة (LDL):

يتم تقويض LDL في خلايا الكبد ومعظم الخلايا الأخرى بالتقام الذي تتوسطه مستقبلات ذات ألفة عالية. ثم تحصل حلمة استرات الكولستيرول من لب LDL لتعطي كولستيرول حراً يستعمل لتشكيل الأغشية الخلوية. كذلك تحصل الخلايا على الكولستيرول بشكل حديث من خلال مسار يتضمن تشكل حمض ميفالونيك (Mevalonic Acid) بوساطة انزيم HMG-CoA Reductase. يزال الكولستيرول من الجسم بإفرازه كـ هو في الصفراء وتحويله إلى حموض صفراوية تفرز في الصفراء.

بروتين LP (a): يتشكل هذا البروتين من جزء يشبه (LDL) ويرتبط بجسر ثنائي السلفيد. وهو مضاهي كثيراً لبلازمينوجين إلا أنه غير قابل للتنشيط بوساطة منشط بلازمينوجين النسيجي. وله أشكال عديدة تتفاوت بوزنها الجزيئي. يمكن لمعقد بروتين LP(a) أن يظهر في اللويحات العصيدية. وقد يساهم في مرض القلب الاكليلي بتنشيطه لتحلل الخثرة.

البروتين الشحمي رفيع الكثافة (HDL):

تقرّر مركبات صميم البروتين الشحمي لـ HDL بواسطة الكبد والأمعاء. مصدر معظم شحوم HDL هو سطح طبقات الدقائق الكيلوسية وحيدة الطبقات وممن VLDL. خلال نحلل الشحوم، كما يكتسب HDL الكوليستيرول أيضا من أنسجة محيطية. HDL يعتبر شكلا جديدا من البروتينات الشحمية المحتوية للكوليستيرول.

اضطرابات البروتينات الشحمية (فرط الشحوم):

يمكن تحري اضطرابات البروتينات الشحمية بقياس محتوى المصل من الشحوم بعد عشر ساعات من الصيام. يزداد احتمال خطر مرض القلب بالتصلب العصيدي مع زيادة تراكيز البروتينات الشحمية المعصدة ويرتبط بصورة عكسية مع مستويات HDL وهذا يتغير بوجود عوامل حضور أخرى.

وبصورة مثالية يجب أن تكون مستويات ثلاثيات الغليسريد دون ١٥٠ مغ/دل. تنصّب التفريق التعرف على أنواع البروتينات الشحمية التي تفسر الزيادات المشاهدة.

تشخيص اضطراب نوعي رئيسي للبروتين الشحمي يتطلب عادة تجميع معطيات أكثر سريرية ووراثية كما يتطلب أيضا استبعاد اضطرابات يمكن أن تسبب فرط شحوم ثانوي.

فرط ثلاثيات الغليسريد الرئيسية:

مرض فرط ثلاثيات الغليسريد وبنيا بزيادة احتمال خطورة مرض القلب الأكلينسي. يوجد VLDL ونقاياه في اللويحات العصيدية. وقد يكون فرط ثلاثيات الغليسريد عند بعض المرضى الدليل الوحيد على عامل الخطورة. يوجد لدى هؤلاء المرضى VLDL غني بثلاثيات الغليسريد وأجزاء صغيرة القطر. فمرضى فرط ثلاثيات الغليسريد الذين لديهم مرض قلبي إكليني أو في تاريخ عائلاتهم مرض قلبي إكليني مبكر يجب معالجتهم معاندة شديدة. ولما كانت تصفية ثلاثيات الغليسريد بواسطة ليباز البروتين الشحمي تكون مشبعة بحوالي ٨٠٠ مغ/دل من ثلاثيات الغليسريد. فإن المرضى الذين لديهم ثلاثيات الغليسريد أعلى من ذلك يجب معالجتهم لمنع التهاب البانكرياس الحاد.

وجود الدقائق الكيلوسية الرئيسية في الدم:

ليست الدقائق الكيلوسية موحودة بصورة سوية في مصل الأفراد بعد صيام عشرين ساعات. الخلة الصبغية المنتحية لعوز ليباز البروتين شحمي وعوز العامل التيمي نيباز بروتين الشحمي تترافق عادة بفرط شحوم دم شديد (٢٠٠٠-٢٥٠٠ مغ/دل من ثلاثيات الغليسريد عندما يستهلك المريض قوتاً دسماً) قد لايشخص هذا الاضطراب حتى يحصل التهاب بانكرياس حاد. وقد يحصل لدى المرضى صفرومات طفحية Xanthomas تضخم طحالي كبدى. فرط الطحالية (Hypersplenism) وخلايا رغوطة محملة بالشحم في نقي العظم، الكبد والطحال، تتطلب المعالجة الحد من المحتوى الإجمالى للشحوم فى القوت المتناول لمدة طويلة دون معالجة دوائية.

فرط ثلاثيات الغليسريد الثلاثي العائلي:

أ - فرط شديد لشحوم الدم (وعادة شحوم ممزوجة):

ينتج نمط فرط شحوم الدم الممزوج عادة عند تعطل إزالة البروتينات الشحمية انغذية بثلاثيات الغليسريد. رغم أن العوامل التي تزيد إنتاج VLDL تزيد فرط الشحوم سوءاً لأن VLDL والدقائق الكيلوسية هي ركازات تتنافس على ليباز البروتين الشحمي. فرط الشحوم الممزوجة الرئيسية ربما يمثل طرفاً مختلفة للوراثة. ولدى معظم المرضى نمطاً من البدانة حاداً نحو المركز مع تعطل فعالية الأنسولين. إضافة للسمنة تؤدي عوامل أخرى إلى زيادة سرعة إفراز VLDL وتسمى لفرط شحوم الدم. توجد صفرومات طفحية التهاب شبكية شحمي، ألم شرسوفي (epigastric)، والتهاب بانكرياس واضح بصورة متفاوتة حسب شدة فرط شحوم الدم. المعالجة بالدرجة الأولى قوتية. مع الحد من كمية الدسم الكلية المتأولة، تجنب المشروبات الكحولية والاستروجين خسارجي المنشأ، وإنقاص الوزن لمستويات مثالية. ذلك قد يتطلب عند بعض المرضى معالجة بمشتقات (Fibric Acid) (Fibrates) أو نياسين.

ب - فرط شحوم متوسط داخلي المنشأ:

ربما تعكس زيادات رئيسية فى LDI عوامل وراثية. وتؤدي إلى التصلب العصيدي في المريض أو عائلته. تتطلب المعالجة إنقاص الوزن. الحد من تناول الشحوم، تجنب الكحول وتناول الفيبرات أو النياسين لإنقاص المزيد من ثلاثيات الغليسريد.

فرط البروتينات الشحمية المشتركة العائلي:

قد يكون لدى الأفراد زيادة من مستويات LDL, VLDL أو كليهما معا. ويكون ارتفاع كولستيرول المصل وثلاثيات الغليسريد بعامّة متوسطة الشدة إلا أنها تتطلب معالجة دوائية تجنباً لاحتمال خطورة مرض القلب الإكليلي، يخفض نياسين عساده VLDL.

اضطرابات بروتينات بيتا الشحمية العائلي:

يتراكم فيها بقايا اندفاق الكيلوسية و VLDL, تتناقص عادة مستويات LDL ونظراً لأن البقايا عنية باستريات الكولستيرول. فإن مستوى كولستيرول المصل قد يكون مرتفعاً، تتضمن المعالجة إنقاص الوزن، تجنب الكحول والمعالجة. بالنياسين بجرعات صغيرة.

فرط الكولسترولمية الرئيسي العائلي:

ينقل هذا الاضطراب بالوراثة كخلة متنحية مهيمنة ويؤدي للتصلب العصيدي في الأوعية الاكليلية بصورة مبكرة. يتضمن هذا الاضطراب عيوباً في مستقبلات LDL عالية الالفة. ويكون لدى الأفراد متغايري الزيغوت نصف عدد المستقبلات وتسهل معالجتهم أكثر من ممتائلي الزيغوت. قد يستجيب مرضى متغايري الزيغوت للمعالجة بالراتنج. ومتمائلي الزيغوت قد يستفيدون من مشاركة نياسين مع أتورفاستاتين.

الادوية المخفضة لشحوم الدم:

موسطات الحموض الصفراوية (Colestipol, Cholestyramine):

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية:

كولستيرامين وكولستيبول هما من المركبات الراتنجية التي ترتبط بالحموض الصفراوية في الأمعاء، مشكلة معقدات غير منحلة ثم تفرغ في السرايز. يؤدي ضيق الحموض الصفراوية بدوره إلى تحول الكولستيرول إلى حموض صفراوية وبالتالي إلى تصريف الكولستيرول و LDL من المصورة. هناك أيضاً زيادة تعويضية في مستقبلات LDL الكبدية.

الاستعمالات العلاجية:

كانت هذه المركبات مستعملة لمعالجة الحكة في مرضى لديهم ركود صفراوي ومستويات مرتفعة في البلازما من الحموض الصفراوية. وهي مستعملة الآن لتخفيض

مستويات LDL المرتفعة. يتوقع أن يستجيب لها مرضى فرط الكولسترولية العائلي مغاير الزيغوت أو فرط الكولسترولية متعدد المورثات، إلا أنها غير فعالة في معالجة مرضى لديهم مستويات مرتفعة من الدقائق الكيلوسية، VLDL أو IDL، إضافة لذلك ترفع هذه المركبات مستويات ثلاثيات الغليسريد.

التأثيرات الضارة:

نظراً لأن هذه المركبات لا تمتص، فليس لها تأثيرات ضارة جهازية، تأثيراتها غير المرغوب فيها الأكثر شيوعاً هي عدم ارتياح في جهاز الهضم وإمساك. وقد تسبب المركبات الراتنجية ترويدي الإسهال الدهني، كما قد تربط أدوية أخرى (فيتامينات ذوابة بالدهن، كنورثيازيد، مضادات التخثر، عليكوسيدات الديجيتال) معيقة امتصاصها.

مثبطات أنزيم (HMG Co A reductase) (Pravastatin, Lovastatin, (Mevastatin, Simvastatin)

:Mevastatin, Simvastatin)

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية:

أنزيم (HMG Co A reductase) هو أنزيم يحد من سرعة التشكل الحيوي للكولسترول. فالمركبات التي تثبطه فعالة جداً في تخفيض مستويات كولسترول LDL المصلية. يؤدي هذا الاعتراض إلى نقص في LDL المصلي. وهناك زيادة تعويضية في شكل هذا الأنزيم وبالتالي لا يكون تثبيط تشكّل الكولسترول كاملاً.

تخفض هذه الأدوية مستويات LDL، كولسترول LDL، كولسترول VLDL وثلاثيات الغليسريد، في البلازما. ينتج نقص LDL كما يبدو من زيادة مستقبلات LDL الكبدية التي تسبب زيادة في تصفية LDL و IDL تتوسطها المستقبلات. ويرتفع مستوى HDL المعيد.

الاستعمالات العلاجية:

لهذه المركبات استطببات عند مرضى فرط الكولسترولية الذين لديهم احتمال خطورة عالية لاحتشاء العضلة القلبية. وبخاصة لفرط البروتينات الشحمية من نمطي (IIa) و (IIb) التي يكون فيهما IDL مرتفعاً وكذلك الكولسترول الإجمالي.

كما أنها تفيد في فرط البروتينات الشحمية الثانوي الناتج عن الداء السكري أو

المتلازمة الكلائية، والمرضى الذين لديهم ارتفاع الكوليستيرول وثلاثيات الغليسريد معاً.

التأثيرات الضارة:

- ترتفع أنزيمات ترانس أميناز الكبدية في ٢% من المرضى ومستويات كرياتينين فوسفوكيناز في ١١% من المرضى.
- تفاعلات معدية معوية تتضمن تطبل البطن وإسهالاً.
- يقترح إجراء اختبارات دورية قبل المعالجة وخلالها للتأكد من عدم حصول عتامة للعدسة العينية إذ شوهد ذلك في الكلاب.
- عند مشاركة هذه الأدوية مع دواء آخر مخفض للشحوم، قد تسبب هذه الأدوية اعتلالاً عضلياً قد يتطور أحياناً إلى انحلال عضلي Rhabdomyolysis وفشل كلوي.

نياسين Niacin (حمض النيكوتينيك):

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية:

يخفض نياسين جرعات كبيرة ثلاثيات الغليسريد المصلي بتخفيضه VLDL، عادة خلال ١-٤ أيام. تخفيض VLDL يحفز بدوره IDL و LDL. ينتج نياسين عادة زيادة قليلة إلى متوسطة في HDL بينما لا يؤثر بصورة معتدلة في الإنتاج الإجمالي في الجسم للكوليستيرول أو في إفراغه الصفراوي.

الاستعمالات العلاجية:

- يساعد النياسين في السيطرة على مجال واسع من فرط شحوم الدم. وهو مفيد بخاصة للنمط الخامس من فرط البروتينات الشحمية المتميزة بفرط ثلاثيات الغليسريد الشديد وارتفاع الدقائق الكيلوسية، إلا أنه لا يفيد في عوز ليباز البروتين الشحمي العائلي.

التأثيرات الضارة:

- ينتج النياسين احمرار الوجه الشديد والحكة اللذين يتوسطهما البروستاغلاندين.
- ضائعة جهاز الهضم شائعة، كما قد يسبب تقرحات معدية.
- يمكن أن يسبب خللاً وظيفياً كبدياً بأنظمة الجرعات العالية.
- عدم تحمل الغلوكوز وفرط حمض البول قد يحصل.

مشتقات (fibrie Acid) (كلوفبرات Clofibrate، جمفبروزيل

:Gemfibrozil)

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية:

آلية التأثير غير واضحة تماماً إلا أنه من المعروف أن هذه المركبات تزيد فعالية ليباز البروتين الشحمي، الأنزيم الذي يقوض الدقائق الكيلوسية و VLDL. تنقص مشتقات حمض فيبريك تشكل صميم البروتين الشحمي بيتا وتخفض مستويات VLDL، وبالتالي تخفض ثلاثيات غليسريد المصل. تأثير كلوفبرات في كولستيرول المصل في معظم المرضى هو بحدود دنيا. إلا أن الكولستيرول ينخفض بصورة معتدلة عند مرضى فرط البروتينات الشحمية العائلي نمط (3) وليس لكلوفبرات تأثير على مستوى الدقائق الكيلوسية أو HDL.

جيمفبروزيل: يخفض مستويات كولستيرول VLDL في البلازما، يخفض كولستيرول LDL إلى درجة أقل ويرفع كولستيرول HDL.

الاستعمالات العلاجية:

لمشتقات حمض فيبريك استطباً لمرضى فرط البروتينات الشحمية العائلي نمط (3) الذي تزداد فيه مستويات VLDL و LDL. جيمفبروزيل مفيد في معالجة فرط ثلاثيات الغليسريد بصرف النظر إن ترافق ذلك بفرط الكولستيرول أو لم يترافق. كذلك يفيد في فرط البروتينات الشحمية نمط (5) الذي تزداد فيه مستويات الدقائق الكيلوسية وثلاثيات الغليسريد. ليس لكلوفبرات ولا جيمفبروزيل فائدة في فرط البروتينات الشحمية نمط (1) مع ارتفاع الدقائق الكيلوسية وثلاثيات الغليسريد ولكن تفيد عندما تكون مستويات VLDL سوية.

التأثيرات الضارة:

تحمل هذه المركبات بعمامة جيد. التأثيرات غير المرغوب فيها الأكثر شيوعاً لهذه الأدوية هي تفاعلات خفيفة في جهاز الهضم بما في ذلك التحصى الصفراوي (Cholelithiasis).

مضادات الاكسدة الشحمية Lipophilic Antioxidants (Probucol) بروبوكول

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية:

آلية التأثير غير واضحة ولكن يبدو أنها تتضمن تثبيط أكسدة LDL وإنقاص تناولها من قبل البلاعم.

ينقص بروبوكول كوليستيرول البلازما الإجمالي، إلا أنه يخفض كوليستيرول HDL لدرجة أكثر. ليروبوكول تأثير لا يذكر على VLDL أو ثلاثيات الغليسريد. يحرض بروبوكول ضمور الصفروم وتراجعها.

الاستعمالات العلاجية:

يعطى بروبوكول بعامة بمشاركة دواء مخفض للشحوم من نمط آخر لمعالجة فرط الكوليستيرولمية العامة.

التأثيرات الضارة:

التأثيرات غير المرغوب فيها الأكثر شيوعاً هي تفاعلات معدية معوية، بخسرت بروبوكول في أنسجة الجسم لمدة تصل إلى ستة أشهر.

الفصل الثاني
الإتجاهات
ومضادات الإتجاه

Damascus University

الالتهابات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المخفضة للحرارة والمسكنة للألم وأدوية النقرس

مقدمة:

أ - الالتهاب:

هو استجابة نسيجية لمحرضات مؤذية خارجية أو داخلية ولأي شيء يضر الأنسجة
مثل:

- ١ - عوامل كيميائية سامة.
 - ٢ - عوامل فيزيائية (حرارة، برودة، كهرباء، إشعاع، رضح Trauma).
 - ٣ - جراثيم ومنتجاتها الاستقلابية.
 - ٤ - استجابة مناعية (فرط حساسية Hypersensitivity، تفاعلات مناعية معقدة أو مناعية ذاتية autoimmune reactions).
- إن كل عضو ونسيج مؤهب للالتهاب وتتحكم فيه الحالة الصحية للفرد وحالته
المناعية وتغذيته بدرجة وطبيعة الاستجابة الالتهابية كما أن طبيعة وشدة المنبهات تؤدي
دورا بالاستجابة الالتهابية.

ب - الميزات والمساوي:

- ١ - يحصر الالتهاب ويعزل منطقة النسيج المتضرر (أو مصاب بممرض معد
infected) وبالتالي فإنه يحمي النسيج السليم المحيط بالنسيج المتضرر .
- ٢ - يعدل الالتهاب ويبطل فعالية المواد السامة الناتجة عن عوامل خلطية

Humoral و انزيمية.

- ٣ - يخرّب الالتهاب الجراثيم الممرضة أو يحد من نموها ويعاكس تأثيراتها.
: يهيئ الالتهاب المنطق المصابة للالتئام الجرح واصلاحه وترميمه بتوضع نسيج أزيلت فعاليته وحطام خلوي.

ج - مساوي الالتهاب:

- ١ - الألم والانتفاخ المرافق للالتهاب سوف يؤديان لدرجات متفاوتة من العجز.
 - ٢ - قد يؤدي الالتهاب الى تمزق لزج (كالزائدة الدودية المنقبية) أو إلى نرف خطير (مثلا ينتج عن تضخم ورم حبيبي لسل رئوي).
 - ٣ - يمكن أن يؤدي الالتهاب إلى تشكل نسيج ندبي scar متسع مع نقصانات والتساقات وجذرات (كالجذري).
 - ٤ - قد ينتج عن الالتهاب ناسور fistula أو ديلة جنبيوية pleural empyema يرافقه تحطم نسيجي سوي بفعل انزيمات بروتياز معتدلة neutral proteases.
 - ٥ - قد تترافق رقعة الالتهاب أكثر بفحرب النسيج السوي المحيط بالالتهاب.
 - ٦ - يمكن أن يؤدي التحريب الناتج عن الالتهاب إلى تنمية أمراض التهابية كسما
- بائي:

١ - التهاب كبيبات الكلى Glomerulonephritis.

٢ - التهاب المفاصل arthritis.

٣ - نفاعلات أرجية (مثلا التهاب قصبات نحسسى).

٤ - التهاب العضلة القلبية Myocarditis.

٥ - التهاب الدماغ encephalitis.

د - أنماط التهاب Types: التهاب حاد أو مزمن.

١ - الالتهاب الحاد Acute Inflammation: علامة استجابة نسيج ذوات السدى
للاذية:

أ - تتضمن أحداث الالتهاب الحاد حوادث وعائية وخلوية تتوسطها وسائط
كيميائية مختلفة وهي حسب تسلسلها فى الالتهاب الحاد تسبب الأحداث الأتية:

١ - توسع وعائى Vasodilatation يترافق بظهور حرارة موضعية.

٢ — زيادة نفوذية وعائية ينتج عنها وذمة موضعية edema وتورم واحمرار .

٣ — هجرة العدلات neutrophils لموضع الالتهاب.

٤ — هجرة الوحيدات — البلاعم Monocytes- Macrophages.

٥ — البلعمة phagocytosis.

٦ — تحرر أنزيمات من داخل خلايا البلاعم.

٧ — العلامات الرئيسية لالتهاب الحاد:

١ — حرارة موضعية Local heat.

٢ — احمرار Redness.

٣ — تورم Swelling.

٤ — ألم Pain.

ج — الأنماط البنيوية Morphological Patterns.

تتميز استجابة الالتهاب الحاد بتشكل نضحة exudate (أي مزيح من السوائل والخلايا والبروتينات تنضح من الخلايا المتضررة) تحتوي النضحة على بروتين يتجاوز ٣ غ/دل وتتجاوز كثافته النوعية ١.٠١٥. وهناك أربعة أنواع للنضحة الالتهابية:

١ — نضحة قيحية Purulent: تتألف من كميات كبيرة من العدلات neutrophils

غالبًا ما تتراكم استجابة لخمج جرثومي وقد تؤدي إلى تشكل خراج abscess.

٢ — نضحة ليفينية Fibrinous exudate: تتميز بوجود كمية كبيرة من البروتين

(البروتين، فبرينوجين) من البلازما مع ترسبات مرئية من جلطة فبرين (ليفين)

غالبًا ما تكون ممزوجة بالدم (دموية). ومن أمثلة النضحة الليفينية ذات الجنب

السلية (تدرنية) Tuberculous Pleuritis والتهاب التامور الرئوي

Rheumatic Pericarditis وقد تصبح جلطة الفبرين منظمة بالتوعية الجديدة

وبالأرومات الليفية fibroblasts وبالتالي بتشكل ندبات Scarring.

٣ — نضحة مصلية Serous exudate: تحصل بالالتهاب الخفيف وتتميز بوجود

خلايا وبروتين أقل مما تحتويه أنماط أخرى من النضج.

تشكل النضحات المصلية بعامة في تجاويف الجسم (الجنوبية pleural

والتامورية pericardial والصفاقية Peritoneal) وفي المسائل الشوكي

spinal. مثال ذلك السوائل بالحروق الحرارية من الدرجة الثانية والثالثية والسحايا الحمية viral meningitis والانسدادات المفصليّة والجنبويّة effusions.

٤ - نضحة نزلية catarrhal exudate: هي تشير إلى نمط النضحة التي تتشكل على الأغشية المخاطية وتتميز بمحتواها المخاطي العالي وكمثال على ذلك النضحة التي تتشكل في التهاب الأنف الأرجي allergic rhinitis والركام (Coryza) والتهاب القصبات Bronchitis.

٢ - الالتهاب المزمن Chronic Inflammation:

يحصل عندما يكون الشفاء healing الالتهاب الحاد غير كامل، عندما تكون المحرضات الضارة مستمرة أو راجعة recurrent أو عند وجود الاستجابات للنفاعات المناعية موجودة. وخلافاً للالتهابات الحادة لا تكون الالتهابات المزمنة آلية دفاع طبيعية بل هي دوماً مرضية Pathologic.

أ - الحدث الالتهابي المزمن The Chronic Inflammatory Process:

١ - الخلايا المشتركة بالالتهاب المزمن هي بلاعم وحيدات monocytes macrophages ولمفاويات lymphocytes وخلايا بلازما plasma cells. تتنق الوحيدات من الدم المحيطي لتصبح بلاعم نسيجية.

٢ - يتشكل النسيج الحبيبي granulation tissue من شعريات التبرعم budding capillaries مع تكاثر الأرومات الليفيّة fibroblast proliferation ودرجات متفاوتة من توضع الكلاجين collagen. قد تكون استجابة النسيج الحبيبي ضئيلة وغير ظاهرة إلا أنه في الالتهاب المزمن طويل الأمد يتكاثر النسيج الليفي ليحل مكان النسيج الوظيفي.

٣ - قد يوجد التندّم النسيج وتندبه scarring بأن واحد.

٤ - قد يوجد التهاب المرارة cholecystitis (مع حصيات بالمرارة gallstones) والتهاب العظم والنقي osteomyelitis والجيب المشعر pilonidal sinus.

ب - الأنماط البنيوية Morphological Patterns:

١- التهاب مزمن غير نوعي Nonpecific chronic Inflammation:

يسبب تراكماً منتشرًا diffuse للبلاعم واللمفاويات في موضع الإصابة، وبدلاً من إحاطة الموضع بجدار تحرض البلاعم المتراكمة تكاثر الأرومات الليفية وينتج عن ذلك تشكل ندبة scar تحل بصورة نموذجية مكان الأنسجة الداعمة أو الوظيفية. وكمثال نذكر الالتهاب الكلوي الكبيبي Glomerulonephritis وهو حدث التهابي ينتج عن ضياع كليونات وظيفية Functional nephrons. هنالك أنماط كثيرة من الأمراض التي تسبب الالتهاب المزمن تتفاوت فيها المظاهر البنيوية حسب الموضع الخاص للالتهاب.

٢- التهاب الحبيبي Granulomatous Inflammation:

هو نمط فرعي subtype مهم للالتهاب المزمن يشير وجوده إلى درجة ما من القدرة المناعية ويتميز بوجود ورم حبيبي granuloma (أي كداسات aggregate متميزة من البلاعم الظهارانية epithelioid macrophages واللمفاويات وخلايا عملاقة متعددة النواة) والخلية الرئيسية للورم الحبيبي هي البلعمة الظهارانية التي قد يكون لها وظيفة إفرازية secretory. تتشكل الخلايا العملاقة بانصهار (اندماج fusion) بلاعم متعددة. تتحول الوحيدات الدموية monocytes إلى خلايا ظهارانية في الموضع النسيجي ويتشكل الورم الحبيبي بالاستجابة لمستضد ماثبات persistent antigen.

أ - الورم الحبيبي الخمجي:

يتشكل بالاستجابة للشروط الآتية:

- (I) - خمج المتفطرة Mycobacterium infection: تسببه العصيات المحبة للحمض fast acid- bacilli وقد ينتج عنها تشكل ورم حبيبي. مثال ذلك السل tuberculosis، والجذام leprosy وأخماج داخل خلوية intracellular تسببها جرثومة سل الطيور M.avium-intracellulare و M.kansasii و M.Marynum وتتميز الأورام الحبيبية السلية بالنخر التجنبي المركزي central caseating necrosis.

- (II) - داء البروسيلات (أي أخماج فصائل البروسيلات): هي حالة ورم حبيبي كما

- في الرغام glands (وهو مرض تسببه جراثيم الزائفة pseudomonas mallei) والتولارمية (حمى الأرانب tularemia).
- (III) — حبيبيوم لمفي زهري Lymphogranuloma venereum: هو مرض خمجي تسببه المتدثرة chlamydia trachomatis.
- (IV) — مرض خدش القطاة cat-scratch disease: يسببه جرثوم اكتشف حديثاً يتلون بالفضة ويشاهد بالمرض أورام حبيبية مع نخر مركزي necrosis.
- (V) — الخمج الفطري Fungal infection: يمكن أن يسبب أوراماً خمجية ويسببه فصائل الكوكسيديا coccidoides والمكورة الخفية cryptococcus والنوسجة المغمدة histoplasma.
- (VI) — اللولبية Treponema: هو نمط من الجرثومة اللولبية spirochete الذي يسبب مرض السفلس Syphilis والداء المبقع pinta وبثرة الداء العليقي yaws.
- (VII) — خمج طفيلي Parasitic: مثل المنشقة schistosomiasis ويسبب أيضاً ورماً حبيبياً.

ب — أورام الجسم الغريب الحبيبية:

- هي بصورة نوعية غير نخرية Non-necrotic وتتشكل بوجود ما يلي:
- (I) — مادة جسيماتية particulate (مثلاً زجاج، تراب، حصية، معدن).
- (II) — مادة اصطناعية (مثلاً خيوط جراحية).
- (III) — مادة نباتية (مثلاً سيللوز وقد يحصل بسبب تلوث الأنسجة بالبراز بوجود ناسور fistula أو ثقب بالأمعاء).
- (IV) — تسمم بمعدن البريليوم beryllium.

ج — أسباب مجهولة:

تسبب الغرناوية sarcoidosis أوراماً حبيبية ظهارانية قد تشمل الرئتين والكبد والطحال والعقد اللمفاوية والجلد ولا تكون الأورام الحبيبية نخرية وهي بحجم ثابت ومتعددة.

الخلايا التي تشترك بالالتهاب:

أ- العدلات Neutrophils:

هي معروفة أيضاً باسم عدلات متعددة النواة polymorphonuclear (PMN₅)، خلايا حبيبية granulocytes وخلايا قحبية pus cells وهي الخلايا الأكثر انتشاراً predominant في الالتهاب الحاد وفي شكل الخراج abcess وتكون فجوات loculation والديبيلة empyema. وهي خلايا الدم البيضاء الأكثر مسؤولية عن كثرة البيض leukocytosis الذي يحصل استجابة لأزمة التهابية أو خمجية.

١ - البنية Morphology:

العدلات هي خلايا بيضاء حبيبية granular ذات نواة متعددة الفصوص multinucleated وذات حبيبات هيولية دقيقة cytoplasmic تتلون بسهولة بملونات معتدلة.

٢ - الوظائف Functions:

(أ) في الاستجابة الالتهابية تعتبر العدلات، الخلايا الأولى التي تصل إلى المنطقة المتضررة إذ تغادر الجهاز الوعائي بواسطة الانسلال diapedisis وتوجه للموضع النسيجي بالانجذاب الكيميائي chemotaxis.

(ب) الفعالية الرئيسية للعدلات هي بلعمية phagocytosis الخلايا الجرثومية الغازية (المهاجمة) وبالتالي تخريبها من خلال تحرر أنزيمات جسيمات حالة lysosomal.

١ - حبيبات داخل الخلية (lysosomes) intracellular ضمن العدلات تحتوي على عدة أنزيمات فعالة.

(أ) بيروكسيداز نخاعي نقوي Myeloperoxidase: هو المكون الرئيسي الفعال للخلايا الحبيبية granulocytes والأنزيم الرئيسي المضاد للجراثيم ويعمل بطريق الهيدروجين بيروكسيداز وشوارد هيلالايد (ملح هالوجيني) Halide.

(ب) أنزيمات هيدرولاز حمضية Acid Hydrolases تؤثر في المادة العضوية بما في ذلك الجراثيم.

(ج) أنزيمات بروتياز proteases: تسبب تكس degradation البروتين بما في

ذلك الاستين elastin وكولاجين collagen والبروتينات الموجودة في الأغشية القاعدية Basement membranes.

(د) جسيم حال lysosome (muramidase) تعمل على الجراثيم عبر الحلمهة (Hydrolysis) وهي موجودة في الوحيدات monocytes (بلاعم macrophages، خلية نسيجية من الجملة البطانية الشبكية Histiocytes) وبالعدلات.

(هـ) بروتينات كاتيونية cationic proteins هي تثبط النمو الجرثومي وتسبب انجذاباً كيميائياً للوحيدات monocyte chemotaxis وتزيد النفوذية الوعائية.

(٢) تحرر أنزيمات جسيمية حالة lysosomal شديدة التخريش خارج الخلايا في الأنسجة وذلك يساهم في الالتهاب الموضعي.

ب – أليفات الأساس Basophils:

١ – البنية Morphology:

تحتوي الحبيبات الأساسية حبيبات تتلون بلون أزرق بملون رايت Wright. تحتوي الحبيبات على هيسامين وهيبارين ومادة بطيئة التأثير بالتأقي slow-reacting substance (SRS-A) of anaphylaxis.

٢ – الوظائف Functions:

(أ) تؤدي الأساسيات Basophils دوراً في فرط الحساسية النمط (١) (أي تفاعلات فرط الحساسية المباشرة أو التي يتوسطها الغلوبولين المناعي E(Ig E) فعندما يدخل مستضد نوعي (Ig E) للجسم تحرض basophils تشكل الضد Ig E الذي يرتبط بسطح المستضد (antigen). ومن ثم تحرر حبيبات محبة للأساس Basophil الهيسامين ومواد أخرى فعالة وعائياً لإحداث التفاعلات التأقية anaphylactic reactions في الأشخاص المؤهين.

(ب) تؤدي أيضاً أليفات الأساس basophils دوراً في تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة (نمط ٢) مثل التهاب الجلد بالملامسة contact dermatitis.

ج - الحمضات eosinophils:

١ - البنية Morphology:

تحمضات نواة ذات فصين كصفة خصائصية وحببيات هيولية تتلون بلون برتقالي بصباغ رومانوفسكي وأحمر برتقالي بالإيوزين eosin تحتوي الحبيبات أنزيمات حلمهة hydrolytic (مثال ذلك الهيستاميناز الذي يبطل فعالية الهيستامين وأريل سلفاتازي الذي يبطل فعالية SRS-A) كذلك تحتوي الحبيبات بروتينات أساسية basic رئيسية غير مفهومة.

٢ - التوزيع Distribution:

رغم أنها يمكن أن توجد في الدم المحيطي فإن بعض حمضات الجسم توجد في مواضع فرط الحساسية ضمن الأنسجة حيث تستطيع تحريض تفاعلات فرط الحساسية. تزداد الحمضات في الدم المحيطي بوجود الأرجية allergy والإصابة الطفيلية Parasitic Infestation.

٣ - الوظائف Functions:

الحمضات: متعلقة بالنظامية الكيميائية chemotactic بسهولة لدى تحرر عامل الجاذبية الكيميائي الحمضي eosinophil chemotactic factor (ECF) من خلايا ماست المتحسسة بـ Ig E وهذا ما يحصل في التأقي anaphylaxis رغم أن البلعمة phagocytosis هي وظيفة ثانوية minor.

د - خلايا ماست Mast cells:

تشابه الاسات Basophils بكلا الناحيتين بنوياً ووظيفياً. وبينما الاسات تكون موجودة في الدم المحيطي ومواقع الالتهاب فإن خلايا ماست هي خلايا نسيج ضام Connective tissue موجودة قريباً من الأوعية الدموية الصغيرة.

١ - تحتوي خلايا ماست حبيبات عديدة تتلون بصورة متبدلة التلوين

metachromatically بأصبغة أساسية وكالحبيبات المحبة للاساس basophilic فإن حبيبات خلايا ماست تحرر الهيستامين والهيبارين و SRS-A خلال تفاعلات النمط (١) وإضافة لذلك فإن حبيبات خلية ماست تحور (ECF) (عامل جذب الحمضات الكيميائي).

٢ - أي عامل يسبب الالتهاب (مثلاً عامل فيزيائي، أدوية، غلوبولينات مناعية ومكونات متممة C_{3a} complement component و C_{5a} وبروتينات كيميائية cationic) قد تسبب تحرر الهيستامين من خلايا ماست.

هـ - البلاعم Macrophages:

جهاز البلعمة وحيدة النواة mononuclear phagocyte system (جهاز البلعمة - الوحيدات وجهاز الشبكة الليفية) monocyte- Macrophage system, and reticuloendothelial system (هو شبكة بلاعم واسعة موجودة خلال أنحاء الجسم).

١- المكونات الخلوية:

أ - تشمل مكونات الجهاز ما يأتي:

- ١ - بلاعم سنخية رئوية Pulmonary alviolar macrophages.
- ٢ - بلاعم جنبوية أو صفاقية Pleural and peritoneal macrophages.
- ٣ - خلايا كوبفر الكبدية kupffer cells of the liver.
- ٤ - خلايا منسجة - لحمية متوسطة ونسيج ضام Histiocytes of mesenchymal and connective tissue.
- ٥ - خلايا الغشاء المتوسطة للكلية Mesangial cells of the kidney.
- ٦ - كلا البلاعم الثابتة والمتحركة في العقد اللمفاوية والطحال ونقي العظام Bone marrow.

ب - تنمو البلاعم في أنسجة الجسم من الوحيدات monocytes التي غادرت الدم المحيطي. وتشتق الوحيدات بصورة أولية من طلائع نقي العظم Bone marrow precursors.

ج - يمكن للوحيدات في نقي العظم والدم المحيطي أن تتحول بسرعة إلى بلاعم إضافية عند الحاجة.

٢ - وظائف البلعمة phagocyte function:

تتخلص البلاعم من المواد الضارة ضمن الأنسجة مثل الجراثيم ونسيج النخر Necrotic أو البقايا الأخرى كما يبدو. أيضاً أن البلاعم تخدم في قتل خلية الورم.

أ - أول خطوة في الالتقام الخلوي endocytosis هي:

١ - في البلعمة phagocytosis يمتد غشاء الخلية حول الأجزاء ليحيط بها مشكلاً فجوة داخل الخلية.

٢ - في الاحتساء pinocytosis يحيط غشاء الخلية بالسائل خارج الخلوي مع الأجزاء.

ب - الهضم Digestion: هضم المادة داخل الفجوة يشكل الخطوة الثانية.

١ - الجسيمات الحالة lysosomes للبلاعم macrophages تحتوي مواد degradative مشابهة لتلك في العدلات تشمل انزيمات بروتيناز و هيدرولاز الحمضية و ليسوزيم و ميانوبيروكسيداز .

٢ - في الوظيفة القاتلة للجراثيم تعتبر البلاعم macrophages الأكثر فعالية ضد الجراثيم داخل الخلية أو المحاطة ضمنها encapsulated مثل ميكوبلازما Mycoplasma و سلمونيلا و ليسيتيريا و كريبتوكوكس cryptococcus.

ج - تسهيل البلعمة Opsonization:

للبلاعم مستقبلات سطحية receptors لقسم Fc من الغلوبولين المناعي (Ig G) ولمكون التميم complement C_{3b}. وهذه تساعد البلاعم في عملية البلعمة phagocytosis للجراثيم المؤبسة (بلعمتها مسهلة) opsonized (أي الجراثيم المغلفة coated بغلوبولين Ig G أو C_{3b}).

٣ - الوظائف المناعية Immune Function:

البلاعم هي مكونات مهمة للجهاز المناعي فهي تؤدي دوراً منذ بدء الاستجابة المناعية وهي تتداخل باللمفاويات تي (الخلايا التائية).

أ - تنشيط الخلايا التائية T cells:

١ - خلال البلعمة تحضر البلاعم المكون المستضد للمادة الغريبة داخل فجوتها ومن ثم تقدم البلعمة المستضد المحضر للخلايا التائية بالاتحاد مع جزيئات معقدة (MHC) على سطح البلعم.

ونقديم هذه المشاركة للمستضد المنشط وجزيئات MHC ضروري في زيادة حساسية وتنشيط الخلايا التائية.

٢ - تحرر البلاعم macrophages انترلوكين (IL-1) (Interleukin 1) هي

مادة تحرض الخلايا التائية المحسنة لتحرر (IL-2) (IL-2) Interleukin
واسرلوكين (٢) يسمح بتنشيط كامل للخلية التائية ويسبب تكاثر مختلف أجزاء
الخلية التائية.

ب - تنشيط البلاعم Macrophage activation:

١ - لدى تنشيط الخلايا التائية فإنها تسبب تحرك وتنشيط استقلال البلاعم بتحويل
مختلف مركبات ليمفوكين Lymphokines.

٢ - تكون البلاعم المنشطة مناعياً نوعية. إلا أنه حالما يتم تنشيطها فإنها تهاجم
الجراثيم بصرف النظر عن تركيبها المستضد.

٣ - تطيل البلاعم المنشطة الحدث الالتهابي وتسبب تخريباً نسيجياً بتحريرها
لانزيمات شديدة التخريش. لهذا الحدث أيضاً وظيفة وقائية وبذلك تتضخم
الاستجابة المناعية.

ج - تنشيط خلايا بي B cell activation:

تخدم البلاعم أيضاً في هذا الطور الاستجابة المناعية رغم أن دورها غير
ضروري.

١ - يتطلب تنشيط خلايا بي IL-1 الذي تفرزه البلاعم (وبعض الخلايا الأخرى).

٢ - يتطلب تنشيط خلايا بي أيضاً أن يكون الضد antibody على سطح خلية بي
مطابق للمستضد النوعي ويمكن أن يخدم المستضد على سطح البلعم هذا الهدف.

٣ - يساعد في تنشيط خلية بي وجود خلايا تائية ممرضة مساعدة-helper
inducer T-cells. تتكاثر هذه الخلايا بالاستجابة لانتروكين ٢ (IL-2) الذي

بدوره يخضع لتخريش انتراوكين ١ (IL-1).

٤ - الوظائف الأخرى:

أ - وظيفة الإفراز Secretory:

تحرر البلاعم مواد أخرى غير IL-1 مثل:

١ - عامل محرض للمستعمرة colony-stimulating factor وعامل نخر الورم

tumor necrotic factor يفيدان في الاستجابة المناعية.

٢ - ألفا انترفيرون Alpha interferon يساعد في اعتراض التكاثر الحمي

(الفيروسى).

٣ - طلائع البروستاغلاندينات التى بالتعاون مع IL-1 (المستضد) تحرض أعراض الطور الحاد للالتهاب مثل الحمى وكثرة الكريات البيض المحيطة (أي الانحراف للأيسر مع زيادة العدلات غير الناضجة).

ب - الاندماز والإصلاح Healing and Repair:

تساعد البلاعم فى الاندماز بعد توقف الالتهاب كما يأتى:

١- إزالة البقايا الخلوية بوساطة البلعمة.

٢- تحرر عامل تكاثر الأرومة الليفية fibroblast proliferating factor.

و - اللمفاويات Lymphocytes:

١- اعتبارات عامة: توجد اللمفاويات ومشتقاتها فى أنسجة كافة أنماط الالتهاب خصوصاً بعد إدخال حاد acute ingress للعدلات.

أ - المصدر والتوزع:

تشتق كافة اللمفاويات فى الأعضاء اللمفاوية الرئيسية

١ - تتميز الخلايا الجذعية stem cells إلى لمفاويات فى الأعضاء اللمفية

الرئيسية (أي فى التوتة thymus ونقي العظم bone marrow).

٢ - تهاجر بعض اللمفاويات من هذه المواضع بوساطة دوران الدم إلى أعضاء

لمفية ثانوية وهى الطحال spleen والعقد اللمفاوية والمراكز اللمفية المنتشرة

germinal خلال أنحاء الجسم كلها (مثلاً اللوزتين tonsils ولطحخ باير

peyer's patches للجملة المعوية المعوية GI، والزائدة الدودية appendix).

ب - الأنماط:

١ - تقسم اللمفيات إلى نمطين رئيسيين: خلايا تائية T cells وخلايا بائية B

cells لهما وظائف مختلفة وسميت كذلك على أساس موضع إحداثيهما: سميت

خلايا بائية نسبة إلى bursa of fabricius فى الدجاج وطيور أخرى (مقابلها فى

البشر غير معروف) وخلايا تائية نسبة إلى توتة Thymus.

٢ - هنالك مجموعة ثالثة لللمفاويات يطلق عليها، خلايا النعم Null cells ليس

لها خصائص الخلايا التائية أو البائية.

٢ - توجد الخلايا التائية T cells في المناطق بجانب القشرة للعقد اللمفية pracortical areas of lymph node بين الجريبات follicles وهي تشكل حوالى ٧٠% من لمفاويات الدم المحيطي.

أ - الأنماط: تتميز الخلايا التائية إلى عدة مجموعات يمكن تمييزها بسبب واسمات خلية السطحية cell surface markers ويمكن كشفها بواسطة أضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies وسلسلة التفريق الخلوي C.D. للواسمات أطلق عليها سابقا (تي) T أو OKT (مثلاً سلسلة التفريق الخلوي CD_4^+ تشير إلى OKT_4 أو T_4).

١ - كافة الخلايا التائية T cells هي CD_3^+ , CD_2^+ يترافق الواسم CD_3 بقرب مع مستقبل مستضد الخلية التائية وهو مركب مزدوج الصيغة الجزيئية مختلف heterodimer يتألف من سلسلتى عديد الببتيد ألفا وبيتا.

٢ - مجموعات الخلايا التائية التائية وأنماط واسمها، السطحي (surface marker) أصبحت معروفة وهي:

أ - تقسم الخلايا التائية المساعدة Helper T cells إلى الخلايا تي المحرصة المساعدة Helper-inducer T cells ($4B_4^+$, $2H_4^+$, CD_4^+) والخلايا تي المحرصة المخمدة Suppressor-inducer T cells ($4B_4^+$, $2H_4^+$, CD_4^+).

ب - الخلايا التائية المخمدة suppressor T cells والخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic T cells هي CD_8^+ وليس هناك واسمات معروفة مميزة لأكثر من ذلك بل يتم تعريفها حسب وظيفتها.

ج - تختلف الخلايا التائية عن الخلايا الأخرى بكونها تحتوي على إعادة تنظيم gene rearrangement جينية في جينات المستقبل السطحي (ألفا، بيتا، غاما). تنتج هذه الجينات بروتينات تصبح جزيئات مستقبل سطح الخلية وذات بنية مشابهة للغلوبولين المناعي السطحي على البائية B cells. والخلايا التائية هي الخلايا الوحيدة التي تمتلك هذه البروتينات لسطح الخلية وهي الخلايا الوحيدة التي تبدي إعادة تنظيم جينية لها علاقة بها.

ب - وظيفتها في الالتهاب:

١ - تعمل مركبات ليمفوكين التي تنتجها وتحررها الخلايا التائية T cells

Lymphkines

على جذب الخلايا (مثلاً البلاعم الكبيرة Macrophages والاساسيات Basophils) التي تؤدي دوراً كوسائط غير نوعية في الالتهاب.

٢ - تحل الخلايا الثانية السامة الخلايا المستهدفة الالتهابات الفيروسية وهذه هي وظيفة مهمة في الأحماج الحمية (الفيروسية) وفي رفض النسيج المغروس graft rejection.

٣ - الخلايا الثانية المحسنة sensitized مسؤولة عن تحريض تفاعلات فرط الحساسية المتأخر (مثل فرط الحساسية بالملامسة contact وفرط حساسية نمط التوبركولين Tuberculin- type). تتدخل الخلايا الثانية المحسنة مع البلاعم macrophage بتحريرها مركبات ليمفوكينين Lymphokines التي تنشط بدورها وتجذب البلاعم لموضع الالتهاب وبذلك تزيد الاستجابة الموضعية.

١ - أنه بسبب الالتهاب الموضعي المحرض بالليمفوكين قتل خلايا بريئة (Bystander innocent cells).

ب - وبالعكس فإن الانحلال بواسطة خلايا تي السامة يؤثر فقط في الخلايا المستهدفة بدون أن يخرّب خلايا مجاورة.

٣ - الخلايا البائية B cells: توجد الخلايا البائية في المناطق الغشائية المحيطية تتعدّد التلمفة وفي مراكز إنتاج germination الحريات الثانوية follicles. وتشكل حوالي ١٥% في لمفاويات دوران الدم.

أ - تعريف ووصف:

١ - تختلف خلايا بي عن أنماط الخلايا الأخرى بما فيها من إعادة تنظيم الجينات التي تعمل كراموز code لسلاسل الغلوبولين المناعي الخفيفة والثقيلة.

٢ - توجد مستقبلات المستصد في جزيئات الغلوبولين المناعي التي هي جزء من غشاء الخلية البائية والتي هي نواتج حدث إعادة تنظيم الجين. وللخليفة البائية أيضاً مستقبلات سطحية لجزء Fe من IgG ولجزء C₃b و C₃d.

٣ - قد تفرق الخلايا البائية إلى خلايا بائية بلازما تنتج (غلوبولين مناعي)، وكل خلية بلازما تنتج نمطا واحدا من الغلوبولين المناعي: IgD, IgM, IgG.

أو IgE.

ب - الوظيفة في الالتهاب: لمختلف الغلوبولينات المناعية وظائف عديدة فسي الأحداث الالتهابية:

- ١ - تعديل الأضداد للأجسام التي تنتجها الجراثيم.
- ٢ - لغلوبولين IgG دور في طهاية وتسهيل البلعمة: فهي تعمل على تراسل agglutinate جراثيم معينة توقفها في مسارها وتسهل للبلعوم ابتلاعها.
- ٣ - تسبب الأضداد النوعية للمستضدات السطحية للعصيات سلبية الغرام انحلال جراثيم بوجود نسممها complement.
- ٤ - خلايا العدم Null cells: هي لمفاويات غير محددة بمعايير الخلية التائية أو البائية (أي أنه ينقصها المستضدات السطحية التي تحدد هوية الخلايا التائية أو البائية).

أ - خلايا قاتلة طبيعية Natural Killer: هي صفة معظم خلايا العدم Null Cells.

١ - البنية :

أ - خلايا العدم NK هي لمفاويات حبيبية كبيرة. وقد يكون لها علاقة مع الخلايا التائية لأنها تشترك معها ببعض المظاهر الجزيئية. مثلاً خلايا NK هي CD_2 ولععضها مستقبلات سطحية مشابهة لتلك في الخلايا التائية.

ب - للخلايا القاتلة الطبيعية NK مستقبلات سطحية وبخلاف الخلايا القاتلة K فهي سامة للخلايا cytotoxic بطريقة غير نوعية.

٢ - الوظيفة Function:

- أ- الخلايا القاتلة الطبيعية NK تعتبر ذات أهمية في رفض غرسات نقي العظم Rejection of Bone Marrow Transplants وهي بمثابة خط أول دفاعي ضد الالتهاب الفيروسي ونمو الأورام.
- ب - ودون تحساس مسبق Sensitization تستطيع خلايا NK أن تحلل خلايا الورم النمفي - ابيضاض الدم Lymphoma-Leukemia تجريبياً.

ج- للخلايا القاتلة Killer K مستقبلات Ig G FC في أغشية خلاياها وهي قادرة على حل الخلايا المستهدفة المعلقة Coated بأضداد نوعية. وبما أن لتنشيط الخلايا الثانية أيضاً دوراً فإن هذه الخاصة تسمى سمية خلوية يتوسطها أضداد معتمدة على الخلية antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity.

ح- الخلايا القاتلة المنشطة باللمفيات Lymphocyte-Activated Killer (LAK) هي مثابة لخلايا NK بنويها ووظيفياً إلا أن لها مجالاً أوسع من الخلايا المستهدفة. تصبح خلايا LAK سامة للخلية في حالة تحريض 2-IL (إنترفيرون بيتا).
ذاتياً الخلايا الثانية).

الوسائط الكيميائية للالتهاب:

مختلف المواد الكيميائية تتشكل وتتطلق خلال عملية الالتهاب وهي مسؤولة عن السيطرة على الاستجابة كما أنها تنتج علامات ويمكن مشاهدتها (وذمة، حمى) وأعراض الالتهاب (ألم، حمى).

أ- أمينات فعالة وعانية:

(الهستامين والسيروتونين) مسؤولة عن التغيرات الدينامية الدموية والوعائية.

١- الهستامين: معظم هستامين الجسم مخزن في حبيبات خلايا ماست. وموجود أيضاً في الأساسات (Basophils) والصفائح. يتحرر الهستامين من الحبيبات بالاستجابة لمختلف المنبهات. مثل العوامل الفيزيائية (حرارة، برودة، رضخ، إشعاع)، تفاعلات فرط الحساسية نمط (١) C_{3u} , C_{5u} (ذيفانات متغلثة Anaphylatoxins) وبروتينات محلولة هابطة. حالما يتحرر الهستامين، يسبب تأثيرات وعائية كثيراً ما يحصل بعض التضيق الوعائي يليه توسع وعائي لدرجة واضحة من التبيغ (Hyperemia). كذلك يسبب الهستامين زيادة بالنفوذية الوعائية للأوردة الصغيرة والشريانات، إضافة لذلك، للهستامين تأثير جاذب كيميائي للحمضات (eosinophils).

٢- السيروتونين: معظمه مخزن في جهاز الهضم والجملة العصبية المركزية.. نسبة ضئيلة جداً توجد في حبيبات الصفائح الكثيفة. للسيروتونين نفس التأثيرات الوعائية كما للهستامين في القوارض. دوره في الإنسان غير معروف.

ب - عوامل البلازما:

١- جهاز كينين: يؤدي تنشيطه لتشكيل براديكاينين. عندما تلامس البلازما الكولاجين، الذيفان الداخلي (endotoxin) أو بروتينات الغشاء القاعدي يحصل تنشيط عامل التخثر (12) (XII)، يلي ذلك تشكل كالكريين (kallikrein) الذي من ثم يحول كينوكينوجين kininogen إلى براديكاينين الذي يشابه بآثاره الهستامين رغم أنه لا يجذب الحمضات. ويسبب زيادة في النفوذية الوعائية، تضيقاً وعائياً، تقلص العضلات الملساء والألم.

٢- جهاز المتممة (The complement system): هو وسيط مهم في عملية الالتهاب، الحرج من التأثيرات الحيوية لهذا الجهاز هو تنشيط أو تشطر مكونات الجهاز C_1 ، ويحصل تنشيط C_3 ، C_4 اللذين لهما جاذبية كيميائية للعدلات. ويؤديان دوراً مهماً في زيادة النفوذية الوعائية التي يسببها الهستامين. كما أن لمكونات هذا الجهاز الخمسة من C_3 إلى C_9 دوراً في أدوية الخلايا المتتية panenchymal.

ج - حمض الأراشيدوي ومستقلباته:

١- البروستاغلاندينات: هي مجموعة مركبات مشتقة من حمض الأراشيدوي (arachidonic acid). لمعظم خلايا ذوات الثدي بما في ذلك الخلايا البطانية والالتهابية قابلية إنتاج البروستاغلاندين. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (الاسبرين، الاندوميتاسين) تثبط سيكلو أوكسيجيناز وبالتالي تعترض تشكل البروستاغلاندينات التي تؤدي دوراً في مختلف النشاطات الحيوية والفيزيولوجية، ورغم أن هذه المركبات لا تؤثر مباشرة في النفوذية الوعائية إلا أنها تؤدي دوراً في تشكل الودمة بتنشيطها لتأثيرات الهستامين، مركبات البروستاغلاندين تشمل PGI_2 ، PGE_2 ، Prostacyclin. إضافة لذلك، يسبب PGE_2 الألم كما يدعم تأثير براديكاينين، ويسبب ارتفاع الحرارة بتأثيره على آلية في الوطاء. هنالك مركبات أخرى موسعة أيضاً للأوعية (مثلاً PGG_2 ، Thromboxane-A₂، PGH₂).

٢- مركبات لوكوتريين (Leukotrienes): كالبروستاغلاندينات هذه المركبات مشتقة من حمض الأراشيدوي بوساطة أنزيم (Lipoxygenase) ولها التأثيرات التالية:

الجاذبية الكيميائية: لوكوترين B_4 جاذب كيميائي فعال للعدلات والوحدات – البلاعم، ولمستقات 5-Hydropropoxy للحمض الأراشيدي (5-HPETE) تأثير مشابه في الجاذبية الكيميائية وإنما أضعف من LRB_4 ، ولمركبات LTC_4 ، LTE_4 ، LTD_4 تأثيرات منبهة شديدة للنغذية الوعائية بفعالية تقدر بألف مرة بالنسبة لفعالية الهستامين. كما أنها تسبب تضيقاً وعائياً.

د – مواد الكريات البيضاء:

هي مواد تنشط الالتهاب وتشمل انزيمات بروتياز وانزيمات حلمهة وبروتينات هابطة.

هـ – شحم خفيض الوزن الجزيني: SRS-A:

هذا الشحم موجود في خلايا ماست ويتألف بواسطة LTE_4 ، LTD_4 ، LTC_4 كما تنتجه أيضاً العدلات والبلاعم. وهو مسؤول عن التفاعلات الخطيرة سريرياً والتي تحصل خلال التأقي بسبب تأثيراتها المقبضة للأوعية وللقصبات. كما أنه يسبب الوذمة الناجمة عن تأثيره الشديد في النغذية الوعائية.

و – مركبات لمفوكين Lymphokines:

هي مواد فعالة حيويّاً تنتجها وتحررها الخلايا التائية خلال التفاعلات المناعية، وبخاصة التفاعلات المناعية التي تتوسطها الخلية واستجابات الأضداد ومنها:

١ – عوامل جاذبية تنتجها لمفاويات متحسسة وهي تجذب كريات بيضاء نوعية لأنسجة الالتهاب. وهي لمفوكينات انتقائية للبلاعم – الوحدات (عوامل جذب كيميائي للبلاعم (MCF)، للعدلات (NCF)، للحمضات (ECF)، وللأسسات (BCF).

٢ – عامل مثبت للهجرة (MIF): يوقف الحركة داخلية المنشأ للبلاعم لتبقى في منطقة الالتهاب حيث تكون لها حاجة.

٣ – عامل منشط للبلاعم (MAF): يحض النشاطات القاتلة للجراثيم وللأورام بواسطة البلاعم بتحريض نمو البلاعم، وذلك بزيادة المتقدرات، الجسيمات الحالة وانزيمات الحلمهة التي ترافق زيادة حجم الخلية.

٤ – انترلوكين (٢) المعروف سابقاً باسم عامل نمو الخلايا التائية تنتجها خلايا تائية

تم تحريضها بواسطة مستضد بوجود (IL-1) الذي هو منتج البلاعم. يسبب (IL-2) تضخيماً غير نوعي لإنتاج الخلايا التائية (أي كلا الخلايا التائية المساعدة والتائية السامة للخلايا تتكاثر).

٥ - مركبات انترفيرون وهي غليكوبروتينات لها تأثيرات مضادة للفيروس ومضادة لخلية الورم متفاوتة الفعالية.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية:

هي مركبات الصمصافات (الساليسيلات) والدواء النموذجي فيها هو الأسبرين أو مركبات غير الساليسيلات وهي مجموعة أحدها إيبوبروفين تستعمل في معالجة الأمراض الروماتية وتسكين الآلام العضلية الهيكلية.

تشمل هذه الأدوية الأسبرين والساليسيلات الأخرى مثل ديفلونيسال، صوديوم ساليسيلات سالتات وكولين مغنزيوم ساليسيلات وميثيل ساليسيلات المستعمل خارجياً. ومركبات أخرى مختلفة مثل اسيتامينوفين، اندوميتاسين وسولينداك، سيفيناسيك أسيد وميكلوفينامات، تولمتين، مشتقات حمض البروبيونيك مثل إيبوبروفين، بيروكسيكام، نابوميون، إيتودولاك، فينيل بوتازون، ديكلوفيناك، وكيكيتورولاك

آلية التأثير:

الأسبرين ومعظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تعطي تأثيرها المضاد للالتهاب والمسكن للألم بتثبيطها للتشكل الحيوي للبروستاغلاندين وذلك بتثبيط انزيم السيكلوأكسجيناز لمنع تشكل بروتاغلاندين E_2 ، بروتاغلاندين I_2 وبرتاغلاندين $F_{2\alpha}$ التي تتوسط التوسع الوعائي. الألم والوذمة المرافقة للالتهاب. كما تثبط أيضاً تشكل ثرومبوكسين A_2 وبذلك ينقص تشكل الخثرة ويغيد في وقاية المرضى الذين تعرضوا لاحتشاء العضلة القلبية وقد تأكد دور الأسبرين في زيادة بقاء مرضى احتشاء العضلة القلبية على قيد الحياة.

الأسبرين: يمتص بسرعة من المعدة ويصل تركيزه في الدم إلى مستويات معتبرة خلال ٣٠ دقيقة من تناوله وبحق تركيز الذروة في الدم في حوالي ساعتين. ويفرغ في البول.

التأثيرات الدوائية:

التأثير المخفض للحرارة: يخفض الأسبرين الحرارة عند المصابين بالحمى بسرعة بتأثيره في الجملة العصبية المركزية الناجم عن تثبيط تشكّل بروتاغلاندين E_2 من الوطاء بالاستجابة لمسخان داخلي (Pyrogen).

يمكن أن يحصل ارتفاع حرارة في حالة التسمم بالساليسيلات إلا أن ذلك ينتج جزئياً عن زيادة استهلاك الأوكسجين وسرعة الاستقلاب.

التأثيرات المضادة للالتهاب:

السالييلات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بعامة هي مضادة للالتهاب بسبب تثبيطها لتشكّل البروستاغلاندين إلا أن لها مجالاً واسعاً من الفعالية. الاستعمال السريري الرئيسي هو معالجة الاضطرابات العضلية الهيكلية مثل التهاب المفصل الرثياني، الفصلم العظمي والتهاب الفقار القسطي. ورغم أن هذه الأدوية تفرج الألم وتصلب المفاصل لازال هنالك تضرر مفصلي واضح يحصل في المفصل يستدعي معالجة إضافية بأدوية مضاد للرتية معدلة للمرض.

التأثيرات المسكنة للألم:

التأثيرات المسكنة للألم بعامة فعالة في حالات الألم الخفيف إلى متوسط الشدة. تفرج عن الألم الجلدي أكثر من الألم في المناطق الحشوية المجوفة. يحصل تفريغ الألم عبر كلا الآليات المحيطية والمركزية.

محيطياً، تثبط السالييلات تشكّل البروستاغلاندينات في الأنسجة الملتهبة، وبالتالي فهي تمنع الإحساس بمستقبلات الألم لكلا المنبهات الميكانيكية والكيميائية.

داخلياً، يوجد موضع تسكين للألم بجوار قريب من المنطقة المخفضة للحرارة في الوطاء، تسكين الألم الناتج عن السالييلات لا يترافق بتغيرات عقلية مثل التنويم أو تغيرات في الإحساس بغير الألم.

التأثيرات التنفسية:

الجرعات العلاجية: تنبه السالييلات التنفس مباشرة وبصورة غير مباشرة. يزداد استهلاك الأوكسجين وإنتاج ثاني أوكسيد الكربون.

وبعامة في العضلة الهيكلية. يبدو أن هذا التأثير يتوسطه فك ازدواج الفسفرة

التأكسدية المحرض بالساليسيلات. تؤدي زيادة إنتاج ثاني أوكسيد الكربون إلى تحريض التنفس إلا أن هذا يتميز بتنفس عميق بدلاً من زيادة سرعة التنفس.

الجرعات العالية: تؤدي لتحريض نخاعي ينتج عنه فرط تهوية وقلونة تنفسية. يحصل التعويض بسرعة لأن الكلية تستطيع زيادة إفراغ ثاني الفحمت مما يؤدي إلى قلونة تنفسية معوضة (Compensated).

الجرعات السمية: (أو إعطاء الساليسيلات مدة طويلة جداً) يمكن أن تخذ البصلة السيسائية مما يؤدي إلى احمضاض تنفسي غير معاوض. ونظراً لزيادة إفراغ ثاني الفحمت في البول وما تسببه الساليسيلات من تراكم حموض عضوية فإن احمضاضاً استقلابياً يحصل أيضاً.

التأثيرات القلبية الوعائية:

ليس للساليسيلات بالجرعات العلاجية تأثير قلبي وعائي معتد إلا أن استعمال الاسبرين للوقاية لإنقاص حوادث الانصمام الخثري في مجرى الدم الاكليلي والذماغي أخذ بالازدياد. وقد برهنت الدراسات بأن مثل هذا الاستعمال يؤدي إلى بقاء أطول على قيد الحياة ونقص في تواتر احتشاءات العضلة القلبية التي تلي الإصابة الأولى. بجرعات عالية: قد يسبب توسعاً وعائياً محيطياً بتأثير مباشر على العضلة الملساء. بجرعات سامة: يخذ دوران الدم مباشرة ويشل المركز الحركي المركزي. قد تحصل وذمة من مصدر غير قلبي عند مرضى مسنين يعالجون بالسالييلات لمدة مديدة.

التأثيرات في جهاز الهضم:

يمكن أن تسبب الساليسيلات ضائقة شرسوفية، غثيان وإقياء، بتخريش المخاطية المبطننة للمعدة وتحريض منطقة المستقبلات الكيميائية في الجملة العصبية المركزية. وقد تسبب الساليسيلات ومضادات الالتهاب عبر السنيرونيديية بعامة تقرحات معدية. نزف، تردي أعراض القرحة المعدية والتهاب المعدة التآكلي، تثبط الساليسيلات تشكل بروتاغلاندين (I₂) (بروستاسيكلين) الذي يثبط إفراز حمض المعدة وله تأثير حماية للخلايا، خصوصاً خلايا مخاطية المعدة.

يفيد ميسوبروستول (Misoprostol) في الحماية من التقرحات المعدية المحرصة

بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. نزف المعدة غير المؤلم وقد يؤدي إلى فقر الدم بعوز الحديد.

التأثيرات الكبدية:

تضرر الكبد بالساليسيلات، عادة لايرقائي، خفيف وعكوس بعد التوقف عن المعالجة بها. يمكن أن تؤدي الساليسيلات على الأقل إلى شكلين من الأذية الكبدية، إحداها متعلق بالجرعة ويحصل عادة عند مرضى لديهم اضطرابات بالنسيج الضام، وهو عادة بلا أعراض، ترتفع فيه مستويات ترانسأميناز في البلازما (أي ترانس أميناز glutamic oxaloacetic و ترانس أميناز غلوتامات بيروفات في المصل) وهي دليل على الأذية الكبدية.

أما الشكل الثاني لتضرر الكبد المحدث بالساليسيلات فهو أشد وبترافق مع اعتلال دماغي يشاهد في متلازمة ري (Rey). يمكن لهذا الاضطراب النادر والمميت غالباً أن يحصل مع الإصابة بفيروس الحماق (جدري الماء varicella) وفيروس الانفلونزا. للساليسيلات مضاد استطباب: في الأطفال المصابين بجدري الماء أو الانفلونزا.

التأثيرات الدموية:

ليس للأسبرين أي تأثير على تعداد الكريات البيض الخضاب أو الهيماتوكريت، بجرعات علاجية، إلا أنه يسبب إطالة زمن النزف بجرعات صغيرة من الأسبرين بحدود ٣٠٠ مغ. إذ تثبط هذه الجرعة وظيفة الصفائح بصورة غير عكوسة لمدة سبعة أيام (عمر الصفائح). ونظراً لأن الأسبرين بوسنل وبزيل فعالية سيكلو أوكسيجيناز فإن له تأثيرات هامة على التوازن الحساس بين بدء ونثييط تكثف الصفائح.

الصفائح في الحالة العادية لا تلتصق. إلا أن الأذية الوعائية والتعرض لنبات تحت البطانة ينج عنه تنشيط جهاز سيكلو أوكسيجيناز للصفائح مما يؤدي لإنتاج ثرومبوكسين (٢-١) بواسطة الأنزيم المصنع للثرومبوكسين. ثرومبوكسين (٢-١) من ثم يحرض تكثف الصفائح. يعاكس بصورة متزامنة. هذه العملية الفيزيولوجية سيكلو أوكسيجيناز وجهاز البطانة الوعائية المصنع لبروستاسيكلين.

وبدلاً من الانزيم المتشكل للثرومبوكسين (Thromboxane synthetase)، تحتوي خلايا البطانة على أنزيم لتشكل بروستاسيكلين (prostacycline synthetase) الذي

يحول منتجات سيكلو أوكسيجيناز بروستاغلاندين G_2 وبروستاغلاندين H_2 إلى بروستاغلاندين (أ-٢) (أي بروستايسكين) المثبط الشديد لتكتل الصفائح. يعتقد أن الاسبرين بجرعات مناسبة يستطيع أن يبطئ بصورة مفضلة جهاز سيكلو أوكسيجيناز الصفحي. يعترض تشكل ثرومبوكسين TX_2 وبالتالي يخدم تكتل الصفائح، وينتج عنه لتكتل الصفائح الأولى في بنيات تحت البطانة، يمنع الاسبرين أيضاً تحرر ADP الناتوي من حبيبات الصفائح.

وهذه عملية تحصل بصورة سوية عندما تكتل الصفائح. بسبب عادة تحرر ADP تشكل موجات من تكتل الصفائح يؤدي لتشكل الخثرة. يستمر هذا التأثير ٤-٧ أيام بعد التوقف عن إعطاء الدواء.

وبجرعات أكبر من ٦ غم أسبرين يومياً قد يحصل نقص بمستويات طبيعية الثرومبين في البلازما. وبسبب تأثيرات الاسبرين هذه في الدم، يجب تجنب تناوله من قبل مرضى لديهم مرض كبدى شديد، نقص طليعة ثرومبين، عوز الفيتامين ك أو داء الناعور (هيموفيليا).

التأثيرات الكلوية:

تنقص الساليسيلات جريان الدم الكلوي، مما يؤدي لاحتباس الملح والماء الذي يزيد حجم البلازما (بحوالي ٢٠%) عند مرضى يتناولون جرعات كبيرة. أما عند مرضى فشل القلب الاحتقاني، تعطل الوظيفة الكلوية، أو نقص الحجم فقد تزيد الساليسيلات من تدرى خلل الوظيفة الكلوية.

تأثيرات بروستايسكين الموسعة للأوعية على جريان الدم الكلوي (وسرعة الترشيح الكلبي) قد تكون أكثر حرجاً خلال تعطل الوظيفة الكلوية. كذلك تؤثر الساليسيلات أيضاً في إفراز حمض البول. إلا أن ذلك يعتمد على الجرعة. بجرعات صغيرة تنقص إفراز البولات، بينما قد تحرض الجرعات الكبيرة زيادة إفراز حمض البول. قد تكون جرعات صغيرة من الساليسيلات كافية لاعتراض التأثير المفرغ لحمض البول لمركب بروبينيسيد وأدوية أخرى تنقص عودة امتصاص حمض البول. يجب عدم استعمال الساليسيلات بأن واحد مع أدوية طارحة لحمض البول في معالجة داء النقرس.

التأثيرات الاستقلابية:

تمنع الساليسيلات ازدياد الفسفرة التأكسدية، يمكن لجرعات كبيرة من الساليسيلات أن تؤدي إلى فرط سكر الدم والبييلة السكرية، ونفاذ غليكوجين الكبد والعضلات، ويمكن أن ينقص الأسبرين، كفاءة الساليسيلات تكون النشحم باعتراضه لاندماج الاسمينات في الحموض الدسمة، وجرعات كبيرة يسبب ضياع أزوت معتد يتميز بطرح الحموض الأمينية في البول.

التأثيرات الصماوية:

تتبع الساليسيلات جرعات كبيرة جدا إفراز السنيروئيدات من قشرة الكظر. بنوسط هذا التأثير الوطاء، ويمكن للمعالجة المديدة بالساليسيلات أن تنقص امتصاص اليود من الغدة الدرقية وتصفيته وتزيد استقلاب الأوكسجين وسرعة اختفاء ثالث يود الثيرونين (T_3) وثايروكسين (T_4) من مجرى الدم. ربما تنتج هذه التأثيرات عن الإزاحة التنافسية للبروتينات اليودية من بروتينات البلازما. قد يطيل استعمال الساليسيلات مدة الحمل وقد يكون ذلك ناجما عن تأخر بدء الولادة الذي يسببه تثبيط تشكل البروستاغلاندين في الرحم. يعتقد أن البروستاغلاندينات تؤدي دورا في ظهور تقلصات الرحم.

التأثيرات العلاجية:

يقتصر استعمال الساليسيلات في حالات محدودة للتفريج العرضي للحمى، ليس لها تأثير على سبب الحمى. وبما أن الاستجابة بارتفاع الحرارة في مرض قد تكون آلية فيزيولوجية سوية للوقاية، فيجب عدم استعمالها استعمالا راتبا أو تافها لهذه الغاية، وبسبب الحوادث المتزايدة لمتلازمة ري Ray's syndrome في الأطفال الذين سبق لهم أن أعطوا الأسبرين للتفريج عن حميات فيروسية، ينصح الآن بأن الطفل الذي يظهر لديه أي ارتفاع حرارة يجب إعطاؤه اسيتامينوفين بدلا عن الأسبرين إذا دعت الضرورة لذلك.

تفيد الساليسيلات كمسكنات ألم لأنواع معينة من الألم (مثلا الصداع، الرثية المفصلية، عسر الطمث). وبفعل تأثير الأسبرين المضاد للالتهاب فإنه يفرج أعراض الحمى الرثوية الحادة. وتبقى الساليسيلات الدواء القياسي، للخط الأول في معالجة التهاب المفصل الرثوي. إذ بتأثيراته المسكنة للألم والمضادة للالتهاب يوفر تفريجا عرضيا لهذا الاضطراب.

ألا أنها بالحرعات الكبيرة نسبياً اللازمة قد لا يكون تحملها جيداً في بعض الأفراد، مما يستوجب استعمال أدوية أخرى وحدها أو بمشاركة الساليسيلات. وبسبب تأثير الأسبرين المضاد لفعالية الصفائح، يوصى بعض الأطباء باستعمال جرعات صغيرة من الأسبرين يومياً للوقاية من الانصمام الخثري، السكتة أو احتشاء العضلة القلبية.

المستحضرات وطريقة الاستعمال:

الأسبرين متوفر بشكل أقراص، محافط وتحاميل بمجالات واسعة للجرعة.

الاستعمال المستقيمي (rectal) قد يكون ضرورياً عند الرضع عندما يكون الاستعمال الفموي مستحيلاً. قد تكون مستحضرات الأسبرين بالدارئسة (Buffered) أو المغلف معويّاً أفضل تحملاً.

الساليسيلات غير المؤسّطة، مثل ساليسيلات الصوديوم، سالتالات choline magnesium salicylate, salsalate كما يبدو، أقلّ تخريشاً للمعدة، وأقلّ تأثيراً على الصفائح من الأسبرين. ورغم أنها قد تكون أملاً من الأسبرين عند من لديهم حساسية للأسبرين إلا أنها أقلّ فعالية.

ديفلونيزال Diflunisal:

هو عبارة عن ساليسيلات يمكن أخذه مرتين يومياً، له أربعة أمثال فعالية الأسبرين عند استعماله لمعالجة الفصال العظمي أو الألم العضلي الهيكلي.

ميسالامين Mesalamine (5- أمينو حمض الصفصاف): يستعمل لمرض الأمعاء الالتهابي، امتصاصه الفموي سيئ ولذا فهو مستعمل لتأثيره الموضعي في مستحضرات مستقيمية (rectal).

الاستعمالات بالساليسيلات:

— الانسمام الخفيف بالأسبرين وساليسيلات أخرى يعبر عنه بعبارة التسمم بالساليسيلات Salicylism الذي يحصل عادة عند تكرار تناول جرعة كبيرة ونظمين أعراضه ما يلي: صداع، تشوش فكري، إنباهك ونعاس، طنين أذنين مع صعوبة بالسمع، ارتفاع الحرارة، تعرق، عطش، فرط تهوية، إقياء وإسهال.

— الانسمام الشديد: قد يؤدي إلى اضطرابات شديدة في الجملة العصبية المركزية تشمل هلس، دوار، أو تشنجات، إضافة لذلك: اندفاع جلدي والأهم من ذلك تشاهد

تغيرات بارزة في توازن الحموضة - القلونة.

— الانسمام الميت: يمكن حدوثه عند أطفال يتناول ١٠ غم أسبرين أو ٥ غم ميتيل

سالييلات المستعمل خارجياً كمهيج مضاد في المروحات.

تتضمن معالجة التسمم بالسالييلات ما يلي:

١ — تحريض الإقياء بمراب ابيكا أو غسيل المعدة.

٢ — إجراءات تسريب (infusion) مناسب لتصحيح شذوذ توازن الشوارد والتجفاف.

٣ — قلونة البول لتسريع إفراغ السالييلات.

٤ — إجراء ديال عند الضرورة Dialysis.

أسيتامينوفين Acetaminophen:

لهذا المركب تأثيرات مسكنة للألم مخفضة للحرارة بفعالية مماثلة للأسبرين وبجرعات منفردة لتسكين الألم إلا أنه يخلو من التأثيرات المضادة للالتهاب لأسباب مجهولة. يثبط تشكيل البروستاغلاندين في الدماغ وبذلك يسكن الألم ويخفض الحرارة. إلا أنه أقل فعالية بكثير من الأسبرين كمثبط للتشكل الحيوي المحيطي للبروستاغلاندين. له تأثير دوائي لا يذكر على الجملة القلبية الوعائية، جهاز التنفس أو جهاز الهضم، على تنظيم التوازن بين الحموضة والقلونة، أو على وظيفة الصفائح، يمتص فموياً بنسبة ٩٠% ويفرغ في البول والبراز.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل كبديل عن الأسبرين، فعال عندما يكون هنالك موانع استطباب للأسبرين (مثلاً: في مرضى القرحة المعدية أو الناعور) وعندما لا يكون هنالك حاجة لتأثير الأسبرين المضاد للالتهاب. مستقلب الأسيتامينوفين الرئيسي هو فيناسيتين الذي يترافق بسمية كلوية حسب الجرعة. وهو متوفر بشكل أقراص أو سائل فموي. تتضمن تأثيراته الضارة بالجرعات العلاجية: طفحاً جلدياً وحُمى يسببها تفاعل أرجي للدواء، اعتلالاً دمويّاً بحالات نادرة، تنخرّاً بالأنابيب الكلوية وفشلاً كلوياً، غيبوبة نقص سكر الدم. أما في حال تجاوز الجرعة (حوالي ١٥ غم للبالغ، ٤ غم للطفل) فيمكن أن يسبب سمية كبدية حادة، تؤدي إلى تنخر في الفصيصات المركزية. وبجرعة تزيد عن ٢٠ غم قد يكون مميتاً. يبنو

أن مستقبلية السمي تزال فعاليته بواسطة غلوتاثيون. فعند نفاذ مخترنات غلوتاثيون يرتبط مستقبلية (N-acetyl-p- benzoquinone) بروابط تساهمية بمكونات خلوية ليحدث تضرراً خلوياً في الكبد. رغم أن الأعراض السريرية مثل الغثيان والإقياء تحصل خلال الـ ٢٤ ساعة الأولى بعد تناول جرعة سمية، فإن أعراض التضرر الكبدي (مثلاً شذوذات انزيمية) قد لا تحصل قبل ٢-٦ أيام.

المعالجة: تتألف مما يلي:

- ١ - إفراغ المعدة وإعطاء فحم مفعل.
- ٢ - ديارل دموي، إذا شرع به خلال ١٢ ساعة بعد تناول الجرعة السامة.
- ٣ - إعطاء مركبات سلفهايدريل (مثلاً أستيل سيسنتين) الذي ربما يزود المخترنات الكبدية بغلوتاثيون.

اندوميثاسين Indomethacin:

يمتص بسرعة من جهاز الهضم ليصل إلى تركيز الذروة في البلازما في حوالي ساعتين. قد يتأخر امتصاصه عند تناوله مع الطعام. لهذا المركب فعالية مضادة للالتهاب مسكنة للألم ومخفضة للحرارة. ورغم أنه أشد فعالية كمضاد التهاب من الاسبرين، فإنه بجرعات جيدة التحمل عند مرضى التهاب المفصل لايبدي نتائج أفضل بالمقارنة مع الستيرويدات. لهذا المركب تأثير مركزي ومحيطي.

الاستعمالات العلاجية:

بسبب سميته وتأثيراته الجانبية، لا يستعمل روتينياً كمسكن ألم منخفض للحرارة. استعمالاته الرئيسية هي في معالجة التهاب المفصل الرثياني والفصال العظمي والتهاب الفقار القسطي والنقرس الحاد.

حوالي ٣٥ ٥٠% من المرضى المعالجين باندوميثاسين يتعرضون لبعض التأثيرات الضارة وحوالي ٢٠% يجب توقفهم عن المعالجة.

التأثيرات في جهاز الهضم:

تتضمن القهيم، الغثيان، وألم في البطن، تفرحات وأحياناً انتقاباً ونزفاً، إسهالاً يترافق أحياناً بأفات تفرحية لأسفل جهاز الهضم، ألماً يسببه نقص جريان الدم المساريقي. التأثيرات في الجملة العصبية المركزية: تتضمن صداعاً جبهياً شديداً (٢٥ ٥٠%).

دواماً ودواراً، تشوشاً فكرياً، اكتئاباً شديداً، ذهناً، هلساً، وانتحاراً.

التفاعلات الدموية:

مثل قلة العدلات، قلة الصفيحات، تعطل وظيفية الصفيحات، ونسادرأ، فقر دم لا تتسجي.

تفاعلات فرط الحساسية: مثل الطفح الجلدي، حكة، شرى، وربو حاد (قد يظهر لدى المرضى الحساسين للاسبرين تفاعلات تصالب مع اندوميثاسين).

مضادات الاستطباب:

١ - النساء الحوامل والمرضعات (يعبر اندوميثاسين المشيمة بحرية، وقد ينتج عن ذلك تضيق القناة الشريانية للجنين (ductus arteriosus) وقلة السائل الأمنيوسي نتيجة نقص بول الجنين).

٢ - المرضى الذين لديهم أمراض نفسية.

٣ - المرضى الذين لديهم صرع.

٤ - المرضى المصابون بداء باركنسون.

٥ - المرضى الذين لديهم مرض كلوي.

٦ - مرضى لديهم آفات تقرحية هضمية.

٧ - الذين يعملون على آلات.

التداخلات الدوائية:

إعطاء اندوميثاسين بأن واحد مع مضادات تخثر فموية قد يعرض لزيادة النزف في جهاز الهضم.

سولينداك: يشابه بالبنية اندوميثاسين وهو مضاد التهاب، مسكن ألم ومخفض حرارة بنصف فعالية اندوميثاسين. وهو طليعة دواء، لمستقلبه السولفيداي فعاله تزيد عن فعالية سولينداك بمقدار ٥٠٠ مرة، كمثبط لسيكلوأكسجيناز.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل في الدرجة الأولى في معالجة الفصال العظمي، التهاب المفصل الرثياني و التهاب الفقار القسطي والنقرس الحاد. يعطى عن طريق الفم.

التأثيرات الضارة:

سميته أقل من اندوميثاسين، يسبب تأثيرات هضمية في ٢٠% من المرضى رغم أن تفاعلاته خفيفة، يتفاعل بتصلاب عند مرضى لديهم حساسية للاسبرين، الطفح الجلدي والحكة تحصل في ٥% من المرضى. قد يعطل وظيفة الصفائح ويطيل زمن النزف. يجب استعماله بحذر عند مرضى لديهم قصور بالوظيفة الكلوية.

فينامات Fenamate، حمض ميفيناميك Mefenamic Acid، ميكروفينامات

Meclofenamate:

مركبات لها فعالية مضادة للالتهاب، مسكنة للألم ومخفضة للحرارة.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل حمض ميفيناميك مسكناً للألم في التهاب المفصل الرثياني، أذية النسيج الرخو، وعسر الطمث، سميته تحد من استعماله، وكما يبدو لايمتاز عن مسكنات الألم الأخرى. كمضادات التهاب، تستعمل مركبات فينامات في اختبارات قصيرة الأمد للفصل العظمي، التهاب المفصل الرثياني بدون أي ميزة عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى.

التأثيرات الضارة:

أكثرها شيوعاً يشمل جهاز الهضم (تخمة وعدم ارتياح عام) إسهال، وقد يكون شديداً ومترافقاً مع إسهال دهني أو التهاب معوي.

لهذه الأدوية مضادات استطباب عند مرضى في تاريخهم الطبي مرض بجهاز الهضم النزف الانحلالي تأثير جانبي خطير، وقد يكون منشؤه مناعياً ذاتياً. هنالك تقارير عن تفاعلات تصالب في مرضى يتحسسون للاسبرين.

تولميدين Tolmetin:

أشد من الاسبرين وأقل فعالية من اندوميثاسين، يعتقد أنه يثبط بصورة مفضلة سيكلوأكسجيناز الجملة العصبية المركزية، وله تأثيرات مسكنة للألم ومخفضة للحرارة.

الاستعمالات العلاجية:

يستعمل في الدرجة الأولى لمعالجة التهاب المفصل الرثياني في الأحداث وفي البالغين والفصال العظمي.

التأثيرات الضارة:

انزعاج في جهاز الهضم، أعراض في الجملة العصبية المركزية، تفاعلات تصطبغ عند مرضى يتحسسون للأسبرين، تفاعلات تأقية في بعض المرضى غير الحساسين للأسبرين.

مشتقات حمض بروبيونيك:

وتشمل إيبوبروفين، نابروكسين، فينوبروفين، كيتوبروفين، فلوربيروفين، وأوكسابروزين.

تمتاز هذه المركبات عن الأسبرين والاندوميثاسين بصورة معتدة لأن تحملها أفضل بالجرعات المضادة للالتهاب.

لهذه الأدوية كلها تأثيرات جانبية في جهاز الهضم أو تأثيرات تغير في وظيفة الصفائح. بعضها قد يغير وظيفة الكريات البيضاء وحركتها.

التداخلات الدوائية:

١ - تحرر هذه الأدوية مضادات التخثر الفموية من ارتباطها في بروتينات البلازما عند إعطائها معاً بأن واحد لتسبب النزف.

٢ - قد تنقص هذه الأدوية التأثيرات المدرة والطارحة للصوديوم للفلوروزيميد، ثيازيد، كما تنقص التأثيرات الخافضة لضغط الدم لحاصرات بيتا ومثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين.

إيبوبروفين Ibuprofen: مماثل للأسبرين كمضاد للالتهاب وأكثر تسكيناً للألم، للرثية المفصليّة والفصام العظمي المفصلي، أقل تخريشاً لجهاز الهضم من الأسبرين والاندوميثاسين.

نابروكسين Naproxin: يستعمل لمعالجة المفصل الرثياني والفصال العظمي كبقية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، له تقريباً نفس التأثيرات غير المرغوب فيها مثل اندوميثاسين على جهاز الهضم، والجملة العصبية - المركزية وتحمله أفضل وبصورة أقل شيوفاً بسبب حكة ومشاكل جلدية. وفي حالات متفرقة يسبب اليرقان، خللاً وظيفياً كلوياً. وذمة وعائية، قلة صفائح، نقص خلايا حبيبية.

فينوبروفين Fenopufen:

امتصاصه سريع رغم أنه غير كامل (٨٥%) كما في ايبوبروفين، معظم التقاسير عن تأثيراته الضارة (١٥%) تنحصر بجهاز الهضم، ولكنها بعامة أضعف من جرعات مماثلة من الاسبيرين ونادراً ما يضطر المريض للتوقف عن استعماله. تتضمن تأثيراته الضارة في الجملة العصبية المركزية طنين الأذنين، دوأراً، إعياء، تشوشاً وقهماً.

كيتوبروفين Ketopufen:

يشابه ايبوبروفين إلا أن له عمره نصف أطول بقليل في المرضى المسنين، له نفس استعمال ايبوبروفين وكيتوبروفين لمعالجة الرثية المفصلية وفصال العظم، كما أنه مرخص للاستعمال العيني للتخريج عن الحكمة التي ترافق التهاب الملتحمة (الرمح) الموسمي الأرجي. تشمل تأثيراته الضارة: تأثيرات في جهاز الهضم (٣٠%) وهي بعامة أقل شدة من تلك المشاهدة بالاسبيرين ويمكن إنقاصها أكثر بأخذ الدواء مع الطعام، اللبن (الحليب) أو مضادات الحموضة. يجب مناصرة الوظيفة الكلوية عند مرضى تجاوزت أعمارهم ٦٠ سنة، أو عند من لديهم تعطل بالوظيفة الكلوية لأن كيتوبروفين يمكن أن يسبب احتباس السوائل وزيادة عابرة في مستويات كرياتينين في البلازما. يمكن أن يحصل عند المرضى الذين يعالجون بكيتوبروفين وميثوتريكسات بأن واحد سمية كبدية لميثوتريكسات تهدد الحياة.

فلوربيروفين Flurbipufen:

يشابه بخواصه ايبوبروفين إلا أن عمره النصف في البلازما يقارب ٦ ساعات. يستعمل بشكل أفاضل لمعالجة أعراض التهاب المفاصل الرثياني وفصال العظم. كما أنه متوفر بشكل جرعة عينية لمعالجة تقبض الحدقة بعد الجراحة كما يلي: — يحرر رضح الجراحة داخل المقلة تحرر بروتاغلاندين PGs الذي يسبب تضيق حدقة مترقي Progressive miosis ينقص هذا الدواء تضيق الحدقة بدون أن يؤثر في الضغط داخل العين.

تأثيراته الضارة:

مماثلة لتأثيرات مشتقات حمض بروبونيك في جهاز الهضم والجملة العصبية

المركبية وقد يسبب تردي التهاب قرنية الحلا البسيط ويؤخر اندمال الجروح، وأكثر
التأثيرات شيوعاً إحساس جسم غريب.

أوكزابروزين Oxaprozin:

يتمتع عن طريق الفم ويبلغ تركيز المصل ذروته خلال ٣-٥ ساعات، يستقلب في
الكبد وي طرح في الصفراء والبول. عمره النصفي ٥٠-٦٠ ساعة. ويزداد مع تقدم العمر،
يشابه بفعاليته ايبوبروفين والمضادات الأخرى غير الستيرويدية فسي معالجة التهاب
المفصل الرثياني أو الفصام العظمي. يعطى مرة واحدة يومياً، ويتطلب احكام الحرعة
فترات لاتتقص عن ٥ أيام إلى أسبوعين.
التأثيرات الضارة قد تكون أعلى بكثير من ايبوبروفين وقد يسبب سمية كلوية، سمية
كبدية، ونزف لمدة طويلة.

فينيل بوتازون:

هو أحد مشتقات بيرازولون، فعال جداً في معالجة الأعراض الرثوية إلا أن سميته،
وبخاصة تأثيراته الدموية (بما في ذلك فقر الدم اللاتسحي) أدت إلى سحبه من أسواق
أمريكا ومعظم البلدان الأوروبية، ونادراً ما يستعمل حالياً، يتطلب استعماله مناظرة تعداد
كريات الدم والصيغة.

بيروكسيكام:

مشتق لمركب (Oxicam)، مثبط غير نوعي لأنزيم سيكلو أوكسجيناز، ولكن
بتراكيز عالية كذلك يثبط هجرة الكريات البيض المفصصة النوى، ينقص إنتاج
الأوكسجين الجذري وينبط وظيفة اللمفاويات، متوسط عمره النصفي ٥٠-٦٠ ساعة مع
تفاوت كبير بين الأفراد. عمره النصفي الطويل يسمح بإعطائه مرة واحدة يومياً، تتحقق
مستويات الحالة الثابتة في البلازما خلال ٧-١٢ يوماً، وتحصل الاستجابة العلاجية
القوى خلال أسبوعين، يماثل بتأثيره المضاد للالتهاب اندوميثاسين، أسبرين،
ونابروكسين، قد يثبط بيروكسيكام تنشيط العدلات مما يشير لآلية تأثير إضافية مضادة
للتهاب. وهو كبقية مثبطات سيكلو أوكسجيناز، يفيد كمسكن ألم مخفض للحرارة.
يستعمل في معالجة التهاب المفصل الرثياني والفصام العظمي إلا أنه مستعمل أيضاً في
التهاب الفقار القسطي (Ankylosing Spondilitis)، التهابات العضلية الهيكلية، عسر

الطمث، الألم بعد الجراحة و النقرس.

تأثيراته الجانبية: التأثيرات في جهاز الهضم هي الأكثر شيوعاً. قد يسبب عمره النصفى الطويل حوادث أعلى لنزف جهاز الهضم من بقية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. وقد يسبب تفاعلاً متصالباً لمن هو حساس للأسبرين.

نامبوميون Nambumetone:

هو مركب نافثوكينون يمتص من العفج، مثبط ضعيف لسيكلو أوكسيجيناز يتحول في الكبد إلى 6-MNA مثبط أوكسيجيناز قوي يصل تركيزه في البلازما إلى الذروة بعد ٥ ساعات. له عمر نصف نهائي مدته ٢٤ ساعة.

استعمالاته العلاجية:

فعال في معالجة الرثية المفصلية وفصام العظم.

تأثيراته الضارة:

نظراً لأن نابوميون هو طليعة دواء غير فعال فقد يسبب تخريشاً أقل للمعدة، تحصل له تفاعلات ضارة على جهاز الهضم، الجملة العصبية المركزية، وحساسية ضوئية.

إتودولاك Etodolac:

مشتق لحمض بيرانون Pyranone Acid يمتص جيداً عن طريق الفم ويبلغ تركيزه في البلازما ذروته خلال ١-٢ ساعة. يرتبط أكثر من ٩٩% منه بروتينات البلازما.

يسنقلب في الكبد ويفرغ في البول. عمره النصفى ٦-٧ ساعات.

يستعمل لمعالجة الفصال العظمي ولتسكين الألم.

تأثيراته الضارة تشمل: ألماً في البطن، تقرحاً في جهاز الهضم يحصل في أقل من ٠,٣% من المرضى.

ديكلوفيناك Diclofnac:

هو الأول في سلسلة مشتقات فينيل أسيتيك أسيد المحضرة كمضادات التهاب. امتصاصه الفموي سريع وكامل وتحقق مستويات الذروة لهذا المركب في البلازما خلال ساعتين. هنالك تأثير عبور كبدى أول كبير ينقص مستوياته الجهازية لنسبة ٥٠%.

ارتباطه شديد بيروتينات البلازما ويبلغ عمره النصفى ١-٢ ساعة. يتراكم الديكلوفيناك في السائل الزليلي (المفصلي) وهذا ما يفسر تأثيره العلاجي الطويل رغم قصر عمره النصفى في البلازما.

التأثيرات الدوائية:

لديكلوفيناك فعالية شديدة مضادة للالتهاب، مخفضة للحرارة ومسكنة للألم، وهو أشد تنبيهاً لأزيم سيكلوأكسجيناز من اندوميثاسين أو نابروكسين. إضافة لذلك يبدو أن ديكلوفيناك يغير تحرر أو امتصاص الحموض الدسمة مما ينقص من مستويات الأراسيدونات في الكريات البيضاء.

استعمالاته العلاجية:

رحص لاستعمال ديكلوفيناك في معالجة التهاب المفصل الرثياني، الفصال العظمي و التهاب الفقار القسطي، وقد يستعمل أيضاً للمعالجة قصيرة الأمد للتضمر العضلي الهيكلي، التهاب الأوتار (الأربطة)، التهاب الجراب (السرة)، الألم بعد الجراحة وعسر الطمث.

التأثيرات الضارة:

حوالى ٣٠% من المرضى المعالجين بديكلوفيناك بلغوا عن حوادث ضارة اضطر حوالى ٢% للتوقف عن المعالجة. أكثر الأعراض الشائعة وتحصل في جهاز الهضم (بنسبة ٣٠%) لتشمل النزف، القرحات، ثقب جهاز الهضم، حسب التقارير. يحصل ارتفاع ترانساميناز الكبدية فى حوالى ١٥% من المعالجين بديكلوفيناك. وهناك تقارير عن التهاب الكبد واليرقان. لاينصح باستعمال ديكلوفيناك فى الأطفال، الأمهات المرضعات، والنساء الحوامل.

كيتورولاك (Ketorolac):

امتصاصه كامل بعد زرقه فى العضلات يبلغ تركيزه فى البلازما ذروته بعد ساعة. ارتباطه شديد بيروتينات البلازما وله عمر نصفى ٤-٦ ساعات. يفرغ فى البول.

الاستعمالات العلاجية:

لكيتورولاك نفس فعالية المورفين أو الميبيريدين لتفريج الألم قصير الأمد المتوسط إلى الشديد.

وخلالاً لمسكنات الألم المخدرة لا يخدم كيتورولاك التنفس، تماثل التأثيرات الضارة لهذا المركب تأثيرات مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الفموية قصيرة الأمد (مثلاً النعاس، التخمة، ألم في جهاز الهضم، وغثيان).

ولم ترد تقارير عن نزوف خطيرة بجهاز الهضم.

المضادات الالتهابية المعدلة للمرض:

Disease- Modifying Antirheumatic Drugs

تضم هذه المجموعة مجالاً واسعاً من المركبات التي تستعمل بالاقتران مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لتعديل الاستجابة المناعية.

رغم أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية قد توفر تفريجاً عرضياً لألم المفصل وتيسر الصباح، لازال هنالك ضرر خفي قد لا يزال يحدث. تتدخل هذه المركبات في أمراض التهاب المفصل الرثياني. تساعد التقويمات بالأشعة للمفاصل والتأكد من الفعالية السريرية لأي نظام علاجي بالأدوية.

ولما كانت الآفات التنكسية لا تتراجع حالما تتشكل فهناك ميل مستزايد للمباشرة بالأدوية المعدلة للمرض بصورة مبكرة في الحالات المتطورة. رغم أن هذه المركبات ليست بعامة الأدوية الأولى المستعملة لمعالجة المرضى المصابين بالتهاب المفصل الرثياني.

الذهب: معظم مستحضرات الذهب المستعملة هي أملاح الذهب المرتبطة بالكبريت.

التأثيرات الدوائية:

- لمستحضرات الذهب حد أدنى من الفعالية المضادة للالتهاب. وقد تكون آليات تأثيرها الرئيسية على أساس تثبيط نضوج البلاعم وحيدة النواة ووظيفتها، يتوسط الذهب sequester في البلاعم وحيدة النواة ضمن الزليل الملتهب synovium.

- ينقص ثيوميلات الذهب Gold Thiomalate فعالية هجرة وبلعمة البلاعم في النضجة الالتهابية، وكذلك نشاط الأنزيم الليزوسومي lysosomal.

- قد يخدم الذهب المناعة الخلوية.

الاستعمالات العلاجية:

رغم أن الذهب المزروق مقبول كأكثر دواء فعال في الخط الثاني - فإن استعماله

تتأقصر؁ وءوره المسمر تعرض للانقءاء. للمعالجة بالذهب اسعمال لا ذكر فى الالهاب المفصل الرلئانى المءطور أو فى المرء الخففى.

المعالجة بالذهب تكون أءىافاف مففءة فى الالهاب المفصل الرلئانى الشبافى؁ الرلثة الناكسة. الالهاب المفصل الصءافى psoriatic؁ واضطراباف نسفف صاف أءرى.

المسءضراء:

أوروءوغلوكوز Aurothioglucose: مركب ذواب بالماء (٥٠% ذهب). فعطى فى الورفء؁ أو بمعلق زفئى غولء صوءفوم ءفومالاء: مركب ذواب بالماء؁ فعطى فى العضل.

الاءأفراء الضارة:

ءحصل عءء ٢٥-٥٠% من المرضى المعالفف بالذهب ءفاعلاء ءلءفة ءءفاوء بففف ءوسع و عافى وءفاعلاء Nitroid إلى الالهاب ءلء ءقشرى وآفاء أغشفة مخاففة؁ غالبافا ءشاهء بمركب غولء ءفومالاء ولكن ناءراً ما ءشاهء بمركب أوروءوغلوكوز. مفءوئرفساء: فعطى اءأفراً مضاءاً للرلثة ءلال ٦ أسافف من المعالجة. بزفء الاسبرفف ومضاءاء عفرف السءفروئفءفة الأءرى سمة مفءوئرفساء بفبطاف سرعة افراءه.

الاءأفراء الضارة:

- فءمء المناعة وقء ءحصل الالهاب (مءل ءلاً منطقف Herpes Zoster المنكفسة الرلوبة Pneumocystis carinii).
- لفمفوم بءرافق بالفصابة بففروس Epstein-Barr؁ قء فحصل إلا أنه عكوس عءء ءوفف عن المعالجة.
- بءراءاء فوصف بها ءكون السمة ناءرة إلا أن للءواء اءأفراً ماسءاً Teratogenic.
- له مانع اسعمال فى ءالة القصور الكلوفى أو عءم ءباء الءم Hemodynamic.
- از اءفوفرفف Azathioprine: وسفكلوفوسفامفء Cyclophosphamide: هما مخمءاف للمناعة فسعمالاف لمعالجة الالهاب المفصل الرلئافى ءرور؁ بعض المرضى لا فءملون هءفف الءوائفف.

سيكلوسبورين Cyclosporine:

ببتيد حلقي مشتق من الفطر، يستعمل فقط عند المرضى الذين يعانون من مرض شديد، متطور progressive، توافره الحيوي فموياً ٢٠-٥٠%.
عمره النصفى حوالي ٦ ساعات، يستقلب في الكبد ويفرغ في الصفراء.
آلية التأثير:

سيكلوسبورين مثبط نوعي للخلايا التائية المساعدة Helper T cells يثبط إنتاج انترلوكين 2 (IL-2) بوساطة خلايا (تي) المساعدة وينقص إنتاج وتحرر الليمفوكينات الأخرى بالاستجابة لمنبه مستضد.

ويرتبط أيضاً ببروتينات لمفية تسمى سيكلوفيلين Cyclophilins وبانزيمات ايسوميراز isomerase التي تساعد في ثني بروتينات معينة.
الاستعمالات العلاجية:

يستعمل سيكلوسبورين بمشاركة بريدنيزون، لإطالة فترة غرائس Transplants قلبية، كلوية وكبدية، البقاء سنة على قيد الحياة يكون بحوالي ٧٥%.
التأثيرات الضارة:

التأثير الضار الرئيسى يكون سمية كلوية، ظاهرة تتناسب مع الجرعة تحصل عند ٢٥-٧٥% من المرضى المعالجين بالدواء. ينقص سرعة الترشيح الكبيبي وجريان البلازما. إلا أن هذين التأثيرين عكوسان عادة. كما أن سمية عصبية، فرط ضغط الدم وزيادة حوادث الالتهابات الجرثومية تشاهد.

الفشترانيات السكرية Glucocorticoids:

الاستعمالات العلاجية:

قد يستفيد مرضى التهاب المفصل الرثياني الشديد من ٥-١٠ مغ يومياً من بريدنيزون الفموي. ويتطلب مرضى التهاب الأوعية vasculitis جرعات أعلى.
التأثيرات الضارة الجهازية للفشترانيات السكرية بالاستعمال المديد تحول عادة دون استعمالها لكافة أشكال التهاب المفصل الرثياني وإنما لأكثرها شدة.
قد يساعد التهاب المفصل الرثياني الحاد بالزرق داخل المفصل.

بنسيلامين Penicillamine:

الاستعمالات العلاجية:

بجرعات كبيرة يمكن أن يكون فعالاً عند مرضى التهاب المفصل الرثياني الحرون وقد يؤخر تطور تآكل المفصل.

التأثيرات الضارة:

للبنسيلامين تأثيرات سمية شديدة وتأثير ماسخ Teratogenic وأكثر تأثيراته الضارة شيوعاً تماثل تأثيرات الذهب المزروق.

هيدروكسي كلوروكوين Hydroxychloroquine:

دواء مضاد للملاريا، كثيراً ما يكون فعالاً في التهاب المفصل الشرياني وله عانة تحمل جيد.

سلفاسالازين Sulfasalazine:

يبدو أن له فعالية مشابهة للبنسيلامين إلا أنه أقل منه سمية.

اضطرابات جهاز الهضم والطفح تأثيرات شائعة.

قد يمنع سلفاسالازين تطور تخرب المفصل.

كابيسيسين Capsaicin:

قلويد موجود في الفليفلة الحارة، يستعمل موضعياً لتفريج الألم المفصلي الرثياني.

الأدوية المستعملة في معالجة النقرس:

أ - آلية التهاب النقرس:

إشباع البلازما بحمض البول بشكل بلورات بشكل الإبرة لرواسب البورات أحادي الصوديوم (monosodium urate) في نسيج المفصل. فيحدث تفاعل التهابي حاد نتيجة ابتلاع البلورات من قبل كريات بيضاء مفصصة النوى. تتحرر انزيمات الجسيمات الحالة Lysosome بواسطة خلايا محبة granulocytes تسبب نقص PH النسيج المفصلي مما يؤدي لمزيد من ترسب البورات في المفاصل والغضروف.

هناك عوامل مساعدة للترسبات في عارضة النقرس المفصلي الحاد تتضمن تناول مشروبات كحولية، مرض كلوي وأقوات غنية بالبيورين purine أو التعرض لشدة خارجية.

أسباب فرط حمض البول:

فرط تشكله المترافق باضطرابات نخاعية تكاثيرية myeloproliferative واورام خبيثة، وخصوصاً بعد معالجة مضادة للسرطان أو معالجة بالأشعة. وحالات تودي لسرعات كبيرة في تشكل الخلايا وتخریبها فتزيد مستويات بيورين المصل، عيب خلل في تشكل بيورين السريع، ونقص إفراغ حمض البول في الكليسة بتأثير بعض الادوية (Thiazides) أو بعوز وراثي، حموضة البول المرتبطة بالجنس تنتج عن عوز الزيم هيپوكزانثين – غوانين – فوسفو ريبو ترانسفيراز Hypoxanthine- Guanine phosphoribotransferase.

بروبنيسيد Probenecid:

يثبط عودة امتصاص البول من الأنبوب القريب، فيفيد النقرس المزمن. وهو يزيد مدة تأثير البنسيلين. تحمله جيد عدا اضطرابات هضمية واندفاع جلدي وحى.

سلفين بيرازون Sulfinpyrazone:

يثبط عودة امتصاص حمض البول من الأنبوب القريب كما ويثبط تشكل PG ويتدخل بعدد من وظائف الصفائح بما يتضمن الالتصاق تحت البطانة.

كولشيسين Colchicine:

قلويد يثبط هجرة الخلايا البيضاء متعددة الفصوص. يعترض انقسام الخلايا بربطه المغازل الانقسامية. يفيد في هجمات النقرس الحاد وفي الوقاية. الغثيان، الإقياء، وألم البطن مع الإسهال دلالات سمية خطيرة (نقص المحبيات، فقر دم لاتسجى، اعتلال عضلى، وصلع Alpecia).

ألوبيورينول Allopurinol:

يزيد إفراغ حمض البول في معالجة النقرس لفترة طويلة وله الاستطابات الآتية:

- ١ - النقرس التوفي المزمن Tophaceous.
- ٢ - فى مرضى يتجاوز حمض البول البولي خلال ٢٤ ساعة لديهم رغم خلو طعامهم من البيورين ٦٠٠-٧٠٠ مغ.

اندوميثاسين Indomethacin:

يفرج أعراض الهجمات الحادة.

فينيل بوتازون Phenyl butazone:

بدل عن اندوميثاسين.

اسبرين، سالييلات Aspirin, Salicylates:

تفرح أعراض الهجمات الحادة، بالواقع تعاكس تأثير بروبونسيد وسلفين بيرازون.



الجزء الثالث
أدوية جهاز التنفس

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول
المعالجة الدوائية
للربو القصبي

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول

المعالجة الدوائية للربو القصبي

Drug Treatment of Bronchial Asthma

مقدمة:

إن السمات السريرية المميزة للربو هي أنه عبارة عن نوبات عارضة ورجعة recurrent من السعال، وقصر النفس، وتيبس الصدر، والصفير (الأزيز) wheezing. وإن معظم المصابين بالربو لديهم الشكل الخفيف منه، مع أعراض تحدث موسمياً فقط. مثل التعرض للموثرات allergens أو ملوثات محددة، أو عند القيام بتمارين عضلية، أو بعد إبتلاع فيروسات للسبيل التنفسي العلوي. وتترافق الأشكال الأكثر وخامة من الربو بتواتر الهجمات من عسر التنفس dyspnea مع الأزيز، وخاصة عند المساء، أو حتى أنه قد يسبب تقييداً زمنياً لفعالية المريض. وفي الواقع، فإن الربو هو المرض الأكثر شيوعاً من حيث إحداث عجز مزمن عند الأطفال، ولكنه يؤثر أيضاً في كل الأعمار. ويتميز المرض من الناحية الفيزيولوجية بزيادة استجابة الرغامى trachea والشعب الهوائية (القصبات) bronchi لمختلف المنبهات وذلك بحدوث تضيق واسع الانتشار في الطرق الهوائية airways والتي تتبدل في وحاتها إما عفوية أو كنتيجة للمعالجة. إن الملامح المرضية للربو عبارة عن تقلص للعضلات الملساء في الشعب الهوائية، وثخانة المخاطية بسبب وذمة وترتخاع خلوي، وتثخين غير طبيعي في لمعة المجرى الهوائي بواسطة سدادات plugs لزجة من المخاط mucus.

إنه من السهولة معاكسة تقلص العضلات الملساء في المجرى الهوائي بالأدوية العلاجية. ولكن معاكسة الوذمة والارتخاع الخلوي يتطلب علاجاً قوياً ومستمرًا بالعوامل

المضادة للالتهاب. ولذلك فإن علاج الربو كثيراً ما يقسم إلى مرحلتين : المخلصات قصيرة الأمد short-term relievers وطويلة الأمد.

إن المخلصات قصيرة الأمد هي موسعات الشعب الهوائية bronchodilators، والتي تزيد قطر المجرى الهوائي بازخاء العضلات الملساء للمجري الهوائية، ومنها منبهات مستقبلات بيتا - الأدرينالية. وهي الأكثر استعمالاً. كما يستعمل الثيوفيلين Theophylline ، وهو من مشتقات الميثيل كزانتين، وتستهمل أيضاً العوامل ذات الفعل المضاد للموسكارين antimuscarinic agents لمعاكسة تقبض المجاري الهوائية. أما السيطرة طويلة الأمد على الربو فعالباً ما تتحقق بالعوامل المضادة للالتهاب مثل الستيرويدات القشرية الاستنشاقية corticosteroids inhaled، وبمحاجبات الليكوتريين Leukotriene antagonists، أو بتثبيط خسف حبيبات الخلايا البدينة mast cell degranulation ، مثل الكرومولين cromolyn والنيدوكروميل nedocromil. وإن التمييز بين المخلصات قصيرة الأمد وطويلة الأمد أصبح مشوشاً بعد إيجاد أن الثيوفيلين يثبط بعض وظائف الخلايا للمفاوية وينقص من التهاب مخاطية الطرق الهوائية. كما أن البوديزونيد budesonide، وهو ستيروئيد قشري إنشافي، يحدث توسعاً سريعاً للشعب الهوائية. وبشكل مماثل، فإن اثنين من منبهات المستقبلات - بيتا الأدرينالية الحديثة، وهما السالميتيرول salmeterol والفورموتيرول formoterol، فعالان في تحسين السيطرة على الربو عند تناولهما بانتظام أي أنهما يعملان كمخلصان طويلي الأمد من الربو.

وأخيراً، فإن المحاولات السريرية تثبت الآن فعالية التوجه النوعي في العلاج. وهي الآلية التي يعتقد أن تصبح أساسية fundamental في علاج الربو وذلك بالعلاج المتكرر بأضداد الغلوبولين المناعي :أوحيدة النسيل البشرية humanized monoclonal anti-IgE antibody

إعتبارات فيزيولوجية Physiological Considerations تنظيم توتر العضلة القصصية

والتعصيب الوعائي Regulation of Bronchial Tone and Vascular Innervation :

إن العوامل الرئيسية المنظمة لتوتر العضلة الملساء الشعبية وكذلك تزويدها الوعائي هي :

١ - التعصب اللا ودي (نظير الودي) Parasympathetic innervation

تتوسط الأعصاب اللاودية التضيق constriction القضي و إفراز المخاط mucus secretion من خلال الفعل على المستقبلات الموسكارينية M_3 .

٢ - التعصب الودي والكاتيكولامينات

Sympathetic innervation & catecholamines

تعصب الأعصاب الودية الأوعية الدموية blood vessels (مسببة تضيق) والغدد glands (تنشيط الإفراز) ولكن لا تعصب العضلة الملساء للطرق الهوائية. توجد مستقبلات β_2 في العضلة الملساء القصبية ويسبب تفعيلها بالأدرينالين الدوراني استرخاء العضلة الملساء

٣ - الوسائط اللا أدرينية واللا كولينية

Non - adrenergie, non - cholinergie (NANC) mediators

إن الوسائط NANA هي ببتيدات عصبية neuropeptides يمكن أن تطلق (تحرر) من الأعصاب الحسية sensory nerves انعكاسية خلال محور العصب وقد تؤدي هذه الببتيدات دوراً في الربو القضي

٤ - الـ AMP الحلقي Cyclic AMP :

إن الزيادة في الـ AMP تؤدي سلسلة تفاعلات تنتهي باسترخاء العضلة (ربما بزيادة مقرات ارتباط الـ Ca^{++}). ويمكن أن يرتفع مستوى الـ AMP بـ :
أ) تفعيل الأدينيلات سيكلاز adenylate cyclase أن سطح هذا الإنزيم مرتبط مع مستقبل β_2 . ويمكن إحراز ذلك بمنبهات β_2 وبالغلوكوكورتيكويدات glucocorticoids.
ب) تنشيط الفوسفودي إسترز phosphodiesterase ، الإنزيم المسؤول عن تكسر الـ AMP بالثيوفيللين theophylline مثلاً.

الربو القضي Bronchial Asthma :

هو مرض يتميز بتضيق من الشداد الطرق الهوائية نزول عفوياً أو نتيجة للمعالجة.

الأمراضية Pathogenesis :

سح التضيق في الربو الشعبي من توليفة من العوامل الآتية:

أ) تقلص contraction العضلة الملساء الشعبية (تشنج قصبي bronchospasm).

ب) وزمة والتهاب في المخاطية mucosa القصبية

ج) انسداد الطرق الهوائية بالمخاط المستعصي.

ويبدو أن فرط الاستجابة hyperreactivity عامل أساسي في إمرضية الربو القصبي. إنه خاصة فريدة للطرق الهوائية للربويين حيث تتفاعل مع تضيق الشعب الهوائية، والالتهاب وإنتاج المخاط، ومع المنبهات بحيث أن هذا التفاعل لا يحدث في الطرق الهوائية الطبيعية.

ولا تعرف آليات فرط الاستجابة ولكن قد تتعلق بالتهاب في مخاطية الطرق الهوائية. وقد يكون الربو القصبي متعلقاً بالدرجة الأولى بمرض التهابي تحت حاد subacute في الطرق الهوائية.

تطور الربو التحسسي The development of allergic asthma

يسبب تعرض الأفراد المؤهين وراثياً للمحسسات مثل غبار الطلع pollens أو بروتينات نفايات العث المنزلي house dust mite تحسيس sensitization يكتسب ذلك تفعيل الخلايا T- التي تولد بدورها مختلف السيتوكينات المفعلة للخلايا B-، مما يؤدي لإنتاج وإطلاق الـ IgE يرتبط هذا المورج النوعي IgE مع الخلية البدينة mast cell وفي التعرض الثاني للمورج، يحدث تائر interaction بين مولد الضد - المستضد - antigen antibody على سطح الخلايا البدينة مما يسبب :

١. إطلاق (تحرير) الوسائط mediators المخزنة في حبيبات granules الخلية. مثل الهيستامين.

٢. تصنيع وإطلاق الوسائط الشحمية المشتقة من الغشاء الخلوية مثل البروستاغلاندين D2، الليكو تريين D4، C4 leukotrienes والعامل المفعّل

النصفحي (platelet activating factor (PAF

٣. إنتاج عدد من السيتوكينات cytokines مثل الانترلوكينات interleukins

المعالجة الدوائية للربو Drug Treatment of Asthma :

إن الأمور الرئيسية في تدبير حالة الربو القصبي هي :

الفصل الأول
أدوية جهاز التنفس
المعالجة الدوائية للربو القصبي
Drug Treatment of Bronchial Asthma

الجرعة Dose :

٩. Adrenaline Hcl ٠,٣ - ٠,٥ مل من محلول مائي ١/١٠٠٠ تحت الجلد subcutaneously, يمكن إعادته خلال ٣٠ دقيقة.

٩. إستنشاق Inhalation محلول ١% (٠,٣٢ ملغ / بخة puff) ١ - ٢ بخة كل ٢ - ٤ ساعات

المساويء Disadvantages :

قد يسبب الأدرينالين ارتعاشات tremors, خفقاناً palpitation, ارتفاع ضغط الدم, تسرع قلب tachycardia واضطراب نظم arrhythmias

مضادات الاستطباب Contraindications :

١. الأمراض الناجية (الإكليلية) coronary diseases فقد يسبب هجمات ذبحة anginal attacks
٢. فرط نشاط الدرق Hyperthyroidism, ففي هذه الحالة يوجد فرط حساسية للكاتيكولامينات
٣. ارتفاع ضغط الدم.
٤. خلال التخدير العام ببعض مركبات الكربون المهلجنة مثل الهالوثان.
٥. مع حاصرات المستقبل β (اللا إنتقائية فقد يسبب ارتفاع ضغط دم خطير ونزف دماغي).
٦. عند المرضى المتعالجين بالديجيتال
٧. مع المخدرات الموضعية بهدف تخدير الأصابع أو مقدمة القدمين.

٢) إيزوبرينالين Isoprenaline :

يستعمل في الحالات الحادة من الربو القصبي. ويعمل على توسيع القصبات الهوائية من خلال تأثيره المنبه لـ β .

طرق الإعطاء Routes of Administration :

٩. بالإستنشاق محلول ١% (٨٠ مكغ بإستنشاق مقاس الجرعة), ١-٣ بخات كل ٢-٤ ساعات .
٩. تحت اللسان Sublingually , ١٠-٢٠ ملغ

التأثيرات الجانبية Side effects :

(١) Palpitation ، تسرع قلب tachycardia ، اضطراب نظم arrhythmia ، ألم دمحي gingival pain ، ارتعاشات tremors

(ب) يوجد تقارير حول زيادة معدل الوفيات Mortality بالاستعمال الرائد للحللات الهوائية Aerosols للإيزوبرينالين

(٣) أورسبيرينالين Orciprenaline :

مشابه للإيزوبرينالين ولكنه أطول فعلا لأنه لايتدرك بالـ COMT وله تأثيرات منبهة للقلب أقل. يعطى إما فمويا بجرعة ٢٠ ملغ كل ٦ ساعات أو بالحللة الهوائية.

ب.ناهضات β_2 الانتقائية Selective β_2 Agonists

وقد حلت محل الناهضات اللاانتقائية لأنها لا تسبب التأثيرات الحانية الخطيرة مثل الناهضات اللاانتقائية مثل الحفقان، وتسرع القلب و اضطراب النظم.

(١) Terbutaline :

مشتق من الأورسبيرينالين وهو أكثر فعالية على العضلة الملساء (منه β_2 انتقائي). وأقل فعالية على القلب ولكن بدء تأثيره متأخر .
الجرعة dose : ٢,٥ - ٥ ملغ ثلاث مرات يوم فمويا أو ٠,٢٥ ملغ تحت الجلد ويستعمل أيضا بالاستنشاق (٠,٢ ملغ بخة) ٢-٣ بخات كل ٤-٦ ساعات.

(٢) سالبوتامول (Salbutamol (ventolin :

منبه انتقائي لـ β_2 ، تأثيراته إنتقائية على القصبات الهوائية وضعيفة جدا على الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system بالمقارنة مع الإيزوبرينالين ولكن بدئ مفعوله أبطأ بكثير من الأيزوبرينالين ويستمر مفعوله لمدة أطول من الأيزوبرينالين حيث لا يتخرب بالـ COMT

الجرعة dose : ٢-٤ ملغ فمويا حتى ٤ مرات / يوم. كما يفيد بالاستنشاق (٠,٠١ ملغ /بخة) : ١ بخة كل ٤-٦ ساعات

(٣) Hexoprenaline :

يتدرك بالـ COMT إلى مستقلب فعال يعمل إنتقائيا على المستقبلات الأدرينية β_2 وقد يساهم هذا التحول الحيوي للصيغة Biotransformation في إطالة فعل الدواء.

الجرعة Dose : إما أن يعطى بجرعة ٠,٥ - ١ ملغ / ٦ ساعات فمويا أو بالاستنشاق
ناهضات β_2 - أخرى : وتتضمن «fenoterol, pirbuterol, isoetharine, reporterol, bitolterol, rimiterol» ، وتعطى جميعها بالاستنشاق ولكن يمكن إعطاء بعضها فمويا.
ناهضات β_2 الانتقائية الأطول أمدا : وتتضمن Salmeterol و Formoterol وتعطى
بالاستنشاق. ومدة فعلها حوالي ١٢ ساعة.

التأثيرات الجانبية لمنبهات المستقبلات β_2 الانتقائية :

تحدث و بشكل شائع رجفانات في العضلات الهيكلية عند المرضى المستعملين لهذه
الأدوية كموسعة للقصبات وهذا الأثر ملحوظ بشكل أكثر مع المستحضرات الفموية و قلما
يكون مشكلة عند إعطاء الأدوية بالاستنشاق.

تحذير PRECAUTION :

يجب التذكر بأن جميع ناهضات β_2 - الإنتقائية، تحدث بالجرعات الكافية تأثيرات
قلبية وعائية و يجب عدم استعمالها العشوائي وخاصة الحالات الهوائية

II - الميثيل كزانثينات Methyl xanthines :

مشتقات الثيوفيللين Theophylline Derivatives :

الأمينوفيللين Aminophylline (ثيوفيللين إيثيلين دي أمين) :

و هو أحد موسعات القصبات الأكثر فعالية، وخاصة في الهجمة الحادة من الربو
الشعبي / القصبي الحاد

آلية الفعل : Mechanism of Action :

١. تثبيط انزيم الفوسفودي إسترارز المسؤول عن تدمير الـ AMP وبالتالي يزيد

المستوى الخلوي للـ AMP مما يسبب استرخاء العضلة الملساء

٢. التداخل interference مع إطلاق release الواسائط من الخلايا البدينة

٣. إحصار Blockade مستقبلات الأدينوزين adenosine يستطيع الأدينوزين إحداث

نصيف قصبي عند الربويين asthmatics

الجرعة dose :

للحجرات الحادة : ٠,٢٥ - ٠,٥ حرام بالحقن الوريدي البطيء ويحصل على أفضل

النتائج العلاجية عندما تكون التراكيز المصورية ١٠-٢٠ ملغ /نتر. ومع ذلك، يمكن

استعمال التحاميل المستقيمية rectal Suppositories الحاوية ٠.٥ جرام أمينوفيللين للنوقاية من عودة الهجمات.

السمية Toxicity:

يجب إجراء الحقن الوريدي للأمينوفيللين ببطء، لأن الحقن السريع قد يسبب الموت المفاجئ كنتيجة لاضطراب نظم قلبي. وتتضمن التأثيرات الجانبية للأمينوفيللين

*. قهيم anorexia، وغثيان nausea، وقياء vomiting

*. صداع headache، ودوخة dizziness، وتملل restlessness ونوبات seizure.

*. هبوط في ضغط الدم، وخفقان، وتسرع قلب

التأثرات الدوائية Drug Interactions :

(أ) تنقص تصفية الثيوفيللين بـ :

*. الإريثرومايسين erythromycin. وباقي الصادات الماكروليدية

*. السيميتيدين cimetidine

*. الصادات الكينولونية Quinolone antibiotics

*. فشل القلب Heart failure

*. التشمع الكبدي Hepatic cirrhosis

(ب) تزداد تصفية الثيوفيللين بمحضرات الانزيمات مثل الفينوباربيتون

Phenobarbitone، والريفامبيسين rifampicin، والفينيتوين Phenytoin وتدخلن

السجائر.

III. مناهضات / ضوادر المستقبلات الموسكارينية Muscarinic Receptor

:Antagonists

١. الأتروبين :

يحصّر الأتروبين المستقبلات الموسكارينية في العضلات القصبية، ولكنه غير فعّال

كثيراً في الربو القصبى بسبب :

١- تؤدي العوامل الكولينية المفعول دوراً صغيراً في تحريض النوبات الربوية

القصبية

٢- بسبب جفاف زائد للقصع sputum فيصبح أكثر احتباسا والتصاقا بحدران القصبات الهوائية والتالي أكثر صعوبة لأن ينقشع

٢. بروم الإبراتروبيوم Ipratropium Bromide :

هو أمونيوم رباعي مشتق من الأتروبين. وبالمقارنة مع الأتروبين، فإن هذا الدواء ذو تأثير موسع للقصبات أكثر إنقائية وأقل تأثيرا على لزوجة القصع وهو لا يؤثر في وظيفة الظهارة القصبية المهدية مثل الأتروبين. وعندما يستنشق محلول الإبراتروبيوم فإن تأثيراته تحدد تقريبا بالطرق الهوائية (موضعي). وقد تمتص كميات ضئيلة، لكنها ذات تأثير لا يذكر في القلب، وضغط الدم، والمثانة، أو في الضغط داخل العين. وليس للدواء تأثيرات مركزية. ويمكن استعماله بالتوليف مع ناهضات β_2 .

الجرعة : حلاية هوائية : 1-2 بخة، كل بخة تحوي 18مكغ، 3-4 مرات / يوم.

الستيرويدات القشرية الكظرية Adrenocortical Steroids :

آلية الفعل Mechanism of action :

تملك الستيرويدات القشرية الكظرية تأثيرها النافع بالدرجة الأولى بفعاليتها المضادة للالتهاب وإن المضامين المهمة لفعلها هي :

* بتحريض الليوكورينات lipocortins من تفعيل الكريات البيض Leucocytes، فإنها تثبط الفوسفوليپاز $phospholipase A_2$ و بالتالي تثبط تشكّل حمض الأراشيدونيك $arachidonic acid$ و تنقص نواتج استقلابه مثل البروستاغلاندينات، و التروموبكسان $Thromboxane A_2$ ، و الليكوترينينات $leukotrienes$ إن الـ $PGF_2 \alpha$ والليكوترينينات هي مضيققات قصبية قوية وتزيد الإفرازات القصبية .
كما تثبط الستيرويدات القشرية corticosteroids توليد الـ PAF ، والذي يؤدي دورا في الالتهاب وفي الاستجابة الربوية.

* كما أنها تثبط تفاعلات مولد الضد - المستضد على الخلايا البدينة، وتثبط إطلاق (تحرير) الوسائط الالتهابية مثل الهيستامين ومختلف السيتوكينات cytokines ، وخاصة الإنترلوكين ١ و ٢ and ١٠ interleukins والعامل الناصر للورم (TNF) tumor necrosis factor

• لا تترخي العضلة الملساء القصصية مباشرة، ولكنها تقوي تأثير ناهضات قوتزريد

مستوى الـ cAMP داخل الخلو

الاستعمالات العلاجية Therapeutic uses :

تستعمل في حالات الـ :

١. عدم فعالية المعالجة بالحلالات الهوائية الموسعة للقصبات الهوائية

٢. الربو الليلي المتكرر

٣. الربو المسبب للعجز disabling asthma

٤. تيبس الصدر الصباحي لمدة طويلة

٥. الحالة الربوية الوخيمة جدا status asthmaticus

المستحضرات، وطرق الاعطاء وأشكال التجريب

: Routes of Adminstration and Dosage , Preparations

- بالاستنشاق Inhalation :

* Beclomethasone.dipropionate

* Betamethasone valerate

* Budesonide

وتعطى كوقائيات بشكل حلالات هوائية (ضباب) aerosols لإحداث تأثير موضعي.

وهي ذاتفيد في الهجمات الحادة. فأنرها محدود في المجاري التنفسية لأنها لا تمتص من

الغشاء السنخي alveolar membrane وتختلف الجرعة حسب حاجة المريض، وعادة تقع

بين 300 - 400 مكغ في اليوم للربو الخفيف mild إلى المتوسط moderate وتبلغ حتى 2000

مكغ / يوم في الحالات الوخيمة. severe cases

- الفموية oral :

Prednisolon قد يستعمل في الربو المسبب للعجز disabling asthma وفي الربو

الليلى المتكرر. يمكن إعطاؤه مع الستيروئيدات الاستنشاقية، فهذه الحالة يمكن إنقاص

جرعة المعالجة الفموية. كما يستعمل الدواء في الحالة الربوية الوخيمة جدا status

asthmaticus وفي الحالات الوخيمة والحادة من الربو. والجرعة لمثل تلك الحالات تقع

حول 50 ملغ / يوم لمدة 3-5 أيام للبالغين.

- داخل الوريد Intravenous :

Hydrocortisone sodium hemisuccinate ويعطى بالتسريب الوريدي intravenous infusion في حالات الـ status asthmaticus. والجرعة المعتادة حوالي 200 ملغ.

التأثيرات الجانبية Side Effects :

بالنسبة للستيروئيدات الانشافية، فإن اختطار risk كبت suppression المحور المهادي-النخاعي-الكظري hypothalamic-pituitary-adrenal axis يكون ضئيلاً. وقد وجدت حالات ارتشاف العظم bone resorption وداء المبيضات البيض الفموية oral candidiasis. ولكن التأثيرات الجانبية للغلوكوكورتيكوستيروئيدات أشد خطورة.

مثبتات الخلايا البدينة Mast Cell Stabilizers :

وأهمها كروموجلوكات الصوديوم sodium cromoglycate ، والنيدوكروميل nedocromil والزاديتين zaditen.

التأثيرات الدوائية Pharmacological actions :

هذه الأدوية ليست موسعات للقصبات ولا تنأهض أو تخرب أي من وسائط التآق anaphylaxis. فهي لا تستطيع التخليص من الهجمات الحادة للربو. وأكثر من ذلك، إنها لا تمنع تفاعلات مولد الضد-المستضد، ولكن إذا أعطيت قبل التعرض لمولد الضد antigen ، فإنها تثبتغشاء الخلية البدينة ربما بحصر تدفق الكالسيوم لداخل الخلايا البدينة، وبالتالي منع انخساف الحبيبات degranulation والاطلاق اللاحق للوسائط مثل الهيستامين والليكوترينات. ويتزامن فعلها مع ارتفاع الـ AMP داخل الخلوي.

كرومولين الصوديوم Sodium Cromoglycate :

لا يمتص الدواء من الأنساخ الرئوية (أقل من 1%)، وأي مقدار يمكن أن يمتص سوف يطرح كما هو في البول.

الاستعمالات العلاجية، طريق الإعطاء والتجريع

:Route of Administration and Dosage Therapeutic Uses

هذا الدواء فعال خاصة كعامل وقائي prophylactic من الربو التحسسي ومن الربو المحرض-بالتمارين، ولكن الفائدة قد تتأجل لأسابيع عدة. ويعطى عادة بالاستنشاق كمسحوق ميكروني النوعية بوسائل خاصة مثل المذرار spinhaler الذي يوضع ضمنه

كبسولة تحوي المسحوق ويتم بخ محتوياتها في الطرق الهوائية بمساعدة الجهد الشفهي للمريض. وكبدل يمكن أن يرذ محلول الدواء بوساطة مرذاذ nebulizer والجرعة المعتادة هي 2 بخة (800 مكغ/ بخة) 3-4 مرات يوميا.

ويتوفر الدواء أيضا كبخاخ أنفي nasal spray للوقاية من التهاب الأنف التحسسي allergic rhinitis، وكقطرات عينية لعلاج التهاب الملتحمة التحسسي allergic conjunctivitis.

التأثيرات الجانبية :

للدواء تأثيرات جانبية قليلة سعال cough، وشعور بالغصة sense of suffocation وجفاف الفم.

النيدوكروميل Nedocromil :

له خواص مشابهة لكروموغليكيت الصوديوم، ولكنه أكثر تحملا. ويعطى أيضا بالاستنشاق خلال حالات هوائية ذات جرعة مقاسة metered dose.

الكيتوتيفين Ketotifen :

هو مثبت للخلايا البدينة فموي يستعمل للوقاية من الربو وفي التهاب الأنف التحسسي. كما أن له خواصا مضادة للهستامين على المستقبلات H1، وهو مناهض لل 5-HT. وأهم تأثيراته الجانبية النعاس drowsiness. الجرعة الاعتيادية هي 1 ملغ مرتان يوميا فمويا.

الآفاق الجديدة في معالجة الربو :

توجد أساليب جديدة لتطوير أدوية أكثر فعالية في معالجة الربو وتتجه هذه الأساليب نحو إيجاد عوامل يمكن أن تتأهض بعض تأثيرات الوسائط التي تعمل بفعالية في هذه الحالة (الربو). وقد ادخلت بعض الأدوية الحديثة وتتضمن :

١. أكولات Zafirlukast (Accolate)، وهو مناهض للمستقبلة LTD4 ومثله Montelukast(singulair).

٢. زيليوفين Zileutin (Zyflo)، وهو مثبت لل 5 - ليبوكسيجيناز 5-lipoxygenase inhibitor

٣. مناهضات / ضوادر PAF PAF antagonists

وتتركز الأبحاث الآن حول إيجاد مضادات وحيدة النسيل monoclonal antibodies موجهة ضد سيتوكينات اللمفاويات المساعدة TH2 (الانترلوكين 4 والانترلوكين 5). وكذلك حول إيجاد ضوادر antagonists للجزينات المسؤولة عن التصاق الخلايا، ونحو إيجاد مثبطات البروتياز protease inhibitors، ونحو تنظيم مناعة الجسم وخاصة عمل اللمفاويات المساعدة TH1 و TH2. كما توجد أدلة حديثة على أن الربو قد يزداد أو حتى يمكن أن يكون سببه الانتان المزمن للطرق الهوائية بالكلاميديا الرئوية chlamydia pneumoniae أو بالمفطرات الرئوية. Mycoplasma pneumoniae وهذا ما يوضح التقارير المبلغة عن العلاج النافع بالصادات الماكروليدية macrolide antibiotic، فمن المحتمل أن يحفز ذلك على تطوير طرق تشخيصية حديثة وعلاجات مضادة للجراثيم في مرض الربو.

الأدوية المضادة الاستطباب في الربو

Drug contraindicated in asthma

١- المحاكيات اللاودية (نظيرة الودية) Parasympathomimetics

٢- حاصرات B الانتقائية مثل : البروبرانولول propranolol والذي يسبب تضيق القصبات بحصره للمستقبلات B2 في القصبات الهوائية. وإن حاصرات B1 القلبية الانتقائية مثل ال atenolol ليست مضادة استطباب، ولكن يجب استعمالها بحذر، لأن الانتقائية لـ B1 ليست مطلقة.

٣- محررات الهيستامين Histamine liberators مثل المورفين، تري ميتافان trimetaphan، والكورار curare. تؤدي محررات الهيستامين إلى تضيق قصبي وخيم severe bronchoconstriction.

٤- المورفين والأدوية المتعلقة به مثل الميبيريدين meperidine، والتي بالإضافة لتحريرها الهيستامين، فلديها التأثيرات الضائرة adverse effects التالية :

. إخماد مركز التنفس. depress respiratory centre.

. إخماد منعكس السعال. depress cough reflex.

. إحداث جفاف المفرزات القصبية.

٥- الباربيتورات Barbiturates

٦- الأميرين ومضادات الالتهاب الستيروئيدية NSAIDs . هي عندما تثبط طريق السيكلو أوكسيجيناز لحمض الاراشيدونيك، فإنها تزيح الاستقلاب باتجاه طريق الليبوكسينجيناز ، والذي ينتهي بإطلاق الليكوترينات و هي مضيقات قصبية قوية. وخاصة عند الأفراد الحساسين. وإن نسبة مئوية قليلة من الربويين نحسن نلاميرين.

العدد الثاني
مالية المال والبنوك
التجارية

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

معالجة السعال والمنبهات التنفسية

Cough Therapy and Respiratory Stimulants

معالجة السعال Cough Therapy :

إن السعال منعكس وقائي غايته دفع القئع sputum والمواد المخرشة من الحشاء العلوي للطرق الهوائية. ويوجد نوعان من السعال :

- ١- سعال مفيد ومثمر، وهو الذي يدفع ويطرد الإفرازات من الطرق الهوائية.
- ٢- سعال غير مفيد وغير مثمر. مثل سعال المدخنين، وسببه التحريش الموضعي.

طريق منعكس السعال Pathway of Cough Reflex

تتوضع مستقبلات السعال في البلعوم، والحنجرة، والرغامى trachea، والشعب الهوائية / القصبات bronchi، والثرنتين وغشاء الجنب pleura (وهو الغشاء المجلل للردة). تنشأ نبضات impulses السعال من تحريش الطرق التنفسية وتمر خلال الألياف الواردة afferent في الميهم إلى مركز السعال في النخاع medulla.

- علاج السعال الجاف غير المفيد، Treatment of Dry Useless Cough.

ويتم باستعمال الأدوية المضادة للسعال. antitussive drugs وهي تقسم إلى :
١- مضادات سعال محيطية، تثبط النهايات العصبية الحسية التي تعتبر منشأ منعكس السعال.

٢- مضادات سعال مركزية، تثبط مركز السعال في النخاع medulla.

مضادات السعال المحيطية :

وتنقص ورود التنبيه من مستقبلات السعال في المجاري التنفسية:

و تتضمن :

١- المطريات demulcents، وتعطى على شكل مصائد pastilles وقريصات lozenges. وعادة ما تخلص من السعال الذي سببه التهاب حلق sore throat والتهاب البلعوم pharyngitis مثل قريصات عرق السوس.

٢- امتشاق البخار steam في حالة التهاب القصبات والشعب الهوائية. فمثلا يوضع المانتول بمقدار ملعقة صغيرة في نصف لتر من الماء ويغلى ويستنشق فيزيد إفراز المخاط mucus الوافي.

٣- أدوية ذات فعالية مخدرة موضعيا، مثل البنزونييت (Tessalon) benzonatate، وهذه المادة مشابهة كيميائيا للنتراكانين وتعطى البنزونييت فمويا بجرعة 100 ملغ ثلاث مرات يوميا. كما أن لها فعل مثبط مركزي للسعال.

مضادات السعال المركزية Central antitussives :

هي أدوية تثبط السعال بفعل مباشر على السعال. وهي إما مخدرة narcotic أو غير مخدرة.

١- مضادات السعال المخدرة Narcotic Antitussives :

ويمكن تقسيمها إلى :

أ) الأدوية غير المسببة للإدمان نسبيا Relatively non-addicting drugs :

- فوسفات الكودنه ثين : فمويا، 15-30 ملغ تعطى مساء قبل النوم.

- دي هيدروكودينون Dihydrocodeinone (Dicodil) : فمويا، 5-10 ملغ.

- فولكودنين pholcodeine : ويستعمل بالدرجة الأولى كمضاد سعال. وله فعل قليل

كمسكن analgesic أو مشفق euphoric. وإن تأثيره المحدد للإدمان أقل بكثير من

الكودنه ثين. ويعطى بجرعة 5-15 ملغ.

ب) الأدوية المسببة للإدمان Addicting drugs :

وهي ليست شائعة الاستعمال كمضادات للسعال بسبب خواصها المدمنة، وتتضمن :

- المورفين، والميثادون، والهبرونين، والدي هيدرومورفينون.

٢-مضادات السعال غير المخدرة:

: Non-narcotic(Non-addicting) Antitussives

: Dextromethorphan hydrobromide(Romilar)-أ

هو مشتق صناعي للمورفين، يعطى فمويا بجرعة 15-30 ملغ ثلاث مرات يوميا. وليس له خواص مخدرة أو مسكنة.

: Narcotin(Noscapine)-ب

هو فنويد أفيوني طبيعي من مجموعة البنزويل إيزوكينولين، ذو خواص مضادة للسعال بالدرجة الأولى.

ج-المشتقات الصناعية الغير أفيونية Non-opiate synthetic derivatives:

-Chlorphedianol(Detigon) : 10-20 ملغ، فمويا، ثلاث مرات في اليوم.

-Carbetapentane (Toclase) : ١٠ - ٢٠ ميللجرام، فمويا، ثلاث مرات في اليوم.

-Oxeladin(Pectamol) : 5-10 ملغ، فمويا.

-Benzonate(Tessalon).

-Caramiphen ethane disulphonate(Torin) : 10-20 ملغ، فمويا. وللـ

caramiphen خواص مضادة لداء باركنسون.

-Diphenhydramine، وهو مضاد هيستامين يستطيع تثبيط السعال.

علاج السعال المفيد Treatment of Useful Cough:

يتم ذلك باستعمال الأدوية المقشعة expectorant drugs فالمقشعات تسهل نزع إفرازات السبيل التنفسي respiratory tract بوساطة السعال. وبالتالي، تصبح انتقابات السعال أقل تواترا، ولكن السعال يصبح أكثر فعالية في دفع المفرزات والتخلص منها.

المقشعات Expectorants:

هي إما أن تنتمي للنمط المرن sedative أو النمط المنبه stimulant.

١-المقشعات المركنة sedative expectorants:

تستعمل لتلطيف المخاطية mucosa التنفسية المتهبة بتثبيط إفراز المخاط الواقى، من الخلايا الإفرازية في الطرق التنفسية. وبالتالي، فهي تزيد سيولة القشع sputum وتساعد على انقشاعه بفعل السعال.

وتصنف إلى :

أ- المقشعات القلوية : مثل سترات الصوديوم والبوتاسيوم، وأسيئات الصوديوم والبوتاسيوم. فالأسيئات أو السترات تزيد المدخر القلوي reserve alkali للدم، ويطرح الأساس الزائد خلال الغدد في الشعب الهوائية، وتسبب تنبها خفيفا لهذه الغدد على إفراز المخاط الواقي. كما أن هذه الأدوية تساعد في إذابة المخاط أو القشع بجعلها أقل ثخانة وأقل لزوجة، وبالتالي يسهل انقشاعها. فيمكن استعمالها في المرحلة المبكرة الجافة من التهاب القصبات الحاد بجرعة 1-2 غ فمويا.

ب- المقشعات المغذية Nauseant expect : تنبه النهايات العصبية الحسية في المعدة مسببة منعكسا ينتج عنه زيادة الإفرازات القصبية. ويمكن استعمالها في المرحلة المبكرة الجافة من التهاب القصبات الحاد. وهي مقيئات emetics ولكنها تستعمل هنا بالجرعات تحت المقيئة وتتضمن :

- صبغة عرق الذهب Tincture ipecacuanha ، وتحتوي على قلويدين مخرشين، الأيميتين emetine والسيغالين cephaline. وهي تعطى بجرعة 0.6-2 ميليلتر . ثلاث مرات في اليوم.

- صبغة جذر المستردة senega. وتعطى بجرعة 2-4 ميليلتر فمويا.

- كلور الأمونيوم و كربونات الأمونيوم بجرعة 0.3 غ فمويا.

ج- المقشعات الملحية expectorants Saline :

وتتضمن يود الصوديوم ويود البوتاسيوم، وتعطى بجرعة 0.3 غ فمويا في معالجة التهاب القصبات المزمن المترامن مع القشع المتمسك، tenacious sputum ولكن اليود مضاد استنطاب في حالات الربو :

. التهاب القصبات الحاد، حيث يكون اليود مخرشا شديدا لمخاطية الشعب الهوائية .
. التدرن (السل) Tuberculosis ، بسبب إمكانية أيون اليود على إذابة النسيج المتليف حول الآفة السلية القديمة، مما يعيد تفعيلها.

سمية اليودات :

. التهاب الغدد اللعابية Sialadenitis ، و التهاب الأنف rhinitis ، والتهاب المعدة .
والتهاب ملتحمة العين والصداع.

. المظاهر الأرجية Allergic manifestations

٢-المقشعات المنبهة Stimulant expectorants :

هي أدوية تنبه شفاء وتصحح المخاطية التنفسية الملتهبة بشكل مزمن، ويوصف هذا الفعل بالفعل الشافي vulnerary action وللمقشعات المنبهة التأثيرات التالية :

أ-تتقصر مقدار البلغم.

ب-لها فعل مزيل للرائحة Deodorant action : حيث يفقد القشع رائحته الكريهة.

ج-لها فعل مطهر خفيف.

يمكن استعمال المقشعات المنبهة في علاج خراجات الرئة وفي التهاب الشعب الهوائية المزمن وتوسع الشعب الهوائية (توسع القصبات) bronchiectasis وتتضمن :

- الكريزول Creosole (0.12 - 0.6 ميليلتر فمويا) ثلاث مرات يوميا .

- الغاياكول Guaiacol (0.3-0.6 ميليلتر فمويا).

- هيدرات التربين Terpene hydrate (0.3 غ، في محافظ ثلاث مرات يوميا)

العوامل الحالة للمخاط Mucolytic Agents :

عبارة عن عوامل تساعد في تسهيل الإفرازات القصبية اللزجة. وبالتالي، تحسن الكفاءة العلاجية للمقشعات، ولكنها ليست مقشعات حقيقية. وتتضمن حالات المخاط :

١-الأسيتيل سيستين (Airbron) Acetylcysteine :

الأسيتيل سيستين لديه مجموعة سلفهيدريل (SH) حرة تستطيع فتح الروابط ثنائية الكبريت في المخاط وتقلص لزجته. ويستعمل هذا الدواء على شكل محلول 20% لتسهيل الإفرازات القصبية اللزجة. وهو يعطى بالاستنشاق كحلاية هوائية aerosol أو يستل مباشرة في الشجرة القصبية، من خلال فغر الرغامى tracheostomy أو منظار القصبات bronchoscope.

٢-البرومهيكسين (Bisolvon) Bromhexine :

ينفص البرومهيكسين لزوجة الإفراز القصبى بنزع تكوثر depolymerization عديد السكريد المخاطي mucopolysaccharide ، الذى يشكل أساس مادة الإفراز القصبى. ويعطى الدواء فمويا بجرعة 8-16 ملغ، كل 6-8 ساعات.

٣- الكاربوكسي ميثيل سيستئين (Carboxymethyl cysteine(Mucodyne):

بالإضافة لخواصه الحالة للمخاط، فإن هذا الدواء ينقص فرط تصنع hyperplasia الغدد المخاطية، الذي يتزامن عادة مع التهاب القصبات المزمن. وهو ينقص لزوجة القشع بقابليته على زلق الروابط ثنائية الكبريت التي تصل سراندى المخاط.
الجرعة : 15 مليلتر من شراب 5% أو 2 محفظة (في كل منها 375 ملغ) ثلاث مرات يوميا.

٤- الأنزيمات :

. الكيموتريپسين Chymotrypsin والتريپسين trypsin فمويا.
. الدورناز ألفا Dornase alfa ، هي عبارة عن ريبونوكلياز منقوص الأوكسجين deoxyribonuclease (بالاستنشاق).

المنبهات التنفسية Respiratory stimulants :

اعتبارات فيزيولوجية :

ينم السيطرة على حركات العضلات التنفسية، وبالدرجة الأولى العضلات بين الأضلاع (الورنية) intercostal وفي الحجاب الحاجز diaphragm بواسطة مركز التنفس، الذي يوجد فى النخاع medulla ويمكن تعديل فعالية المركز التنفسى وبالتالى الحركات التنفسية بكلا الأنتقن العصبية والكيميائية.

التنظيم العصبى The Nervous Regulation :

يتأثر المركز التنفسى بالنبضات الواصلة إليه من المراكز العصبية الأخرى مثل القشرة المخية cerebral cortex وتحت المهاد hypothalamus وكذلك بالنبضات الواردة إليه من النسيج المختلفة مثل الرئتين والجهاز الدورانى.

التنظيم الكيميائى The Chemical Regulation :

يتأثر التنفس Respiration بـ :

. ضغط CO_2 فى الدم الشريانى arterial blood، فالتنفس يتنبه بـ CO_2 .
. بقاء PH الدم : إن الـ PH المنخفضة تنبه، بينما العالية تثبط التنفس.
. إن نقصان الأوكسجين ينه التنفس.

إن تنبيه التنفس يعتبر مطلباً أساسياً في معالجة جميع حالات الطوارئ المتزامنة مع فشل التنفس. ويمكن تصنيف المنبهات التنفسية إلى :

(أ) المنبهات المباشرة لمركز التنفس :

- ١- منبهات جذع الدماغ Brain stem stimulants (المنعشات analeptics)، مثل النيكيتاميد nikethamide، والإيثاميفان ethamivan، والدوكسابرام doxapram.
- ٢- المنبهات المخية Cerebral stimulants، مثل الكافئين caffeine، والإيفيدرين ephedrine والأمفيتامين amphetamine كما أن الأتروبين والهيسين تنبهان مركز التنفس وتستعملان قبل التخدير لاعتراض الفعل المثبط التنفسي للمورفين.
- ٣- الضوادر التنافسية Competitive antagonists للمجموعة المخدرة من المثبطات التنفسية (المورفين، والميبريدين، والميثادون، ...). فالنالوكسون naloxone هو أفضل مثال معروف عن هذا الصنف.

٤- ثاني أوكسيد الكربون : هو منبه طبيعي لمركز التنفس. ومع ذلك، فإن CO₂ غير فعال عندما يكون مركز التنفس مثبطاً. وهو يعمل أيضاً بشكل منعكس reflexly.

ب - منبهات المركز التنفسي بآلية المنعكس

Reflex Stimulants of Respiratory Centre

- ١- منبهات المستقبلات الكيميائية في الأجسام السباتية carotid والأبهرية aortic، مثل ثاني أوكسيد الكربون، والنيكيتاميد nikethamide واللوبيلين lobeline.
- ٢- تحدث المخثرشات الخفيفة المطبقة على الأغشية المخاطية للسبيل التنفسي تنبيهاً منعكساً للمراكز النخاعية medullary وخاصة المركز التنفسي، مثل استنشاق روح النشادر العطري aromatic spirit of ammonia أو الكحول المطبق على الغشاء المخاطي للفم.

الفصل الثالث

الإصابة المستعجلة في

الإصابة المعدية المعوية

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

الأدوية المستعملة في الأمراض المعدية المعوية

Drugs Used in Gastrointestinal Diseases

إن المضادات الموسكارينية تثبط إفراز الحمض المعدي الذي يتنبه _ بالغذاء وتؤثر أيضا في العضلات الملساء المعوية. هذه الأدوية تفيد في بعض أمراض المصمران bowel الوظائف. أما الشادات agonists الموسكارينية فإنها تنبه العضلات الملساء، وتسعمل لتعديل الحركية المعدية المعوية. و يعتبر النيكوتين الموجود في التبغ أحد أقوى العوامل المسببة لرجعة recurrence القرحة ulcer عندما يتم تدخينه. و على النقيض من ذلك، فإن النيكوتين في لبان النيكوتينين nicotine chewin gum أو في اللطخات غير الحلد transdermal patch قد ينفع في التهاب القولون القرحي ulcerative colitis. تملك بعض الفينوثيازينات phenothiazines خواصا مضادة للقيء antiemetic ممتازة، و تعتبر المسكنات المخدرة narcotic analgesics و بعض مشتقاتها مفيدة في الاستطبابات المضادة للإسهال antidiarrheal و ذلك بسبب قابليتها تثبيط الحركية المعوية. هذا و تسعمل مجموعات عديدة أخرى في الأمراض المعدية المعوية.

الأدوية المستعملة في الأمراض الهضمية - المتعلقة بالحمض

: Drugs Used in Acid-Peptic Disease

تتضمن الأمراض الهضمية - المتعلقة بالحمض القرحة الهضمية peptic ulcer (المعدية gastric والعفجية duodenal)، والمنعكس المعدي المريئي gastroesophageal reflux، وحالات فرط الإفراز المرضية مثل متلازمة زولينغر - إليسون Zollinger-Ellison Syndrome. و من الواضح أن الحمض المعدي gastric acid و الهضمين pepsin ضروريان لتطور القرحة الهضمية. و مع ذلك، فإن العوامل المتعلقة بالمقاومة المخاطية

mucosal resistance، وخاصة إنتاج المخاط المعدي العفجى gastroduodenal mucus و إفراز البيكربونات bicarbonate من الخلايا الظهارية epithelial cell، قد تكون بقدر الأهمية. إن الدور الجوهري لبكتيريا المنحنيات البوابية helicobacter pylori في الأمراض pathogenesis أصبحت معروفة الآن على نطاق واسع. قد تسبب الساليسيلات وغيرها من مضادات الالتهاب - اللاستيروئيدية تخمة dyspepsia و أيضا قد تسبب أو تزيد مخاطر القرحة الهضمية ومضاعفاتها complications. تتوفر في الوقت المعاصر أدوية تعدل الحمض المعدي، وتقلل الإفراز الحمضي المعدي، أو تحسن الدفاعات المخاطية. إن معظم السريريين clinicians يعالجون جميع المرضى ذوي القرحة الراجعة recurrent ulcers وكذلك المرضى الذين ثبت عندهم إبتان بالمنحنيات البوابية، بالأدوية المضادة للجراثيم antimicrobial بالتوليف مع دواء مضاد للإفراز antisecretory للقضاء على المنحنيات البوابية.

مضادات الحموضة Antacids:

هي عوامل أو أدوية تستعمل لضبط أو تعديل الحموضة المعدية الزائدة. وتفيد في معالجة القرحة الهضمية وفي فرط الحموضة hyperacidity. ويمكن تصنيف مضادات الحموضة في مجموعتين رئيسيتين.

- ١- مضادات الحموضة الكيميائية.
 - ٢- مضادات الحموضة الفيزيائية.
- وإن مضاد الحموضة النموذجي يمتلك الخواص الآتية:

- ١- التعديل الآني وطويل الأمد للحمض.
- ٢- يجب أن يقتصر فعله في السبيل الهضمي . alimentary tract
- ٣- غياب التأثيرات الملينة أو المسكة.
- ٤- عدم التأثير في التوازن الحمضي - القلوي.
- ٥- ألا يطلق CO₂ في المعدة.
- ٦- أن يخلو من التأثيرات السامة أو غير المرغوب فيها.
- ٧- مستساغ من قبل المريض.

أ- مضادات الحموضة الكيميائية :

هي مركبات قلوية قابلة للتعديل الحموضة المعدية بعضها، مثل بيكربونات الصوديوم، قد تسبب، اضطراب التوازن الحمضي القلوي إذا استعملت بشكل زائد فنستطيع أحداث قلاء استقلابي. Metabolic alkalosis. وتتضمن مضادات الحموضة الجهازية systemic بالدرجة الأولى بيكربونات الصوديوم. ومع ذلك، تشكل هذه المواد بعمامة معقدات ضعيفة الامتصاص . وبالتالي، فليس لديها تأثيرات جهازية ولا تحدث قلاء إستقلابيا وتتضمن مضادات الحموضة هذه :

١- أملاح المغنزيوم

-أكسيد المغنزيوم

-هيدروكسيد المغنزيوم

-كربونات المغنزيوم

-تري سليكات المغنزيوم Magnesium trisilicate

٢- أملاح الكالسيوم

-كربونات الكالسيوم

٣- أملاح الألمنيوم

- هلامة هيدروكسيد الألمنيوم Aluminium hydroxide gel

- هلامة فوسفات الألمنيوم Aluminium phosphate gel

ب- مضادات الحموضة الفيزيائية:

هي عوامل تشكل محاليل غروائية colloidal، مثل المخاطين المعدية gastric mucin ، و هلامة هيدروكسيد الألمنيوم، وتري سليكات المغنزيوم. قد تعمل جميعها بامتزاز adsorbing حمض كلور الماء HCL في المعدة وبثأثيرها المطري demulcent .

بيكربونات الصوديوم:

تعادل الحموضة المعدية كما يلي :



وهكذا تتعدل الحموضة المعدية بالبিকربونات من خارج الجسم قبل أن تصل المعى intestine ويعد امتصاص مقدار مكافئ من البیکربونات المعوية التي أعدت بشكل طبيعي لتعديل الحموضة التي تصل العفج. وبالتالي فإن إعطاء بیکربونات الصوديوم من خارج الجسم يؤدي إلى رفع تركيز البیکاربونات وبالتالي أيضا لزيادة باهله PH السائل خارج الخلوي extracellular. لذلك يتحتم على الكلية إخراج البیکربونات الزائدة للمحافظة على التوازن الحمضي - القلوي لسوائل الجسم. فيصبح البول قلويا. وإن فشل الآليات الكلوية في وظيفتها يسبب قلاء استقلابيا metabolic alkalosis.

إن لبیکربونات الصوديوم ميزة سرعة العمل، ولكنها تملك المساوئ الآتية:

- قصر مدة الفعل

- قد تسبب قلاء استقلابيا

- تحرر CO₂ الذي يسبب انتفاخا معديا gastric distension وقد تؤهب لانتفاخ

perforation القرحة المعدية.

• قد يحدث طور ارتداد للحمض. ويتكون من زيادة معدل إفراز الحمض بعد تعديل الـ HCl في المعدة. يعمل الـ CO₂ كمنبه خفيف لإفراز الحمض المعدي.

الاستعمالات العلاجية Therapeutic Uses :

١ مضاد حموضة

لعلاج حالات التحمض الجهازية systemic acidosis

٢ لقلونة البول، وتستعمل هذه الخاصية بالحالات التالية :

أ- بالتوليف (بالمشاركة) مع الساليسيات في معالجة النقرس gout ، حيث تعمل للوقاية من ترسب البولات Urates في السبيل البولي.

ب- لتحسين انحلال أدوية محددة مثل السلفوناميدات في البول، وبالتالي الوقاية من إمكانية تطور البيلة البلورية crystaluria.

ج - لتعزيز انطراح excretion أدوية محددة مثل الساليسيلات.

٤ لإذابة mucus المخاط في السبيل التنفسي العلوي.

أوكسيد المغنيزيوم

يعدل أوكسيد المغنيزيوم الحموضة في المعدة stomach كما يلي :



وفي المعى، يتفاعل كلور المغنزيوم مع بيكربونات الصوديوم الموجودة في الإفرازات secretions ليشكل كربونات المغنزيوم وكلور الصوديوم



إن كربونات المغنزيوم غير منحلة وتطرح في البراز، بينما يعاد امتصاص كلور الصوديوم لتدعم كلور الدم. وإن جزء من MgCL_2 المتشكل يتخطى التفاعل ويعمل كمليّن ملحي خفيف.

المميزات Advantages :

- لا يطلق CO_2 في المعدة.
- لا يسبب قلاء جهازيا.
- له مدة عمل طويلة.

المساوئ Disadvantages :

لأملاح المغنزيوم بعمامة تأثير ملين خفيف ولكن يمكن تقليله بإعطائها مع أملاح الكالسيوم (لأخيرة تأثير ممسك constipating)

هيدروكسيد المغنزيوم Magnesium Hydroxide :

يعمل بالطريقة نفسها مثل الأوكسيد ويستعمل على شكل معلق مائي يعرف بحليب المانيزا.

كربونات المغنزيوم Magnesium Carbonate :

يختلف عن الأوكسيد بأنه يطلق CO_2 في المعدة ولذلك قد يسبب انتفاخا distension وطور ارتداد حموضة.

تري سيليكات المغنزيوم Magnesium Trisilicate :

تعمل كمضاد حموضة فيزيائي وكيميائي. تتفاعل في المعدة مع HCL لتعطي كلور المغنزيوم وثاني أوكسيد السيليكون. وللأخير تكوين هلامي ويعمل جزئيا بتأثيره المطري demulcent وجزئيا بامتزاز HCL في المعدة وحمله للمعوى حيث يتعدل بالإفرازات المعوية. وتأثيره الجانبي الرئيسي هو أنه قد يسبب تليين laxation بالجرعات الكبيرة.

المميزات Advantages :

- تطيل مدة العمل ولكن تنقص سرعة البدء بالتأثير.
- تعمل فيزيائيا وكيميائيا.
- لا تنتج CO_2 في المعدة.
- لا تسبب اضطراب في التوازن الحمضي القلوي.

كربونات الكالسيوم Calcium Carbonate :

مضاد حموضة فعال يعدل حموضة المعدة لتعطي كلور الكالسيوم وثاني أكسيد الفحم.



يترسب $CaCl_2$ في المعى الدقيق على شكل كربونات أو فوسفات بالاتحاد مع الأيونات الموافقة.

المميزات:

- سرعة التأثير وطول مدة العمل.
- يثبط فعالية الهضمين. pepsin.

المساوئ :

- قد يسبب إمساكا constipation، ولكن يمكن اعتراض ذلك باستعماله مع ملح مغنزيوم.

- يطلق CO_2 خلال التعديل، ولذلك فقد يسبب طور ارتداد حموضة.
- قد يسبب فرط كالسيوم الدم hypercalcaemia على المدى الطويل. لذلك لا يوصى بمضاد الحموضة هذا للاستعمال طويل الأمد.

هلام هيدروكسيد الألمنيوم Aluminium Hydroxide Gel :

تتكون من معلق هيدروكسيد الألمنيوم 4% وهو مضاد حموضة فعال يعمل كيميائيا وفيزيائيا. فهو يعدل ويبطئ الحمض في المعدة مع تشكيل كلور الألمنيوم والماء



ويشكل الألمنيوم في الأمعاء معقدات غير منحلة، وبالدرجة الأولى الفوسفات التي تطرح مع البراز.

أما فيزيائيا فيعمل كعامل إمتزاز، ويمتاز الهضمين، كما يعمل كمطري.

المساوي ء :

- إمساك بسبب خواصه القابضة astringent
- يزيد انطراح الفوسفات في البراز بسبب تشكل فوسفات الالمنيوم غير المنحلة.
- يقلل امتصاص النترات سيكلينات المعطاة فمويا بسبب تشكيل مركبات غير ممتصة.
- قد يتداخل مع امتصاص الأتروبين وبدائله، وبالتالي مع فعالية هذه المركبات في علاج القرحة الهضمية.
- ورغم أن مضاد الحموضة هذا غير جهازي، يمتص بعض الالمنيوم ويطرح في البول.

يرتفع تركيز الـ Al^{+++} في المصورة عند مرضى القصور الكلوي مما قد يسبب سمية ينجم عنها اعتلال دماغي encephalopathy واعتلال عضلي myopathy ومضمور عظمي osteodystrophy

الميزات :

له ميزات تـري سيليكات المغنزيوم نفسها.

: Magaldrate (Riopan)

هو توليف كيميائي بين هيدروكسيد الالمنيوم وهيدروكسيد المغنزيوم. مضاد حموضة فعال وغير جهازي.

هلامة فوسفات الالمنيوم :

ميزتها أنها لا تتداخل مع امتصاص الفوسفات، ولكن مقدرتها على التعديل أقل من مقدرة هيدروكسيد المغنزيوم.

ضواد المستقبل الهستاميني H2 H2 Receptor Antagonists :

- سيميتيدين (Tagamet) Cimetidine

- رانييتيدين (Zantac) Ranitidine

- فاموتيدين (Pepsid) Famotidine

- نيزاتيدين (Axid) Nizatidine

التأثيرات الفارماكولوجية Pharmacological Actions:

هذه الأدوية ضوادر تنافسية competitive للهستامين على المستقبلات H₂، وهي قادرة على تثبيط تأثير الهستامين وكذلك البنثاغاسترين pentagastrin على إفراز الحمض المعدي. كما أنها تثبط وبدرجة أقل المحرضات الكولينية المفرزة للحمض المعدي. وليس لها تأثير مضاد موسكاريني أو فعاليات حاصرة للمستقبل.â

تثبط إفراز الحمض الأساسي (بحالة الصيام fasting والليلي، والمنبه بالغذاء. تنقص ضوادر H₂ حجم وتركيز H⁺ في العصير المعدي، كما تنقص إفراز الهضمين. وهي فعالة في شفاء القرحات المعدية والمعوية وتمنع رجوعها.

- الامتصاص والمصير Absorption and Fate :

تمتص جيدا بعد إعطائها فمويا كما تطرح بسرعة (القسم الأكبر) عن طريق الكلية.

الجرعة dose :

السيميتيدين : 400 ملغ مرتان يوميا أو 800 ملغ عند النوم، وتخفض الجرعة بوجود أمراض الكلية.

- الرانيتيدين والنيزاتيدين : 150 ملغ مرتان يوميا أو 300 ملغ عند النوم، فمويا.

- الفاموتيدين : 20 ملغ مرتان يوميا أو 40 ملغ عند النوم، فمويا.

ويمكن إعطاء السيميتيدين، والرانيتيدين والفاموتيدين حقنا عضليا (i.m) أو وريديا

(i.v)

الاستعمالات العلاجية Therapeutic Uses :

1- علاج القرحة المعدية والمعوية . يجب استمرار العلاج حتى تظهر دلائل سريرية

وشعاعية على الشفاء من القرحة ويتم الشفاء عادة بالعلاج ٦ - ٨ أسابيع.

2- متلازمة زولينغر - إليسون - Ellison Syndrome Zollinger

(يسبب ورم البنكرياس المنتج للغاسترين فرط إفراز للحمض المعدي وقرحات هضمية وحيمة).

3- النزوف من جراء التاكلات المعدية.

4- التهاب البلعوم المنعكس Reflux oesophagitis

- الآثار الجانبية للسيميتيدين :

*-اسهال وآلام وصدايح ودوار وانفجاعات جلدية skin rash قد تحدث عند استمرار العلاج.

*-ارتفاع طفيف في كرياتين المصورة.

*-نقصان القدرة الجنسية، والعنانة impotence والنثدي gynaecomastia (ربما بسبب تحسين افراز البرولاكتين، والارتباط مع المستقبلات الأندروجينية وزيادة إيستراديول oestradiol المصورة نتيجة لتنشيط الأنزيمات الصغائرية microsomal enzyme).

*-قد يلاحظ تخليط ذهني mental confusion وخاصة عند كبار السن.

*-سبب في حالات نادرة تثبيطاً لنقى العظام والتهاب كبد.

أما الرانتيدين والفاموتيدين فلا يحصران المستقبلات الأندروجينية ولا يسببان تثدياً أو عنانة.

التأثرات الدوائية Drug Interactions :

يثبط السيميتيدين (وليس الرانتيدين، والفاموتيدين أو النيزاتيدين) الأنزيمات الصغائرية الكبدية (Cytochrome P450) وبالتالي يحسن تأثير أدوية مثل بروبرانولول propranolol، ووارفارين warfarin، وتيوفيلين theophyllin، وديازيبام diazepam وفينيتوين phenytoin

معالجة القرحة الهضمية Treatment of Peptic Ulcer :

تدرج الأدوية الرئيسية المستعملة في علاج القرحة الهضمية في التصنيفات التالية :

1- الأدوية المضادة لإفراز المعدي.

مضادات الحموضة.

- حاميات المخاطية Mucosal protectives

- الأدوية الفعالة ضد المنحنيات البوابية.

- المعالجة المساعدة Adjuvant therapy

أولاً - الأدوية المضادة للإفراز المعدي :

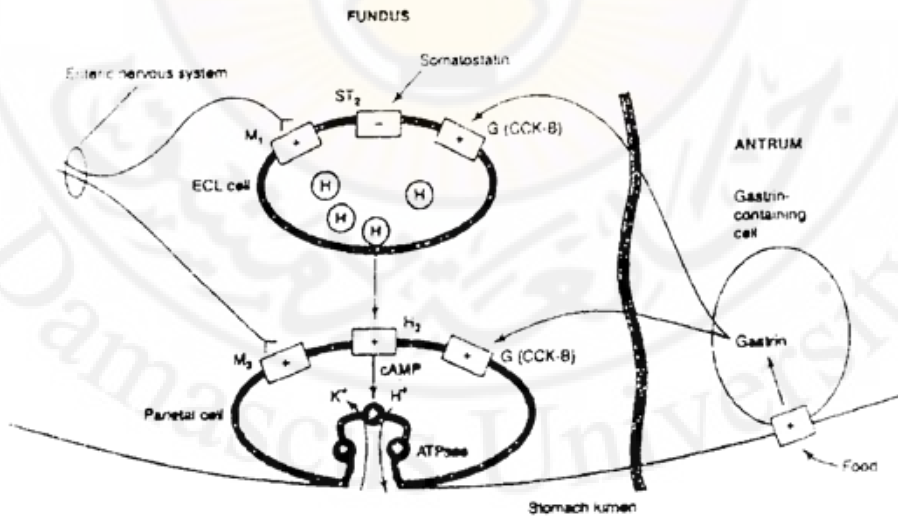
ضبط إفراز الحمض المعدي :

إن إفراز الحمض المعدي يخضع لسيطرة ثلاثة شادات رئيسية :

الهستامين، والأسيتيل كولين والغازترين gastrin (الشكل) . فهذه الشادات تنبيه مستقبلات خاصة بها وموجودة على الخلية الجدارية parietal cell فتؤدي في النهاية إلى تنبيه مضخة البروتون proton pump ($H^+/K^+ ATPase$) التي تفرز الحمض مباشرة .

كما يؤدي البروستاغلاندين E_2 (PGE_2) دوراً معدلاً لهذا النظام .

إن عمل الهستامين يتواسط من خلال المستقبلات H_2 ويشمل ارتفاعاً في الـ cAMP، بينما يتواسط عمل الأسيتيل كولين من خلال المستقبلات M_3 على الخلية الجدارية ويكتنف ارتفاع في الـ Ca^{++} الخلوي ومع ذلك، فإن الإفراز المعدي يحدث بالمبهم يتوسطه المستقبلات M_1 . إن الغازترين هرمون ينتج من خلايا مختصة (الخلايا G) وربما يحتاج للهستامين كي يظهر تأثيره الكامل. ويتعرض تحرر الغازترين بوساطة الحموض الأمينية والبيبتيديات الصغيرة وينشط عند الباهاء PH الأدنى من 2.5 وكذلك بفعل السوماتوستاتين somatostatin (المنتج موضعياً) .



الشكل ()

تمثيل ترميمي للعوامل الرئيسية المؤثرة في إفراز الحمض المعدي من الخلية الجدارية

1- مثبطات إفراز الحمض المعدي Inhibitors of gastric acid secretion

يمكن إنقاص إفراز الحمض المعدي إما بتنشيط تأثير الهيستامين أو الأستيل كولين مع مستقبلاتها على الخلايا الجدارية، وتنشيط مضخة البروتون، أو بتثبيته مستقبلات PGE_2 الـ.

أ- ضوادر المستقبل H_2 :

يمكن إعطاء السيميتيدين، والرانيتيدين والفاموتيدين والنيزاتدين بالجرعات المنوه عنها سابقا بغرض تثبيط كلا إفراز الحمض الأساسي والمحرّض وبالتالي تعزيز شفاء القرحة الهضمية المعدية والعفجية. ويجب استعمالها حوالي 6-8 أسابيع حتى تتم عملية الشفاء، ومن ثم يجب أن تعطى بجرعة محافظة maintenance dose (حوالي نصف الجرعة الاعتيادية) لمدة 6 أشهر على الأقل لإنقاص حدوث رجعة recurrence.

ب- الأدوية المضادة للفعل الكولينى Anticholinergic drugs

بروبانتيلين (probantheline) (probantine) يمكن أن يعطى فمويا بجرعة 15 ملغ كل 6 ساعات. وهو مثبط موسكارينى غير انتقائى، ينقص إفراز الحمض المعدي والحركية motility. وبالتالى، فقد يؤجل زمن الإفراغ فيطيل أمد تأثير الأدوية المعطاة بالمشاركة معه.

بيرانزيبين (gastrozepin). Pirenzepine. وينقص إفراز الحمض المعدي بخصر المستقبل M_1 بشكل انتقائى. لذلك فإن تأثيراته الجانبية قليلة.

ج- مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors :

Lansoprazol (prevacid) و Omeprazole (losec)

كلاهما من مشتقات الـ benzimidazole وتنشط مضخة البروتون في الخلية الجدارية المعدية.

د- الامتصاص والمصير :

إن الأوميبرازول غير فعال في الوسط المعتدل، ويجب إعطاؤه كمحلول مدروء buffered أو بشكل أقراص مغلفة معويا. يمتص جيدا عندما يعطى فمويا orally، ولكنه يستقلب بسرعة في الكبد. له نصف عمر 1/2 حوالي ساعة، ولكنه يؤثر في إفراز الحمض حوالي 2-3 أيام.

إن الأوميبرازول ولانزوبرازول طلائع أدوية prodrugs تحتاج لتنشيط في البيئة الحمضية للقيحات المفرزة في الخلايا الجدارية. وبهذا المكان تتحول إلى الشكل السبروتوني حيث تقبل ذرة H، فتشكل عوامل ترتبط مع SH- في الأنزيم HMK ATPase (مضخة البروتون)، فتحصر فعاليتها.

- التأثيرات الفارماكولوجية:

إن الأوميبرازول ولانزوبرازول يثبطان بشدة الإفراز الأساسي والمعرض للحمض وبنسبة تفوق الـ 95%. وإن النقصان الملحوظ في الحموضة قد يسبب زيادة إفراز الغاسترين. ولا تؤثر هذه الأدوية على الحركة المعدية.

- التأثيرات الجانبية :

نادرة وتشمل اضطرابات معدية معوية مثل الغثيان والقيء والإسهال، أو معوص colics وكذلك تأثيرات مركزية مثل الصداع والدوار والنعاس. drowsiness وقد تحدث اندفاعات جلدية Skin rashes

- الاستعمالات العلاجية :

- 1- القرحة الهضمية
- 2- التهاب البلعوم المنعكس.
- 3- متلازمة زولينغر - إلسون.

الجرعة :

للقرحات المعوية: 20 ملغ أوميبرازول أو 30 ملغ لانزوبرازول فمويا ويوميا لمدة 4 أسابيع. أما للقرحات المعدية فيمتد العلاج السابق مدة 8 أسابيع.

ثانيا - مضادات الحموضة Antacids :

وقد نوقشت سابقا. ولم تعد مضادات الحموضة تستعمل بشكل شائع في المساعدة مع الأدوية المضادة للإفراز. وإن مضادات الحموضة المحتوية على كالسيوم ذات مساوئ متعلقة بتحريض إفراز الغاسترين.

ثالثاً - العوامل الحامية للمخاطية Mucosal Protective Agents :

أ- الكاربينوكسولون (Biogastrone) Carbenoxolone :

مشتق من السوس liquorice . يعزز شفاء القرحة المعدية المعوية من خلال تحريض إفراز المخاط Mucus وزيادة صنع البروستاغلاندين الداخلي. وهو مشابه بالتركيب للأندوسترون وقد يسبب إحتباس الصوديوم والماء. وقد يثبط التأثير الشافي لهذا الدواء بالسبيرونولاكتون spironolactone

- التأثيرات الجانبية :

إحتباس الصوديوم والماء، والوذمة oedema ، وارتفاع ضغط الدم، ونقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia . وفي حالة وجود فشل قلب heart failure فقد يزيد الحالة سوءاً .

الجرعة :

50-100 ملغ ثلاث مرات يوميا بعد الوجبات

ب- مركبات البزموت الغرواني Colloidal Bismuth Compounds :

(De - Nol) Tripotassium dicitrate bismuthate

يرتبط بشكل انتقائي بالقرحة مغطيا إياها ويحميها من الحمض والهضمين. كما يقترح أنه يحرض على إنتاج المخاط ويحسن صنع البروستاغلاندينات. كما أنه ذو فعالية مضادة للمنحنيات البوابية، مما يحسن من قيمته العلاجية.

ج- سوكرالفات Sucralfate

عبارة عن معقد من هيدروكسيد الألمنيوم والسكريز المكبريت. يعمل موضعياً بتشكيل معقد بروتيني في موضع القرحة مما يشكل عائقاً أو حاجزاً أمام الحمض المعدني والهضمين. كما لوحظ أنه يحرض على صنع البروستاغلاندين، ويحسن إفراز المخاط والنيكربونات، ويثبط عملية الهضم.

التأثيرات الجانبية :

إمساك وسوء هضم وجفاف فم.

الجرعة :

1 غرام أربع مرات يوميا على معدة فارغة (قبل ساعة من الوجبات) .

التأثيرات الدوائية :

قد يتداخل interfere مع امتصاص التتراسيكلين المعطى فمويا.

٨- البروستاغلاندينات :

يصنع الـ PGE_2 و PGI_2 في المخاطية المعدية. وكلاهما يثبط إفراز الحمض ويحرض إفراز المخاط والبيكربونات (تأثير حام للخلية cytoprotective effect) .
Misoprostol : مماثل للـ PGE_1 ، وهو فعال فمويا كوقاية من تطور قرحات عند المرضى المعالجين بجرعات عالية من الأدوية المشابهة للأسبرين.
التأثيرات الجانبية: تتضمن الاسهال والمغوص البطنية وهو مضاد استطباب في الحمل.

رابعاً - علاج المنحنيات البوابية :

إن المنحنيات البوابية عصابات إيجابية الجرام Gram positive وجدت منتشرة في معدة معظم المرضى بالقرحة الهضمية بنوعيتها. وإن القضاء على هذه العصابات ينصح به في حالة القرحات الهضمية الشديدة.
ويتم ذلك بإعطاء مشاركات بين مضادات جرثومية وعلاج بمضاد إفراز حسب إحدى الطرق التالية :

- علاج مضادات جرثومية ثلاثي يتألف من ميترونيدازول وسيترات اليزموت الغرواني وتتراسيكلين أو أموكسيسيلين فمويا ولمدة أسبوعين بالإضافة لضادة H2 والذي يستمر إعطاؤه بعد ذلك مدة 4-6 أسابيع أخرى.
علاج ثنائي من مضادات الجراثيم يتألف من مشاركة الأموكسيسيلين و الميترونيدازول أو كلاريثرومايسين clarithromycin فمويا مدة أسبوعين مع أوميبرازول omeprazole والذي يتابع إعطاؤه وحده لمدة 2-4 أسابيع أخرى.

خامساً - المعالجة المساعدة Adjuvant Therapy

نستعمل المهدئات مثل ديازيبام diazepam للمساعدة في شفاء القرحة الهضمية من خلال تخفيف الكرب anxiety . وقد لوحظ أن الديازيبام والكلورديازيبوكسيد chlordiazepoxide ينقص كل منهما إفراز الحمض المعدي.

- مضادات الاستطباب : Contraindications :

يجب على مرضى القرحة الهضمية تجنب استعمال الـ :

1- الكحول

2- مشروبات الكزانتين (مثل القهوة)

3- الستيروئيدات القشرية

4- الساليسيلات ومختلف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

5- ريزربين Reserpine

6- تولازولين Tolazoline

7- تدخين التبغ.

الأدوية الحاضرة على الحركة المعوية المعوية

:Drugs Promoting gastrointestinal motility

تعتبر الآليات كولينية الفعل cholinergic مسؤولة عن تعديل الظواهر الحركية في المعى gut. وبذلك، فليس من المدهش أن تكون العوامل المحاكية الكولينية cholinomimetic مثل بيتانيكول bethanechol فعالة في حصر promoting الحركية المعوية المعوية. ويعتبر الميتوكلوبراميد metoclopramide والسيزابريد cisapride منبهين للحركية أكثر انتقائية. وإضافة للخواص المحاكية الكولينية، فإن الميتوكلوبراميد ضادة antagonist للدوبامين ويدخل إلى الجملة العصبية المركزية. بينما السيزابريد لا يدخل الجملة العصبية المركزية. ولكنه ذو فعل شاد agonist على الـ 5-HT₄ وكلا الدوائين يطلقان release الأسيتيل كولين من العصبونات neurons ذات الفعل الكوليني في الصغيرة العصبية المعوية myenteric plexus التابعة للجهاز العصبي المعوي. كما أنهما قد يحسنان sensitise خلايا العضلات الملساء المعوية لفعل الأسيتيل كولين. وهما لا يزيدان الإفراز المعدي، أو المعتكلي (البانكرياسي). وهذان الدواءان يسرعان الإفراز المعدي ويختزلان زمن المرور في المصران الدقيق. للميتوكلوبراميد تأثير مركزي مضاد للدوبامين يعتقد أنه مسؤول عن خواصه المضادة للقيء، وهذا الفعل يفقده السيزابريد. يزيد السيزابريد حركية القولون colon لدى بعض المرضى.

التطبيقات السريرية :

يفيد الميتوكلوبراميد في تسهيل تنبيب intubation المصمران الدقيق. وفي المرضى ذوي الفشل الحركي المعدي. كما يفيد الدواء أن كلاهما عند المرضى بمرض المنعكس المعدي المعوي حيث ينقصان من الحرقلة heartburn ولكن يوجد بعض التقارير حول إمكانية إحداث السيزبريد cisapride للأنظيمات البطينية Ventricular arrhythmias لذلك يقتصر استعماله للمرضى الذين خابت الأدوية الأخرى في علاجهم من مرض المنعكس المعدي المعوي ومع المراقبة. إن الميتوكلوبراميد مضاد للقيء فعال، وخاصة في مشاركته للأدوية المعالجة للسرطان وفي الجراحة الطارئة أو الولادة للوقاية من رشف aspiration المحتويات المعدية.

يمتص كلا الدوائين بسرعة، ويصل التركيز المصوري ذروته بعد جرعة فموية مفردة خلال 40-120 دقيقة. وتبلغ أنصاف أعمارها المصورية plasma half lives من 2-4 ساعات.

الجرعة :

الجرعة الاعتيادية للميتوكلوبراميد هي 10 ملغ أربع مرات يوميا مع الوجبات وعند النوم. ولدى مشاركتها مع أدوية السرطان تكون الجرعة 1-2 ملغ/كغ. ولتنبيب المصمران يعطى الميتوكلوبراميد 20 ملغ بالتسريب الوريدي البطيء. والجرعة للسيزبريد لأجل المنعكس المعدي المعوي هي 10 ملغ أربع مرات يوميا.

ويوجد الآن مشتقات للسيزبريد يتم تطويرها مثل النور سيزبريد noreisapride ويتوقع أن يكون لها استجابات أوسع وأمان أكبر من الدواء الأم. كما أنه جار التقصى والبحث عن بعض ضوادر السيروتونين 5-HT₃ مثل الوسينترون alosetron في معالجة تخرش المصمران. إضافة إلى أن التيغاسيرو tegaserod ، وهو شاد جزئي partial agonist على 5-HT₃، قد ثبتت فعاليته مماثلة في هذه الحالة المرضية.

الأدوية المضادة للقيء Antiemetic Drugs :

قد يظهر الغثيان nausea والقيء vomiting في حالات كثيرة، تتضمن الحمل وداء الحركة Motion sickness ، والإنسداد المعدي المعوي، وسمية الأدوية، واحتشاء العضلة القلبية، والفشل الكلوي والتهاب الكبد. وفي المعالجة الكيماوية للسرطان، فإن هذه الأدوية

الكيمائية قد تسبب غثيانا وقياء بشكل منتظم. فإذا لم يتم ضبط حالة القيء، فإن عدم الارتياح من هذه الأدوية المقيئة قد يجعل المريض يرفض الاستمرار بالمعالجة الكيميائية للسرطان.

إن الأليات الفيزيولوجية المسؤولة عن الغثيان والقيء عديدة جداً. ويوجد تعاون بين الفعالية الحركية للمعدة والعضلات البطنية وبين مركز القيء، المتوضع في التشكيل الشبكي reticular formation في النخاع medulla. يتلقى مركز القيء نبضات من منطقة إثارة المستقبل الكيميائي (CTZ) Chemoreceptor trigger zone المتوضعة في أرضية النطين الرابع fourth ventricle، ومن الجهاز الدهليزي vestibular apparatus وباحات areas أخرى. يستجيب الـ CTZ لمنبهات كيميائية مثل العوامل الكيميائية المعالجة للسرطان. من خلال تفعيل مستقبلات الدوبامين أو السيروتونين.

يتضمن التصنيف الرئيسي للعوامل المضادة للقيء مضادات الهيستامين
• antihistamines، والفينوثيازينات phenothiazines، وميتوكلوبراميد metoclopramide
• Ondansetron، والماريغوانا marijuana، والستيروئيدات القشرية corticosteroids.

تمتلك مضادات الهيستامين ذات الفعالية المضادة للهيستامين (مثل الـ داي فينيذرامين Diphenhydramine، والهيدروكسيزين hydroxyzine) تأثيرات معتدلة significant مضادة موسكارينية ومركنة sedative. يبدو أن كلا الفلغين إضافة إلى الفعل الحاصر للمستقبل H1 تساهم كلها في الفعالية المضادة للقيء. وهي فعالة بخاصة للغثيان والقيء المرافقين لداء الحركة (داء السفر) Motion sickness، ربما بسبب التثبيط في النقل في الطريق الدهليزي المخي vestibulocerebellar. إن المضادات الموسكارينية وخاصة السكوبولامين scopolamine تستعمل أيضاً للوقاية من داء الحركة.

تحتصر الفينوثيازينات مستقبلات الدوبامين في الـ CTZ وفي باحات أخرى من الدماغ. يستخدم البروكlorبيرازين prochlorperazine والبروميثازين promethazine كثيراً كمضاد للقيء. ورغم أن جميع الفينوثيازينات تقريباً تملك بعض الفعالية المضادة للقيء، فإن استعمالها محدود بسبب درجة التركيز الذي تحدثه إضافة لفعلها المضاد للقيء. كما أن الأعراض symptoms خارج الهرمية extrapyramidal، وخاصة خلل التوتر dystonia، قد

تكون وخيمة عند استعمال جرعات ضخمة في منع الغثيان والقيء المزامنين للمعالجة الكيماوية للسرطان. ويمكن عكس خلل التوتر عادة بإعطاء 50 ملغ من الدي فينهيدرامين diphenhydramine وريديا.

يعمل الميتوكلوبراميد metoclopramide أيضا كمضادة للدوبامين ويستعمل للوقاية وعلاج الغثيان والقيء. تتوفر ثلاثة مثبطات للمستقبل $5-HT_3$ للاستعمال في الوقاية من المعالجة الكيماوية المسببة للغثيان والقيء وكذلك الغثيان والقيء بعد العمليات الجراحية. فالاندانسترون ondansetron، والغرانيسترون granisetron، والدولاسيترون dolasetron تبدو كلها متكافئة من حيث الفعالية، والآثار الضائرة adverse effects، والكلفة cost، والإعطاء administration. وبينما هي فعالة جدا في ضبط الغثيان والقيء الحادين acute المتزامنين مع الجرعات الاعتيادية من المعالجات الكيماوية، فهي أقل فعالية في السيطرة على القيء الموحل والحادث بالجرعات العالية من المعالجة الكيماوية للسرطان. ويوجد الآن صنف جديد من الأدوية، ضوادر النيوروكينين neurokinin antagonists تحت الاختبار وقد تمثل علاجاً أفضل للغثيان والقيء.

إن مشتقات الماريغوانا متضمنة التتراهيدروكانابينول (THC) tetrahydrocannabinol نفسه فعّل كمضاد للقيء عند بعض المرضى، متضمنا أولئك غير المستفيدين على باقي مضادات القيء. كما أن الدرونابينول dronabinol أثبتت فعاليته في هذه الحالة. وتكتف البية تأثير هذا الدواء المستقبلات في الـ CTZ، إن الستيروئيدات القشرية مثل ديكساميثازون dexamethasone، مضادة للقيء، تكن آلية عملها لازالت مجهولة. وأخيرا فإن المنومات - المركبة sedative-hypnotics مثل البنزوديازيبينات benzodiazepines كثيرا ما تستعمل في السيطرة على الغثيان والقيء.

- مفرغات الأمعاء Intestinal Evacuants:

تتضمن مفرغات الأمعاء:

- 1- المسهلات purgatives (الملينات laxative والهزورات cathartics)
- 2- تحاميل الغليسرين.
- 3- منبهات العضلات المنساء.

- المسهلات Purgatives :

هي أدوية تؤخذ فمويا لإفراغ المصاريين bowels. إن مصطلح ملين laxative يشير إلى الإفراغ الخفيف، حيث يحدث تليين مع ابقاء على قوام البراز تقريبا، بينما مصطلح هرور cathartics فيشير إلى إفراغ أقوى ومسببا برازا سائلا. وإن مفرغات الأمعاء يمكن تصنيفها حسب آلية عملها إلى :

أ - مفرغات تعمل بتشكيل حجم كبير Bulk forming purgatives :

تزيد حجم محتوى الأمعاء مما يسبب تحريض عملية التحوي peristalsis. وتضم ثلاث مجموعات :

العروانيات المحبة للماء والألياف غير القابلة للامتصاص

المفرغات الملحية saline purgatives

- اللاكتولوز lactulose.

ب- المفرغات المزلفة Lubricant Purgatives :

وتعمل بتنعيم البراز، وتتركب من :

1-الزيت المعدني (البارافين السائل).

2-دي أوكتيل صوديوم سلفوسوكسينات Dioctyl sodium sulfosuccinate

ج- المفرغات المخرشة أو المنبهة Irritant or stimulant purgatives :

تحوي أو تطلق مكونات مخرشة تنبه حركة الأمعاء.

وتصنف بدورها إلى :

1- مفرغات خفيفة التخريش

- التين والإجاص

- زيت القندس (زيت الخروع) Castor oil

2- مفرغات متوسطة التخريش

- الانتراسين anthracene، والأنثراكينونات أو الـ emodin cathartics

- الفينول فثالين

بيز اكوديل Bisacodyl

3- المفرغات شديدة التخریش Drastic purgatives مثل الـ resins الموجودة في نبات الجلاب jalap، وقد استبعد استعمالها الآن.

١- المفرغات بتشكيل حجم كبير :

١.١ الغرويدات المحبة للماء والألياف عسرة الهضم :

- إن الحمية الليفية dietary fiber مثل الأغذية النباتية تحوي نسب متفاوتة من الألياف اللاهضومة وتتألف من السيللوز. وهذه الألياف لا تتأثر بأنزيمات الهضم لذلك تدخل القولون. ولها قدرة سريعة على الاحتفاظ بالماء فتزيد كتلة ومحتوى الماء في البراز، وكذلك معدل الحركات القولونية.

وكمثال على مستحضرات تحوي أليافا حمية مستحضر السبروكتوفيب proctofib. وتستعمل الحمية الليفية في الإمساك constipation، وتناذر المصمران التخرشي irritable buwel syndrome النخالة Bran

نحوي 40 % ألياف، وهي مصدر ممتاز لزيادة الحجم المعوي

الميتيل سللوز وكاربوكسي ميتيل سللوز

مشتقات نصف صناعية للسللوز، محبة للماء، تشكل هلاماً بوجود الماء ولا تمتص من الجهاز الهضمي ولا تهضم.

الجرعة : 1- 1.5 غ تؤخذ مع الماء 2-4 مرات في اليوم.

- بذر القطنونة (حشيشة البراغيث) Psyllium seed

تحتوي هذه البذور مواد متنوعة، وبوجود الماء تنتج لتشكل هلاماً غير مهضومة.

الجرعة : 4-15 غ 1-3 مرات يوميا.

- الأغار (الغراء) Agar :

وهو مادة غروانية محبة للماء جافة، تمتص الماء في الأمعاء وتنتج حوالي 6 مرات حجمها الأصلي.

الجرعة : 4-6 غ يوميا.

1 2 - المفرغات الملحية :

تحتوي أيونات قليلة الامتصاص من الجهاز الهضمي. فعندما توضع فمويًا فإنها تنفسي في الجهاز الهضمي وتبقى حتمًا كثيرًا من الماء معها بسبب تأثيرها الحلوئسي. وزيادة الحجم هذه تنبهه التحوي في الأمعاء الصعبة والكبيرة.

* مستحضرات وجرعات المفرغات الملحية:

كبريتات المغنيزيوم (ملح إيسون Epsom) : 10 - 15 غ.

حليب المائيزا (معلق مائي للـ Mg(OH)₂) : 10 - 40 مل.

كبريتات الصوديوم (Glauber's salt) : 15 غ.

يجب إعطاء المفرغات الملحية قبل الإفطار على معدة فارغة، وفي محلول معادل للتوتر. حيث إن إعطائها بعد الإفطار، أو في محلول منخفض التوتر لايسبب إفراغا. كما إن إعطائها في محلول عالي التوتر يسبب تخريشا معديا قد يؤدي للقيء.

مضادات الاستطباب : Contraindications :

أصلاح المغنيزيوم : يجب تجنبها عند مرضى الوظائف الكلوية، حيث أن المقدار الزهيد المنفصل من الـ Mg⁺⁺ عند هؤلاء المرضى قد يسبب حصار قلب heart block • واضطرابات عصبية عضلية أو تثبيطا للجملعة العصبية المركزية (CNS).

أصلاح الصوديوم : يجب تجنبها عند مرضى فشل القلب المحقق Congestive heart failure أو مرضى الكلى.

2- المفرغات المزلقة :

2-1. الزيت المعدني (البارافين السائل) :

هو مزيج من هيدروكربونات سائلة نستحصل من النفط. لا يهضم ويعمل بتنعيم وتزليق البراز.

المساوىء :

يتداخل مع امتصاص الفيتامينات المحذولة في الدم ومع الكالسيوم والفوسفات. ينقص لمقدار محدود من الأمعاء. وقد يصل للعقد اللمفية السارنية mesenteric، والمخاطية المعوية، والكبد والطحال، حيث يحدث على التفاعل مع جسم غريب عن الجسم.

ذات رئة شحمية lipid pneumonia وتحدث إذا وصل بشكل زائد إلى الرئتين.

طول فترة الشفاء بعد عمليات المستقيم.

الجرعة : 15-45 مل عند المساء قبل النوم. والزيت المعدني عديم الطعم ومع ذلك فالكثير من الناس لا يستطيعونه لذلك يمكن أخذه مع عصير فواكه أو كمستحضر استحلالي.

٢-٢- العوامل الفاعلة على السطح Surface Active Agents :

الذي أوكثيل صوديوم سلفوسوكسينات :

Dioctyl sodium sulfosuccinate (Docusate sodium- Normax)

عامل فاعل على السطح الأيوني. ينعم البراز بخفض التوتر السطحي وتسهيل نفوذ الماء خلال كتلة البراز.

الجرعة : 50-200 ملع في اليوم.

3- المفرغات المخرشة أو المنبهة :

* _ المفرغات خفيفة التخريش :

- النين والاحاص : يحتويان مواد عضوية خفيفة التخريش، ولكنها أيضا تعمل كمفرغات بزيادة الحجم

- زيت القندس (زيت الخروع) : يعمل على الأمعاء الدقيقة حيث يتحلل بالتليين وبوجود الصفراء إلى غليسيرول وحمض ricinoleic acid وهذا الأخير يثبه الفعالية الحركية للأمعاء الدقيقة

الجرعة : 15-60 مل ويعمل بعد 2-6 ساعات.

مضادات الاستطباب :

- الحمل : فهو يحرص تقلصات الرحم.

- غير فعال عند مرضى اليرقان الانسدادي، بسبب انخفاض جريان الصفراء إلى العفج.

* _ المفرغات متوسطة التخريش :

- مسهلات الأنتراسين Anthracene (أو الإيمودين emodin)

إن عقاقير السنا sennalax و القشرة المقدسة cascara sagrada، والصبار aloe و الروانـد rhubarb جميعها تحوي انتراكيتونات فعالة متحدة مع سكريات مشكلة غليكوزيدات. إن التأثير المسهل لهذه الأدوية مقتصر على الأمعاء الغليظة. فهي تعبر كما هي إلى القولون حيث أن البكتيريا تحلله رابطة الغليكوزيد فتطلق مشتقات الأنتراسين الحرة. وهي بعد ذلك تمتص وتطرح إلى القولون حيث تنبهه (تنبيه صغيرة أو رباح Auerbach's plexus).

التأثيرات الجانبية :

- ١) المواد الفعالة قد تفرز مع الحليب خلال الارضاع بمقدار كاف
 - ٢) للتأثير على الرضع.
 - ٣) تطرح مشتقات الأنتراسين في البول وتلون البول الحمضي باللون البني المصفر، والبول القلوي باللون البنفسجي المحمر، مما يشعر المريض بالخوف.
 - ٤) الام مغصية colicky pains، ويمكن تجنبها باستعمال الأتروبين أو بدائله المصنعة.
 - ٥) قد يعقب الفعل المفرغ للراوند إمساك بسبب محتواه العالي من حمض العفص tannic acid
- الفينول فثالين :
- يعمل على القولون. ذو أمد تأثير طويل لأنه يمتص جزئياً من الأمعاء ثم يطرح مع الصفراء (دوران معوي كبدي). ويلون البول القلوي بالأحمر.
- الجرعة : 100 - 200 ملغ مساء.

Management of Diarrhoea : معالجة الإسهال

- ١- معالجة السبب مثل الأدوية المضادة للجراثيم، وقاتلات المتحولات amoebicides
 - ٢- معالجة عرضية Symptomatic treatment
- ونقسم بدورها إلى قسمين :

أ-حاميات الجهاز المعدي المعوي - والممتزات Gastrointestinal protectives and adsorbents

وتعمل بنأمين غطاء للمصران وامتزاز المواد السامة. والمواد الشائعة الاستعمال في هذه المجموعة هي :

تحت كربونات البزموت Bismuth subcarbonate، Bismuth subsalicylate

و Bismuth subgallate

- الكاؤولان Kaolin

- البكتين Pectine

ب- الأدوية المضادة للموسكارينية Antimuscarinic Drugs

مثل الأتروبين وبدائله. وهي عادة تفيد في التخلص من المغص المترافق مع الاسهال.

ج- منبهات المستقبلات الأفيونية Stimulants of intestinal opiate receptors

١- مشتقات الأفيون opium derivatives :

صبغة الأفيون المكوفة Camphorated tincture of opium

وتعطى بمقدار 4 مل فمويا.

٢- الذي فينوكسيليت Diphenoxylate

هذا الدواء مشتق من الميبريدين meperidine ، له تأثير ممسك. وهو يؤثر في المصران مثل المورفين. يستعمل فقط لمعالجة الإسهال. وهو لايسبب إدمانا. ويتوفر الذي فينوكسيليت عادة بشكل أقراص تحوي أيضا أتروبين وله اسم تجاري لوموتيل lomotil وكل قرص يحوي 2,5 ملغ من الذي فينوكسيليت و 2,5 مكغ من كبريتات الأتروبين ويعطى 1-2 قرص كل 6-8 ساعات.

٣- لوبيراميد هيدروكلورايد Loperamide hydrochloride (Imodium)

هذا الدواء يشابه من حيث البنية الذي فينوكسيليت وهويثبط التحوي في الجهاز المعدي المعوي وفعال أيضا في السيطرة على الاسهال من مختلف الأنواع المرضية. لا يمتص الدواء كليا من الجهاز الهضمي ويطرح بالدرجة الأولى على شكل مستقبلات في البراز .

إن كلا من الـ diphenoxylate و loperamide يحدثان تأثيرهما النافع بتثبيد المستقبلات الأفيونية الموجودة في الجهاز الهضمي. وكلاهما لايعبران بسهولة العائق

الدُموي الدماغى blood brain barrier لذلك فتأثيرهما على المستقبلات نفسها في الدماغ قليل فلايسببان إدمانا بالجرعات العلاجية.

الجرعة : بدئيا 4 ملغ ثم 2 ملغ وتصل حتى 16 ملغ في اليوم كحد أقصى.
التأثيرات الجانبية : قد يسبب الذي فينوكسيليت ولويراميد غثيانا، وقياء، ومغوصا
بطنية، ونعاسا، وقد تحدث شلل اللقائفي . parralytic ileum. يجب عدم إعطائها للأطفال
الصغار

- تصحيح التجفاف واضطرابات الكهليليات Correction of dehydration and electrolyte disturbances

إن علاج التجفاف القموي بمحلول كهليلتي للفلوكوز كافي للحفاظ على توازن
السوائل والكهليليات في معظم حالات الاسهال. ومع ذلك، فإن الاسهال الوخيم قد يتطلب
تعويض السوائل والكهليليات زرقا parenteral .

الكتاب الثاني
المادة الكيميائية
الامتزازات الجزيئية

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول
المفردات
والجملات

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول

السلفوناميدات، والكينولونات،

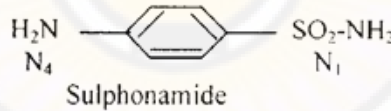
ومعالجة إنتانات السبيل البولي

Sulphonamides, Quinolones And Treatment of Urinary Tract Infections

السلفوناميدات Sulphonamides :

السلفوناميدات مشتقة من البار-أمينو-بنزن سلفوناميد (سلفانيلاميد)، وهو النموذج

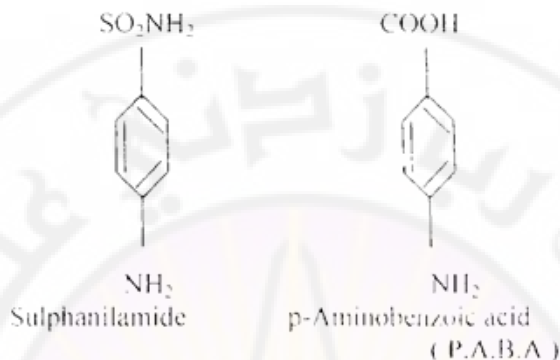
لهذه المجموعة



* إن الاستبدال عند N₁ مع البيرييميدين pyrimidine أو الايزوكسازول isoxazole ينتج مركبات تتمتع بشكل كاف فتستعمل لعلاج الإنتانات الجهازية . Systemic وإن هذه المجموعة تشكل معظم السلفوناميدات وتتضمن السلفاديازين Sulphadiazine ، والسلفاميرازين Sulphamerazine ، والسلفي سوksازول Sulphisoxazol. * إن وجود المجموعة بار-أمينو (N₄) حره ضروري للفعالية المضادة للبكتيريا. وإن مشتقات السوكسينيل succinyl والفتاليل phthalyl (عند الـ N₄) للسلفاثيازول sulphathiazole تعمل بعد انزلاق المجموعة المتبادلة عند الموضع N₄ محررة بذلك

مجموعة الأمين المذكورة. هذه المركبات لا تمتص بسهولة من جهاز الهضم، و لذلك تستعمل في علاج الانتانات المعوية

آلية الفعل :Mechanism of Action



بسبب التشابه الكيميائي بين السلفوناميدات و حمض بارا-أمينو-بنزويك فإن هذه الأدوية تعمل بالتفافس على الإنزيم نفسه تحول ذلك الحمض إلى حمض الفوليك في الخلية البكتيرية. وهكذا فإن السلفوناميدات هي مثبطات تنافسية على الإنزيم المصنعة للذي هيبرو بيرونيك dihydropteroate synthetase وهو إنزيم متضمنة في تصنيع حمض الذي هيبرو فوليك dihydrofolic acid الذي يتم إرجاعه إلى حمض التتراهيدروفوليك tetrahydrofolic acid في تصنيع النورينات purins ومن ثم إلى DNA. إن التعذيب من البكتيريا يعتمد في نموها على حمض الفوليك الذي تصنعه من الـ PABA لذلك تختلف البكتيريا عن الخلايا البشرية. فالخلايا البشرية تستطيع استعمال حمض الفوليك الجاهز (من الغذاء) وبالتالي لا تتأثر من جراء تأثير السلفوناميدات. فالسلفوناميدات لها تأثير سمي انتقائي على الخلايا البكتيرية. وإن التأثير الرئيسي للسلفوناميدات هو إيقاف نمو البكتيريا فهي موفقة لنمو البكتيريا bacteriostatic.

ضواد السلفوناميدات :Antagonists of Sulphonamides

إن الـ PABA وبعض المخدرات الموضعية المحتوية على PABA وبعض النروكائين procaine تضاد antagonize فعل السلفوناميدات في المختبر vitro وفي الجسم الحي vivo.

الامتصاص والمصير Absorption and Fate :

باستثناء المركبات شحيحة الانحلال مثل فثاليل سلفاثيازول :
Phthalylsulphathiazole فإن السلفوناميدات تمتص بشكل كاف بعد الإعطاء عن طريق

الفم

وتوجد السلفوناميدات في الدم بثلاثة أشكال :

- أ- الدواء الحر : وهو الشكل الفعال كمضاد بكتيريا.
- ب- الدواء المرتبط بالبروتين : حيث يكون الدواء غير فعال دوائيا. ويحدث الارتباط مع ألبومين المصورة مما يشكل نوعا من الخزانات يتحرر منها الدواء الحر باستمرار.
- و هكذا فإن السلفوناميدات طويلة المفعول ترتبط مع بروتينات المصورة لمدى أطول من تلك قصيرة المفعول.

ج- الدواء مزال الفعالية : يتأصل معظم السلفوناميدات فتتقص فعاليةها. وتجري عملية الأسئلة على المجموعة (N4) كما تتضمن بعض السلفوناميدات مشكلة غلوكورونيدات خاملة من الناحية العلاجية. وتنتزح معظم الأشكال المنصمة والحررة كلويا. وإن باهاء PH البول تؤدي دورا دائما في هذا الانطراح. فالسلفوناميدات أكثر فعالية وأكثر انحلالا في البول القلوي.

الفعالية المضادة للبكتيريا Antibacterial Activity :

السلفوناميدات فعالة ضد الكثير من البكتيريا سلبية الجرام وإيجابية gram-positive and negative. كما أنها فعالة ضد التهاب الملتحمة الحبيبي بالحرشف النزعية Chlamydia trachomatis ولكن السلفوناميدات لا تؤثر في الحمات Viruses ، والنوبيات Spirochaetes أو البكتيريا الدقيقة Rickettsiae.

التصنيف Classification :

تصنف السلفوناميدات حسب المجموعات التالية :

- ١- قصيرة المفعول : وتمتص بسرعة مثل : سلفاديازين Sulphadiazine ، وسلفاميرازين Sulphamerazine ، وسلفاميتازين Sulphamethazine ، وسلفادي مدين

Sulphadimidine، وسلفيسوكسازول Sulphisoxazole وتُعطى فمويًا orally ، كل 4-8 ساعات.

٢- متوسطة المفعول : مثل Sulphamethoxazole وله نصف عمر ($t_{1/2}$) حوالي ١١ ساعة. وهذا مشابه لنصف عمر الثري ميثوبريم trimethoprim ، ذي التأثير المثبط للإنزيم المرجعة للدي هيدروفولات dihydrofolate reductase.

٣- طويلة المفعول : وتمتص بسرعة وتطرح ببطء مثل سلفادوكسين Sulphadoxine وسلفادي ميتوكسين Sulphadimethoxine وتُعطى فمويًا مرة واحدة في اليوم.

٤- قليلة الانحلال : وتتضمن «كسنييل سلفاثيازول Succinylsulphathiazole (Sulphasuxidine)، وفتاليل سلفاثيازول Phthalylsulphathiazole وسلفاسالازين Sulphasalazine.

٥- السلفوناميدات المستعملة موضعياً لمعالجة الانتانات الجلدية والأغشية المخاطية: وتتضمن:

- سلفاسيتاميد الصوديوم Sodium Sulphacetamide ويستعمل على شكل قطرات عينية (10-30%) أو مرهم (6%).

- Mafenide (Marfanil) : يستعمل موضعياً على شكل كريم أو مسحوق.

- سلفاديازين الفضة Silver Sulphadiazine :

ويستعمل في علاج الحروق burns.

المقاومة الباكترية تجاه السلفوناميدات

Bacterial Resistance to Sulphonamides:

قد تكتسب الكائنات الحية الحساسة مقاومة تجاه السلفوناميدات إذا طالت فترة العلاج وكانت الجرعات أقل من اللازم. وحالما تصبح الباكترية مقاومة لأحد السلفوناميدات فإن ذلك يسري على باقي السلفوناميدات.

وتتطور المقاومة المكتسبة عند الباكترية من خلال أحد الآليات التالية أو أكثر :

١- الإنتاج العالي لل PABA بسبب حدوث طفرات mutants عند الباكترية.

٢- تطور تبدلات بنيوية في الانزيم المسؤولة عن تصنيع حمض الفوليك بحيث تصبح هذه الانزيم ذات إلفة قليلة للسلفوناميدات. وفي كثير من الحالات فإن المقاومة المكتسبة عند الباكترية يتم ضبطها وراثيا من خلال انتقال البلاسميد transmissible plasmide الذي ينتشر بسرعة وعلى نطاق واسع.

طرق الإعطاء Routes of Administration :

- ١- الطريق الفموي. وهو المعتاد.
- ٢- الحقن الوريدي. فقط عند استحالة الاعطاء فمويا مثل حالات الإقياء، أو المرضى المسموتين comatose patients وفي مثل هذه الحالات تستعمل الأملاح الصوديوم لمختلف السلفوناميدات.
- ج- التطبيق الموضعي. على شكل كريم أو مسحوق. مثل استعمال Mafenide في علاج الحروق والجروح wounds، وقطرات سلفاسيتاميد الصوديوم أو مراهمها في علاج الانتانات العينية.

Therapeutic Uses and Choice : الاختيار السلفوناميدات :

:of Sulphonamides

أ - انتانات السبيل البولي Urinary tract infections :

يفضل السلفيسوكسازول Sulphisoxazole لكونه منحل في البول الحمضي حتى في الباهاء. PH6.5 ولذلك تصبح المضاعفات الكلوية نادرة. ولكن عددا كبيرا من انتانات السبيل البولي الآن معندة على العلاج بالسلفوناميدات. ولذلك يفضل علاجها بعوامل أخرى مضادة للجراثيم مثل توليفة التريميثوبريم مع السلفاميثوكسازول trimethoprim-Sulphamethoxazole أو مشتقات الكينولين. Quinoline derivatives.

ب- الاستعمال الجهازى العام، وخاصة في انتانات المكورات السحائية

:meningococcal infections

يجب ألا تعطى السلفوناميدات داخل القرب intrathecal. لقد استعملت السلفوناميدات سابقا بطريق الحقن الوريدي باستعمال أملاحها الصوديوم، في علاج التهاب السحايا meningitis بالمكورات السحائية بسبب نفوذيتها الجيدة إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF). كما استعملت فمويا للوقاية من هذه المكورات. ومع ذلك، توافرت حديثا أدوية سبابة في

هذا المجال غير السلفوناميدات. فقد أصبحت سلالات عديدة من المكورات السحائية مقاومة للسلفوناميدات. وتشمل الأدوية الحديثة الفعالة في هذا المجال البنسيللين (G) Penicillin، والأمبيسيلين ampicillin والجيل الثالث من السيفالوسبورينات أو الكلورامفينيكول chloramphenicol. ويعتبر الريفامبيسين rifampicin الدواء ذا الاختيار للوقاية prophylaxis.

ج- الإلتانات المعوية Intestinal Infections :

استعملت السلفوناميدات قليلة الانتصاب في علاج الزحار العصوي bacillary dysentery. كما استعملت في التحضير للعمليات الجراحية لإقلال النبيت البكتيري bacterial flora في السبيل الهضمي alimentary tract. وتتضمن هذه السلفوناميدات فتاليل سلفاثيازول phthalylsulphathiazole وسكسينيل سلفاثيازول succinylsulphathiazole.

د- التهاب القولون القرحي Ulcerative colitis :

يستعمل السلفاسالازين Sulphasalazine بالدرجة الأولى. وهو فاسح عن ارتباط سلفاثيردين Sulphapyridine وحمض 5-أمينو ساليسيليك 5-amino salicylic acid، وينفصل إلى مكوناته هذه بتأثير النبيت المعوي intestinal flora، حيث تعمل هذه المكونات موضعياً وبشكل فعال. فلهذا الدواء تأثيرات مضادة للبكتيريا، ومضادة للالتهاب antiinflammatory، وكابتة للمناعة immunosuppressant. ورغم أنه يمتص بشكل كاف بعد إعطائه فمواياً، فإن مستوياته الدموية تميل للانخفاض.

هـ- التراخوما/الحرث Trachoma :

و- داء النوكارديا Nocardiosis :

ز- داء المقوسات Toxoplasmosis :

إن التوليفة بين البيريميثامين pyrimethamine والسلفاديازين Sulphadiazine هي العلاج ذو الاختيار لداء المقوسات.

ح- الاستعمالات الموضعية Local Uses :

Matenide : يستعمل موضعياً لمعالجة الحروق والجروح. وهو يخترق وبسرعة أنحت السحرق، ولا يزال فعله بالـ PABA في الصديد pus، على عكس باقي السلفوناميدات.

Sodium sulphacetamide : يطبق موضعيا على العين لعلاج التهاب الملتحمة conjunctivitis وهو غير مخرش، فهو ذو باءاء PH معتدلة تقريبا بينما باقى السلفوناميدات عالية القلوية ومخرشة للعين.

Selver sulphadiazine : يستعمل على شكل كريم للعلاج الموضعي للحروق burns

السمية Toxicity :

تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة للسلفوناميدات الغثيان، والقياء، وآلم الرأس والنعوام dizziness. وهي تفاعلات خفيفة عادة. أما التأثيرات السمية الأكثر خطورة، والتي تتطلب توقف إعطاء السلفوناميدات فتتضمن :

١- البيلة البلورية Crystalluria : وسببه ترسب السلفوناميدات أو نقص انحلال مشتقاتها المؤسلة في النيبات الكلوية renal tubules . وينقص اختطار البيلة البلورية بـ :
- تناول كميات كبيرة من السوائل.

- قلونة البول لزيادة انحلال كلا السلفوناميدات ومشتقاتها المؤسلة. ويتحقق ذلك من خلال استعمال بيكربونات الصوديوم أو سيترات الصوديوم.

استعمال السلفوناميدات الحولة في البول الحمضي مثل سلفيسوكسازول sulphisoxazole.

٢- تفاعلات فرط التحسس Hypersensitivity Reactions : وتتضمن طفح جلدي، وحمى، ونخرات كلوية نيبية renal tubular necrosis، ومتلازمة ستيفن- جونسون - Steven Johnson syndrome (حمى fever، ووعكة malaise، وحمامي عديدة الأشكال erythema multiforme) وحساسية للنعوء photosensitization. إن التطبيق الموضعي للسلفوناميدات على الجلد يسبب تحسسا sensitization، ولذلك يجب الإقلال من الاستعمال الموضعي لهذه الأدوية.

٣- الإسهال Diarrhoea : ينتج ذلك أحيانا من تغيير في النبيت المعوي intestinal flora وخاصة بعد استعمال السلفوناميدات قليلة الامتصاص.

٤- اعتلال دموي Blood Dyscrasias : تسبب السلفوناميدات في حالات نادرة فقر دم انحلايا حادا acute haemolytic anaemia) وكثيرا ما يكون سببه نقص الإنزيم G6PD

في الكريات الحمراء)، وفقر الدم لامصنع aplastic anaemia ، ونُدرة المحببات agranulocytosis أو كثرة الصفيحات thrombocytosis.

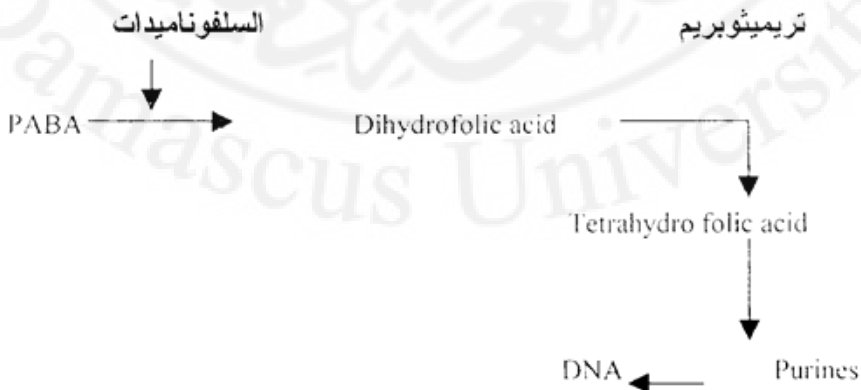
- ٥- السلفوناميدات تستطيع إزاحة البيليروبين من مقدرات الارتباط مع بروتينات المصورة. فعند حديثي الولادة تكون آليات الانضمام غير كافية لإزاحة فعالية البيليروبين المزاح، وقد يسبب ذلك مرور هذا الصبغ من خلال العائق الدموي الدماغي مما قد يسبب يرقانا نوويا kernicterus. والسلفوناميدات تعبر الحاجز المشيمي وتطرح جزئيا في الحليب لذلك يجب تجنبها عند الأمهات قرب الولادة أو خلال أوقات الارضاع.
- ٦- الأذية الكبدية : قد تنجم عن تأثير سمي مباشر للسلفوناميدات أو كنتيجة لتفاعلات تحسيس. seneitisation.

الكو - تريموكسازول (Co-trimoxazole) (Septrim+Bactrim):

عبارة عن توليفة بين التريميثوبريم trimethoprim والسلفاميثوكسازول

1/5. sulphamethoxazole

يثبط التريميثوبريم trimethoprim الانزيم المرجعة لحمض دي هيدروفوليك dihydrofolic acid في البكتيريا وبعض الأوليا protozoa لمدى أكثر بكثير مما يحدث للانزيم في الخلايا الثديية. إن الانزيم المرجعة لحمض دي هيدروفوليك المذكورة عبارة عن انزيم تحول حمض دي هيدروفوليك إلى حمض تتراهيدروفوليك-tetrahydrofolic acid (folinic acid) ، وهي المرحلة التي تؤدي إلى تصنيع البورينات purines وفي النهاية صنع ال DNA، وبالتالي تحسين ملحوظ (تآذر synergism) في فعالية السلفوناميدات كما يلاحظ أدناه :



و المشاركة بين السلفوناميدات و التريميثوبريم قاتلة للبكتيريا bactericidal قوية الفعـل. وليس جميع السلفوناميدات مناسبة لتوليف مع التريميثوبريم. إن السلفاميثوكسازول بخـاصة مهم لأنه ذو امتصاص مشابه حرارياً للتريميثوبريم. وإن تطور مقاومة بـاكتيرية تجاه الكويزيموكسازول أقل من حالة كل دواء وحده.

الاستعمالات العلاجية :

يستعمل الـ Co-trimoxazole في علاج الانتانات البولية و التنفسية، و التهاب البروستات prostatitis، و التهاب الأذن الوسطى otitis media، و حمى التيفوئيد، و داء الشيغلالات shigellosis وقرحات السفلس و ذات الرئة الكارينية المتكيسة pneumocystis carinii pneumonia.

التأثيرات الجانبية :

قد يسبب الكو - تريموكسازول جميع التفاعلات غير المرغوبة فيها للسلفوناميدات إضافة إلى أنه يسبب التأثيرات غير المرغوبة كدواء مضاد للفولات، وخاصة فقر الدم اللامعصع، و نقصان الكريات البيضاء و نقص المحييات في الدم. granulocytopenia

انجرعة :

أقراص كو - تريموكسازول المكونة من تريميثوبريم (80) ملغ و سلفاميثوكسازول 400 ملغ. و الجرعة (2) قرص كل 12 ساعة للبالغين و 8 ملغ / كغ تريميثوبريم + 40 ملغ / كغ سلفاميثوكسازول كل 12 ساعة للأطفال.

كما يمكن إعطاء كويزيموكسازول بالتسريب الوريدي لمرضى الانتانات الشديدة وللمرضى غير القادرين على تناول الدواء فمويًا.

مضادات الاستطباب :

- ١- الرضع أقل من شهرين من العمر.
- ٢- خلال الحمل والارضاع.
- ٣- المرضى ذوو تصفية الكرياتينين الأقل من 15 مل / دقيقة.

التريميثوبريم Trimethoprim :

يستخدم بجرعة 200 ملغ كل 12 ساعة عن طريق الفم لمعالجة انتانات الجهاز البولي الحادة. و هو فعال ضد العديد من البكتيريا الهوائية (-) (+) جرام.

الكينولونات QUINOLONES :

هي مضاهئات analogues صناعية لحمض الناليدكسيك. nalidixic acid وإن الكينولونات الباكترية مثل حمض الناليدكسيك نفسه، لا تحقق مستويات كافية كمضادات للبكتيريا جهازيا ولكن أفادت وتفيد فقط كمطهرات بولية. وقد وجد أن فلورة هذه المشتقات تنتج مركبات ذات فعالية أكبر كمضادة للبكتيريا وتحقق مستويات دموية ونسجية كافية. وتتضمن الكينولونات المفلورة نورفلوكساسين norfloxacin ، وسبيروفلوكساسين ciprofloxacin و أوفلوكساسين ofloxacin.

الفعالية المضادة للبكتيريا :

إن الفلوروكينولونات قاتلة للبكتيريا وهي فعالة ضد العديد من البكتيريا (-) جرام وبعض من (+) جرام. وتعمل الفلوروكينولونات عن طريق تثبيط الـ DNA gyrase البكتيرية وبالتالي تمنع الالتفاف الكبير supercoiling للـ DNA. الامتصاص والمصير :

تمتص الكينولونات جيدا بعد إعطائها عن طريق الفم. وتتحطم جزئيا في الكبد، ولكن جزء معتد significant منها يطرح كما هو في البول. الاستعمالات العلاجية :

- حمض الناليدكسيك : يستعمل فقط لمعالجة انتانات السبيل البولي.
- نورفلوكساسين (Noroxin) norfloxacin : يستعمل بالدرجة الأولى في معالجة انتانات السبيل البولي بجرعة مقدارها 400 ملغ فمويا، مرتان يوميا.
- أوفلوكساسين (Tarivid) Ofloxacin وسبيروفلوكساسين Ciprofloxacin (Ciprobay) : كلاهما يستخدمان في علاج إنتانات السبيل البولي، والجهاز التنفسي، والجلد، والعظام، والمفاصل joints ، والسيلان gonorrhoea ، والتهاب البروستات prostatitis، والحمى التيفية typhoid fever والاسهال الانتاني infectious diarrhoea مثل الشيغلة Shigella.

التأثيرات الضائرة Adverse Effects :

غثيان، وآلم رأس، ودوام dizziness، وطفح وحساسية للضوء، وانتفاخ المفاصل. يتطور عند الأطفال متناولي الدواء.

- التأثيرات الدوائية Drug Interactions :

. السيبروفلوكساسمين يثبط استقلاب الثيوفيللين.
. الـ NSAIDs تقوي التأثير المنهك المركزي الخاص بالكينولونات وقد يؤدي ذلك إلى نوبات seizures.

مضادات الاستطباب :

يجب ألا تستعمل هذه الأدوية عند الأطفال والحوامل.
المعالجة الكيميائية لانتانات السبيل البولي :
قبل بدء علاج انتانات السبيل البولي يجب إرسال عينة من البول لاختبار البكتيري بغرض تحديد الكائنات الحية المسببة للمرض ومعرفة العوامل المضادة للجراثيم antimicrobial agents التي تتحسس تجاهها تلك الكائنات.

تغيير باهاء البول :

قد يتطلب الأمر تغيير PH البول في أثناء معالجة انتانات السبيل البولي وذلك للأسباب التالية:

- أ- لزيادة فعالية المضادات الجرثومية في البول.
١- البول الحمضي يحسن فعالية النتراسيكلينات، والميثيسيللين methicillin ، و الكلوكساسيللين cloxacillin ، و النتروفورانتوين nitrofurantion ، و الميثينامين methenamine، ولتحقيق ذلك فلا بد من حفظ الـ PH أقل من 5.5.
- ٢- البول القلوي يحسن فعالية الستربترومايسين، و الجنتاميسين، و السلفوناميدات و الاريترومايسين.

ب- لإحباط نمو بعض الكائنات الحية الدقيقة مثل الـ E. coli، بجعل البول قلويًا.
ج- للتخلص من عسر البول، برفع PH البول.
ويمكن جعل البول قلويًا بـ :

- بيكربونات الصوديوم 30 غ كل ساعتين فمويًا حتى تتعدى PH البول 7، ثم تضبط الجرعة لحفظ البول قلويًا.
- سيترات البوتاسيوم و الصوديوم، يمكن استعمالها مع تجنب أملاح البوتاسيوم في حالات الفشل الكلوي renal failure.

ويمكن جعل البول حمضي بـ:

- كلور الأمونيوم : 6-12 غ / يوم فمويا. ويستمر تأثيره لعدة أيام فقط.
- حمض الاسكوربيك Ascorbic acid : 1-2 غ / يوم فمويا في جرعات مجزأة.
- الميثيونين Methionine : 3-10 غ / يوم فمويا على عدة جرعات.

الأدوية شائعة الاستعمال في معالجة إنتانات السبيل البولي :

١-كو - تريموكسازول Co-trimoxazole

٢-الصادات الحيوية Antibiotics مثل : أمبيسلين، وأموكسيسيلين، وسيفوتاكسيم، وجنتاميسين، وتوبراميسين وغيرها. كما يستعمل أحيانا توليف بين الصادات مثل : جنتاميسين + أمبيسلين.

٣-نيتروفورانتوين Nitrofurantoin (Furadantin) :

مركب صناعي قاتل للبكتيريا، ويفيد بخاصة في انتانات السبيل البولي لأنه يطرح بسرعة ويتركز في البول. كما يستعمل أحيانا ضد الـ E. coli وإنتانات الأواليـproteus عند مقاومتها لبقية الأدوية. ويتحسن انطراح الفورانتوين في البول الحمضي.

الجرعات :

100 ملغ كل 6 ساعات فمويا، وبعد الوجبات لتقليل التخريش المعدي.

التأثيرات السامة :

غثيان، وإسهال، والتهاب الأعصاب المحيطية، وفقر دم انحلاسي (مماثل لآلية البريماكين primaquine)، وطفح وتأثيرات فرط حساسية أخرى.

٤- الكينولونات Quinolones

١-حمض الناليدكسيك (Negram) Nalidixic acid :

هو دواء مضاد بكتيري صناعي ذو طيف تأثير مشابه للنيتروفورانتوين. ويختلف حمض الناليدكسيك عن النيتروفورانتوين بأن فعاليته قليلة التأثير بتبدلات الباهاء PH البولية. وهو قاتل لمعظم البكتيريا (-) جرام السالبة لانتانات السبيل البولي ولكن السودوموناس Pseudomonas مقاومة له. ويعمل حمض الناليدكسيك بتنشيط صنع الـ DNA من خلال تثبيطه للـ DNA gyrase

الجرعة :

١ غ كل 6 ساعات فمويا ولمدة 1 أو 2 أسبوع.

- التأثيرات السامة Toxic Effects

أ- غثيان، وقياء، وطفح جلد، وحساسية للضوء، ودوام، واضطراب رؤية واختلاجات convulsion

ب- الكينولونات المفلورة : مثل (norfloxacin (noroxin ، و ofloxacin (Tarivid و ciprofloxacin (ciprobay).

٥- Methenamine (Hexamine) Mandelate :

وهي توليف بين الـ methenamine وحمض المانديليك mandilic acid ، وكلاهما مطهر بولي. Urinary antiseptics. ويعتبر الميثينامين methenamine فعالا بشكل رئيسي ضد البكتيريا (-) الجرام وخاصة الـ E. coli.

الجرعة :

١- 1.5 غ كل 6 ساعات، فمويا. ويحدث التأثير النافع للميثينامين في البول الحمضي فقط، حيث يطلق الفورم الدهيد الذي يعمل كمطهر. antiseptic.

التأثيرات السمية :

طفح جلدي، واضطرابات معدية معوية.

٦- حمض المانديليك Mandelic acid

الجرعة :

3 غ كل 6 ساعات فمويا. ومثل الميثينامين، فإن التأثير النافع يحدث فقط في البول الحمضي.

التأثيرات السامة Toxic Effects :

غثيان، وقياء وإسهال. وهو مضاد استطباب في حالات فشل الوظيفة الكلوية، حيث أنه قد يسبب تحمضنا وخيما severe acidosis.

الفصل الثاني

الطوائف

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

المضادات Antibiotics

إن المضاد هو مادة تنتج من الكائنات الحية الدقيقة، تثبط نمو أو تقتل كائنات حية دقيقة أخرى وبتركيز زهيدة من المضاد. ويمكن للمضاد أن يفرق بين مجالات من الكائنات الحية، ويصبح ذا قيمة سريرية إذا أدى سمية انتقائية للكائنات الحية الممرضة في الجسم المضيف Host.

ويمكن تصنيف المضادات حسب طيف فعاليتها إلى مضادات ذات طيف واسع أو ضيق. وتتضمن المضادات ذات ذات الطيف الضيق من التأثير البنسلين والستربتومايسين، بينما تتضمن المضادات ذات الطيف الواسع التأثير التتراسيكلينات والكلورامفينيكول.

كما يمكن أن توصف المضادات حسب كونها قاتلة أو مثبطة للنمو بأنها :

أ- قاتلة Bactericidal مثل البنسلين، والستربتومايسين، وبولسي مكسين والتركيز العالي من الأريثرومايسين.

ب- موقفة لنمو البكتيريا Bacteriostatic مثل التتراسيكلينات، والكلورامفينيكول والتركيز المنخفض من الأريثرومايسين.

كما يمكن تصنيفها حسب آلية تأثيرها إلى :

١- المضادات التي تعمل بتثبيط مختلف المراحل في صناعة الجدار الخلوي البكتيري مثل : أمبيسلين، والسيفالوسبورينات، والباسيتراسين، والفانكوميسين والسيكلوسيرين. وتختلف الجدران الخلوية في التركيب بحسب البكتيريا ولكن جميع هذه البكتيريا ذات مادة شائعة وأساسية، عبارة عن مكثور polymer لمعدن مخاطي ببتيدي complex mucopeptide يدعى ببتيدوغليكان peptidoglycan، والذي يضيف على الغشاء مقاومة تجاه التبدلات في الضغط الحلولي المحيط.

٢- المضادات التي تعمل بزيادة النفوذية للغشاء الهولي cytoplasmic ، من خلال تأثيرها المشابه لعمل المنظفات detergents مثل البولي مكسين، والنيسينات و الأمفوتريسين.

٣- المضادات التي تتداخل بتصنيع البروتين داخل الخلية، من خلال التأثير في الريبوسات ribosome :

. الاليسينو غليكوزيدات (ستربتومايسين، ونيوميسين، و كاناميسين، وجنتاميسين...)
و التتراميسينات ترتبط مع تحت الوحدة (30S) subunit في الريبوسات الجرثومية.
. الكلينداميسين، والاريثروميسين، والكلينداميسين ترتبط مع تحت الوحدة 50S في الريبوسات الجرثومية.

٤- المضادات التي تؤثر في استقلاب الحمض النووي مثل غريزوفوليسين، والريفايميسين.

المقاومة تجاه الأدوية المضادة للجراثيم

:Resistance to Antimicrobial Drugs

قد تكون مقاومة الكائنات الحية الدقيقة m تجاه الأدوية المضادة للجراثيم وراثية genetic أو غير وراثية.

أ- المقاومة اللاوراثية :

يتطلب معظم الأدوية المضادة للجراثيم أن تكون فعالة، يتطلب أن تكون الباكترية ذات تضاعف فعال ونشط. وبالتالي فإن الكائنات الحية الدقيقة ذات الاستقلاب الضعيف قد تكون مقاومة للأدوية، مثل المتفطرات mycobacteria .

ب- المقاومة ذات المنشأ الوراثي :

حيث تنتج مقاومة مكتسبة في الجراثيم تجاه المضادات الجرثومية بسبب تبدلات وراثية واصطفاء الأفضل للجرثوم. فعندما يكون البرنامج العلاجي كافياً، يتم القضاء على السلالات الحساسة من الجراثيم، بينما تحدث المقاومة عند الجراثيم نتيجة تحملها للدواء، أو تحطيمها له فتتجو وتتكاثر حاملة الصفات المقاومة. وتحدث تبدلات وراثية إما صبغية chromosomal أو خارج الصبغيات extrachromosomal

١-المقاومة الصبغية Chromosomal Resistance :

وتتطور نتيجة لطفرة عفوية spontaneous mutation ، وتتسلط فيه الذراري المقاومة وتكاثر بحيث يصعب القضاء عليها.

٢-المقاومة خارج الصبغيات Extrachromosomal Resistance :

وتتضمن عناصر وراثية خارج الصبغيات تدعى بلاسميدات plasmides وهي اجسام دائرية صغيرة تتكون من سريدين من الـ DNA متقاربين وتحملان حوالى مئة مورث، وتنظم مختلف المراحل الاستقلابية للباكتيريا. إن بلاسميدات المقاومة R-plasmids يتم تشفيرها encoded لتعطي مقاومة تجاه الصادات ضمن الكائنات الحية التي تكتسب تلك البلاسميدات.

ويمكن أن تنتقل العناصر الوراثية والبلاسميدات من خلية بكتيرية إلى أخرى بطرق عديدة:

أ-التنبيغ Transduction : ويعني مرور الـ DNA من خلية إلى أخرى بواسطة وسائل مثل عاثيات الجراثيم bacteriophages فمثلا، البلاسميد الذي يحمل مورثة انتاج البيتا لكتاماز يمكن أن ينتقل من المكورات العنقودية staphylococcus المقاومة إلى المكورات العنقودية المستعدة susceptible بواسطة عاثيات الباكترى bacteriophages

ب-التحول Transformation : يمر الـ DNA المنطلق من انحلال الخلية مباشرة من خلية أجناس species معينة إلى خلية أخرى فيحدث تبدل في النمط المورثي genotype للخلية الأخيرة. وهذا النمط من النقل شائع بخاصة في الجراثيم ايجابية الجرام.

ج-الانضمام Corjugation : يتم خلال التماس الفيزيائي بين جرثومين من النوع نفسه species أو من نوعين مختلفين.

د-تغير الوضع Transposition / Translocation : حيث يحدث تبادل أجزاء قصيرة في متواليات سلاسل الـ DNA بين بلاسميد وآخر أو بين بلاسميد وجزء من صبغي باكتيري ضمن خلية بكتيرية.

المقاومة المتصالية Cross Resistance :

إن المقاومة تجاه دواء ما قد تصبح أيضا سارية على باقي الأدوية التي تملك البنى

الكيميائية نفسها (مثل التتراسيكلينات) أو على أدوية ذات الآلية نفسها (مثل الكاناميسين_ والنيومايسين).

الآليات البيوكيميائية للمقاومة تجاه الأدوية المضادة للجراثيم

:Biochemical Mechanism of Resistance to Antimicrobial Drugs

- أ- إنتاج أنزيم في الجراثيم تزيل فعالية الدواء مثل المكورات العنقودية التي تقاوم البنسلين G بإنتاجها بيتا- لكتاماز B-lactamase المحطمة للدواء.
- ب- قد تصبح الجراثيم أقل نفوذية للدواء، وبالتالي لايتراكم الدواء لمدة كافية. ويحدث ذلك في حالة التتراسيكلينات التي تنتقل في الحالة العادية وبشكل فعال خلال الأغشية الخلوية للجراثيم وتتراكم داخل الخلية الجرثومية. وإن الذراري strains المقاومة لا تتيح الفرصة لتراكم التتراسيكلينات.
- ج- قد يحدث تعديل في بنية الهدف target الذي يؤثر فيه الدواء. فالمقاومة الصبغية تجاه الأمينو غليكوزيدات تتزامن مع نقصان بروتين نوعي في تحت الوحدة 30S في الريباسة الجرثومية، وهذا البروتين يعمل كمستقبل للدواء عند الجراثيم المستعدة للتأثر.
- د- قد تسبب الجراثيم تغيرات في الأنزيمات الهدف مما يجعلها أقل تأثراً بالصناد، بينما تحافظ على إلفة تلك الأنزيمات لركائزها الطبيعية، ويحدث ذلك مثلاً في الأنزيم المصنعة لحمض دي هيدرو بترينيك حيث تفقد إلفتها للسلفوناميدات بينما تبقى محافظة على إلفتها للـ PABA. وهكذا تصبح الجراثيم مقاومة للسلفوناميدات.
- هـ- قد يتطور طريق استقلابي معدل عند الجراثيم بحيث تعوض عن التفاعل الذي يتنبط بالدواء. مثلما يحدث عند بعض الجراثيم المقاومة للسلفوناميدات والتي تطور بعض الأنزيمات القادرة على التعامل مع حمض الفوليك الجاهز. ومثل هذه الجراثيم لا تستطيع الاعتماد على الـ PABA خارج الخلية (الجاهز) لمدة طويلة.

الصادات - زمرة بيتا لكتام Betalactam Antibiotics :

وتشترك هذه الأدوية بالآلية عامة تتضمن تثبيط تشكل الجدار الخلوي cell wall وتتضمن :

البنسليلينات Penicillins .

السيفالوسبورينات Cephalosporins .

. المونوباكتمات Monobactams

. الكاربابينيمات Carbapenems

البنسيلينات Penicillins :

تضم مجموعة كبيرة من الأدوية، بعضها يستحصل بشكل طبيعي من العفن *mulds*، وبعضها الآخر نصف صناعي. وتملك البنسيلينات بنية كيميائية شائعة هي حمض 6-أمينو - بنسيلينيك 6-amino-penicillanic acid المحتضنة حلقة بيتالاكتام :
استخلص البنسيلين أولاً من عفن البنسيليوم *Pencillum notatum* ولكنه الآن يحضر من *Al. Pencillum chrysogenum* وقد تم تحديد العديد من البنسيلينات الطبيعية. ولكن اثنين منها فقط تستخدمان طبيعياً وهما البنزويل بنسيلين *benzylpenicillin* (البنسيلين *penicillin G*) والغينوكسي ميثيل بنسيلين *phenoxymethylpenicillin* (البنسيلين *V*، *penicillin V*).

يمكن أن يتم كسر جزيء البنسيلين من قبل الجراثيم بإحدى الأنزيمات :
1- الأميداز *amidase*، وتحلّمه *hydrolyses* الجزيء معطية السلسلة الجانبية الحرة وحمض 6-أمينوبنسيلانك. ويستخدم الأخير في تحضير العديد من البنسيلينات نصف الصناعية.

ب- بيتالاكتاماز (بنسيليناز *penicillinase*)، والتي تكسر الجزيء معطية حمض البنسيلونيك. وبذلك يتم فقدان الفعالية. فالجراثيم المنتجة للبيتالاكتاماز تقاوم البنسيلين. وتفرز هذه الأنزيم من العديد من الجراثيم مثل المكورات العنقودية *staphylococci* والعصيات القولونية *E. coli*.

-الفعالية المضادة للبكتيريا Antibacterial activity :

للبنسيلين *G* تأثير مضاد للبكتيريا التالية :

1- المكورات (+) جرام : المكورات العقدية *streptococci*، والمكورات الرئوية *pneumococci* والمكورات العنقودية *staphylococci* ويمكن القضاء على ذراري المكورات العنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز (المقاومة) باستعمال البنسيلينات المقاومة للبيتالاكتاماز.

٢- المكورات (-) جرام : المكورات البنية gonococci والمكورات السحائية meningococci.

٣- العصيات (+) جرام Gram positive bacilli : عصيات الجمره Anthrax bacillus ، والخانوق أو الدفتريا diphtheria ، والمطثيات clostridia.

٤- اللولبيات Spirochaetes : اللولبية (البريما) الشاحبة treponema pallidu .

٥- الفطر الشعاعي Actinomyces.

وبالإضافة لما ذكر فإن الأميسيللين ampicillin فعال أيضا ضد العصيات سلبية الجرام مثل الشيغللات shigella ، والسالمونيلا Salmonella وغيرها لذلك يوصف الأميسيللين بأنه بنسيلين واسع الطيف broad spectrum.

آلية الفعل المضاد للبكتريا Mechanism of Antibacterial action :

لجميع البنسيلينات ذات الآلية. وهي قاتلة للبكتريا bactericidal وتؤثر في البكتريا خلال نموها، وليس خلال حالة الراحة.

فبعد تماسها مع مقرات الارتباط وهي (البروتينات الرابطة للبنسيلين-penicillin binding proteins)، فإن البنسيلينات تثبط تصنيع الببتيد أغليكان peptidoglycans في جدار الخلية الجرثومي. ويكون الحدث النهائي القاتل للبكتريا هو إزالة فعالية مثبط أنزيمات الانحلال الذاتي autolytic enzymes في جدار الخلية مما يسبب انحلال جدار الخلية البكتيرية.

- الامتصاص والمصير Absorption and Fate :

يتحطم البنزويل بنسيلين في عصارة المعدة لذلك يتوجب حرقه. بعض البنسيلينات مقاومة للحمض فيمكن تناولها فمويا. تتسرب املاح البنزويل بنسيلين بشكل حر وتمتص بعد حرقها عضليا. والبنسيلين يعبر العائق المشيمي placental barrier ويتسرب خلال أنسجة الجسم. وينفذ بصعوبة للسائل الدماغي الشوكي (C.S.F) مالم تكن السحايا mininges ملتهبة inflamed، حيث تزداد النفاذية بحالة الالتهاب كثيرا. يرتبط جزء قليل من الدواء مع بروتينات المصورة. وتطرح معظم البنسيلينات بسرعة، وبالدرجة الأولى بالطريق الكلوي، وخاصة بالافراز النببي الفعال. ويمكن حصر الانطراح النببي الفعال باستعمال

البروبنيسيد probenecid ، والذي يرفع تركيز المصورة من الدواء فيطيل أمد تأثير البنسيلين.

- مستحضرات البنسيلين Preparations of penicillins :

١- Benzylpenicillin (Penicillin G) :

ويستخدم بشكل ملح صودي أو بوتاسي، حلول بالماء ويعطى عضليا i.m أو وريديا i.v. وهذه الأملاح ثابتة بشكلها الجاف، ولكن تفقد فعاليتها بسرعة عندما تتحلل بالماء.

فيجب تحضير محاليلها عند الاستعمال. وللبنزيل بنسيلين المساوىء التالية :

أ- قصير الأمد

ب- يتحطم في حموضة المعدة.

ج- تزول فعاليتها بالبيتالاكتاماز.

د- ذو طيف تأثير محدود.

٢- مستحضرات البنسيلين طويلة المفعول.

هي مستحضرات غير حلولة في الماء نسبيا، لذلك تمتص ببطء من موضع الحقن. وتحقق تراكيز دموية قليلة ولكن مديدة التأثير. وهي عادة على شكل معلقات فلا تعطى i.v وإنما فقط i.m، وتتضمن :

أ- بروكاين بنسيلين G Procaine penicillin :

هو توليفة بين البروكاين والبنزيل بنسيلين. ويتطلب الحقن مرة أو اثنتين يوميا i.m. ويلبى تركيز دموي أقل مما يليه البنزيل بنسيلين ولكن هذا التركيز يتم المحافظة عليه لفترة أطول.

ب - Fortified procaine penicillin :

هو توليف بين مزايا البنزيل بنسيلين (سرعة الامتصاص والتركيز الدموي العالي) وبين ميزات البروكاين بنسيلين (بطء الامتصاص ومستوى قليل ولكن ثابت ومستمر) ويتكون من 300,000 وحدة من البروكاين بنسيلين + 100,000 وحدة من البنزيل بنسيلين. ويعطى مرة واحدة i.m يوميا.

ج - Benzathin penicillin :

يحقق مستوى دمويا منخفضا يستمر من عدة أيام وحتى 4 أسابيع حسب الجرعة

قليل الاستعمال في علاج الانتانات الحادة لقلة تراكيزه الدموية، ولكن له دور في الوقاية الكيميائية وفي علاج السفلس syphilis ويعطى حقنا عضليا i.m.

٣- البنسيلينات الفعالة فمويا :

وهي ثابتة في الوسط الحمضي فلا تتخرب في العصارة المعدية وتتضمن :

أ- Phenoxyethylpenicillin (penicillin V)

ب- Phenethicillin :

وهما مشابهان للبنسيلين G من حيث طيف التأثير والتوزع.

٤- البنسيلينات المقاومة للبيتا لكتاماز :

أ- Methicillin (celbenin)

. غير ثابت في الوسط الحمضي، فيجب إعطاؤه زرقا.

. يمتص بسرعة ويصرح بسرعة، ولذلك يجب حقنه خلال فواصل متكررة.

. قليل الاستعمال بسبب سميته الكلوية nephrotoxicity

ب- Cloxacillin (Orbenin)

. مقاوم للحمض، فيمكن إعطاؤه فمويا أو عضليا.

. سريع الانطراح

ج- Dicloxacillin (Diclocil)

. مقاوم للحمض

. أطول أمدا من الكلوكزاسيلين.

د- Nafcillin (Unipen)

. نزول بعض فعاليته في حموضة المعدة، وامتصاصه من جهاز الهضم غير تام.

و عند إعطائه عضليا يحقق تراكيز مصورية أعلى وأسرع من طريق الفم.

. يصرح مقدار معتد من الدواء في الصفراء ويعاد امتصاص بعضه من الأمعاء.

ويسبب دورانه المعوي المعدي هذا إطالة في أمد تأثيره.

. أكثر فعالية من الميتاسيلين أو الكلوكزاسيلين.

هـ- Flucloxacillin (Floxapen)

. مقاوم للحمض.

. يمكن إعطاؤه فمويا، وعضليا ووريديا.

٥- البنسيلينات واسعة الطيف

أ- أمبيسيللين Ampicillin

. مقاوم للحمض ويمتص جيدا عن طريق الفم.

. حساس للبنيتا لاكتاماز.

. أقل فعالية قليلا من البنزيل بنسيللين على إيجابيات الجرام ولكنه أكثر فعالية ضد

مجال أوسع من سلبيات جرام

ب- إيسترات الأمبيسيللين.

Pivampicillin -

Talampicillin -

Becampicillin -

Epicillin (Dexacillin) -

هي غير فعالة نفسها، ولكن بعد إعطائها فمويا ينفك الإيستر في مخاطية قناة الهضم

وفي الكبد فيتحلل الأمبيسيللين (فهي طلائع أدوية للأمبيسيللين ampicillin prodrugs)

وهي أفضل امتصاصا من الأمبيسيللين في قناة الهضم. ولا تؤثر في النبيت المعوي

flora حيث أنها غير فعالة بنفسها.

ج- Amoxycillin (Amoxil)

. حساس للبنسيليناز

. مشابه لطيف تأثير الأمبيسيللين. ولكنه أقوى تجاه الانتانات بالشيجلات.

. أكثر امتصاصا من الأمبيسيللين من جهاز الهضم (المعوي).

٦- البنسيلينات المضادة للزوائف Antipseudomonal Penicillins:

أ- Carboxypenicillins

. حساسة للحمض، يجب إعطاؤها حقنا.

. واسعة الطيف.

. حساسة للبنيتا لاكتاماز.

يفيد ضد الزوائف *Pseudomonas* والمثقلبات *Proteus* ويتم توليفه عبادة مع الجنتاميسين لتأجيل خطر المقاومة عند الباكترية وللحصول على تأثيرات تآزرية.

Carbenicillin Indanyl (Geocillin)-

هو إستر إندانيل للكاربنسيلين. ثابت في الحمض فيمكن إعطاؤه فمويًا في علاج انتانات السبيل البولي.

Ticarcillin (Ticar)-

بنسيلين نصف صناعي، مشابه جدًا للكاربنسيلين ولكنه أكثر فعالية ضد الزوائف الزنجارية. *Pseudomonas aeruginosa*.

ب- Ureidopenicillins :

وتتضمن هذه الزمرة الـ *Piperacillin* والـ *Azlocillin* والـ *Mezlocillin*. طيف تأثيرها مشابه للكاربنسيلين والتيكارسيلين ولكنها ذات فعالية أقوى ضد الزوائف الزنجارية.

تتخرب بالبنسيليناز المفردة من المكورات العنقودية. توصف ثلاثتها في علاج الانتانات الخطيرة بسبب العصيات ملبية الجرام. ويجب توليفها مع أمينوغليكوزيد لمنع حدوث مقاومة عند الباكترية.

٧- Amidinopenicillins الـ

أ- Mecillinam (Selexid)

فعال جدًا ضد الباكترية سلبية الجرام ومنها الـ *E. coli*، والكليبسيلا *klebsiella*، والسالمونيلا والشيغلا. لكن الزوائف مقاومة لتأثير هذا الدواء. لا يمتص بعد إعطائه فمويًا. يعطى حقنًا.

ب- Pivmecillinam (Selexid)

وهو إستر الـ *pivaloyloxymethyl Hcl* للمعيلينام. يمتص بسرعة من السبيل الهضمي ويحرر الـ *mecillinam* في الدوران. فعال في علاج بعض انتانات السبيل البولي وفي حمى التيفية وخاصة لحامى المرض حيث إنه يطرح بتر اكيز عالية في الصفراء *bile*.

- مثبطات البيتا - لاكتاماز :

إن حمض الكلافيولانيك Clavulanic acid مثبط قوي لهذه الأنزيم. وهو ليس له فعالية مضادة للبكتيريا وحده، ولكن عند توقيفه مع الأموكسيسيلين يصبح فعالاً فموياً ضد الانتانات البكتيرية المفردة للببتا لاكتاماز والمؤثرة في السيلين التنفسي والبولي. ويتوفر هذا التوقيف في مستحضرات تجارية مثل (Augmentin) كما تتوفر الآن مثبطات أخرى للببتا - لاكتاماز وتتضمن سولباكتام sulbactam ونازوباكتام tazobactam وتوجد نواليف بين الأميسيلين والـ subactam وكذلك بين الـ piperacillin والـ tazobactam في مستحضرات تجارية أيضاً.

استعمالات البنسيلينات :

١- لعلاج Treatment :

١- الانتانات بالمكورات العقدية Streptococcal infections : مثل خمج الجروح wound sepsis، وحمى النفاس puerperal fever، وانتانات البلعوم الحادة acute throat infections، والتهاب بطانة القلب البكتيري تحت الحاد subacute bacterial endocarditis
٢- انتانات المكورات العنقودية Staphylococcal infections : إن معظم هذه المكورات الآن تنتج البيتا - لاكتاماز وتقاوم فعل البنسيلين G. فتعالج مثل هذه الانتانات بالبنسيلينات المقاومة للببتا لاكتاماز.

٣- الانتانات بالمكورات الرئوية Pneumococcal infections

٤- داء السيلان (التعقيرة) Gonorrhoea

يستعمل البروكاين بنسيلين 4.8 مايون وحدة حقناً عضلياً في مكانين على يومين مع إعطاء البرونسيد فموياً. وفي التهاب البروستات بالمكورات البنية أو التهاب البوق الرحمي (النفير) salpingitis يتطلب الأمر نظاماً علاجياً مطولاً من 7-14 يوم.
وتتضمن البدائل الدوائية في علاج السيلان البني الأميسيلين جرعة فموية مفردة 3.5 غ أو أموكسيسيلين 3 غ مع البرونسيد 1 غ.
ويجب تجنب استعمال الـ benzathine penicillin لأنها لا تحقق المستوى الدموي المطلوب لعلاج هذا الداء، بل قد تتيح الفرصة لتطور ذراري مقاومة.

وفي حال نشوء مقاومة في السيلان البني تجاه البنسيللين (بسبب المكورات البنية المفرزة للببتا لاكتاماز) يمكن استعمال cefoxitin (2 غ عضلياً) مع بروبينسيد (1 غ فمويًا) أو ceftriaxone (250 ملغ عضلياً) .

٥- السفلس Syphilis :

إن البنسيللين هو الدواء ذو الاختيار حيث إن الملتويات الشاحبة *treponema pallidum* من الصعب جداً أن تقاوم البنسيللين.

أ- السفلس الأولي والثانوي : يعالج ب 2,4 مليون وحدة من البروكائين بنسيللين يومياً مع البروبينسيد (1 غ في اليوم فمويًا) لمدة عشرة أيام أو 1-3 حقن أسبوعية بمقدار 2,4 مليون وحدة بنزاثين بنسيللين. benzathine penicillin مع إجراء اختبارات مصلية بعد 6 أشهر، فإذا كانت الاختبارات إيجابية فيجب إعطاء برنامج علاجي آخر.

ب- السفلس الثلاثي Tertiary syphilis : يعالج بالبروكائين بنسيللين لمدة 3 أسابيع. وعند المرضى المتحسين للبنسيللين فإن التتراسيكلين والاريثروميسين تعتبران الخط الثاني من حيث الانتقائية في علاج هذا الداء.

٦- داء الفطر الشعاعي Actinomycosis

٧- الجمرة Anthrax

٨- الانتانات النزلية H. influenza infections ويعتبر الأمبيسيللين الدواء ذا الاختيار .

٩- حمى التيفية ونظيرتها Paratyphoid

ويعتبر الأمبيسيللين الدواء الثاني من حيث الانتقائية. فالأول هو الكلورامفينيكول لكنه غير آمن.

ب- للوقاية Prophylaxis :

يمكن استعمال البنسيللينات وقائياً في الحالات التالية :

أ- للوقاية من معاودة الحمى الرثوية rheumatic fever : ويستعمل 1,2 مليون وحدة عضلية من البنزاثين بنسيللين benzathin penicillin مرة واحدة في الشهر.

ب- للوقاية من السيلان البني العيني gonorrheal ophthalmia عند حديثي الولادة
neonates : حيث يتم تنقيط البنزيل بنسيلين benzylpenicillin في الملتحمة
conjunctiva.

ج- للوقاية من التهاب بطانة القلب البكتيرية تحت الحادة Subacute bacterial
endocarditis : بسبب التجرثم الناتج عن إجراء العمليات مثل الخزاجات السفية
dental extractions، واستئصال اللوزتين tonsillectomy وغيرها مع وجود أمراض
صمامات خلقية أو مكتسبة.

السمية Toxicity :

١-تفاعلات فرط حساسية Hypersensitivity : شائعة مع استعمال المستحضرات
الترقية، ولكنها أقل شيوعاً مع المستحضرات الفموية للبنسيلينات. الأعراض
حكة itching، وريو وحمى دوائية drug fever، وتعتبر الصدمة التأقية
Anaphylactic أهم خطر سريع ناجم عن حقن البنسيلينات.

٢- إن الجرعات العالية من البنسيلينات سامة لل CNS.

٣-تعتبر البنسيلينات الفموية آمنة نسبياً من التأثيرات الجانبية السامة، ولكن قد
تسبب اسهالا خفيفا.

السيفالوسبورينات والسيفامايسينات Cephalosporins and Cephameycins :

اشتقت السيفالوسبورينات من العفن من أنواع السيفالوسبوريوم Cephalosporium

species وهي تتشابه مع البنسيلينات بالخواص التالية :

. تملك حلقة بيتا-لاكتام.

. قاتلة للبكتريا.

. تثبط شكل جدار الخلية البكتيرية بتثبيط الترانسبيبتيداز transpeptidase وبالتالي

تحصر الجسور الرابطة للبيتيدوغليكان peptidoglycan

-التصنيف :

تتوفر الآن أعداد كثيرة من هذه الصادات. تختلف بالطيف المضاد للبكتريا.

ومقاومتها للبيتا-لاكتاماز، وطريق إعطائها وبوصلها إلى المسائل الدماغية السوكي

(CSF). وتصنف في أربعة أجيال :

١- سيفالوسبورينات الجيل الأول

. فعالة ضد البكتيريا (+) جرام وغير فعالة ضد الزوائف الزنجارية *Paeruginosa*

والبكتيريا المعوية. *enterobaeter*

. لا تعبر إلى السحايا *meninges* فلا تستخدم في التهاب السحايا.

. مقاومة للبيتا لكتاماز.

وتتضمن :

١. للإعطاء زرقا :

- سيفالوثين (Keflin) *Cephalothin* : 1-2 غ كل 4 ساعات، وريديا *i.v.*

- سيفابيرين (Cefatrexyl) *Cephapirin* : 1-2 غ كل 4 ساعات وريديا *i.v.* أو عضليا *i.m.*

- سيفازولين (Kefzol) *Cephazolin* : 1-5 غ كل 6 ساعات *i.v.* / *i.m.*

- سيفرادين (Velosef) *Cephradine* : 1 غ كل 6 ساعات *i.v.* / *i.m.*

٢. عن طريق الفم

- سيفالكسين (Keflex) *Cephalexin* : 1 غ كل 6 ساعات.

- سيفرادين (Velosef) *Cephradine* : 500 ملغ كل 6 ساعات.

- سيفادروكسيل (Duricef) *Cefadroxil* : 0.5 - 1 غ مرتان يوميا.

ب- سيفالوسبورينات الجيل الثاني

. ذات طيف تأثير أوسع من الأولى وخاصة ضد العصيات (-) جرام.

. نفوذيتها للسائل الدماغي الشوكي لا تذكر، فلا تستعمل في علاج التهاب السحايا.

وتتضمن :

- سيفاماندول (Mandol) *Cefamandol* : 2 غ كل 4-6 ساعات *i.m.* / *i.v.*

- سيفوكسيتين (Mefoxin) *Cefoxitin* : 2 غ كل 4-6 ساعات *i.v.* / *i.m.* أن هذا الدواء

من سيفامايسينات وهو مقاوم جدا للبيتاكتاماز.

سيفاكلور (Ceclor) *Cefaclor* : 250-500 ملغ كل ثمانية ساعات فمويا.

سيفوروكسيم (Zimacef) *Cefuroxime* : 1-3 غ كل ثمانية ساعات زرقا أو 500 ملغ

كل 12 ساعة فمويا. ويمكن استخدام الدواء أيضا بشكل إستر إيتيلي مدعى

Cefuroxime-axetil (Zinnat) بجرعة 250 ملغ كل 12 ساعة فمويًا. فالشكل

الأسفيري أفضل امتصاصاً ويتحلل في المصورة إلى سيفوروكسيم. Cefuroxime.

ج - سيفالوسبورينات الجيل الثالث : وتشابه بالصفات التالية :

إوسع ضيقاً مما سبق.

فعالة جداً ضد العصيات (-) جرام.

مقاومة جداً للبيتا لاكتاماز.

تتغذ من خلال العائق الدموي الدماغي (BBB) وتحقق تركيزاً عالياً في السائل

الدماغي الشوكي CSF، فتستخدم في علاج التهاب السحايا البكتيري بسببيات الحرام.

عادة ما تعطى حقناً عضلياً i.m.

وتتضمن هذه المجموعة

سيفوتاكسيم (Cefotaxime (Clafuran) : ٢ غ كل ٤ - ٨ ساعات

سيفترياكسون (Ceftriaxone (Rocephin) : ٢ غ كل ١٢ - ٢٤ ساعة، iv/im.

موكسالكتام (Moxalactam (Moxam) : ١ - ٢ غ كل ٨ ساعات، im/iv.

سيفوبيرازون (Cefoperazone (cefobin) : ١ - ٢ غ كل ١٢ ساعة i.v/i.m.

سيفتازيدين (Cefazidime (Fortum) : ١ - ٢ غ كل ٨ ساعات i.v/i.m.

لكل من السيفوبيرازون والسيفتازيدين فعالية جيدة ضد الزوائف الزنجارية

Pseudomonas aeruginosa

د - سيفالوسبورينات الجيل الرابع

سيفبريم (Cefepime (Maxipime) : ١ - ٢ غ كل ١٢ ساعة i.v. مقاوم للبيتا لاكتاماز

و ذو نفوذية ممتازة للسائل الدماغي الشوكي CSF.

الاستعمالات العلاجية للسيفالوسبورينات والسيفاميسينات :

١. لمعالجة الانتانات بالكليسيلا، والباكتريا المعوية، والمتقلبات proteus والأنواع

المحبة للدم . *Haemophilus species*

٢. تستعمل كثيراً في الجراحة للوقاية من الانتانات.

٣. الانتانات المختلطة مثل الصدرية، والبطنية أو الحوضيتين pelvis .

٤. انتانات المكورات العنقودية المقاومة للبنسلين.

٥. انتانات الجهاز البولي.

٦. السيلان البني بسبب المكورات البنية المقاومة للبنسلين حيث يمكن علاجها

بجرعة مفردة عضلية ٢٥٠ ملغ من السيفترياكسون Ceftriaxone

٧. التهاب السحايا بالباكتريا (-) جرام ويعالج بالموكسالكتام moxalactam.

والسيفوبيرازون Cefoperazone، والسيفوتاكسيم Cefotaxime، والسيفترياكسون Ceftriaxone .

التأثيرات الضائرة Adverse reactions:

*. تفاعلات فرط تحسس : وتتضمن بالدرجة الأولى التأق anaphylaxis، والتمرى urticaria، وتشنج القصبات، وطفح جلدي، وحمى.... وذلك بسبب التشابه الكيميائي بينها وبين البنسلينات. فالمرضى المتحسسين لأحدى المجموعات يمكن أن يحدث لديهم تحسس متصالب عند إعطائهم علاجاً من مجموعة أخرى.

*. سمية كلوية Nephrotoxicity : فقد حصل نخر نبيبي كلوي بعد إعطاء السيفالوردين cephaloridine فلم يعد يستعمل. وتزداد السمية الكلوية عند مواكبة الاعطاء مع مدرات العروة loop diuretics مثل فروزميد frusemide أو مع العوامل السامة للكلى مثل الجنتاميسين أو التوبراميسين.

*. تأثيرات ضائرة موضعية : قد يحدث التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis اثر الحقن الوريدي، وكذلك ألم في موضع الحقن العضلي.

*. اسهال Diarrhoea

* نزف Bleeding بسبب انخفاض طليعة الخثرين في الدم hypoprothrombinaemia، وانخفاض الصفائح الدموية thrombocytopenia ونقص وظائف الصفائح، وplatelet dysfunction وهذه التأثيرات الضائرة تحدث بخاصة مع الموكسالكتام moxalactam

المونوبكتامات Monobactams:

عبارة عن أدوية ذات حلقة وحيدة هي البيتا لاكتام. مقاومة للبيتا لاكتاماز وفعالة ضد البكتريا سلبية الجرام ولكنها بدون فعالية ضد ايجابيات الجرام ولا ضد البكتريا اللاهوائية anaerobes .

(Azactam) Aztreonam : وهو الأكثر اختياراً من هذه المجموعة. ويعطى وريدياً

أو عضلياً i.v.i.m.

الكاربابينيمات Carbapenems:

(primaxin) Imipenem:

دواء طيف تأثير واسع ضد العديد من البكتيريا (- +) جرام و اللاهوائية. anaerobes. مقاوم للبنتالاماز. ولكن فعاليته تزول بفعل الذي هيدروبوتيداز في النبيتات الكلوية مما ينقص من تركيزه البولي. ولذلك يعطى مع مثبط للذي هيدروبوتيداز الكلوية، السيلاستاتين Cilastatin. وهذه التوليفة موجودة في الاسم التجاري أعلاه الذي يمكن أعطائه وريدياً i.v. لمعالجة الانتانات المتنوعة للسبيل البولي وللجهاز التنفسي السفلي.

الأمينو غليكوزيدات Aminoglycosides :

تتضمن الصادات الأمينو غليكوزيدية

- الستربتومايسين Streptomycin
- النيومايسين Neomycin
- الباروموميسين Paromomycin
- الجنتاميسين Gentamycin
- التوبراميسين Tobramycin
- الأميكاسين Amikacin
- النيتيل ميسين Netilmicin

ويتم انتاجها عادة من انواع مختلفة من ال Streptomyces ومع ذلك، يتم انتاج الجنتاميسين من العفن الأرجواني. Mould Micromonospora purpurea وتتسببه الأمينو غليكوزيدات بالخواص المشتركة التالية :

١. قاتلة البكتيريا بارتباطها مع تحت الوحدات 30S للريباسات البكتيرية مما يسبب تثبيط صنع البروتينات.

٢. معظمها فعال ضد العصيات سلبية الجرام لكنها غير فعالة ضد البكتيريا اللاهوائية. anaerobic bacteria. وتعتبر المتفطرات الدرقية Micobactrium

Tuberculosis حساسة وبخاصة نلستر بتوماميسين، و الكاناميسين، و الأميكاسين.
و الجنتاميسين.

٣. قليلة الامتصاص من المعى بسبب طبيعتها القطبية العالية. لذلك يتحدد تأثيرها
فى السبيل المعدي المعوي بعد اعطائها فمويًا.

٤. بغية التأثير الجهازى يجب اعطاؤها زرقًا.

٥. بسبب طبيعتها القطبية و فإنها تتوزع بالدرجة الأولى خارج الخلايا. ويعتبر
ارتباطها مع بروتينات المصورة قليل النفوذية (باستثناء الستربتوميسين). كما
ان نفوذيتها إلى السائل الدماعى الشوكى CSF محدودة جدًا.

٦. يتم إخراجها بالدرجة الأولى كما هي بالكلىتين (بالترشيح الكبيلى) . ويوجد
خطر عند المصابين بالقصور الكلوى، حيث قد يتراكم الدواء مسببًا تأثيرات
سمية.

٧. هذه الأدوية تكون أكثر فعالية فى الأوساط القلوية فى حالات انتانات السبيل
البولى.

٨. ذات تأثيرات ضائرة مشتركة.

التأثيرات الجانبية Side Effects :

أ- سمية سمعية Ototoxicity

قد تتأثر الفروع السمعية auditory والدتهليزية vestibular للعصب القحفى الثامن VIII
Cranial nerve

- يتأثر الفرع الدهليزي بشكل كبير بالستربتوميسين، و الجنتاميسين و التوبراميسين.

- ويتأثر الفرع السمعى غالباً بالنيوميسين، و الكاناميسين. و الأميكاسين و الـ
هيدروستربتوميسين.

ب- سمية كلوية Nephrotoxicity

تتراكم الأمينو غليكوزيدات فى الكلية بتركيز عالٍ و هي ذات سمية كلوية قوية
و خاصة النيوميسين و الجنتاميسين. و إن النيوميسين لا يستخدم جهازياً أبداً.

ج- إحصار عصبى عضلى Neuromuscular blockade

قد يحدث شلل للحجاب الحاجز diaphragm تبعث تسبيل instillation
الأمينو غليكوزيدات في التجاويف البريتوانية أو الجنبية pleural or peritoneal cavities
(مثل ما يحدث في أثناء بعض العمليات الجراحية). ويشابه هذا الاحصار الكورار.

المقاومة Resistance:

قد تكتسب المقاومة بسرعة تجاه الأمينو غليكوزيدات.

وتتضمن أهم الآليات :

1. تعديل في نفوذية سطح الخلية، وبالتالي التداخل مع النقل الفعال
للامينو غليكوزيدات لداخل الخلية البكتيرية. وقد تكون السيطرة على ذلك صعبة
chromosomal أو بواسطة البلاسميد plasmide.
2. قد يتم تعديل المستقبل في تحت الوحدات 30S نتيجة لطفرة صبغية
chromosomal mutation.
3. تطور الأنزيمات التي تحطم الأمينو غليكوزيدات بالأسئلة أو الفسفرة. ويتم
السيطرة على ذلك عادة بالبلاسميد. وهو النمط الجوهري للمقاومة لدى البكتيريا
المعوية enteric bacteria سلبية الجرام.

الستربتو مايسين Streptomycin :

يستحصل من الـ *Streptomyces griseus* وهو أساس قوي يشكل أملاحا مع
الحموض والأكثر استعمالا هي السلفات.

الامتصاص والمصير Absorption and fate :

لا يمتص الستربتو مايسين بعد اعطائه فموياً، ويعطى فموياً بغرض تأثيره موضعيا
لمعالجة الانتانات المعوية. وهو سريع الامتصاص من مواضع الحقن العضلية، ويطرح
بسرعة في البول بالدرجة الأولى بالترشيح. ويطرح جزء منه في الصفراء، والحليب،
والعرق، والدموع. وهو يعبر العائق المشيمي ويصل إلى السائل الدماغي الشوكي فقط في
حالة التهاب السحايا.

الفعالية المضادة للبكتيريا :

للاستربتو مايسين طيف تأثير ضيق قاتل للبكتيريا. وهو فعال بالدرجة الأولى ضد
المتفطرات الدرنية *Mycobacterium tuberculosis*، والعصيات سلبية الجرام (العصيات

القولونية H.coli وحالات الدم النزلية (H.influenza) وبعض ذراري المكورات العنقودية staphylococci. وتكون الفعالية المضادة للبكتيريا أقوى في الوسط القلوي الخفيف وتنقص بشكل ملحوظ عند الـ pH الأقل من 6 (PH < 6). يتحطم الدواء بالعوامل المرجعة مثل حمض الاسكوربيك ومركبات السلفهيدريك مثل السيستين cysteine.

الاستعمالات العلاجية :

- حمى الأرانب (الداء التولاري) Tularaemia
- الطاعون Plague
- التهاب بطانة القلب البكتيري بسبب المكورات العقدية Streptococcus حيث يعطى الستربتومايسين بجرعة ٢-١ غ في اليوم حقناً عضلياً مع البنسلين G.

السمية Toxicity :

١. إن التأثير الأكثر خطورة للستربتومايسين هو تخريب التفرع الدهليزي للعصب القحفي الثامن مما يسبب دواما dizziness و غثيانا nausea وتروثنا vertigo. وإن الذي هيدروستربتومايسين مستبعد الآن لأنه سام جداً للتفرع السمعي auditory نفس للعصب نفسه فيسبب طنيناً tinnitus قد يتحول إلى صمم. deafness ويزداد التأثير السمي على ذلك العصب مع مقدار الجرعة ومع مدة العلاج وعمر المريض. وإن ٢ غ في اليوم تسبب تطور الأعراض عند نصف المرضى خلال الأسبوع الرابع. أما جرعة ١ غ في اليوم فتسبب عند سدس المرضى الأعراض السابقة خلال الأسبوع السادس من العلاج. وإن المرضى فوق الأربعين عاماً قابلين أكثر لتطويع التأثيرات السمية الخطيرة حتى بجرعات أقل.

٢. تفاعلات فرط تحسس : مثل الطفح rashes، وكثرة الحامضات eosinophilia والحمى fever.

٣. قد تسبب المقادير الكبيرة من الستربتومايسين المطبقة موضعياً في التجاويف البريتوانية أو الجنبية pleural شللاً تنفسياً بسبب الحصر العصبي العضلي لعضلات التنفس.

مجموعة النيومايسين The Neomycin Group :

وتتضمن هذه المجموعة نيوماسين neomycin، وكاناميسين kanamycin وباروميسين paromomycin

- النيومايسين (Neomycin (neomycin B :

يستحصل من مزارع الـ *Streptomyces fradiae* وهو قليل الامتصاص من السبيل الهضمي. ويستخدم موضعيا وفمويا بسبب سميته الجهازية الكلوية والأذنية.
٥. موضعيا Topically: يفيد ضد انتانات الجلد بالمكورات العنقودية والعديد من العصيات (-) الجرام. ويمكن أن يولف مع عوامل أخرى، مثل باسيتراسين bacitracin لتقليل إمكانية نشوء مقاومة عند الباكترية. ولكن طول فترة التطبيق الموضعي قد تسبب تحسنا جلديا. ويمكن استعمال النيومايسين بالاستنشاق موضعيا في علاج انتانات الشعب الهوائية.

٦. فمويا Orally: ويعطى بجرعة ١ غ كل ٦ - ٨ ساعات لـ :

١. الانتانات المعوية الحادة وحده أو مع عوامل أخرى.
٢. في تحضير المصراع bowel للجراحة.
٣. السبات الكبدى Hepatic coma لانقاص عدد الجراثيم في الأمعاء.
٤. فرط شحوم الدم Hyperlipidaemia.

- الكاناميسين (Kanamycin (Kantrex :

تم عزل الكاناميسين من ذراري الـ *Streptomyces Kanamyceticus* وهو قليل الامتصاص من جهاز الهضم.

يمكن اعطاء الكاناميسين فمويا في الانتانات المعوية ولكنه عادة ما يعطى زرقا لعلاج الانتانات الجهازية الخطيرة الحادثة بالعصيات التي تقاوم الصادات الأكثر أمانا. كما أنه ذو قيمة في علاج داء السل (التدرن) tuberculosis الجرعة :

لانتانات المعوية : ١ غ كل ٦ ساعات لمدة ٣ - ٥ أيام، فمويا.

لانتانات الجهازية : ٠,٥ غ كل ١٢ ساعة لمدة لا تزيد عن أسبوع واحد. كما أن

الجرعة المزروقة يوميا يجب ألا تتعدى ١٥ ملغ / كغ.

المحاذير الواجب اتخاذها في أثناء المعالجة بالكاناميسين :

- يجب انقاص الجرعة عند كبار السن وفي حال نقص الوظيفة الكلوية.
- يجب اختبار وظيفة الكلية في أثناء العلاج.
- يجب اجراء اختبارات السمع audiograms بشكل متكرر

السمية Toxicity:

وأهم سمية للكاناميسين هي السمية الأذنية nephrotoxicity والكلوية

- البارومومايسين (Paromomycin (Humatin :

تم عزله من ذراري ال *Streptomyces rimosus* لا يستعمل زرقا. يعطى فمويا في الالتهابات المعوية. ويختلف عن غيره في هذه المجموعة بكونه فعالا ضد المتحولات المعوية . intestinal amoebiasis

- الجنتاميسين (Gentamicin (Garamycin :

هو مزيج من ثلاث صادات متشابهة تم عزلها من ال *Micromonospora purpurea* ويستخدم بشكل سلفات

الفعالية المضادة للبكتريا :

الجنتاميسين قاتل للبكتريا، وهو فعال خاصة ضد العصيات (-) جرام متضمنة الزوائف النرجارية، والمنقبات، والعصيات القولونية *E.coli*، والكبسيلا الرئوية *klebsiella pneumoniae* والبكتريا المعوية *enterobacter*.

المقاومة :

إن العصيات (-) جرام قد تطور مقاومة تجاه الدواء. و الجنتاميسين غير فعال ضد لمكورات (+) جرام وعادة ما تكون البكتريا المقاومة للجنتاميسين مقاومة أيضا للكاناميسين وأحيانا للتوبراميسين أيضا ولكنها قليلة بالنسبة للأميكاسين.

الاستعمالات العلاجية :

١. يجب استخدام الجنتاميسين فقط في حالات الانتانات الشديدة بالبكتريا (-) جرام، والمقاومة للمضادات الأقل سمية. ومن هذه الانتانات البولية، وذات الرئة *pneumoniae*، والحروق المنتنة، والتهاب العظم والنقي *osteomyelitis* والانتان الدموي

septicemia أما في انتانات الزوائف pseudomonas فيكون هذا الدواء أكثر كفاءة عند توليفه مع الكاربينيسيللين carbenicillin أو التيكارسيللين ticarcillin.

٢. التهاب بطانة القلب البكتيري بالتوليف مع البنزيل بنسيللين أو صادات أخرى.

٣. موضعيا : في علاج الحروق والجروح المملوثة.

٤. داخل القراب Intrathecally: في حالات التهاب السحايا بالعصيات سلبية الجرام.

الجرعة :

من ٣ - ٥ ملغ / كغ يوميا، عضليا i.m. أو وريديا v. أمجزأة على ثلاث جرعات، أو بجرعة يومية واحدة، وهذا أكثر أمانا. وعند المرضى بنقص الوظيفة الكلوية يجب إنقاص الجرعة بحسب مستويات الكرياتينين في المصل . serum

التأثيرات الجانبية :

تشبه التأثيرات الجانبية للجنتاميسين تلك الخاصة بالستربتومايسين وهو ذو سمية سمعية ototoxic، وكلوية عالية. ويجب أن يقتصر استعماله في الانتانات الشديدة المقاومة للصادات الأقل سمية فقط.

- التوبراميسين (Tobramycin) :nebcin

ذو طيف تأثير مشابه للجنتاميسين ولكنه أكثر كفاءة.

الجرعة :

٥ - ٧ ملغ / كغ في اليوم، حقنا عضليا أو وريديا. في ثلاث فترات. وفي حال وجود نقص في الوظيفة الكلوية فيجب انقاص الجرعة.

- الأميكاسين (Amikacin) :Amikacin

أوسع طيفا من حيث التأثير من باقي الأمينو غليكوزيدات الصادة. وهو مقاوم للانزيمات التي تزيل فعالية الجنتاميسين والتوبراميسين، ولذلك يعطى ضد الانتانات المقاومة لهما.

الجرعة :

١٥ ملغ / كغ يوميا، حقنا عضليا أو وريديا، مقسمة على ٢ - ٣ فترات، والأفضل اعطاء الأمينو غليكوزيدات مرة واحدة يوميا، ويجب انقاص الجرعة عند المرضى بالقصور الكلوي.

- النيتيل مايسين (Netilmicin (Netromycin) :

لهذا الأمينوغليوزيد العديد من خصائص الجنتاميسين والتوبراميسين. ولكنه مقاوم للعديد من البكتيريا التي تقاوم هذين الصادين.

الجرعة :

٥ - ٧ ملغ / كغ يوميا، حقنا عضليا أو وريديا مجزأة على دفعتين.

الكلورامفينيكول Cloramphenicol :

تم عزله أصلا من ال *Streptomyces Vnzuelae* ولكنه الآن ينتج صناعيا. ذو طعم مر شديد، ولكن النخلات palmitate بدون طعم، ويستعمل في مستحضرات فموية سائلة مثل الشرابات.

الامتصاص والمصير Absorption and fate :

يتم امتصاصه بعد اعطائه فمويا. وتتحملة نخلات الكلورامفينيكول في المعى لتحرر الدواء. ويوجد الدواء بأشكال بلورية مختلفة. وتدعى هذه الظاهرة بتعدد الشكل polymorphism . ويؤدي حجم الجزيء والشكل البلوري للدواء دورا كبيرا في امتصاصه. وإن السوكسينات succinate تتحل جيدا فيمكن إعطاؤها وريديا، وهي تتحملة محررة الدواء.

يرتبط حوالي ٦٠% من الدواء مع بروتينات المصورة. ويتوزع جيدا في أنسجة الجسم. ويعبر العائق المشيمي كما يحقق تراكيز عالية في السائل الدماغي الشوكي . CSF . تنزع سمية الدواء بالدرجة الأولى في الكبد، بالانضمام مع حمض الغلوكورنيك. وتطرح مستقبلاته بالدرجة الأولى عن طريق الكليتين.

الطيف المضاد للبكتيريا Antibacterial Spectrum :

ذو طيف تأثير واسع وفعال ضد مجال عريض من البكتيريا (+ -) جرام، وبعض الريكتسيات grickettsiae والكلاميديا chlamydia. كما أنه فعال ضد السالمونيلا التيفية. فهو الدواء ذو الاختيار في الحمى التيفية لولا سميته العالية.

آلية التأثير :

هو أولا موقف لنمو الجراثيم. يرتبط مع تحت الوحدات الريباسية 50S مؤديا إلى تثبيط تصنيع البروتينات.

المقاومة :

تحدث بالتدرج بسبب طفرات mutants في البكتريا.

الاستعمالات العلاجية :

١. الحميات المعوية Enteric fevers (التيفية typhoid، ونظيرة التيفية

(paratyphoid).

أ- المرحلة الحادة Acute Stage: يعتبر الكلورامفينيكول الدواء ذو الاختيار الأول. ويعطى بجرعة ٥٠ ملغ / كغ في اليوم (٣ غ يوميا للبالغ) مقسمة على أربع جرعات متساوية كل ٦ ساعات. وعندما يصبح المريض بلا حمى fibrile يمكن إنقاص الجرعة إلى ٣٠ ملغ / كغ يوميا. ويجب استمرار العلاج لمدة ١٤ - ٢١ يوم. ويوصى بالمعالجة الوريدية عندما يتعذر العلاج عن طريق الفم .

وننضم الأدوية البديلة

- الأمبيسللين أو الأموكسيسيللين.
- الكو-تريموكسازول Co-trimoxazole.
- السيبروفلوكساسين أو الأوفلوكساسين.
- السيفترياكسون.

ب- طور الحامل Carrier Stage:

- لا يستعمل الكلورامفينيكول لأنه موقف لنمو الجراثيم. وتتضمن المعالجة العوامل المضادة للجراثيم القاتلة للبكتريا bactericidal antimicrobial agents مثل الأمبيسللين أو الأموكسيسيللين وكو - تريموكسازول.

٢ - في امراض الريكتسيات مثل التيفوس typhus .

٣ - التهاب السحايا بسبب محبات الدم النزلية H.influenza.

٤ - الانتانات اللاهوائية anaerobes infections.

٥ - الانتانات العينية (موضعيًا).

- السمية Toxicity

١. تثبيط نقي العظام، مما يسبب ندرة المحببات granulocytopenia وقلّة الصفيحات

thromobocytopenia، وفقر دم لا تتسجى aplastic anemia

٢. المتلازمة الرمادية Grey Syndrome: عند الرضع والخدج، حيث تكون قلبية

الكبد لضم الكلورامفينيكول وقابلية الكلية لإطراحه قليلتي التطور، مما يزيد مستويات الدواء في الدم بشكل كبير. ويسبب ذلك وهطاً دورانياً وخيماً severe circulatory collapse، وهبوط درجة الحرارة، ويصبح لون الجلد رمادياً.

٣. الغثيان، والقيء، والاسهال والتهاب اللسان glossitis

٤. طفح جلدي

لذلك يجب مراقبة المريض وخاصة سلامة الدم من الاعتلالات الدموية blood dyscrasias

التأثيرات الدوائية :Drug Interactions:

يُثبط الكلورامفينيكول فعالية الانزيمات الصغائرية الكبدية Liver microsomal enzymes، ولذلك يزيد فعالية الأدوية مثل الديكومارول dicoumarol، والسدي فينيل هيدانتوين diphenylhydantoin، والتولبوتاميد tolbutamide والتي تتدرج هذه الانزيمات بشكل طبيعي.

التتراسيكلينات Tetracyclines :

هي صادات واسعة الطيف تشمل فعاليتها فعالية البنسليلين، والستربتومايسين والكلورامفينيكول.

الامتصاص والمصير :

إن الامتصاص عن طريق الفم جزئي للتتراسيكلينات بسبب عاملين رئيسيين : هي قليلة الانحلال حتى أن مشتقاتها الهيدروكلوريدية تميل للترسب في الوسط القلوي للمعدة.

ترتبط مع الأيونات المعدنية مثل Ca^{++} و Al^{+++} فتشكل معقدات استخلابية chelated complexes غير منحلة. فوجود مثل هذه الأيونات (مستحضرات مضادات الجموضة مثلاً) يعيق امتصاص التتراسيكلينات. ويضاف الفوسفات عادة لمستحضراتها الفموية كي يزيد امتصاصها. ويعتبر الذي ميكروسيكلين الأكثر ثباتاً من غيره وأفضل امتصاصاً.

وبعد امتصاص التتراسيكلينات تتوزع في أنحاء الجسم وتعبّر العائق المشيمي، كما تصل للنسائل الدماغية الشوكي CSF وترتبط مع بروتينات المصسورة لحدود متفاوتة.

ويطرح جزء منها في الصفراء ولكن يعاد امتصاصه فيساهم في ثبات مستويات الدواء في الدم. ويسبب خواصها المخلبة للكالسيوم تميل التتراسيكلينات للترسب في العظام النامية والأسنان، مما يسبب تغير لون الأسنان ونقص نموها.

تتميز الدوكسي سيكلين (Doxycycline (Vibramycin والمينوسايكلين (minocycline Minocin) بالامتصاص السريع والانطراح البطيء. ولذلك، فهذه المركبات ذات أمد تأثير طويل. ويطرح الدوكسي سيكلين بالدرجة الأولى مع الصفراء، ولذلك لا يعتمد على الانطراح الكلوي ولا يتراكم بشكل معتد في حالة القصور الكلوي.

الفعالية المضادة للجراثيم Antimicrobial Action:

هي فعالة ضد طيف واسع من (+ -) جرام، وكذلك ضد الريكتسيات والكلاميديا.

آلية العمل:

التتراسيكلينات توقف نمو البكتيريا، وتعمل بالتداخل في تصنيع البروتينات حيث ترتبط مع تحت الوحدات الريباسية 30S.

المقاومة:

إن المقاومة تجاه التتراسيكلينات غير شائعة، وهي بطيئة الحدوث. قد تحدث بخاصة عند بعض المكوّنات العنقودية. وإن المقاومة تجاه أحد التتراسيكلينات تسري على البقية (مقاومة متصالبة).

الاستعمالات العلاجية:

هي صادات واسعة الطيف فعالة ضد:

1. انتانات الكلاميديا chlamydia، والريكتسيات والمفطورات mycoplasm.
2. انتانات جهاز التنفس المختلفة.
3. أمراض الزهري Venereal disease مثل السفلس Syphilis عند المتحسين مسن البنسيلين.

4. داء البروسيلة brucellosis: ويستعمل Doxycycline مع Rifampcin

5. الهیضة cholera: يستعمل التتراسيكلين للوقاية والعلاج.

6. المتحول الزحاري Amoebic dysentery: يستعمل أوكسي تتراسيكلين

oxytetracycline كعلاج مساعد.

٧. العد (حب الشباب) Acne

٨. يستعمل الـ demeclocycline في حالات نقص صوديوم الدم المزمن بسبب الأفرارز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (ADH).

الجرعة :

الجرعة البدئية initial dose للمعظم التتراسيكلينات هي ٥٠٠ مللجرام ومن ثم ٢٥٠ مللجرام كل ٦ ساعات.

جرعة الدوكسي سيكلين doxycycline هي ١٠٠ مللجرام كل ١٢ ساعة في اليوم الأول ثم ١٠ مللجرام يوميا.

جرعة المينوسايكلين minocycline هي ٢٠٠ مللجرام في اليوم.

السمية :

١. اضطرابات هضمية : غثيان، وقياء واسهال.

٢. زيادة الانتانات بالمبيضات البيض (المونيلا) candida albicans

٣. نقص الفيتامينات Bcomplex

٤. عند تناولها في أثناء نمو العظام والأسنان لدى الجنين والأطفال تسبب تصبغ اصفراري وبني في ميناء الأسنان، كما أنها تزيد القابلية للتسوس . caries

٥. لها تأثيرات ماسخة teratogenic عند إعطائها في المراحل الأولى من الحمل

٦. تؤدي الكبد وخاصة في أثناء الحمل أو بالجرعات الوريدية العالية.

٧. طفح جلدي وحساسية للضوء photosensitivity

٨. متلازمة فانكوني Fanconi syndrome: إن تناول التتراسيكلينات بعد انتهاء فترة

الصلاحية (expiry date) يسبب غثيانا، وقياء، وبوالا polyura، وظمأ

شديدا polydipsia، وبيلة بروتينية proteinuria، وتحمضا acidosis، وبيلة غلوزية

glycosuria، وبيلة الحموض الأمينية amino-aciduria .

٩. سمية كلوية وداء السكري التفه diabet insipidus قد يحدث مع الـ

demethylchlorotetracycline

١٠. رنج vertigo، قد يحدث مع الـ minocycline

- الصادات الماكروليدية Macrolide Antibiotics :

والاسمات من كونها تتألف كيميائيا من حلقة macrocyclic lactone ، مرتبطة بأجزاء سكرية. والنموذج لهذه المجموعة هو الاريترومايسين erythromycin وقد تم إدخال الكلاريترومايسين claritromycin والأزيترومايسين azithromycin حديثا كصادات ماكروليدية.

- الاريترومايسين Erythromycin :

يستحصل من ذراري الـ Streptomyces erythreus ، وهو مادة مبلورة صفراء اللون ضعيفة القلوية وغير ثابتة في الوسط الحمضي. أما استرات الدواء فثابتة ومفضلة للاعطاء عن طريق الفم.

- الامتصاص والمصير :

يعطى فمويا بشكل استر estolate ، وهو استر عديم الطعم مقاوم للحموضة. كما أن هذه الاسترات وأيضا استرات الغلوكونات خاصة تستعمل زرقيا. يتوزع الصاد جيدا في أنحاء الجسم. ويتكسر في الكبد كما يطرح جزء منه دون تبدل. والانطراح الرئيسي صفراوي وكلوي.

- الفعالية المضادة للجراثيم antimicrobial activity :

يشابه طيف التأثير الخاص بالنزيلينسولين. وعندما يولف مع البنسيلين يصبح فعالا ضد ذراري المكورات العنقودية التي تقاوم كل من الصادين على حدى. إن الاريترومايسين موقف لنمو الباكتريا في تراكيزه القليلة، ولكنه قاتل للباكتريا بالتراكيز الأعلى.

آلية التأثير :

يثبط نمو الباكتريا بالتداخل مع تصنيع البروتينات، حيث يرتبط مع تحت الوحدات الريباسية 50S للباكتريا.

المقاومة :

تنطور مقاومة سريعة عند المكورات العنقودية تجاه هذا الدواء، وخاصة إذا طالت مدة العلاج (10 أيام أو أكثر). وتتميز هذه المقاومة بكونها :
غير متزامنة مع زيادة تحطم الدواء.

. لا تحدث بوساطة الانزيمات المزيلة لفعالية الدواء.

الاستعمالات العلاجية :

- للمرضى المتحسسين للبنسلين والمصابين بانتانات المكورات العنقودية والرئوية pneumococcal، والسفلس syphilis او السيلان gonorrhoea
- ضد المكورات العنقودية المنتجة للببتاكتاماز.
- انتانات الكلاميديا chlamydia خلال الحمل.
- المتحول الزحاري Amoebic dysentery
- الخناق Diphtheria
- الشاهوق (السعال الديكي) Pertussis
- العد (حب الشباب) Acne

الجرعة :

يمكن استعمال الاريترومايسين فمويًا أو زرقيا بجرعة 250-500 ملغ كل 6 ساعات.

السمية :

يعتبر الاريترومايسين أحد الأدوية قليلة السمية فهو من أمن الصادات. وإن الاملس الدوائي نفسه لايسبب تأثيرات سمية خطيرة وإنما له أعراض هضمية قليلة. أما إعطاء استرات ال estolate فقد تسبب ألم بطن، وحمى، وزيادة الحامضات وأذية كبدية قد تؤدي لليرقان. Jaundice. وإن الاسهال شائع مع ال estolate أما الغثيان والقيء فشائع مع البروبيونات. Propionate

الكلينداميسين (DalacinC) :Clindamycine

هو مشتق كلوري للينكومايسين. وإن اللينكومايسين lincomycin و الكلينداميسين (7-كلورو - لينكومايسين) ميثبان لتصنيع البروتين من خلال الارتباط مع تحت الوحدات الريباسية 50 S للبكتريا. للدواء طيف تأثير مضاد للبكتريا مشابه للأريترومايسين وللينزيل بنسيلين، ولكنه أكثر فعالية ضد البكتريا اللاهوائية anaerobic والكلينداميسين غير فعال ضد المكورات المعوية enterococci، والنييسيريا neisseria ومعظم البكتريا (ـ) الجرام. يمتص الدواء كليًا إثر الاعطاء الفموي ويتوزع جيدًا في النسيج ويعبر بسرعة

العائق المشيمي. ولكنه لا يحقق تراكيز معتددة في السائل الدماغي الشوكي CSF، حتى لو كانت السحايا ملتهبة.

- الاستعمالات العلاجية :

يستعمل في علاج الانتانات بالباكتريا اللاهوائية.

الجرعة :

150-300 ملغ كل 6 ساعات، فمويا.

السمية :

إسهال وطفح جلدي.

الصادات عديدة الببتيد Polypeptide Antibiotics :

هذه الصادات ذات علاقة قريبة في خواصها. ورغم كونها قاتلة للباكتريا وبدرجة عالية فإن فوائدها العلاجية محدودة جدا بسبب سمييتها الجهازية العالية وخاصة للكليبتون. فتستعمل بالدرجة الأولى للافادة من تأثيراتها الموضعية. وتتضمن هذه الصادات الباسيتراسينات bacitracins و البولي ميكسينات polymyxins.

الباسيتراسينات Bacitracins :

وقد تم عزل ثلاثة مركبات مختلفة منها وهي B، A، و C. لا تمتص عن طريق الفم. وعند إعطائها زرقا تسبب جميعها سمية كلوية nephrotoxicity. لذلك تستعمل فقط موضعيا. فهي فعالة جدا ضد الأحياء الدقيقة (+) جرام والنيسيريا neisseriae تعمل بتنشيط تصنيع جدار الخلية بالية تختلف عن آلية البنسيلين. وتستعمل بالتوليف مع صادات موضعية أخرى على شكل كريمات ومراهم لمعالجة انتانات الجروح والجلد.

البولي ميكسينات Polymyxins :

ويعرف منها خمسة هي A، B، C، D، و E. والبولي ميكسين B يعرف باسم بولي ميكسين، والبولي ميكسين A يعرف تجاريا باسم (Colistin) وهذان فقط هما المستعملان في العلاج. أما البقية فلا تستعمل بسبب سمييتها الكلوية الوخيمة.

إن البولي ميكسين B و E لا يمتصان من جهاز الهضم. وهي فعالة بالدرجة الأولى ضد الباكتريا (-) جرام وخاصة الروانف pseudomonas والقولونيات coliform. تعبر هذه

الأدوية المشيمة ولكنها لا تصل للجملة العصبية المركزية والسائل الدماغي الشوكي CSF بعد إعطائها زرقا حتى ولو كانت السحايا ملتهبة.

تعتبر هذه الأدوية قاتلة قوية للباكتيريا. وهي تعمل بتخريب الخواص الحلولية واليات النقل في الغشاء الخلوي. cell membrane.

وقد استخدمت سابقا في علاج انتانات السبيل البولي بالزوائف أو العصيات (-) جرام الأخرى المقاومة لباقي الصادات. ولكنها حديثا استبدلت بالجنتاميسين والكاربنيسيلين carbenicillin.

ويمكن استعمالها فمويا لمعالجة الانتانات المعوية (فهي لا تمتص من المعى)، أو موضعيا لعلاج انتانات الجلد، والعين والأذن.

السمية :

سمية كلوية وتبؤد الحس paraesthesias

الستربتوغرامينات Streptogramins :

هي من أحدث الصادات حتى الآن.

Quinupristin-dalfopristin (synerid) -

عبارة عن توليف بين اثنين من الستربتوغرامينات. وهما Quinopristin ، وهو

الستربتوغرامين B، وال dalfopristin، وهو الستربتوغرامين A بنسبة 70 / 30.

إن هذا التوليف قاتل سريع لمعظم أنواع الباكتريا باستثناء بعض المكورات المعوية Enterococcus حيث يتم قتلها ببطء. وهذا التوليف فعال ضد المكورات إيجابية الجرام، متضمنة ذراري المكورات العقدية streptococci المقاومة لتعدد الأدوية، وكذلك ضد انمكورات العنقودية الرئوية المقاومة للبنسيللين، وضد ذراري المكورات العنقودية المقاومة والحساسية للميثيسيللين methicillin.

قد تحدث مقاومة بتعديل موقع ارتباط ال Quinupristin في الباكتريا، وكذلك بإزالة فعالية ال dalfopristin انزيميا في الباكتريا أو بالتأثير على نفوذه إلى الباكتريا. وإن الذراري التي تقاوم ال Quinupristin قد تتببط بتوليفة الصادين هذه بدلا من أن يتم قتلها. يعطى هذا الدواء ويريد بمقدار 7,5 ملغ / كغ كل 8-12 ساعة. ويستقلب المركبان بسرعة. ويبلغ نصف العمر لل Quinupristin 0.85 ساعة ونصف العمر للثاني هو

0.7 ساعة، ويشرح حوالي 75% من المركب الأم ومستقلباته مع الجراز. وحوالي 20% تزال فعاليتها كلويًا، وليس من المهم ضبط الجرعة في حالة الفشل الكلوي. renal failure. أما المرضى بـعدم الكفاية الكبدية Hepatic insufficiency فقد لا يتحملون الجرعات الاعتيادية من هذا الدواء. وقد يقتضى ذلك إنقاص الجرعة إلى 7.5 ملغ كل 12 ساعة أو 5 ملغ كل 8 ساعات عند بعض المرضى. كلا المركبين لا يستقلبان بأنزيمات السيتوكروم cytochrome P450 ولكنهما يثبطان أنزيمات مسؤولة عن استقلاب الوارفارين warfarin ، والديازيبام diazepam ، والتيرفينادين terfenadine ، والسيزابريد cisapride ، والسيكلوسبورين cyclosporine... وقد يكون من الواجب إنقاص جرعة السيكلوسبورين. لقد برهنت هذه الأدوية فعاليتها فى علاج الانتانات المحدثه ببعض ذراري المكورات المعوية Enterococcus faecium المقاومة – للفاونومايسين vancomycin. كما أن هذه التوليفة الدوائية فعالة لعلاج انتانات السبيل التنفسي بالمكورات العنقودية والعقدية المقاومة للميثيسيلين، وبذراري strains المكورات العنقودية الرئوية المقاومة والحساسة للنيسيلين.

قد تسبب هذه الأدوية ألما فى مقر التسريب ومتلازمة الألم المفصلي والعضلي Arthralgia-myalgia syndrome.

– الأوكسازول أدينونات Oxazolidinones :

– Linezolid (ZYVOX) :

هو أحد أفراد هذه المجموعة التي تعتبر صنفًا حديثًا الآن أيضًا من مضادات الجراثيم antimicrobials الصناعية. وهو فعال ضد الكائنات الحية organisms إيجابية وسلبية الجرام، متضمنة المكورات العنقودية، والمكورات العقدية، والمكورات المعوية، والمكورات اللاهوائية إيجابية الجرام، وكذلك ضد الباكترية الكارينية corynebacteria و الليستريا listeria. هذا الدواء موقف نمو بالدرجة الأولى باستثناء أنه قاتل للمكورات العقدية.

يثبط اللينزوليد صنع البروتينات بمنعه لتشكل معقد الريباسة ribosome complex الذي يبدأ بصنع البروتين. ومقر ارتباط هذا الدواء فريد، وهو على تحت الوحدات

الريباسية S 23 تلك RNA التابعة لتحت الوحدات S 50 ، وبالتالي فلا يحدث مقاومة متصالبة بينه وبين أي من الصادات من الأصناف الأخرى. إن التوافر الحيوي bioavailability لهذا الدواء عن طريق الفم عال وله نصف عمر 4-6 ساعات. وقد تم إثبات فعاليته فقط في علاج الانتانات الحادة بالمكورات المعوية *Enterococcus faecium* المقاومة - للفلانكومايسين، وانتانات أخرى بسبب الكائنات الحية المقاومة لتعدد الأدوية.

الفصل الثالث

العوامل المتنافسة للفطور

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

العوامل المضادة للفطور

Antifungal Agents

إن الكثير من العوامل المضادة للفطور يتم إنتاجها من قبل الكائنات الحية الدقيقة، وبالتالي فهي تنتمي إلى صنف المضادات. antibiotics ومع ذلك، فإن عددا من هذه العوامل يتم إنتاجه صناعيا وتتضمن الفلوسيتوزين flucytosine (مضاد استقلاب antimetabolite)، ومركبات الأزول، وعوامل متغايرة تستعمل لتأثيراتها الموضعية.

ويمكن تصنيف العوامل المضادة للفطور في المجموعات التالية :

- 1- المضادات المضادة للفطور.
- 2- مضادات الاستقلاب مثل فلوسيتوزين.
- 3- مركبات الأزول. Azoles
- 4- العوامل المضادة للفطور المؤثرة موضعيا.

1. المضادات المضادة للفطور Antifungal Antibiotics :

بعض المضادات تعمل بشكل نوعي ضد الفطور. وتتضمن النيسيتاتين nystatin، والأمفوتريسين amphotericin والغريزوفولفين grisofulvin، ويوصف النيسيتاتين والأمفوتريسين كيميائيا على أنهما مضادات بوليين polyene antibiotics لأنهما يتكونان من مكون محب للماء hydrophilic وآخر محب للشمح lipophilic مؤلف من 4-7 روابط مضاعفة (بوليين polyene).

ترتبط البوليبيدات بالستيرويدات الغشائية الفطرية مسببة فقدان كل من النفوذ الانتقائية للغشاء والمكونات داخل الخلية. وإن هذه المضادات انتقائية للفطور ولا تؤثر في البكتيريا لعدم وجود الستيرويدات في الأغشية البكتيرية.

النيستاتين (Nystatin (Mycostatin :

ويستحصل من الـ *Streptomyces noursei* وهو قليل الانحلال في الماء فلا يمتص بعد إعطائه فمويا. ويعطى النيستاتين فمويا للسيطرة على داء المونيليا *moniliasis* (انتان المبيضات البيض *Candida albicans infection*) في الفم وفي السبيل المعدي المعوي. وبجرعة 0.5 - 1 مليون وحدة ثلاث مرات يوميا. كما يطبق موضعيا على شكل مرهم فسي انتان الجلد بهذه الفطور. ويعمل كموقف لنمو الفطر *fungistatic* وكثيرا ما يتم التوليف بين النيستاتين والتتراسيكلينات للوقاية من انتانات المونيليا. هسذا وإن داء المونيليا يحدث بخاصة عند المصابين بداء السكري الوبيل *diabetes mellitus*، والحمل، وفي أثناء المعالجة بالستيرويدات القشرية *corticosteroids* والتتراسيكلين وغيره من الصادات واسعة الطيف.

- الأمفوتريسين (Amphotericin (fungizone :

يستحصل من الـ *Streptomyces nodosus* ويتوفر اثنان من الأمفوتريسينات وهما 8 و 13، ولكن المستخدم سريريا هو الأخير فقط. ويثبط نمو جميع الفطور المشابهة للخميرة *Yeast-like fungi* والتي تحدث (فطار جهازى) *Systemic mycoses*، ولذلك يعتبر الدواء ذا الاختيار لمعالجة الانتانات الفطرية الجهازية. ومع ذلك، فالبكتريا غير قابلة للتأثر به.

قليل الامتصاص من السبيل الهضمي أو إثر الحقن العضلي، وهو إما أن يعطى بالتسريب الوريدي أو موضعيا على شكل كريم 3%، أو مرهم أو غسول *lotion*.

الجرعة :

بديا 5 و 10 ملغ تعطى فى أيام متناوبة، وريديا. ومن ثم تزداد الجرعة بالتدريج حتى 1 ملغ / كغ إلى أن تصبح الجرعة الكلية 3 غرام.

التأثيرات الجانبية :

إن الأمفوتريسين β سام، وقد يسبب حمى، وغثيانا، وقياء، والنهاس وريد خثريا موضعيا، وفقر دم *anemia*، ونقص بوتاسيوم الدم *hypokalaemia* وأذية كلوية.

- الغريزوفولين (Griseofulvin :

يستحصل من الـ *Penicillium griseofulvum* وهو فعال ضد الفطور الجلدية *dermatophytes* وانتانات فطرية أخرى، ولكن ليس ضد المبيضات البيض أو الفطار الجهازى.

و هو فعال فمويا ضد دودة السعفة ringworm التي تسبب انتان الجلد، والسعر،
والأظافر.

و فعلى حدا ضد سعفة القدم (قدم الرياضي) athletes foot ويزداد امتصاصه بسر
إعطائه بشكل ناعم ومجزأ، كما أن الشحوم تزيد امتصاصه. وبعد امتصاصه يدخل إلى
النسج الكيراتينية ومنها إلى الشعر، حيث يوقف نمو الفطر. وهو يعمل جزئيا عن طريق
تثبيط تصنيع الحمض النووي. ويعتبر تأثيره الموضعي قليل الفعالية.

التأثيرات الدوائية :

يزيد الغريزوفولفين استقلاب مضادات التجلط الفموية.

الجرعة :

0.5-1 غرام يوميا مقسمة عدة جرعات فمويا ولمدة شهر واحد على الأقل في
معالجة انتانات فروة الرأس scalp والشعر ولمدة 6-9 أشهر لمعالجة اظافر الأصابع
fingernails ومدة عام في انتانات أصابع الرجلين toenails.

التأثيرات الجانبية :

نادرة، وتشمل صداعا، واضطرابات هضمية، وسمية كبدية، وطفحا جلديا، ونقصان
الكريات البيض والبيولة الزلالية.

2. مضادات الاستقلاب المضادة للفطور Antifungal antimetabolites :

- الفلوسيتوزين (Flucytosine, Ancobon, 5-FC)

يستعمل عادة فمويا، وغالبا بالتوليف مع الأمفوتريسين B وريديا في معالجة انتانات
المبيضات candida والفطور fungi.

إن جميع الفطور الحساسة لهذا الدواء قادرة على نزع الأمين من الفلوسيتوزين
فيتحول إلى 5-فلورويوراسيل 5-fluorouracil، مضاد الاستقلاب الفعال الذي يثبط تصنيع
الـ DNA.

التأثيرات الجانبية :

فقدان الكريات البيض، وفقدان الصفائح الدموية، وغثيان، وقياء وإسهال.

3- مشتقات الأزول Azoles :

- كيتوكونازول Ketoconazole (Nizoral) :

يعمل بإحباط التصنيع الحيوي لهرمون غوسترون في الغشاء السيتروليني يعطى فمويا بجرعة 400. ملغ في اليوم. وقد يستعمل موضعيا على شكل كريم 2% لعلاج عسدف من الاثانات الفطرية الجهازية.

وتتضمن تأثيراته الجانبية الرئيسية الغثيان، والقهم anorexia، والقياء، وتفاعلات تحسسية والتهاب الكبد. كما ان الدواء يثبط تصنيع الستيرويدات الكظرية والأندروجينات مما قد يسبب تثديا gynaeomastia، ونقصان القدرة الجنسية ونقصان عدد الحبيبات المنوية. azospermia.

- الفلوكونازول Fluconazole (Diflucan) :

يعمل بنفس آلية الكيتوكونازول، ولكن بدون الآثار الجانبية على الغدد الداخلية endocrine. ويمكن استعماله فمويا لعلاج داء المبيضات البلعومي الفموي والمهبلي. وسعفة القدم والسعفة الفخذية.

وتشمل تأثيراته الجانبية الغثيان، والقياء، والطفح الجلدي، والصداع، وقصور وظائف الكبد.

- الإتراكونازول Itraconazole (Sporanox) :

تراكونازول صناعي مشابه في تأثيره واستعماله للفلوكونازول وليس له تأثيرات جانبية على الغدد الداخلية مثل الكيتوكونازول.

4. العوامل المضادة للفطور موضعيا :

أ- نيساتين Nystatin (Mycostatin) :

يستعمل لعلاج اثانات المبيضات candida (المونيلا) مثل التهاب المهبل، والتهاب المعدة وداء المونيلا المعوي. ويستعمل على شكل كريمات، ومساحيق، ومراهم، وأقراص مهبلية أو يعطى فمويا لعلاج داء المنيليا المعوي.

١- الحموض الدسمة وأملحها :

- بروبيونات الصوديوم :

توقف نمو الفطور وتستعمل بتركيز ٥ - ١٥ % موضعيا في أمراض الجلد الفطرية.

- حمض الأنديسيلينيك Undecylenic acid :

عامل موقف لنمو الفطور، وخاصة في سعفة القدم، يستعمل على شكل مساحيق ومراهم (١٠%)

- مشتقات الازول :

. كلوتريمازول (Canesten) Clotrimazole

ذو طيف واسع كمضاد فطور. موقف نمو وفعال ضد الفطور الجلدية والمبيضات البيض.

. المكونازول (Daktarin) Miconazole :

مثل الكلوتريمازول، واسع الطيف ويستعمل على شكل كريم 2% موضعيا للمبيضات البيض والفطور الجلدية.

- النولنافتات (Tinactin) Tolnaftate :

يستعمل في أمراض الحكة الفطرية على شكل كريم 1%، ومسحوق أو محلول.

- الساليسيلانيليد Salicylanilide :

كمرهم 5% في معالجة السعفة Tinea

- التيمول Thymol :

محلول 1% في الكحول أو 2% كمسحوق معفر dusting

- حموض البنزويك والساليسيليك Benzoic and Salicylic Acids :

مركبات تدعى مع بعضها Whitfield ointment ويحتوي 6% حمض البنزويك و 3% حمض الساليسيليك. ويستعمل هذا المرهم لعلاج سعفة القدم Tinea pedis وغيرها من أمراض الجلد الفطرية.

- صبغات روزانيلين Rosaniline Dyes :

. بنفسجية الجانتيان Gentian Violet : كغسل 1% لعلاج انتانات المبيضات

Candida

Basic Fuchsin .

دهون (Castellani's paint) يحوي 3% من ال Basic Fuchsin مع حمض البور ، والفينول ، والريزورسينول ، والأسيتون والكحول.

- رسابة الكبريت Sulphur Precipitate

كمزيج يحوي 10% منه. قاتل فطور وقاتل للجرب. scabidical.

- منقوع اليود Tincture of Iodine . :

يستعمل كقاتل للفطور ولتطهير الحلد والأغشية المخاطية كمحلول كحولي 2%. وفي حالة الأغشية المخاطية فإنه يفضل استعماله على شكل محلول 2% في الغليسرين.

العوامل المضادة للفيروسات:

إن عدد العوامل المستعملة في معالجة الأمراض الفيروسية قليل. وتعمل هذه العوامل بأحدى الآليات التالية :

1- تثبيط التماس أو النفوذية لخلايا المضيف hoet cells

. عاما غلوبولين Gamma globulin

. أمانتادين Amantadine و ريمانتادين Rimantadine

2- تثبيط تصنيع الحمض النووي.

. إيدوكسوريدين Idoxuridine

. فيدارابين Vidarabine

. أسيكلو فير Acyclovir

. حانسيكلوفير Canceclovir

. ريبافيرين Ribavirin

. فوسكارنت Foscarnet

. زيدوفودين Zidovudine

3- تثبيط المرحلة المتأخرة من تصنيع البروتين.

. ميثسازون Methisazone

4- تثبيط أو إطلاق المواد الفيروسية

. ريفامبيسين Rifampicin

5- المنظمات المناعية Immunomodulators

Human interferons الفيروسات البشرية .

- الغاما غلوبولين :

إن حقن الغاما غلوبولين خلال المرحلة المبكرة من فترة الحضانة الفيروسية تمنع أو تخفف من بعض الأمراض الفيروسية مثل التهاب الكبد الالتهابي. نتيجة هذه الأضداد نحو مولدات الصت على السطح الخارجي للفيروس وتتداخل أو تمنع أجزاء الفيروس إلى الخلية، وذلك بحصر النفوذية والدمصاص أيضا.

- الأمانتادين (Symmetrel) Amantadine :

هو عامل مضاد فيروسي صناعي يستخدم للوقاية من الإنفلونزا - A (وهي انتانات فيروسية). كما أنه فعال في داء باركنسون. ويبدو أنه يعمل بالتداخل مع تحرير المادة الوراثية genome الفيروسية إلى خلايا المضيف. يعطى فمويا بجرعة 200 ملغ يوميا. وتنقص الجرعة للمرضى ذوي الأعمار الأكثر من 65 عام إلى 100 ملغ يوميا.

ويسبب بعض التأثيرات الجانبية مثل ترفع الجلد، ووذمة كاحلية و كرب anxiety ، ارق و هلاوس وتخليط ذهني. وفي الجرعات العالية قد يسبب ذهان psychosis ، احتلالت convulsions.

- إيدوكسوريدين (IDU) Idoxuridine :

مماثل للتميددين، فيثبط استعمال التيميددين في صنع DNA الفيروس. وهو مثبط لفيروس الحلا البسيط (العقولة) herpes simplex فعال لعلاج التهاب القرنية بهذا الفيروس. حيث يعطى بالتنقيط الموضعي في الجيب الملتهمي.

- فيدرابين (Vidarabin) (vira-A) :

يعمل بتنشيط تصنيع الحمض النووي الفيروسي. يتفسر بواسطة الكيناز الخلوية إلى دلافي فوسفات ينشط ال DNA polymerase الفيروسي. ويستعمل كثيرا لعلاج انتانات الحلا البسيط herpes simplex. ويعطى وريديا أو موضعيا.

- أسيكلوفير (Zovirax) Acyclovir :

فعال خاصة تجاه ال herpes simplex وهو يشبه كثيرا ال deoxyguanosine النيكوتين الطبيعي المستعمل في صنع ال DNA الفيروسي. لذلك ينشط ال DNA

polymerase الفيروسيّة اللازم لتناسخ أو تكاثر الـ DNA، وهو فعال بشكله المفسفر. وإن الخلايا المخموجة فيروسيا وليس الخلايا الطبيعيّة تستطيع تحويل الأسيكلوفير الى ثلاثي فوسفات، الشكل الفعّال في تثبيط الأنزيم. فهو ذو فعالية انتقالية ضد الخلايا المخموجة فيروسيا.

الاسيكلوفير فعال إثر إعطائه فمويًا، وزرقيا أو موضعيا
يفيد في العلاج الباكر للانتانات بالحلا البسيط الجلديّة، والعينية. وهو ذو فسة وفائدة عند المرضى المصابين برجعة متكررة للعقبولة التناسلية genital herpes

- الجانسيكلوفير (Ganciclovir (Cytovene :

مشابه في نمط عمله للاسيكلوفير. ويعطى وريديا لعلاج الانتانات الخطيرة الحادّة بالفيروسات الضخمة الحجم عند ناقصي المناعة.

- ريبا فيرين (Ribavirin (Virazole :

مماثل للنيكليوزيد الوريدي يثبط تكاثر العديد من الفيروسات من نمط RNA، DNA يمكن إعطاؤه على شكل حلاّة هو انية للرضع المصابين بالفيروسات الرئوية التنفسية التي تسبب ذات رئة انتانية والتهاب الشعب الهوائية الانتاني..

- فوسكارنيت (Fosarnet (phosphonoformate :

مركب اصطناعي لايتطلب فسفرة كي يصبح فعالا ضد الفيروسات. يثبط الـ DNA polymerase يعطى بالتسريب الوريدي لعلاج التهاب الشبكية الانتاني بسبب الفيروسات العملاقة cytomegalovirus عند المرضى بانتانات الـ HIV.

- زيدافودين (Zidavudine (AZT ، Azidothymidine :

يستعمل فمويًا كمحاولة في علاج مرضى متلازمة نقص المناعة المكتسبة (الايدز). يتم فسفرته في الجسم حيث إن الشكل المفسفر يثبط الـ DNA polymerase المعتمد على الـ RNA الفيروسي (الناسخة المعكوسة reverse transcriptase) ومن أهم تأثيراته الجانبية نقصان الخلايا المحيية granulocytopenia وفقر الدم anaemia وقد استعملت مركبات مشابهة لهذا الدواء مثل didanosine و zalcitabine و lamivudin في علاج أو محاولات علاج الانتانات بالفيروس المسبب لنقص المناعة البشري HIV وهذه المركبات تعمل بنفس آلية الـ AZT.

ميثيسازون (Marboran) Methisazone :

مصاد فيروسات منشأة صناعي. نأجج جدا في الوفاية من الفيروسات من مط
poxviruses المسببة لانتانات مثل السفنس او الجدري اما علاجيا فغير مؤكد لهذه
الفيروسات

ويعطى بجرعة ٢ - ٤ غ يوميا مدة ٣-٤ أيام وقد يسبب الغثيان والقياء.

ريفامبيسين Rifampicin :

يشط الـ poxviruses ويعمل بالية مختلفة عن الية عمله كصاد يمنع الريفامبيسين
او يتداخل في بنية الغلاف الفيروسي لهذه الانواع poxviruses.

الانترفيرونات البشرية Human Interferon :

عبارة عن بروتينات تطلق من الخلايا المخوكة بالفيروسات، وذات طبيعة مضادة
للفيروسات، تدافع عن المضيف، وتطلق من الكريات البيض. لها فعالية ضد الفيروسات
ولكن غير نوعية.

تنشط نمو الفيروسات بتغييرها للريباسات في خلايا المضيف وبالتالي في الـ
mRNA الجديدة. وهذا يحرض على تشكيل انزيمات تثبط ترجمة الـ mRNA الفيروسي
إلى بروتينات فيروسية.

وتوجد ثلاثة أنواع من الانترفيرونات البشرية وهي ألفا بيتا و غاما. تستخدم
الـ 2a و 2b Interferon لعادة لعلاج العديد من الأمراض الفيروسية مثل التهاب الكبد
العال والمزمن بسبب الفيروسات B, C.

التأثيرات الجانبية للانترفيرونات :

- أعراض مشابهة للانفلونزا (حمى، وصداع، وآلم عضلات.....)
- تثبط نقي العظام مع نقصان الخلايا المحببة ونقص الصفائح الدموية.
- خلط ذهني confusion ونوبات Seizures.
- قهم Anorexia وفقدان وزن وتعب fatigue
- تساقط الشعر Alopecia.

الفصل الرابع
العوامل المتطابقة
للفيروسات

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الرابع

المعالجة الكيميائية للتدرن والجزام

Chemotherapy of Tuberculosis and Leprosy

الأدوية المضادة للتدرن : Antituberculous Drugs

يتضمن علاج التدرن (السل) عادة دوائين أو أكثر. وتصنف الأدوية السالفة الاستعمال حسب فعاليتها و فوائدها إلى مجموعتين.

أ- أدوية الخط الأول، وتتضمن بدورها :

الايزونيازيد Isoniazide، والايثامبيوتول Ethambutol، والستريبتومايسين Streptomycin، والبيرازيناميد Pyrazinamide.

ب- أدوية الخط الثاني وتتضمن :

الايثيوناميد Ethionamide، وحمض بارا أمينو ساليسيليك PASA، والسيكلوسيرين Cycloserine، والكاناميسين Kanamycin، والأميكاسين Amykacin، والفيوميسين Viomycin، والكابريومايسين Capreomycin.

وتبدأ المعالجة بالتوليف بين أدوية الخط الأول. فإذا ظهرت مقاومة يتم تحريك أدوية الخط الثاني.

وإن التوليف بين الأدوية هدفه منع حدوث المقاومة عند التناوب الجريئ.

- الايزونيازيد (INH) Isoniazid

هو isonicotinic acid hydrazide

- الفعالية المضادة للمتفطرات :

يعتبر هذا الدواء هو الدواء الرئيسي للعلاج. وهو قاتل وموقف نمو في المختبر لهذه العصيات. حيث يظهر التأثير القاتل في أثناء طور نمو ونشاط العصيات السلية. وإن

العصيات السلية تقاوم وبسرعة هذا الدواء إذا أعطي وحده. لذلك يستخدم دائما بالتوليف مع دواء آخر على الأقل من المضادات لهذه البكتيريا. وتنشأ المقاومة بسبب فشل الدواء في النفاذ إلى الجرثوم. و لا يوجد مقاومة متصالبة بين هذا الدواء والريفامبيسين أو الايتامبوتول.

آلية العمل :

يثبط حموض الميكوليك mycolic acids المكونة لجدار الخلية الجرثومية. ولا يؤثر الايزونيازيد في باقي الجراثيم لأن حموض الميكوليك توجد فقط في العصيات السلية

الامتصاص والمصير :

يمتص بسرعة من الـ GIT ويتوزع في أنحاء الجسم والسوائل ومنها الـ CNS والسائل الدماغي الشوكي (CSF).

ينفذ بسرعة إلى البالعات الكبيرة macrophages ولذلك فهو فعال ضد العصيات الفطرية داخل الخلية وخارجها. نزال فعاليته بالاستئلة في الكبد بفعل الـ N-acetyltransferase ويدعى المستقلب المؤسئل isonicotinic acid وقسم من الدواء بطرح كما هو في البول.

ويصنف الناس عادة إلى سريعى أو بطيئى الأستلة لهذا الدواء وإن الصفة الوراثية الطبيعية فى أستلة هذا الدواء متنحية. recessive فمثل هؤلاء الأشخاص قد يحدث عندهم سمية بالدواء مثل التهاب الاعصاب المتعدد polyneuritis اثر الاستعمال الطويل للدواء.

إن لحمض بارا أمينو ساليسيليك PAS نفس طريق استقلاب الايزونيازيد لذلك فإن إعطاء الـ PAS يزيد مستوى الايزونيازيد الدموى وذلك بالتنافس على طريق الاستقلاب المشترك

السمية :

قليلة. والشائع منها التهاب العصب المحيطى. والسبب أن الايزونيازيد يتنافس مع الـ pyridoxal phosphate على نفس المجموعة الانزيمية، مما يسبب أعراض نقص الـ pyridoxine (التهاب عصب محيطى). ولتلافى ذلك يعطى البيريدوكسين وفانيا مع الايزونيازيد بجرعة ٥٠ ملغ يوميا. وقد يحدث أيضا التهاب العصب البصري. واختلاجات، وتفاعلات تحسسية، واضطراب فى صيغة الدم blood dyscrasias

والتهاب الكبد.

وفي حال وجود نقص في الأنازيم G-6-PD فإن الأيزونيازيد قد يسبب انحلال دم haemolysis

ينقص الأيزونيازيد استقلاب الفينيتوين ويزيد مستواه في الدم وبالتالي سميته.

الريفامبيسين (Rifampicin - rimactan- Rifadin):

مشق نصف اصطناعي للريفاميسين - RifamycinB الصاد الذي ينتج من

فطور البحر المتوسط Streptomyces mediterrance

إن الريفامبيسين فعال ضد المتفطرات، وبعض المكورات ايجابية وسلبية الجرام، وبعض البكتيريا المعوية، والكلاميديا وبعض الفيروسات، وهو الآن الدواء ذو الاختيار في الوقاية من انتانات المكورات السحائية.

ألية العمل :

إن الريفامبيسين صاد قاتل للبكتيريا، ويعمل بتثبيط الـ DNA المعتمد على الـ RNA polymerase في العصيات الفطرية وغيرها من الكائنات الدقيقة، مما يسبب تثبيطاً في صنع الـ RNA وإن الـ RNA polymerase التثبية لا تربط الريفامبيسين، فلا يتأثر صنع الـ RNA في الخلايا التثبية.

وإن إعطاء هذا الدواء وحده يسمح بحدوث مقاومة تجاهه عند المتفطرات. وسببها إعاقه بفعالية الدواء أو تعديل كيميائي في الـ RNA polymerase الجرثومية. ولا توجد مقاومة متصالية بينه وبين مضادات الجراثيم الأخرى.

الامتصاص والمصير :

يتمص بسرعة من الـ GI وينوزع في النسيج. وينفذ للبالعات الكبيرة ويقفل العصيات الفطرية داخل الخلايا. يأسنل جزئياً في الكبد ويطرح في الدرجة الأولى في الصفراء هو و مستقبله. ويعاد امتصاص الريفامبيسين فيتبع الدوران المعوي الكبدي أما مستقبله فيطرح مع البراز. إن الريفامبيسين و مستقبله يطرحان وبدرجة أقل عن طريق البول وبلون البول والبراز بلون برتقالي إلى أحمر وكذلك إفرازات الجسم مثل اللعاب والغشع والدموع والعرق.

الاستعمالات العلاجية

داء السل : بالتوليف مع الايزونيازيد.

- للوقاية من انتانات المكورات السحائية.

- التهاب بطانة القلب بالمكورات العنقودية : بالمشاركة مع أحد الصادات المشنقة من البيتا لاكتام أو الفانكوميسين.

الحزام Leprosy: بالتوليف مع الدابسون dapsone

التأثرات الدوائية :

الريفاميسين محفز للأنزيمات ويزيد استقلاب الوارفارين واضرارحه. كما يزيد استقلاب مائعات الحمل القموية فتصبح غير فعالة.
السمية :

اضطرابات معوية معدية، وغثيان، وقيء، واسهال.

- أعراض عصبية : نعاس، صداع، وتخليط ذهني

تفاعلات فرط تحسس : حمى، وشرى، وطفح جلدي، ونقص صفائح الدم ويرقان.
ويسبب أعراضا مشابهة للألفونزا مثل الحمى، والألم العضلي وذلك عند اعطاء الدواء بشكل منقطع (مرتان أسبوعيا).

الأيثامبوتول (Myambutol) Ethambutol :

فعال ضد العصيات الفطرية السلية فقط. يثبط نمو العصيات الفطرية المقاومة لاليزونيازيد أو الستربتومايسين. وتتطور مقاومة تجاهه بشكل بطيء عند إعطائه وحده. قد يسبب اضطرابات بصرية عكوسة مثل التهاب العصب البصري وبالتالي نقصان حدة الإبصار والخط بين الألوان وخاصة بين الأحمر والأخضر.

الستربتومايسين Streptomycin :

موقف نمو أكثر من قاتل للمتعطرات السلية. فالقتل النهائي يتم بمساعدة الجسم البشري.

تنشأ مقاومة سريعة تجاهه مع الزمن. لذلك يشارك مع الايزونيازيد أو PAS لإنقاص حدوث المقاومة

البيرازيناميد Pyrazinamide :

مشابه كيميائيا للـ nicotinamide سام للكبد ويفضل اختبار المتعالجين به من حيث وظائف الكبد أولا. وتعد هذه الاختبارات كل مدة.

يثبط اطراح البولات urate مما يزيد حمض البول في الدم.

الايثيوناميد (Trecator) Ethionamide :

مشابه كيميائيا للـ INH. يمتص جيدا من الـ GIT. وتحصل مقاومة سريعة تجاهه. فعال ضد الذراري المقاومة للـ INH أو الـ PAS. قد يسبب غثيانا، وقههما، وتخليطا ذهنيا، ونعاس و التهاب كبد.

حمض بارا -أمينوساليسيليك Para - Aminosalicificacid (PAS) :

موقف نمو بالتنافس مع الـ PABA فيثبط استعمال الـ PABA من قبل العصيات السلية. لكنه أقل فعالة من الستربتومايسين. وليس للـ PAS تأثير مسكن أو خافض حرارة الأمتصاص والمصير : يمتص جيدا بعد إعطائه فمويا، ويتوزع في أنحاء الجسم ولكن ليس للسائل الدماغي الشوكي CSF ويطرح عن طريق الكليتين بالإفراز النببي. يشكبه الحر أو مستقلبه الموسطل. لذلك قد يسبب بيلة بللورية، يمكن منعها باستعمال ملح الصودي.

المقاومة :

تنتأ بشكل أبطأ مما يحدث مع الستربتومايسين، فهي تظهر بعد حوالي (٤) أشهر. ولذلك يشارك مع الـ INH أو مع الستربتومايسين.

السمية :

أ تفاعلات معوية معدية، مثل تحريش معدي، وغثيان، وقههم، وآلام هضمية. لذلك يعطى بعد الوجبات مع هيدروكسيد الألمنيوم.

ب تفاعلات فرط تحسس : مثل الحمى، والآلام المفصليّة، وطفح جلدي، وتخرّب كبدي. وسوء بنية وتشكل الدم.

السيكلوسيرين Cycloserine :

صاّد ذو طيف تأثير واسع. فعال، خاصة ضد الذراري المقاومة من المتقطرات السلية. يفيد توليفه مع باقي الأدوية لمنع تطور مقاومة عند المتقطرات السلية. يفيد توليفه

مع باقي الأدوية لمنع تطور مقاومة عند المتفطرات. يعمل بالتداخل مع صنع جدار الخلية الجرثومية. يمتص هذا الدواء بسرعة بعد إعطائه فمويًا ويتوزع بأنحاء الجسم وسوائله، فيصل للـ CSF فهو فعال ضد التهاب السحايا بالمتفطرات السلية. يطرح في البول هسو ومستقلنه.

السمية :

وتبدو خلال اسبوعين من العلاج، وهي شديدة، وتؤثر في الـ CNS مثل النعاس، والصداع، والرنخ vertigo، والاختلاجات وذهان سمي. لذلك يقتصر استعماله فقط في علاج الذراري المقاومة لباقي الأدوية.

الكاناميسين Kanamycin:

هو أمينو غليكوزيد يعطى عادة مع الـ INH وقد يسبب تخرباً كلوياً وصممًا deafness

الأميكاسين Amikacin:

أمينو غليكوزيد أيضاً. و فعال ضد العصيات السلية.

الفيوميسين (Viocin) Viomycin:

عادة ما يوصى بهذا الصاد في حالات المقاومة للأدوية الرئيسية في علاج السل. يشبه الستربتومايسين من حيث فعاليته المضادة للجراثيم والسمية للعصب القحفي الثامن. وهو أكثر سمية، كما يسبب تخرباً كلوياً متكرراً. لا يمتص فمويًا ويعطى عضلياً.

- الكابريومايسين (Capastat) Capreomycin:

صاد بيتيدي يشابه كيميائياً ودوائياً الفيوميسين. viomycin وتنشأ مقاومة جرثومية تجاهه عند إعطائه وحده. يوجد بعض المقاومة المتصالبة بينه وبين الكاناميسين والفيوميسين، وهو سام كلوي وأذني.

- جدول التجريع Doszge schedules لإنقاص المقاومة تجاه أدوية السل وإنقاص سمية الأدوية :

يهدف الإقلال من اختطار حدوث مقاومة وللعلاج الأمثل يعطى عادة ٢-٤ عوامل في مدد متعابرة من الزمن. فمثلاً يبدأ العلاج النموذجي بالتوليف بين الـ ايزونيازيد، و الـ ريفاميسين و البيرازيناميد لمدة شهرين، يتلوها الـ ايزونيازيد مع الـ ريفاميسين في الأشهر

الأربع التالية. وأن الأيزونياويد مع الريفامبيسين عادة ما يتم تضمينها في معظم جداول التجريع.

الأدوية المضادة للجزام Antileprotic Drugs

١. الدابسون Dapsone:

هو مشتق كبريتي. ومن أهم الأدوية الرئيسية المضادة للجزام.

آلية العمل :

الدابسون يوقف نمو المتفطرات الجزامية بشكل مشابه لآلية عمل السلفوناميدات.

الجرعة :

فمويًا ٢٥ ملغ مرة أسبوعياً ثم تزداد الجرعة تدريجياً خلال ١-٢ شهر إلى (١٠٠) ملغ يومياً. ويجب استمرار العلاج لمدة سنتين على الأقل وقد يكون لازماً مدى الحياة.

سمية السلفونات Sulphonamides-toxicity:

فقر دم انحلالى وهو شائع، وقهم، وغثيان، وطفح جلدي، وذهان، والتهاب العصب المحيطي، ومتلازمة السلفون Sulphone Syndrome (التهاب كبد، وحمى، وفقر دم، وتشكل الميثيمو غلوبين في الدم بشكل كبير methaemoglobinaemia، وفقر الدم anaemia)

- الريفامبيسين :

يستخدم عادة بالمشاركة مع الدابسون أو أي دواء آخر مضاد للجزام وذلك لمنع نشوء مقاومة تجاهه من قبل المتفطرات الجزامية.

- الكلوفازيمين (Clofazimine (Lamprène):

هو صبغة الفينازين phenazine dye.

يستخدم بالتوليف مع غيره ضد الجزام. وله تأثير مضاد التهاب. وهو فعال في حالات الجزام المقاومة للسلفونات (دابسون). يعطى فمويًا بجرعة ١٠٠ ملغ يومياً.

التياسيتازون Thiacetazone (Conteben, Amithiozone) :

مشتق من thiosemicarbazone، ويستخدم لعلاج العصابات الفطرية السلية و الجزام Leprosy. يمتص جيداً عن طريق الفم. جيد التحمل بالمقارنة مع السلفونات، وهو بديل للدابسون عند عدم تحمله. وقد تنشأ مقاومة إذا أعطى الدواء وحده.

تشمل تأثيراته الجانبية الشائعة، القهم، و الغثيان، والقياء. وفي الحالات الشديدة يحدث تنبيط نقي العظام وقد يسمم الكبد أيضا.

الايثيوناميد Ethionamide:

يستعمل لعلاج السل وكبديل للكلوفازيمين في علاج الجزام.

- خطة علاج الجزام :

إن أهم انتوليفات المجدية في علاج الجزام تتكون من :

الداسون ١٠٠ ملغ يوميا + clotazimine ١٠٠ ملغ يوميا + ريفاميسين ٦٠٠ ملغ مرة واحدة شهريا. وجميع الأدوية هذه تعطى فمويا. وإن الحد الأدنى للعلاج هو سسفتان. وأحيانا يتم الاستمرار لمدة أطول حتى تثبت الاختبارات الشفاء التام من هذا المرض وقد يستمر سنوات عديدة اضافية في العلاج لتحقيق ذلك.

الفصل الثاني
المعالجة الكيميائية
المواد

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الخامس

المعالجة الكيميائية للدود

Chemotherapy of Helminthiasis

البلهارسيا (داء المنشقات Schistosomiasis)

البلهارسيا عبارة عن دودة من المنقوبات trematoda تسبب انتان الدم. ويعتبر هذا المرض وبائيا في مصر ويحدث بسبب غزو الطفيليات للأوعية المسارية (المنشقات المانسونية Schistosoma mansoni) أو للصفيرة المثانية vesical plexus (المنشقات الدموية) مسببة داء البلهارسيا المعوي والبولي على الترتيب. وهذه الأنواع موجودة في الوطن العربي. ويتوفر الآن أدوية فعالة عن طريق الفم في مكافحة هذه الأمراض.

١. البرازيكوانتيل (Biltricide) Praziquantel :

هو فعال ضد انتانات المنشقات بكل أنواعها المؤثرة في الإنسان وكذلك ضد بعض المنقوبات الأخرى وضد الانتانات الشريطية cestode infections ويعطى فمويا بجرعة مفردة مقدارها ٤٠ مللجرام / كيلوجرام لجميع أشكال داء المنشقات.

آلية العمل :

يعمل بزيادة النفوذية الفسائية للـ Ca^{++} ، مما يسبب تقلصا ملحوظا يتبع شل عضلات الدودة . تموت الدودة وتراح إلى الكبد حيث يتم ابتلاعها بالجهاز المناعي للجسم. الامتصاص والمصير :

يمتص الدواء بسرعة إثر إعطائه فمويا. ويستقلب معظمه إلى نواتج غير فعالة خلال المرور الأول في الكبد. وي طرح معظمه كلويا

الاستعمالات العلاجية :

١- داء المنشقات (ويعتبر الدواء ذا الاختيار)

٢- داء الشريطيات Taeniasis

٣- انتان المحرشفة القرمزية. *Hymenolepis nana*.

٤- الخيفانة الخيفاء *Heterophyes Heterophyes*.

التأثيرات الجانبية :

صداع، ودوار *lizziness* غثيان، وقياء، وقيم، وحكة، وآلم بطن، وشرى، وآلم مفاصل، وآلم عضلات واندفاعات جلدية. وهذا الدواء مضاد استطباب في أثناء الحمل.

٢. أوكسامنيكين (*Vansil*) *Oxamniquine* :

هذا الدواء فعال فمويا ضد المنشقات المانسونية بجرعة ٢٠ مللجرام / كيلو جرام يوميا ولمدة ثلاثة أيام متتالية.

آلية العمل :

يعمل بالارتباط مع الـ DNA ويحدث انزياح للديدان من المساريقا إلى الكبد، وقد تعود بعض الديدان المؤنثة غير المتزاوجة إلى المساريقا ولكنها لا تلقى ببوضا. وإن الديدان الذكورية تتأثر بشكل أكثر حيث أنها تموت بدون أن تغادر الكبد.

الاستعمالات العلاجية :

فعال فقط ضد المنشقات المانسونية، فعند وجود انتانات مختلطة مع المنشقات الدموية فإنه يعطى بالتوليف مع الميتريفونيت *metrifonate*.

التأثيرات الجانبية :

الدوار هو الأكثر شيوعا. والأرق، والاقياء، والاسهال، والمغص البطني، والصداع، والحكة، وتثبيته الـ CNS (نوبات، وهلاوس)، وحمى خفيفة. ويلون البول بالبرتقالي إلى الأحمر.

وهذا الدواء مضاد استطباب في أثناء الحمل.

٣. الميتريفونات (*Bilarcil*) *Metrifonate* :

هو مركب فوسفات عضوي استعمل أصلا كقاتل للحشرات. ووجد أنه فعال في المعالجة الفموية لداء المنشقات. ويعمل الدواء كمضاد للكلولين إسترار مما يسبب فشل النقل العصبي العضلي وشلله. وهو فعال في حالات المنشقات الدموية بثلاث جرعات ٧,٥ - ١٠ مللجرام / كيلوجرام فمويا وبفاصل اسبوعين بين كل جرعة والتالية.

التأثيرات الجانبية :

أعراض كولينية الفعل خفيفة مثل الغثيان، والاسهال، والمعص colic والترنح vertigo و هو مضاد استطباب في أثناء الحمل

داء الخيطيات Filariasis:

هو مرض تسببه الفخرية البنكرفية Wucheraria bancrofti وتنتقل الى الانسان بواسطة البعوض الذي يعتبر ثوي Host ووسط. وتقيم الديدان البالغة في الغدد اللمفاوية وفي الأوعية اللمفاوية، مسببة ألماً موضعياً، والتهاباً وانسداداً لمفاوياً. ويؤدي ذلك إلى تضخم لمفاوي محدثاً داء الفيل elephantiasis، وخاصة في الأطراف السفلية. تظهر هذه الطفيليات في الدم بعد حوالي عام من الانتقال وغالباً تظهر ليلاً.

الذي إيتيل كاربامازين (Hetrazan) Diethylcarbamazine :

هو الدواء ذو الانتقاء في معالجة داء الخيطيات. ويعمل بتحسيس الطفيلي لعملية البلعمة من قبل خلايا المجموعة الشبكية البطانية. وتوجد أدلة على أن الدواء يقتل الديدان البالغة.

الامتصاص والمصير :

يمتص هذا الدواء بسرعة من الب. GIT ويطرح معظمه في البول، ويستقلب معظم الدواء قبل انطراحه مع مستقلباته.

التجريع Dosage:

يعطى فموياً بجرعة ٢ مللجرام / كيلوجرام ثلاث مرات يومياً ولمدة ثلاثة أسابيع بعد الوجبات.

التأثيرات الجانبية :

يسبب مظاهر تحسسية حادة خلال الأيام الأولى من استعماله، لأنه يقتل عدداً هائلاً من الخيطيات. وتتضمن هذه المظاهر وذمة حادة، وشرى وحُمى عابرة. ويمكن تجنب هذه المظاهر بإعطاء مضادات الهيستامين مثل البروميتازين خلال الأيام الأربع الأولى من بدء العلاج أو بتناوب استعمال مضادات الهيستامين مع الستيروئيدات القشرية. ويسبب أيضاً الصداع، والغثيان، والقيء.

الإفرميكيتين Ivermectin:

هو مشتق نصف اصطناعي من مجموعة الفطور الشعية . actinomycetes وهو مضاد قوي للخيوطات وفعال جدا ضد داء كلابية الذئب . onchocerciasis فهو يشل الوصل العصبي العضلي للطفيليات بزيادة التأثير التثبيطي للنقل التثبيطي GABA وتتضمن تأثيراته الجانبية اندفاعات جلدية، وحمى، وصداعا، وألما عضليا ومفصليا.

الدواء المعوي Intestinal Helminthiasis :

إن مضادات الديدان هي أدوية تقتل أو تنزع الطفيليات المعوية من الجسم. وتعرف الأدوية التي تقتل الديدان بمبيدات الدود vermicides بينما تلك التي تستطيع طرد الطفيلي بفعل الفعالية الحوية للأعضاء أو بإحداث اسهال شديد، فيشار لها كطاردات للدود . vermifuges وإن الديدان المعوية المؤثرة في الإنسان إما ممسودات nematoda أو قنديات cestoda

المعالجة الكيميائية للممسودات :

تتطور معظم الممسودات البالغة و تعيش إما في المعى الدقيق أو الغليظ. وتتضمن إنتانات الممسودات المعوية الشائعة.

- الديدان المستديرة Roundworms: الاسكاريس Ascaris

- الديدان الشصية Hookworms: الملقوة Ankylostoma

- الديدان الدبوسية Pinworms : الأقصور Oxyuris

- السرمية الدويدية Threadworm: الأسطوانية Strongyluides

- الديدان السوطية Whipworms : المسلكة Trichuris

(أ) علاج الديدان المستديرة (الاسكاريس) :

تتوجه المعالجة مباشرة إلى الديدان البالغة في السبيل المعوي. وأكثر الأدوية استعمالا هي :

١. الببيرازين (Antepar) Piperazine:

هو أحد الأدوية ذات الاختيار ويشفى ٩٠% من الحالات. ويسعمل عادة على شكل سيترات.

نمط التأثير :

يعمل بشل عضلات الاسكاريس بفعل انتقائي مشابه للكورار ، مما يسبب طرد الديدان بالحركات الحوية للمعي.

الامتصاص والمصير :

يتمص بسرعة من الـ GIT. ويتدرك degraded جزء من الدواء في الجسم ويطرح الباقي في البول.

التجريع Dosage

يعطى جرعة قموية مفردة مقدارها ٣,٥ جرام في يومين متتاليين للبالغين، أو ٧٥ مللجرام / كيلو جرام على يومين متتاليين للأطفال. وإن الصيام المسبق ليس ضروريا كما أنه ليس من الضروري إعطاء مسهل عقب العلاج.

مضادات الاستطباب :

المرضى بالصرع أو بالاختناق الكلوي أو اختناق وظائف الكبد

٢. مضادات الديدان واسعة الطيف :

وتتضمن

بيرانتيل باموات (Combantrin) Pyrantel Pamoate :

هو مشتق بيريميدين. فعال ضد الديدان المستديرة، والديوسية والشصية، لكنه غير فعال ضد الموطية.

وهو حاصر عصبي عضلي بإزالة الاستقطاب مسببا شللا تشنجيا للديدان. كما أنه يثبط الكولينستراز. قليل الامتصاص من السبيل المعدي المعوي.

التجريع :

يعطى بشكل أقراص (١,٢٥ جرام) أو كمعلق قموي يحوي ٥٠ مللجرام من الأساس / مل. ويعطى جرعة مفردة ١١ مللجرام / كيلوجرام وحتى ١ جرام كحد أعلى. وتعاد الجرعة نفسها بعد أسبوعين عند اللزوم.

السمية :

اضطرابات معدية معوية، وصداع ودوار.

° الميبندازول (Mebendazole (vermoz) :

هذا الدواء فعال ضد الديدان المستديرة، والدبوسية، والشصية والسوطية، ولذلك فهو ذو قيمة خاصة تجاه الانتانات المختلطة. كما يوجد تقارير حول فعاليته ضد الديدان السرمية والوحيدة.

يعمل بالتنشيط غير العكوس لـ uptake الغلوكوز من قبل الطفيليات.

التجريع :

١٠٠ مللجرام فمويا صباحا ومساء ولمدة ٣ أيام.

السمية ومضادات الاستطباب :

آلم بطن وإسهال. ولا يجوز إعطاؤه في أثناء الحمل

° الفلوبندازول (Flubendazole (Fluvermal) :

هذا الدواء يشبه الميبندازول كيميائيا وكذلك في خواصه المضادة للديدان.

° البندازول (Albendazole (Zental) :

هو مضاد ديدان واسع الطيف فعال ضد الاسكاريس، والمسلكة، والاسطوانية، والديدان الدبوسية والديدان الشصية والشريطية.

الامتناس والمصير :

يتمص بسرعة بعد اعطائه فمويا ويستقلب. وتطرح مستقبلاته بالدرجة الأولى في البول.

الجرعة :

للاسكاريس، والمسلكة، والشصية والديدان الدبوسية : جرعة مفردة مقدارها ٤٠٠ مللجرام فمويا مع الوجبات. وللديدان الدبوسية تعاد الجرعة بعد أسبوعين.

الاسطوانية : ٤٠٠ مللجرام مرتان يوميا ولمدة ٣ - ٧ أيام. وعند اللزوم يعاد الاعطاء مرة ثانية بعد أسبوعين.

التأثيرات الجانبية :

ضائقة شرسوفية epigastric distress، وإسهال، وصداع، وغثيان، وقياء، ودوار، وأرق، وإرهاق lassitude.

مضادات الاستطباب :

هذا الدواء مضاد استطباب في أثناء الحمل وفي تشمع الكبد.

° الليفاميزول (Levamisole (Ketrax :

هو الرميز isomer الميسر للنتراميزول، وهو مماثل في خواصه الدوائية للبيزانتيل Pyrantel لذلك، فإنه ذو خواص مضادة للكوليفستيراز، ويسبب إحصاراً عصبياً عضلياً بازالة الاستقطاب للديدان المستديرة. كما أنه يشل العضلات الدودية عن طريق تثبيط انزيم السكسينات د هيدروجيناز succinate dehydrogenase

وهذا الدواء فعال جداً ضد الاسكاريس بجرعة فموية مفردة مقدارها ١٥٠ مللجرام للبالغين و ٣ مللجرام / كيلوجرام للأطفال. كما أن الليفاميزول منبه مناعي، وخاصة في حالات تثبيط المناعة، مثل حالة المرضى المصابين بمعاودة الانتانات وكذلك أولئك المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني . rheumatoid arthritis

ب- علاج الديدان الشصية (الملقوات العفجية (Ankylostoma duodenale)

يسبب الاحتثار بالديدان الشصية hookworm infestation فقر دم وخيما وضعفاً عاماً. لذلك يتوجه العلاج بالإضافة للتخلص من الطفيليات إلى تحسين الحالة العامة للمريض. وبالتالي، فمن المهم تعويض مستوى الخضاب. فمثلاً في حالة فقر الدم بنقص الصباغ من الواجب إعطاء الحديد أولاً قبل المعالجة النوعية.

و إن الأدوية الشائعة الاستعمال تتضمن :

ميبندازول Mebendazole

فلوبندازول Flubendazole

البندازول Albendazole

بيرانتيل باموات Pyrantel pamoate

ليفاميزول levamisole

وقد سبق وصف هذه الأدوية.

ج- علاج الديدان الدبوسية (الأقصورة oxyuris، والسرمية الدويدية Enterobius

: (vermicularis)

وتتضمن الأدوية الشائعة الاستعمال :

المبيدازول Mebendazole :

يبلغ مقدار الجرعة للائنات بالديدان الدبوسية ١٠٠ مللجرام كجرعة مفردة، تعاد بعد ٢ و ٥ أسابيع.

الفلوبندازول Flubendazole : تماما كما سبق وصفه

البنيدازول Albendazole : تماما كما سبق

البيرانتيل باموات Pyrantel Pamoate :

يبلغ حرعته في ائنائات الديدان الدبوسية ١١ مللجرام / كيلوجرام من الدواء
الأساس، بحيث أن الجرعة الأعظمية لا تتعدى ١ جرام كجرعة مفردة، وتعاد بعد ٢ و ٤
أسابيع.

سبترات البيرازين (Antepar) Piperazine Citrate :

هو عامل امن وفعال ضد الأقصورة . ويتكون العلاج من جرعة مفردة مقدارها ٢
جرام للبالغين و ٦٥ مللجرام / كيلوجرام من وزن الجسم للأطفال ذوي الوزن الأقل من
٣٠ كيلو غرام يوميا ولمدة ٧ أيام.

العلاج المساعد في داء الأقصورة :

تتزامن الديدان الأقصورة عادة مع حكة شرجية نتيجة البيوض حول المنطقة
الشرجية ويمكن معالجة هذه الحالة بالتطبيق الموضعي للمراهم في المناطق حول
الشرجية والفرجية مثل استعمال مرهم رسابة الزئبق البيضاء

د- علاج السرمية الدويدية Threadworm (الأسطوانية البرازية Strongyloides

: Stercoralis

وتتضمن الأدوية المستعملة

التيابندازول (Mintezol) Thiabendazole :

هو مضاد ديدان واسع الطيف. فعال ضد الديدان المستديرة، والشصية، والدبوسية،
والسوطية والسرمية الدويدية.

وهو الدواء ذو الاختيار ضد السرمية الدويدية. وإن جرعة مفردة فموية مقدارها ٥٠
- ٦٠ مللجرام / كيلوجرام أو جرعتين بمقدار ٢٥ - ٣٠ مللجرام / كيلوجرام على يومين
متعاقبين تؤدي إلى اختفاء اليرقات larvae من البراز.

التأثيرات الجانبية : قد يسبب دوارا وقياء.

هـ - علاج الديدان السوطية Whipworms (المسلكة شعرية الرأس Trichuris

: trichiura)

وتتضمن الأدوية الشائعة الاستعمال

(١) الميندازول (mebendazole (vermoz

(٢) البندازول (albendazole

وقد سبق مناقشة هذين الدوائين.

المعالجة الكيميائية للديدان القليدية Cestode infestations :

إن الديدان الشريطية tapeworms الشائعة التي تغزو الإنسان هي

الدودة الشريطية البقرية (الشريطية العزلاء Taenia saginata)

- الدودة الشريطية الخنزيرية (الشريطية الوحيدة Taenia solium)

- الدودة الشريطية القزمية Dwarf tapeworm (محرشفة الغشاء القزمية

(Hymenolepis nana

علاج الديدان الشريطية :

تحدث الإصابة بالشريطية بازدياد اللحوم النيئة المحتوية على الأكياس المذبذبة

cysticerci . وبعد فترة احتضان مدتها حوالي ١٠ أسابيع تتطور إلى ديدان بالغة في المعى

وتظهر البيوض في البراز.

يجب أن يؤخذ في الاعتبار أنه قد تحدث إعادة توليد قطع الشريطية proglottids من

الرؤيس scolex، ولذلك يجب أن يزال الرؤيس في المعالجة لضمان عدم معاودة المرض.

وتتضمن الأدوية المستعملة ضد الديدان الشريطية :

النيكلوزاميد (Niclosamide (Yomesan :

هو مسحوق عديم الطعم وغير منحل، لذلك فهو قليل الامتصاص من جهاز الهضم.

وهو فعال ضد الشريطية الوحيدة، والشريطية العزلاء ومحرشفة الغشاء القزمية. والدواء

قاتل للديدان، وبالتالي يحتل الرؤيس بفعل الانزيمات الحالة الموجودة في المعى. وهكذا،

فإن غياب الرؤيس من البراز لا يشير إلى فشل العلاج. والتأكد من الشفاء التام يتحقق في

عياب البيوض والقطع الدودية مدة ٣ - ٤ أشهر بعد العلاج، وهو الحد الأعظمي المطلوب لإعادة توليد القطع الدودية الفجة mature، فيما لو بقي الرئيس في الجسم.

التجريع dosage:

للشريطية العزلاء : يتم الامتناع عن الطعام الصلب ليلة واحدة قبل إعطاء الدواء في الصباح التالي على معدة فارغة وبجرعة ٢ جرام (٤ أقراص، في كل منها ٠,٥ جرام). ويجب مضغ الأقراص. وبعد ساعتين، يعطى مفرغ أمعاء ملحي. لمحرضة الغشاء القزمية : يتطلب الأمر مدة إعطاء أطول. والجرعة المعنادة هي ٢ جرام مرة واحدة يوميا ولمدة ٧ أيام بعد الإفطار. ولم يسجل تأثيرات سامة ناتجة عن هذا التجريع.

تحذير cation:

في حالة الشريطية الوحيدة، لا يوصى بهذا الدواء، بسبب اختطار risk الكيميات المذنية cysticercosis الذي ينتج عن انتان ذاتي بسبب تحرر البيوض كنتيجة لتحلل الدودة. وإن اليرقات larvae المتحررة يتم حملها مع الدوران إلى أجزاء مختلفة من الجسم حيث تتكيس encyst.

البرازيكوانتل Praziquantel

التجريع :

للشريطية العزلاء والوحيدة : يعطى جرعة مفردة مقدارها ١٠ مللجرام / كيلوجرام لمحرضة الغشاء القزمية : يعطى جرعة مفردة مقدارها ٢٥ مللجرام / كيلوجرام.

الاختيار المناسب للأدوية المضادة للديدان.

يلخص الجدول التالي الأدوية ذات الاختيار والمستعملة في علاج الالتهابات الشائعة

بالديدان :

الطفيلي	الدواء ذو الاختيار	الأدوية البديلة
الاسكاريس Ascaris	بيرانتيل باموات أو مييندازول	بيبيرازين، ليفاميزول، أو ألبندازول
الملقوات Ankylostoma	بيرانتيل باموات أو مييندازول	ألبندازول، ليفاميزول
السرمة Enterobius	بيرانتيل باموات أو مييندازول	ألبندازول
الاسطوانية Strongyloides	تيابندازول	ألبندازول، أو ميبنندازول
المسلكة Trichuris	ميبنندازول	ألبندازول أو بيرانتيل باموات
الشريطية العزلاء Taenia saginata	نيكلوزاميد أو برازيكوانتل	ألبندازول، أو ميبنندازول
الشريطية الوحيدة Taenia solium	برازيكوانتل	
محرشفة الفشاء القزمية Hymenolepis nana	برازيكوانتل	نيكلوزاميد

العلماء المحدثون
المعاصرة في الأدب العربي
في كتاباتهم

جامعة دمشق
Damascus University

الفصل السادس

المعالجة الكيميائية لانتانات الأولي

Chemotherapy of Protozoal Infections

داء المتحول Amoebiasis :

إن داء المتحول هو مرض إنتاني يحدث بواسطة المتحولة الحالة للنسج Entamoeba histolytica، ويوجد هذا الكائن الحي عادة بشكل انباتي vegetative متحرك يدعى أتروفة trophozoite، كما يوجد في المرحلة المكتسبة التي تتطور ضمن الشروط غير الملائمة للطفيلي. ومن الممكن أن يظل المرض بدون أعراض (في حامل المرض)، أو قد تغزو الأتروفة الجدار المعوي مسببة التهاباً و زحاراً dysentery، يتميز بوجود بسرائر مخاطية مدمى (داء المتحول المعوي). وقد يخترق هذا الكائن الحي الجدار المعوي ويرحل مع الدوران إلى الكبد والنسج الأخرى حيث يسبب التهاباً وخراجات abscesses (التهاب الكبد الأميبي، أو داء المتحول خارج المعوي).

العلاج الكيميائي لداء المتحول :

يمكن تصنيف الأدوية المستعملة في معالجة الداء الأميبي حسب استعمالها الرئيسي

إلى :

أ. قاتلات المتحول النسيجي Tissue Amoebicides :

هذه الأدوية تزيل المتحول بالدرجة الأولى في جدار المصران bowel wall، والكبد وباقي النسج خارج المعوية. وليست فعالة ضد المتحول في لمعة المصران bowel lumen . وتتضمن هذه :

١. مشتقات النيتروإيميدازول Nitroimidazoles :

ميترونيديازول metronidazole، وتينيدازول tinidazole وأورنيديازول ornidazole .

٢. الكلوروكين Chloroquine

٣. الایمیتین Emetine والد هیدروایمیتین dehydroemetine

ب. قاتلات المتحول اللمعي Luminal Amoebicides :

تعمل هذه الأدوية بالدرجة الأولى في لمعة المصفران. وهي غير فعالة ضد المتحول في حدار المصفران أو في النسيج الأخرى. وتتضمن هذه الأدوية :

١. مشتقات الـ ٨- هیدروکسی کینولین المهلجنة -8 Halogenated hydroxyquinolines

- آیودوکلورو هیدروکسی کین Iodochlorohydroxyquin .

- دی آیودو هیدروکسی کین Diiodohydroxyquin .

٢. مشتقات الـ ٨- کلورو أسیتامید Dichloroacetamides

- دی ٹوکسانید فورات Diloxanide forat

٣. المضادات القاتلة للأميبا (المتحول) Antibiotic amoebicides :

- پارومومیسین Paromomycin

مشتقات النيتروإيميدازول :

الميترونيدازول (Flagyl) Metronidazole :

هذا الدواء فعال في علاج كل من داء الأميبا المعوي والكبدى. وهو فعال في علاج الزحار الأميبى الحاد والتهاب الكبد الأميبى. وفي الحالات الخبيثة من الزحار الحاد يمكن توليفه مع الديلوکسانید. diloxanide يقتل الأنزوفات لكنه لا يقتل الأكياس الخاصة بالأميبا النسيجي.

كما أن الميترونيدازول فعال أيضا في علاج داء المشعرة trichomoniasis وداء الجيارديا giardiasis

والميترونيدازول يعتبر قاتلا للعديد من البكتريا اللاهوائية. فهو يستعمل قبل عمليات القولون الجراحية للوقاية من انتان لا هوائي بعد العملية الجراحية.

والميترونيدازول يحسن الخلايا الورمية ناقصة الأكسجة تجاه تأثيرات الأشعاع التأينى، أي يفيد في علاج السرطان بالأشعة.

الامتصاص والمصير :

يمتص كاملا بعد إعطائه فمويا. ويرتبط حوالي ١٠% منه مع بروتينات المصورة.

وينفذ جيدا الى الأنسجة والسوائل متضمنة الإفرازات المهبلية، والسائل المنوي، واللعاب، وحليب الثدي، والسائل الدماغي الشوكي. يستقلب بالدرجة الأولى في الكبد. وي طرح هو ومستقلباته في البول.

الجرعة في داء الأميبا (داء المتحول) :

للبالغين : يعطى فمويا بجرعة ٧٥٠ مللجرام ثلاث مرات يوميا ولمدة ٥ - ١٠ أيام.
للأطفال : يعطى بجرعة ٣٥ - ٥٠ مللجرام / كيلوجرام / يوم مقسمة إلى ثلاث جرعات ولمدة ١٠ أيام.

التأثيرات الضائرة Adverse Effects :

اضطرابات معدية معوية (غثيان، وقياء، وإسهال، وضائقة بطنية) وصداع، وجفاف فم، وطعم معدني غير مستساغ، ودوار، وترنح ، وشرى، والتهاب معدة وانتانات بالمبيضات moniliasis

وللميترونيدازول تأثير مشابه للديزولفيرام disulfiram، حيث يحدث صداع إذا تناول المريض المشروبات الكحولية في أثناء العلاج به.

يجب إيقاف العلاج إذا حدث رنح ataxia، واختلاجات، أو أي أعراض متعلقة بالجملة العصبية المركزية.

الاستعمالات العلاجية :

١. علاج داء المتحول (داء الأميبا).
٢. علاج انتانات المشعرة المهبلية.
٣. علاج انتانات الحيارديا لأميبيا.
٤. علاج انتانات الباكترية اللاهوائية. ويعطى الدواء عادة بالوريد بجرعة تحميل loading dose بمقدار ١٥ مللجرام / كيلوجرام متبوعة بجرعة Maintenance dose بعد ٦ ساعات. ومقدارها ٧,٥ مللجرام / كيلوجرام كل ٦ ساعات، ولمدة ٧-١٠ أيام

التينيدازول (Fasigyn) Tinidazole :

هو مركب قريب الشبه بالميترونيدازول من حيث البنية والفعالية ويعطى عادة بجرعة مفردة ٢ جرام (٤ أقراص). والدواء فعال أيضا ضد داء الأميبا، وداء المشعرات وداء الحيارديات

مشتقات الدي كلوروأسيتاميد

الديلوكسانيد فوروات (Furamide) : Diloxanide Furoate

هو قاتل أميبا. يمتص بسرعة من جهاز الهضم ويطرح بسرعة من الكليتين. يعطى فمويًا وهو جيد التحمل. يتحلل في لمعة المعى أو في المخاطية ويظهر الديلوكسانيد فقط في الدوران. وهو أكثر فعالية ضد داء الأميبا المعوي المزمن بالمقارنة مع الحاد. وهو فعال بخاصة ضد الأكياس وبدون وجود الأعراض المرضية.

الجرعة :

٥٠٠ مللجرام ثلاث مرات يوميًا مع الوجبات ولمدة ١٠ أيام.

مشتقات ٨ - هيدروكسي كينولين المهلجنة :

جميعها مركبات يودية وتتضمن :

- دي أيودوهيدرو كسي كين (Diodoquin) Diiodohydroxyquin

- أيودوكلورو هيدروكس كين (Vioform) Iodochlorohydroxyquin

وهذه فعالة فقط ضد داء الأميبا المعوي، وتعمل ضد الأشكال المتحركة والمتكيسة. وآلية عملها لا تزال غامضة.

يمتص الفيو فورم جزئيًا ولكن الديودوكين لا يمتص من جهاز الهضم

التأثيرات الضائرة :

اسهال، واضطرابات معدية، وتطبل البطن (انتفاخ البطن) flatulence، وأذى كبدي، وطفح جلدي skin eruption، وحكة شرجية.

وتوجد تقارير على أن الفيو فورم يسبب اعتلال العصب البصري النعوي. تحت الحاد subacute myelo-optic neuropathy في اليابان والآن يستعمل فقط موضعياً.

التجريع dosage :

الديودوكين : ٦٥٠ مللجرام ثلاث مرات يوميًا ولمدة ٣ أسابيع. يعاد عند اللزوم بعد ٣ أسابيع.

الاستطبابات العلاجية :

١. داء الأميبا المعوي

٢. إن الفيو فورم فعال موضعيا ضد المشعرة المهبيلية وضد بعض الانتانات الفطرية.

مضادات الاستطباب :

١. المرضى أصحاب الحساسية للبود.

٢. الأذية الكبدية.

الكلوروكين chloroquine:

فعال في الدرجة الأولى ضد داء الأميبا خارج المعوي (الكيدي)، ولكن ليس ضد المعوي، لأنه يمتص بسرعة وبشكل تام فلا يتوفر بالتركيز الفعال ضمن المعى. ولا يحدث مقاومة عند الأميبا تجاه هذا الدواء

التجريع :

٢٥٠ مللجرام، ٤ مرات يوميا ولمدة يومين كجرعة تحميل ومن ثم ٢٥٠ مللجرام مرتان يوميا لمدة ٢١ يوم، فمويا.

الصادات القاتلة للأميبا :

لبعض الصادات مثل الباروموميسين خواص نوعية كمضادة للأميبا.

الباروموميسين (Paromomycin (Humatin :

هو أمينو غليكوزيد. وإضافة لفعاليته المضادة للباكتيريا في جهاز الهضم، فله فعل قاتل مباشر للأميبا.

التجريع :

٢٥ مللجرام / كيلوجرام يوميا ولمدة ٥ أيام. وبعد إعطائه فمويا فإن قليلا منه يمتص إلى الدوران الجهازى. وتوجد مقاومة متصالبة بينه وبين الستربتوميسين والنيوميسين.

التأثيرات الجانبية Side Effects :

اضطرابات معدية معوية خفيفة وإسهال.

الاستطبابات العلاجية :

١. داء الأميبا المعوي الحاد والمزمن، لكنه غير فعال ضد داء الأميبا الكيدي.

٢. فى حالات الاسهال بسبب الانتان الباكثيري.

الايमितين ومشتقاته Emetine and its derivatives :

الايमितين هو قلويد يستحصل من عرق الذهب . ipecacuanha وهو متوفر على شكل هيدروكلوريد.

آلية العمل :

له تأثير قاتل مباشر للمتحول النسيجي، مسببا تبدلات في هيولى ونسوى المتحول. وهو أكثر فعالية بكثير ضد الأشكال المتحركة (الأتروفات) بالمقارنة مع تأثيره على الأكياس.

الامتصاص والمصير :

فمويا قليل الامتصاص ويسبب غثيانا وقياء وخيمين لأنه مخرش. وإذا أعطي زرقا فإنه جيد الامتصاص. والطريق الرئيسى لاطراحه هو الكلتيان ولكنه يطرح ببطء. وللدواء فعل سمي تراكمي. ويوجد التركيز الأعلى من الايमितين في الكبد، لذلك فهو فعال ضد داء الأميبا الكبدي.

طريق الاعطاء والتجريع :

لا يستعمل الاعطاء الفموي لأنه يسبب غثيانا وقياء. يعطى بالحقن العميق تحت الجلد أو في العضل بجرعة ١ مللجرام / كيلوجرام بحيث أن الجرعة العظمى ٦٠ مللجرام. ويعتبر الاعطاء الوريدي مضاد استطباب للسمية القلبية لهذا الدواء. ويجب ألا يستمر العلاج به أكثر من ١٠ أيام.

مضادات الاستطباب :

أمراض القلب والكلتيين، وهبوط الضغط، والحمل

الاستطبابات العلاجية :

١. الحالات الحادة من داء الأميبا المعوي.
٢. التهاب الكبد الأميبي والخراجات الأميبية في الكبد.

التأثيرات السامة :

- (١) هضمية : غثيان، وقياء وإسهال.

٢) تأثيرات عصبية عضلية : ضعف. ووجع aching، وإيلام tenderness وتيبس العضلات، وخاصة عضلات العنق والأطراف. كما يسبب الایمیتین التهاب الأعصاب المحيطی.

ج) تأثيرات قلبية وعائية : لهذا الدواء تأثير سمي مثبت للعضلة القلبية وقد يسبب التهاب العضلة القلبية myocarditis ورجفانا اثینا. atrial fibrillation وقد يزيد معدل النبض (بسبب تأثيره المباشر على العقدة الجيبية الأذينية) وينقص ضغط الدم. كما قد يسبب الم ناموري وضيق نفس . dyspnea ولاقلال هذه التأثيرات يجب أن يخلد المريض إلى الراحة المطلقة لمدة عدة أيام في أثناء العلاج وبعد انتهائه.

د) تفاعلات موضعية : أوجاع aching وإيلام tenderness في باحة الحقن.

الدهيدرو إیمیتین Dehydro - Emetine

هو أقل سمية وأقل تراكما من الایمیتین ولكنه بنفس الفعالية العلاجية. ويعطى عضليا بجرعة ١,٥ ميللجرام / كيلو جرام يوميا (على ألا يزيد عن ٩٠ ميللجرام / يوم) ولمدة ١٠ أيام.

وان استعمال الایمیتین والدهيدرو إیمیتین في علاج داء الأميبا قل بشكل ملحوظ ؛ حيث حل محلهما الميترونيدازول المماثل من حيث الفعالية والاكثر أمانا.

اختيار الأدوية في علاج داء الأميبا :

يوضح الجدول الآتي الأدوية الواجب اختبارها في مختلف اشكال المرض:

حالة المرض	الأدوية ذات الاختيار	الأدوية البديلة
داء المتحول المعوي (الزحار الأميبي)	ميثرونيدازول + ديلوكسانيد فوروات أو ديودوكين	ايميتين أو ديهيدروايميتين متبوعا بالتتراسيكلين + ديلوكسانيد فوروات أو ديودوكين
داء المتحول الكبدي	ميثرونيدازول + ديلوكسانيد فوروات أو ديودوكين متبوعا بالكلوروكين	ايميتين أو ديهيدروايميتين + كلوروكين + ديلوكسانيد فوروات أو ديودوكين
بدون اعراض (وجود الأكياس في البراز)	ديلوكسانيد فوروات	ديودوكين

العلاج المساعد في داء الأميبا :

١ - يجب أن تكون الحمية diet منخفضة من حيث الكربوهيدرات ولكنها غنية بالبروتينات سهلة الهضم.

٢ - يجب إعطاء السلفوناميدات أو الصادات للتخلص من أي انتانات بكتيرية متزامنة. وان التتراسيكلينات والاريثرومايسين تساعد في العلاج بتثبيط النبيت البكتيري flora المعوي الذي تعتمد عليه الأميبا في نموها.

داء اللاشمانيا Leishmaniasis :

تتضمن الأدوية المستعملة في علاج داء اللاشمانيا :

- ١ - مركبات الأنتموان خماسي التكافؤ مثل Sodium Stibogluconate (pentostam ، Solustibosam ويعطى إما عضليا أو وريديا.

٢ - مشتقات الذي أميدين Diamidine derivatives مثل البنثاميدين اريثيونات (Pentamidine isethionate (Lomidine ويعطى عضليا والذي هيدروكسي ستيلبا ميدين اريثيونات dihydroxys tilbamine isethionate ويعطى وريديا

داء المشعرات Trichomoniasis :

الميترونيدازول (Flagyl) Metronidazole :

هو الدواء ذو الانتقاء المستعمل لمعالجة داء المشعرات (الاثنان بالمشعرة المهبلية Trichomonas Vaginalis) وله فعل قاتل لهذا الطفيلي . ويعطى فمويا بجرعة ٢٥٠ ميللجرام (قرص واحد) ثلاث مرات يوميا ولمدة ٧ ايام. ويجب معالجة الزوجين وبالمدة نفسها.

وان جرعة مفردة مقدارها ٢ جرام تكفي أيضا. وفي الحمل فإن المعالجة بالميترونيدازول يجب تأجيلها الى مابعد الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. وان بعض ذراري المشعرة المهبلية تصبح مقاومة للميترونيدازول.

ويعتبر التينيدازول Tinidazole (Fasigyn) فعال أيضا ضد المشعرات كما سبق الإشارة لذلك.

داء الجيارديات Giardiasis :

تتضمن الأدوية المستعملة في علاج داء الجيارديات (الاثنان بالجيارديا لامبليا) :

١ - الميترونيدازول : يعطى فمويا بجرعة ٢٥٠ ميللجرام ثلاث مرات يوميا ولمدة ٧ أيام.

أما الأطفال فيجب اعطاؤهم ٥ ميللجرام / كيلوجرام ثلاث مرات يوميا ولمدة اسبوع

٢ - التينيدازول (Fasigyn) Tinidazole : تماما كما نوهنا سابقا.

الأدوية المضادة للبرداء Antimalarial Drugs :

-الكينين Quinine :

هو القلويد الرئيسي في قشور الكينا cinchona bark.

عبارة عن مسحوق أبيض، ميكروني التبلور microcrystalline، عديم الرائحة، ذي طعم مر علقم.

-التأثيرات الدوائية :

١-التأثير المضاد للملاريا (البرداء) :

إن الكينين سم هبولى ويكبت أخذ الأوكسيجين وكذلك الاستقلاب الكاربوهيدراتي نطفيليات الملاريا. ويعمل كقاتل للمتقسمات schizonticide، لكنه لا يستطيع قتل الحيوانلت البوغية sporozoites، والمراحل قبل الكريات الحمراء أو خارج الكريات الحمراء. وهو قاتل أعراس gametocidal بالنسبة للمتصورة النشيطة plasmodium vivax والمتصورة البولية P.malariae ولكن ليس للمتصورة المنجلية P.falciparum.

ب-التأثيرات الموضعية :

١-تأثير مخدر موضعي :

تتنبه الأعصاب الحسية في البداية ثم تصاب بالشلل. وقد يستمر التخدير ساعات عدة ولكن قد يتزامن مع تأذ نسيجي.

٢-تأثير في الـ GIT :

يعتبر الكينين بالجرعات الصغيرة مقويا معديا stomachic بسبب طعمه المر.

٣-تأثير مخرش :

للكينين فعل مخرش موضعي ملحوظ، وعندما يؤخذ فمويا يسبب ضائقة معدية، وغثيانا وقياء. وإن التاذي الوعائي هو أساس استعماله كعامل مصلب في دوالي الأوردة.

ج-التأثيرات الجهازية :

١-تأثير في الـ CNS : له فعل مسكن وخافض حرارة مشابه للسالييلات، ولكن أضعف من حيث القوة.

٢-الجهاز القلبي الوعائي :

وتأثيره مشابه لتأثير الكينيدين. ومع ذلك، فإن الجرعات الفموية العلاجية لا تؤثر في القلب أو ضغط الدم عند الإنسان.

٣-العضلات الهيكلية :

للكينين فعل مشابه للكورار في العضلات الهيكلية وبالتالي يمكن أن يسبب إلى أعراض الوهن العضلي.

٤- تأثيره في الرحم الحامل:

ينبه الرحم أكثر كلما تطور الحمل ولكنه أضعف نسبياً من الأوكسيتوسين oxytocin.

الامتصاص والمصير :

يمتص الكينين كاملاً تقريباً عندما يعطى فمويًا. ويستقلب بشكل كبير في الجسم، وخاصة في الكبد. وإن طريق إطرأحه الرئيسي في البول.

التأثيرات السمية :

أ- نفاعلات فرط حساسية، والتي تتضمن طفنينا، واضطرابات بصرية، وتوردا flushing، وحكة وطفحا جلديا.

ب- تخريش المخاطية المعدية.

ج- انحلال دموي للكريات الحمراء (مما قد يسبب حمى الماء الأسود).

د- يحدث أجهاضا في الجرعات العالية.

هـ- السينكونية Cinchonism : تحدث عادة عندما يعاد إعطاء جرعات كاملة من

هذا الدواء. وتتميز بالرنين في الأذنين، والصداع، والغثيان، واضطرابات بصرية. والسينكونية شائعة الحدوث مع الكينين، والكينيدين، والسالييلات.

و - هبوط سكر الدم.

معالجة التسمم بالكينين :

١- غسيل معدي. وقد يستعمل ترياق قلوي.

٢- زيادة الاطراح الكلوي بجعل البول حمضيا.

٣- معالجة عرضية، مثلا بالأدرينالين الذي يعاكس انخفاض الضغط، وبالتنفس الاصطناعي إذا حدث كبت للتنفس.

الاستطبابات العلاجية :

١- لمعالجة إبتانات الملاريا الحادة بالذرازي المقاومة للكلوروكين مثل المتصورة

المنجلية. P.falciparum.

٢- لمعالجة الملاريا المخية حيث يعطى وريديا بجرعة 0.5-1 غ مذابا في 10-20

مل محلول ملحي.

٣ كمقوي معدي Stomachic

٤ معوص الرجل الليلية. Nocturnal leg cramps

٥ تشنج العضل التوترى الولادى Myotonia congenita (0.3 - 0.6 غ ثلاث مرات يوميا).

٦ كعامل مصلب فى علاج دوالى الأوردة.

مضادات الاستطباب :

١ فرط التحسس.

٢ المرضى ذوي قصة مرضية عن انحلال دم.

٣ الحمل.

الكيناكرين (Quinaerine (Mepacrine, Atebrin :

لم بعد يستعمل كمضاد ملاريا بسبب تطور أدوية أكثر أمانا. وقد كان يستعمل للحالات الحادة.

التأثيرات الضائرة Adverse Effects :

. تصبغ أصفر فى الجلد، وغثيان، وقيء، وحمى، وتعرق مفرط، وحكة، وأرق وألم.

. يزيد سمية مشتقات ال 4-أمينوكينولين بزيادة تراكيزها فى المصورة.

مشتقات ال 4 -أمينوكينولين :

الكلوروكين (Cloroquine (Resochin :

الفعل المضاد للملاريا :

إن مشتقات ال 4-أمينوكينولين تعمل بسرعة كقاتلة للمتقسمات ولكنها فعالة فقط ضد الأشكال الدموية. وبالنسبة، تثبط تماما جميع أنواع الملاريا، ولكن لا تقي من تكاثر الحادة لأنها لا تؤثر فى الأشكال خارج الكريات الحمراء. وفى حالة الانتان المنجلي فإن انشفاء يكون تاما عادة لأنه فى هذا النوع من الملاريا لا يوجد أشكال ثانوية خارج الكريات الحمر.

آلية التأثير :

تحتصر هذه المشتقات صنع ال DNA وال RNA فى طفيليات الملاريا.

الامتصاص والمصير :

يكون الامتصاص سريعا إثر إعطائها فمويا، وكاملا تقريبا. يرتبط الكلوروكين مع بروتينات النسيج ويتركز في الكبد ولكنه لا يؤثر في طفيليات الملاريا خارج الكريات الحمر. يتدرك الدواء في الجسم وتطرح مستقبلاته في البول، ويزداد اطرأحه بحمضنة البول.

الجرعة :

للتهجمات الحادة : يعطى الكلوروكين بشكل فوسفات بجرعة إجمالية مقدارها 2.5 غ فمويا. وإن الجرعة البدئية هي 1 غ متبوعة بنصف غ بعد 6 ساعات ومن ثم 0.5 غ كل يومين متتاليين. وهذا النظام العلاجي كاف للشفاء الكامل من المتصورة المنجلية وإزالة الحمى والأعراض الأخرى في حالة الملاريا بالمتصورة النشيطة *P.vivax* وفي الحالات الوحيدة يمكن إعطاء هيدروكلورايد الكلوروكين عضليا. كما يعطى فوسفات الكلوروكين بمقدار 0.5 غ أسبوعيا، ويستمر بإعطائه 6 أسابيع بعد آخر تعرض للمناطق الموبوءة بهدف وقائي.

مقاومة الدواء :

قد تحدث مقاومة في المتصورة تجاه مشتقات 4 -أمينوكينولين.

الاستعمالات العلاجية للكلوروكين :

١- علاج الهجمات الحادة والوقاية من الملاريا.

٢- التهاب الكبد الأميبي.

٣- داء الجيارديات.

٤- الذأب الحمامي *Lupus erythematosus*

السمية :

قد يسبب الكلوروكين بالجرعات العلاجية اضطرابات معدية معوية، وحكة، وصداعا واضطرابات بصرية. ومع ذلك، فعندما يعطى جرعات هائلة في علاج التهاب المفاصل الرثياني أو عند طول فترة إعطائه، فمن الممكن أن يسبب اعتلال شبكية *retinopathy*.

مضادات الاستطباب :

١- مع الذهب أو مع الفينيل بوتازون في علاج التهاب المفاصل الرثياني بسبب خطورة إحداثه لالتهاب جلد دوائي.

٢- البورفيريا porphyria الحادة، فقد يؤكد هجمة حادة وفي الصدف psoriasis فقد يزيد نهيج الحالة.

٣- في أثناء الحمل، فهو ماسخ مثل الكلوروكين.

٤- اضطراب الدم، والجهاز الهضمي، والكبد و الجملة العصبية.

مشتقات 8 - أمينوكينولين :

البريماكين Primaquine :

الفعل المضاد للملاريا :

البريماكين فعال جدا ضد :

. المراحل الأولية خارج الدموية من الملاريا المنجلية والنشيطة. أي أنه يعمل كقاتل للمتقسيمات النسيجية الأولية.

. المراحل الثانوية خارج الدموية من المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية. أي يعمل كقاتل للمتقسيمات النسيجية الثانوية.

. الأعراس gamitocytes من جميع الأنواع الأربعة من المتصورة. فهو قاتل للأعراس.

وللدواء تأثير خفيف فقط على المتقسيمات الدموية فلا يمكن استعماله للخلاص من الطفيلي الدموي في الهجمات الحادة.

و عندما يتم توليفه مع مضادات ملاريا أخرى فعالة على الأشكال الدموية (كلوروكين)، فإنه وباقي مشتقات ال 8-أمينوكينولين يصبح شافيا في حالات المتصورة النشيطة. P.vivax.

الامتصاص والمصير :

نمتص هذه المشتقات بسرعة إثر إعطائها فمويا وتستقلب بسرعة أيضا. وتتحول إلى مشتقات 6- هيدروكسي ومن ثم إلى مستقلبات الكينونيمين Quinonimine المسؤولة عن خواص الدواء الحالة للدم.

التجريع والمستحضرات :

فوسفات البريماكين : 15 ملغ يوميا ولمدة 14 يوم للشفاء التام. ويمكن توليف الدواء بأمان مع الكلوروكين.

التأثيرات الضائرة :

١- فقر دم خفيف، وانحلال دموي داخل الأوعية وتشكيل الميثيمغلوبين (الخصاسب المتبدل) methaemoglobin (الزراق cyanosis)، وهو قد يسبب في الحالات الوخيمة خمي الماء الأسود.

٢- يسبب في الجرعات العلاجية زيادة كريات الدم البيضاء، ولكن الجرعات العالية قد تثبط نقي العظام وتقلص كريات الدم البيضاء.

٣- قهم موسمي، ومغوص بطنية، وغثيان، وقياء وألم شرسوفي وصداع

مضادات الاستطباب :

١- المرضى الذين يعانون من الأمراض الجهازية مع الميل لنقصان المحببات مثل حالات التهاب المفاصل الرثياني.

٢- لا يجوز إعطاؤه مع الأدوية الأخرى ذات الإمكانية في إحداث انحلال دم مثل السلفوناميدات.

٣- لا يجوز إعطاؤه مع أدوية تثبط نقي العظام.

٤- لا يجوز إعطاؤه مع البروغوانيل. proguanil

مثبطات الدي هيدروفولات ريدكتاز Dihydrofolate Reductase Inhibitors

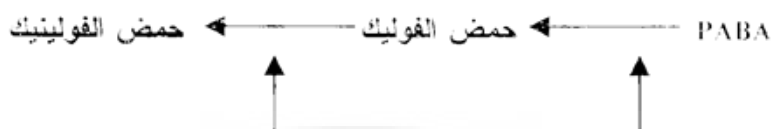
وتتضمن :

١- مشتقات البيغوانيد Biguanides : السبروغوانيل proguanil والكلوروبروغوانيل chloroproguanil.

٢- مشتقات الدي أمينوبيريميدين : بيريميثامين. pyrimethamine.

آلية العمل :

تختلف مشتقات البيغوانيد ومشتقات الدي أمينوبيريميدين عن مضادات الملاريا الأخرى بكونها مضادات استقلال نوعية للكائنات الحية الدقيقة. microorganisms فهي تثبط وبشكل نوعي استقلال حمض الفوليك وتمنع تحويله إلى حمض الفولينيك folinic acid بذلك بتنشيط الأنزيم دي هيدروفولات ريدكتاز وبالتالي تثبط تصنيع البروتين النووي. وإن السلفوناميدات تقوي فعل هذه المركبات لأنها تحصر مقدرات مختلفة على طول الطريق الاستقلابي نفسه :



مقر تأثير السلفوناميدات مقر تأثير البروغوانيل، والبيريميثامين والتري ميثوبريم

التأثير المضاد للملاريا :

ذات تأثير وقائي وتثبيطي. ففي الائنات المنجلية، عادة ما تنفج من الائنات. كما أن هذه المركبات تثبط فعالية ولكن لا تحمي ضد نكوس المتصورة النشيطة لأنها لا تؤثر على الطور النسيجي خارج الدموي من الائنات. إن البريميثامين والبروغوانيل قاتلة للمقسومات الدموية ولكن سيطرتها على الهجمة الحادة أبطأ من مشتقات ال 4 - أمينوكينولين. إضافة إلى أن هذه الأدوية قاتلة للأبواغ sporontocides.

الامتصاص والمصير :

كلا البروغوانيل و البيرييميثامين بمتصان من ال GIT، ولكن امتصاصهما ابطأ من مضادات الملاريا الأخرى. البروغوانيل عالي الارتباط مع بروتينات المصورة ولكن ليس مع النسخ. ويتركز البيرييميثامين مدة أكبر في النسخ من البروغوانيل، ولكنه ذو فعل تراكمي. ويطرح كلا الدواءين بالدرجة الأولى خلال الكليتين.

المَقَامَةُ الْاَدْوَانِيَّةُ :

إن المساواة الرئيسية لهذه الأدوية هو تطور مقاومة تجاهها من قبل المتصورة. وإن الذراري المقاومة للبروغوانيل تقاوم بشكل منصالب الكلوربروغوانيل. ومن العجيب أن الطفيليات تصبح مقاومة أيضا للسلفوناميدات. كما توجد مقاومة متصالية بين البروغوانيل والبيريميثامين ولكن لا يوجد مقاومة متصالية مع باقي مضادات الملاريا.

التأثيرات الدوائية :

يشط البروغوانيل التدرج الاستقلالي للبريماكين مما يؤدي إلى تفاعلات سمية

خطيرة.

التأثيرات الضائرة :

إن السمية منخفضة مع الجرعات الاعتيادية الفموية. وقد يحدث قيء، والم واسهال مع البروغوانيل. وإن المظاهر الدموية بالدرجة الأولى هي نقص الكريات البيضاء، ونقص المحببات وفقر دم مماثل لحالة نقص حمض الفوليك. وإن إعطاء حمض الفوليك يعاكس وبسرعة تثبيط نقي العظام.

التجريب والاستعمالات العلاجية :

١- البروغوانيل (Proguanil(Paludrine,Chloroguanide :

واق ومنشط : 200 ملغ يوميا. وهو واق من الملاريا المنجلية ومنشط أيضا وعامل شاف، ويوفر عدم تطور مقاومة تجاهه عند المتصورة.

٢- الكلوربرغوانيل Chlorproguanil :

منشط وواق : 20 ملغ أسبوعيا. ولا يوصى به لعلاج الهجمات الحادة.

٣- البيريميثامين (Pyrimethamine(Daraprim :

للتثبيط وللوقاية : 25 ملغ أسبوعيا. ويستمر بالتجريب طالما وجد المريض في المناطق الموبوءة ولمدة 10 أسابيع بعد مغادرته المنطقة، وذلك للتثبيط والشفاء من احتمال وجود الانتان النشط vivax infection

كما يمكن أن يتم التوليف بين البيريميثامين والسلفادوكسين sulphadoxine (فانسيذار Fancidar) لمعالجة الانتانات المنجلية المقاومة - للكلوروكين.

كما يمكن استعماله لعلاج داء المقوسات toxoplasmosis وكذلك بالتوليف مع السلفاديازين أو السلفابيريدين.

العلماء المسلمون

المسلمون



الفصل السابع

الفيتامينات VITAMINS

الفيتامينات هي مواد عضوية لازمة بمقادير ضئيلة للمحافظة على الوظائف الاستقلابية الطبيعية للجسم. وبعمامة، يجب أن يتم التزود بالفيتامينات من مصدر خارج الجسم exogenous حيث أنها لا تصطنع في الجسم، مع بعض استثناءات، مثل الفيتامين-د Vitamin D، وحمض البانتوثينيك pantothenic acid، وحمض الفوليك folic acid و السيانو كوبالامين cyanocobalamin، التي يمكن تصنيعها بواسطة البكتيريا المعوية intestinal bacterial flora.

وتصنف الفيتامينات حسب انحلالها إلى :

أ- الفيتامينات الحلولة في الماء : فيتامينات B complex و C.

ب- الفيتامينات الحلولة في الدهن Fat soluble vitamins : A، D، E، و K.

إن وسطي average للمتطلبات اليومية من مختلف الفيتامينات بالنسبة للبالغ الذكور هي حسب الجدول التالي. وإن النساء يحتجن مقادير أقل قليلا، ولكن احتياجهن من الفيتامينات يتزايد في أثناء الحمل والارضاع.

الفيتامينات الحلولة في الماء :

الفيتامينات B Vitamin B complex :

تضم مجموعة من الفيتامينات B عدد من الفيتامينات التي توجد غالبا مع بعضها في الطبيعة، وخاصة في الكبد وفي الخميرة Yeast.

الفيتامين B1 (تيامين، الثيورين Aneurine) :

وإن الثيامين، عبارة عن بيروفوسفات pyrophosphate، يعمل كتميم الانزيم co-enzyme كيمي الكاربوكسيلاز co-carboxylase، والذي يؤدي دورا هاما في توسط استقلاب الكربوهيدرات.

مظاهر العوز : Manifestations of Deficiency

-اعتلال أعصاب محيطي peripheral neuropathy (البري بري الجفاف dry beri beri)
(beri)

-إخفاق النتاج القلبي output cardiac failure توسع أو عية محيطي ووذمة
oedema (البري بري الرطب wet beri beri).

-متلازمة ويرنيك Wernicke's syndrome ، وتتميز بشلل العين ophthalmoplegia ،
ورنج ataxia ، وتخليط confusion.

-متلازمة كورساكوف Korsakoff's syndrome ، وتتميز بالنسيان amnesia وضعف
التعلم impaired learning.

الاستعمالات العلاجية :

يستعمل في حالات عوز الفيتامين B1 وفي التهاب الأعصاب المحيطية بسبب
الكحولية المزمنة chronic alcoholism أو الحمل.
الجرعة :

في حالات العوز : 50-100 ملغ/يوم زرقا في الأيام القليلة الأولى ثم جرعات فموية
مقدارها 5 10 ملغ/يوم.

الفيتامين B2 (الريبوفلافين Riboflavin) :

وهو مكون لأنزيمات الفلافوبروتين. التي تعمل كحاملات للهيدروجين hydrogen
carriers.

مظاهر العوز : Manifestations of Deficiency

تتميز بالتهاب المعدة، وتشقق الصوار (تشقق الشفتين) cheilosis، وتكون الأوعية
القرنية corneal vascularization، وفقر دم، والتهاب الجلد الممبوث (الزهامي، الدهني)
seborrhoeic dermatitis

الاستعمالات العلاجية :

في حالات عوز الريبوفلافين ariboflavinosis ، والتي قلما توجد وحدها، وإنما تتزامن
عادة مع عوز فيتامينات B الأخرى.

الجرعة :

5-15 ملغ/يوم، فمويا، وتحت الجلد، أو عضليا.

حمض النيكوتينيك (العامل الواقي من البلاغرا، Nicotinic acid)

إن حمض النيكوتينيك مكون لتيميم الأنزيم (NAD)، ولتيميم الأنزيم II (NADA)، التي تعمل كحاملات للهيدروجين.

مظاهر العوز :

البلاغرا Pellagra، والتي تتميز بالتهاب الجلد، والاسهال، والعتة dementia.

الاستعمالات العلاجية :

يستعمل حمض النيكوتينيك في معالجة البلاغرا، وفي معالجة بعض حالات فرط شحوم الدم hyperlipidaemias. ومع ذلك، فهو يسبب توسع أوعية وتوردا (احمرارا) كلأثر جانبي. وإن النيكوتيناميد nicotinamide خال من هذا الأثر الجانبي، ولذلك يفضل عن حمض النيكوتينيك في علاج البلاغرا.

الجرعة :

للبلاغرا : 50 ملغ 4-5 مرات يوميا، ويعطى فمويا، أو 25 ملغ وريديا، 3-4 مرات في اليوم.

الفيتامين B6 (بيريدوكسين Pyridoxine) :

يعمل البيريدوكسين بشكل بيريدوكسال 5 فوسفات Pyridoxal-5-phosphate كتميم انزيم ينحفز عدد من التفاعلات المكتنفة في استقلاب الحموض الأمينية

مظاهر العوز :

قد يكون سبب هذا العوز عوامل الحمية، أو بسبب العلاج طويل الامد بأدوية محددة مثل الازونيازيد isoniazid، الذي يحصر استعمال هذا الفيتامين. وتتضمن أعراض العوز التهاب الأعصاب المحيطية، والتهاب الجلد، وفقر الدم، والاختلاجات convulsions.

الاستعمالات العلاجية :

-العوز بسبب الحمية ناقصة الفيتامين من هذا النوع.

-كمضاد للتقياء في علاج قيء الحمل.

-أمراض الإشعاع Radiation sickness

- التوتر النفساني السابق للحيض.Premenstrual tension.
- للوقاية من التهاب الأعصاب المحيطية عند المرضى المتعالجين باللايزونيازيد.
- بعض أمراض فقر الدم التي تستجيب على البيريدوكسين.

الجرعة :

25-100 ملغ، فمويا، وعضليا، أو وريديا.

حمض البانتوثينيك Pantothenic acid :

وهو مكون لتيمم الأنزيم A coenzym A ، المكتنف في جميع تفاعلات الأستلة.

مظاهر العوز :

التعب fatigue، والصداع، والغثيان، والقياء، والمذل (تشوش الحس) paraesthesia

ومتلازمة القدم المحترق burning foot syndrome.

الاستعمالات العلاجية :

-علاج حالات العوز، وهذا نادر.

-يمكن استعمال البانتينول panthenol زرقا أو موضعيا لتسريع شفاء الجروح

والحروق والقرحات ulcers.

الجرعة :

بانثونينات الكالسيوم : 10-50 ملغ، فمويا.

البانتينول : 250-500 ملغ وريديا، أو على شكل كريم أو مرهم 2-5 % للتطبيقات

الموضعية.

البيوتين Biotin :

وهو تميم أنزيم coenzyme للعديد من تفاعلات إضافة الهيدروكسيل hydroxylation.

ولا يوجد اعراض عوز لهذا الفيتامين، لأنه يتم تصنيعه بشكل كاف بوساطة الباكترية المعوية.

حمض الفوليك Folic acid :

المصادر : إن حمض الفوليك من مجموعة الفيتامينات B complex، ويوجد بشكل

مقترن مع باقي المجموعة في الخميرة yeast، والكبد، والخضار الطازجة، والفواكه. وهو

يشكل حوالي 50-95 % من محتوى الغذاء من الفولات. ويمكن أن يتحطم بواسطة الطهي الطويل الأمد أو بالتعليب canning

الوظائف الاستقلابية :

إن حمض الفوليك ليس فعالاً جداً، ويتم إرجاعه أنزيمياً في مخاطية العفج duodenum الجزء العلوي من الصائم jejunum إلى حمض تتراهيدروفوليك (THFA) بواسطة الأنزيم دي هيدروفولات ريدكتاز. ويعمل الـ THFA كمتيم أنزيم في تصنيع النوروتينات النووية.

يتحول الـ THFA في الكبد إلى مشتق ميثيلي، ينقل إلى الصفراء ويخضع للدوران المعوي الكبدي. كما يعمل كماتح للميثيل. إن كلا من حمض الفوليك والفييتامين B12 على علاقة استقلابية شديدة :



وكلا الفييتامين B12 وحمض الفوليك يعززان تكوثر الحمر erythropoiesis. وإن عوز حمض الفوليك يؤدي أيضاً إلى فقر دم كبير الكريات megaloblastic anaemia مع مظاهر دموية، متميزة عن تلك المشاهدة في فقر الدم الوبيل pernicious anaemia. ومع ذلك، لا تبدو مظاهر عصبية ناجمة عن عوز حمض الفوليك.

التجرع Dosage: 10-20 ملغ/يوم، فمويًا.

السمية : لم تلاحظ مظاهر سمية عند المعالجة بـ حمض الفوليك، باستثناء فرط الحساسية في حالات نادرة.

الاستعمالات العلاجية :

معالجة حالات عوز حمض الفوليك، والتي سببها :

١- عدم تناول المقدار الكافي غذائياً (فقر دم كبير الكريات).

٢- زيادة المتطلبات، مثل حالة الحمل، حيث قد يؤدي العوز إلى فقر دم كبير الكريات عند الحامل.

٣- عيوب الامتصاص الناجمة عن متلازمات سوء الامتصاص malabsorption مثل الزرب المداري (اسهال البلاد الحارة) tropical sprue.

٤- كمساعد لمضادات الاختلاج : فالمعالجة الطويلة بالأدوية مثل الفينوباربيتون، والبريميدون primidone والهيدانتوين قد تسبب فقر دم كبير الخلايا macrocytic anaemia يستحيب عادة لحمض الفوليك كعلاج.

تحذير Precaution :

يجب عدم استعمال حمض الفوليك بتاتا وحده في علاج فقر الدم الوبيل pernicious anaemia، لأنه يصحح الصيغة الدموية، ولكنه يسمح بحدوث تأذ عصبي غير مسيطر عليه.

الفييتامين B12 (سيانوكوبالامين Cyanocobalamin) :

المصدر :

ينتمي هذا الفييتامين إلى المركبات المحتوية على الكوبالت والتي تعرف بالكوبالامينات cobalamins. ويستعمل كلا من السيانوكوبالامين ومشابهه الهيدروكسي كوبالامين في معالجة فقر الدم الوبيل. وتتضمن المصادر الغنية بالفييتامين B12 اللحوم، والكبد، و السمك ومح البيض egg yolk.

كما أن مقادير كبيرة من السيانوكوبالامين يتم تصنيعها بواسطة الباكترية المعوية عند البشر، ولكن القليل من هذا المصدر يتوفر للجسم بسبب إنتاجه في القولون، حيث لا يمتص.

ويستحصل السيانوكوبالامين تجاريا كناتج ثانوي في صناعة الستربتومايسين، حيث يتم تصنيعه بواسطة الكائنات الحية الدقيقة الفطور العقيدة Streptomyces griseus، المستعملة لإنتاج الستربتومايسين.

الوظائف :

١- يؤدي السيانوكوبالامين دورا مهما في تصنيع البروتين النووي فسهو مطلوب للنضج الطبيعي للخلايا الظهارية ولتكوثر الهيم haematoposis الطبيعي. ففي غيابه، تتراكم

الأرومات الكبيرة megaloblasts في نقي العظم ويتطور فقر الدم كبير الخلايا macrocytic anaemia.

٢- كما أن السيانونوكوبالامين ضروري للوظائف الملائمة للنسج العصبية ولتشكيل

غمد النخاعين (الميالين) myelin sheath.

٣- فعل مضاد تشحم، Lipotropic action.

الامتصاص والمصير :

يعتمد امتصاص الفيتامين B12 من جهاز الهضم على وجود العامل الداخلي intrinsic factor وهو غليكوبروتين، يتشكل في الخلايا الجدارية للمعدة. وللعامل الداخلي هذا قابلية للارتباط بالفيتامين B12 ومن ثم يساعد في نقله من اللقائعي ileum.

ويوجد عدد من الأدوية تقلل امتصاص الفيتامين B12 :

وتتضمن حمض الباراكسين، والنيوميسين، والكولشيسين، والمينفورمين metformin ومستحضرات كلور البوتاسيوم بطيئة الإطلاق.

بعد امتصاص الفيتامين B12 يرتبط بالغلوبولين B¹²-B- الرابط للفيتامين B12 (transcobalamin II)، ودرجة أقل يرتبط بالغلوبولين α1 الرابط للفيتامين B12 (transcobalamin I).

ثم يتوزع الفيتامين خلال أنسجة الجسم، ولكنه يتركز في الكبد والكلى.

إن أطراح الفيتامين B12 يتم بالدرجة الأولى خلال الصفراء، وهو يخضع للدوران المعوي الكبدي، ويطرح أيضا في البول.

المستحضرات والتجريب :

١- حقن السيانونوكوبالامين : تتوفر في محاليل تحوي 100 أو 1000 ميكروغرام/مل. ويعطى حقن عضليا، وهذا هو المستحضر ذو الاختيار في علاج فقر الدم الوبيل.

٢- فيتامين B12 مع العامل الداخلي : ويعطى فمويا على شكل محافظ أو أقراص. وهو مريح يحوي الفيتامين B12 والمعدة المجففة، أو البواب المجفف، أو العفج المجفف للخنازير hogs. وهذا المستحضر غير شائع الاستعمال. وقد يتطور تحمل tolerance لتأثيره مع الزمن.

٣- حقن خلاصة الكبد : ويعطى عضليا وهي فعالة بسبب محتواها من الفيتامين

B12

٤- الهيدروكسي كوبالامين : ويعطى حقنا عضليا. وهذا المستحضر يظل في الجسم بمقادير أكبر ولفترات أطول من السيانونوكوبالامين بسبب خواصه العالية الارتباط بالبروتين. وإضافة لفعاليته في علاج فقر الدم الوبيل، فهو فعال كذلك في معالجة التسمم بالسيانيد.

السمية :

- لايسبب الفيتامين B12 تأثيرات سمية، حتى في الجرعات الزائدة عن المجال العلاجي.

- قد تسبب خلاصة الكبد تفاعلات أرجية خفيفة إلى وخيمة.

الاستعمالات العلاجية للفيتامين B12 :

يستعمل في حالات العوز، وخاصة في فقر الدم الوبيل. فعندما يعطى لحالة فقر الدم الوبيل، يحدث التأثيرات التالية :

أ- إعادة الصيغة الدموية للطبيعي وكذلك نقي العظام. ويمكن مشاهدة الخلايا الشبكية reticulocytes في الدم المحيطي خلال 2-5 أيام بعد العلاج وتصل ذروتها خلال اليوم الخامس إلى الثاني عشر من بدء العلاج (نوبة الخلايا الشبكية reticulocytic crisis)

ب- يتم تصحيح الاضطرابات الهضمية ويزول التهاب اللسان، ومع ذلك يبقى ضمور المخاطية المعدية اللاكلوريدرية. achlorhydria ولا يتم تصحيح قابلية تحرير العامل الداخلي.

ج- إحصار اكتناف الجهاز العصبي.

تجريب الفيتامين B12 في فقر الدم الوبيل :

في حالات فقر الدم الوبيل (مع المظاهر العصبية)، أو بدونها، يوصى بتجريب 1000 ميكرو غرام يوميا ولمدة أسبوعين في بدء العلاج. ويستمر بالعلاج بجرعة محافظة مقدارها 100-1000 ميكرو غرام شهريا في مدى حياة المريض.

الفيتامين C (Ascorbic acid) : Vitamin C

يوجد الفيتامين c في ثمار الليمون والخضراوات.

الوظائف الفيزيولوجية :

١- مطلوب لتحويل بقايا البرولين proline والليزين lysine في سليفة الكولاجين procollagen إلى الهيدروكسي برولين hydroxyproline والهيدروكسي ليزين hydroxylysine في عملية تصنيع الكولاجين.

٢- هو عامل إرجاع قوي (مضاد تأكسد antioxidant). حيث إن حمض الاسكوربيك وشكله المؤكسد dehydroascorbic acid، يشكلان مجموعة أكسدة - وإرجاع عكوسة في الجسم. ويعتقد أن هذه المجموعة تؤدي دورا في عمليات الأكسدة والإرجاع البيولوجية في التنفس الخلوي.

٣- يوجد هذا الحمض بتركيز عالية في الغدة الكظرية. ففي لب الكظر، يعمل على الوقاية من أكسدة الأدرينالين، حيث إنه عامل إرجاع قوي. وفي قشر الكظر، فإن النقص السريع لحمض الاسكوربيك في قشر الكظر الذي يحدث بعد الشدة النفسية stress أو بعد إعطاء ال ACTH، يظهر أنه يتم استعماله في أثناء تصنيع الستيرويدات القشرية.

٤- مهم لتحويل حمض الفوليك إلى حمض الفوليني.

٥- يعزز الامتصاص المعوي للحديد بإرجاع الحديد ferric إلى أيونات الحديدي ferrous.

٦- إن هذا الفيتامين مكتنف في استقلاب الكربوهيدرات، بدليل أن الحيوانات المصابة بالاسقربوط يظهرون فرط سكر الدم hyperglycaemia، وتناقص تحمل الجلوكوز، وانخفاض غليكوجين الكبد ويقاومون الإنسولين.

٧- يؤدي دورا في استقلاب النيروزين.

٨- هذا الحمض ضروري للمحافظة على الحالة الصحية للجدران الشعرية، والمادة الأساسية داخل الخلية.

تأثيرات العوز :

يؤدي عوز الفيتامين C للنتع (الاسقربوط) scurvy.

وتتميز هذه الحالة بالأعراض التالية :

- انتفاخ انتفاخ (العلامة الأولى) ونزفها بسهولة.

- نزوف في الجلد، والعضلات، والعظام، والشفا.

-يتم ارتشاف عاج السن ويحدث ضمور في اللب. فيحدث تداخل أسنان ويقل عددها.

-فقر دم.

-انخفاض مقاومة الشدة النفسية stress والانتانات، ويتأجل شفاء الجروح.

المستحضرات والجرعات :

يمكن استعمال حمض الاسكوربيك على شكل أقراص بسيطة أو أقراص فوارة للإعطاء الفموي، وكذلك على شكل حبابات ampoules للحقن العضلي أو الوريدي. وإن الجرعة اليومية هي 0.5-1 غ.

الاستعمالات العلاجية

١- للوقاية ومعالجة البثع scurvy (1 غ يوميا، فمويا).

٢- زيادة ميثيموغلوبين الدم. methaemoglobinaemia حيث يستعمل كعامل إرجل (٢٥٠ مللجرام مرتان يوميا، فمويا)

٣- لتحريض البول.

٤- إن الجرعات العالية من الفيتامين C فعالة للوقاية من :
الرشح وأمراض البرد.

فرط كوليسترول الدم. Hypercholesterolaemia.

الانماط المتغيرة من السرطان.

تكرر العدسات العينية. cataract.

الفيتامينات الحلولة في الدهون Fat Soluble Vitamins :

الفيتامين A:

هو غول alcohol غير مشبع. ويوجد على شكلين :

- الفيتامين A₁ (ريتينول Retinol) : ويوجد بمقادير كبيرة في الكبد والسمك البحري و الحيتان.

- الفيتامين A₂ (دهيدروريتينول Dehydroretinol) : ويوجد في عمك المياه العذبة. وهو اقل قوة من السابق.

يعبر الأصبغة النباتية، والكاروتينات طلائع للفيتامين A ويحدث تحول الكاروتينات إلى الفيتامين A في المحاطية المعوية بوجود الفيتامين B12.

الوظائف الفيزيولوجية :

١- الفيتامين A ضروري لتكامل integrity الخلايا الظهارية.
٢- يعتبر مكون لأزجوان البصري (الرو돕سين rhodopsin)، الصنّاع الحساس للضوء في الشبكية الشبكية retinal rods وهذه الشبكية rods مسهمة للإبصار vision في الضوء الخافت dim light (التكيف مع الظلام)

٣- تعزيز النمو.

: بحمي ضد الانتانات وضد تطور خباثات malignancies.

مظاهر العوز :

- الحلد : فرط التقرن Hyperkeratosis.

- الإبصار : العمى الليلي Night blindness (العشاة nyctalopia).

- العين : جفاف الملتحمة Xerophthalmia، وتلين القرنية keratomalacia، ويقع

بيتوت Bitot spots.

- زيادة وقوع الانتانات التنفسية.

- تقشج صدفي (حشفي) squamous metaplasia للظاهرة في حوض الكنية،

والزحم، والمثانة البولية. ويتواتر وجود الحصاة البولية مع عوز الفيتامين A.

المستحضرات والجرعات :

١- محافظ الفيتامين A، وتحتوي 5000-50000 وحدة دولية /المحظفة.

٢- زيوت كبد السمك :

- زيت كبد الحوت Cod liver oil (600 وحدة دولية /مل) 4-16 مل يوميا، فمويا.

- زيت كبد الهلبوت Halibut liver oil (30000 وحدة دولية /مل) 0.5-0.06 مل

يوويا، فمويا.

٣- نخلات الفيتامين A، وهي مزوجة miscible مع الماء ويمكن إعطاؤها عضليا.

الاستعمالات العلاجية :

١- للوقاية وعلاج حالات عوز الفيتامين A، 30000-50000 وحدة دولية يوميا، فمويا أو عضليا.

٢- حالات فشل امتصاص الفيتامين A، مثل الاسهال الدهني steatorrhea أو الانسداد الصفراوي biliary obstruction، بسبب نقص الصفراء الضرورية لامتصاص الفيتامينات المحلولة في الدهن.

٣- في أثناء مرحلة الرضاعة، والحمل، والإرضاع. يفضل إعطاء الفيتامين A عن الاعتماد فقط على الحمية. ويعطى بجرعة يومية قدرها 1500-3500 وحدة دولية. ويجب توفيره للرضع والأطفال الناميين. وأثناء الحمل والإرضاع، يجب أخذ الفيتامين A بجرعة 6000 و 8000 وحدة دولية /يوم، على الترتيب.

٤- بعض الأمراض الجلدية، مثل مرض دارير Darier's disease والعد الشائع (حب الشباب) acne vulgaris. وقد استخدمت مشتقات هذا الفيتامين لعلاج الأمراض الجلدية. وتتضمن هذه المشتقات

. التريتينوين tretinoin موضعيا والإيزوتريتينوين isotretinoin فمويا لعلاج العد الشائع.

. الانتريتينيت tetretinate فمويا لعلاج الصدف psoriasis.

فرط الفيتامين A "Hypervitaminosis A" :

إن الازدراء المزمن لـ 50000-500000 وحدة دولية /يوم عند الأطفال تسبب تخريشا، وانخفاض الشهية، والحكة، والتعب، وذمة الحليمة البصرية papilledema والصداع (بسبب زيادة الضغط داخل القحف)، وضخامة الكبد والطحال hepatosplenomegaly، وانتباجات قاسية مؤلمة في الأطراف والمنطقة القذالية (القنوية) occipital region من الرأس. ويتكون العلاج من سحب الفيتامين.

وإن الفيتامين A ومشتقاته يعتبر ماسخا teratogenic بالجرعات العالية جدا.

الفيتامين E (Tocopherol) :

يوجد هذا الفيتامين في زيت بذر الحنطة wheat germ، والخضار، والبيض واللحوم وقد تم استعراف ثلاثة من التوكوفيرولات، ألفا، بيتا وغاما، وأكثرها فعالية هو ألفا.

الوظائف الفيزيولوجية :

إن الفيتامين A مضاد أكسدة. ويمنع تشكيل نواتج الأكسدة السامة داخل الخلايا. وقد سمي هذا الفيتامين بالفيتامين المضاد للعقم antisterility لأن نقصه عند الحيوانات أدى للعقم. ولم يتم إثبات ذلك عند البشر بشكل مؤكد.

تأثيرات العوز Effect of Deficiency :

عند البشر : تتضمن متلازمة العوز اعتلال الأعصاب المحيطية مع تنكس شوكي مخيخي spinocerebellar degeneration وفقر دم انحلالى.

عند الحيوانات :

. عقم Sterility عند الذكور وموت الجنين foetal death مع إنهاء الحمل عند الإناث.

. حثل عضلى Muscular dystrophy .

. تنكس قنبي Cardiac degeneration .

. تنخر كبدي Liver necrosis .

الاستعمالات العلاجية :

يستعمل الفيتامين E لعلاج حالات محددة مشابهة للحالات التى تحدث عند عوز هذا

الفيتامين عند الحيوانات :

١-الاجهاض العادي والعقم عند الذكور والاناث.

٢-الحثل العضلي.

٣-الأمراض الوعائية الكليلية والمحيطية.

٤-حالات محددة من فقر الدم.

٥-تشمع الكبد. Liver cirrhosis .

الفيتامينات المضادة للأكسدة والكاسسة للجذور الحرة

: Antioxidant and Free Radical Scavenging Vitamins

إن الفيتامينات A، C و E والعديد من الكاروتينويدات carotenoids فعالة كضادة للأكسدة. إضافة إلى أن الفيتامين C و E وبعض الكاروتينويدات تستطيع كنس scavenge الجذور الحرة عندما تؤخذ بكميات كافية. فالفيتامينات المضادة للأكسدة فعالة في الوقاية

من السرطان، والتصلب العصيدي atherosclerosis، وتكدر العدسات (الماء الأزرق cataract:

الفيتامين K :

هذا الفيتامين مشتق من النافثوكينون. ويوجد في الطبيعة في النباتات على شكل فيتامين K1 (فيتوناديون phytonadione) ولكن يمكن تصنيعه أيضا بوساطة النبيت الباكثيري المعوي (الفيتامين K2، ميناكينون). كما أنه حضر صناعيا (الفيتامين K3، ميناديون).

الوظائف الفيزيولوجية :

يعزز الفيتامين K التصنيع الحيوي للبروثرومبين prothrombin، والعوامل VII، و X أو X بوساطة الكبد. وهذه العوامل ضرورية لتخثر الدم. coagulation.

مظاهر العوز :

يؤدي عوز الفيتامين K إلى زيادة الميل باتجاه النزف bleeding، والكدمات ecchymosis، والرعاف epistaxis، والبيطة الدموية haematuria.

وينجم عوز الفيتامين K عن :

- ١- عدم الامتصاص الكافي، والذي قد يكون ثانوي ل :
 - انسداد صفراوي، لأن الصفراء ضرورية لامتصاصه.
 - متلازمات سوء الامتصاص مثل الزرب sprue.
- ٢- عدم الافادة منه بشكل كاف، كما يحدث في بعض الأمراض الكبدية مثل تشمع الكبد المتطور.

٣- الادوية التي تسبب هبوط سليفة الترومبين في الدم hypoprothrombinaemia: وقد ينتج ذلك عن العلاج بـ:

- الديكومارول ومضادات التخثر anticoagulants المشابهة.
- الجرعات العالية من السائيسيلات.
- ٤- الاستعمال الطويل الأمد للأدوية المثبطة للنمو الباكثيري المعوي مثل الصادات antibiotics.

المستحضرات والجرعات :

١- الفيتامين K1 : 5-20 ملغ، فمويا أو عضليا.

٢- الميناديون menadion : 1-5 ملغ، فمويًا أو عضليًا.

٣- Menadione sodium diphosphate (حلول بالماء) : 1-10 ملغ يوميًا، تحت

الجلد، وعضليًا، أو وريديًا.

الاستعمالات العلاجية :

١- حالات النزف بسبب عوز الفيتامين K.

٢- كترباق antidote للجرعة العالية من الوارفارين.

٣- هبوط سليفة الترومبين في الدم Hypoprothrombinaemia والحالات المتعلقة بها المتميزة بطول زمن التخثر.

فرط الفيتامينات K Hypervitaminosis K :

قد يسبب الميناديون ومشتقاته فقر دم انحلالي، وفرط بيليروبين الدم، ويرفانا نوويًا Kernicterus عند الولدان وخاصة عند الرضع الخدج، premature infants، وقد تسبب الحركات العالية من الميناديون أو الفيتامين K1 عند المصابين بأمراض الكبد زيادة تنسبط لوظائف الكبد.

المراجع

- 1- Laurence, R.D; Bennett, N.P. and Brown, J.M. Clinical Pharmacology, Eighth edition. Churchill Livingstone, New York, 1997.
- 2- Shargel, L.; Mutnick, H.A.; Souney, F.P. and Swanson, N.L. Comprehensive Pharmacy Review, Fourth edition. Lippincott Williams and Wilins, New York, 2001.
- 3- Guyton, C.A. and Hall, E.J.
- 4- Text book of Medical Physiology, ninth edition. W.B. Saunders Company, London, 1996.
- 5- Rang, P.H; Dale, M.M and Rittes, J.M. Pharmacology. Fourth edition. Churchill Livingstone, New York 1999.
- 6- Walker, R and Edwards,C. Clinical Pharmacy and Therapeutics, Second editions, Churchill Livingstone, 1999.
- 7- Mycek, J.M; Harvey, A.R, and Champe,C.P. Pharmacology, 2nd edition. Lppincott-Raveu, Philadelphia, New York, 1997.
- 8- Jr. Tierney, M.L.; McPhee, J.S. and Papadokis, A.M. Current. Medical diagnosis and Treatment 2001. 40th edition. Lange Medical Books / McCraw-Hill, New York, 2001.
- 9- Kotzung, G.B. Phamacology, Basic and Clinical, Seventh edition, Appelton and Larhe, California, 1998.
- 10- Price, A.S. and Wilson, M.L. Pathophysiology, Fifth edition. Mosby, London 1996.
- 11- Hardman, G.J; Limbird, E. Lee; Molinopp. B.P, Ruddon, W.R. and Gilman, G.A. The Pharmacological Basic of Therapeutics. Ninth edition. McGraw-Hill, New York, 1996.

- 12- Haddad, M.I ; Shannon, W.M. and Winchester, F.J. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 3rd edition. W.B. Saunders Company. London, 1998.
- 13- Jacob. S.L. Pharmacology, 4th edition. Waverly, New Delhi, 1996.
- 14- Zaki, A.M; El-Denshary, M.S.E and Ageel, M.A. Medical terminology, Mars Publishing House, Riyadh, 1989.
- 15- Rosenfeld, C.G and Loose-Mitchell, S.D. Pharmacology 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, New York, 1998.
- 16- Champe, C.P. and Harvey, A.R. Biochemistry. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
- 17- Gossel, A.T. and Bricker, D.J. Principles of Clinical Toxicology, 2nd edition. Raven Press, New York, 1989.
- 18- Osterhout, K.S. Case Studies in Poisoning. Medical Examination Publishing Co., Inc. New York 1981.
- 19- Katzung, B.G. (2001) Basic and Clinical Pharmacology. Etghth edition.
- 20- Harvey, R.A. et al (1998, 2002). Pharmacology Lippincott's Illustrated Reviews.
- 21- Rang and Dale (1991) Pharmacology.
- 22- Ritter, J.M., Levvis, L.D. and Mant, T.G.K. (1999), A text book of Pharmacology. Fourth Edition.
- 23- Brody, et al (1998) Human Pharacology. Third Edition.

اللجنة العلمية :

١- محمد نذير العظيمة

٢- فهمية عثمان

٣- وجيه سباعي

المدقق اللغوي

د. يوسف الحاج أحمد

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات