المحاضرة : 1

تاريخ الصيدلة

تعريف الصيدلة

فن علمي يبحث عن أصول الأدوية سواء كانت نباتية أو حيوانية أو معدنية، من حيث تركيبها وتحضيرها ومعرفة خواصها الكيميائية والطبيعية وتأثيرها الطبي، وكيفية استحضار الأدوية المركبة منها.

أصل كلمة صيدلة:

- في اللغة العربية تأتي كلمة الصيدلة من الصيدنة، ويرجح علاقة هذا اللفظ بخشب الصندل والتوابل والعطور حيث يرى البيروني أن كلمتي (صيدلاني)أو(صيدناني)هي تعريب لكلمة جندلاني بقلب الجيم صاداً.
- أما في اللغة الإنكليزية فيعزى اصل كلمة صيدلة (pharmacy) إلى كلمة(pharmacon) اليونانية، والتي تعني العلاج حيث تم ربطها مع المصطلح المصري (ف ار مكي "ph-Ar-Maki")، وتعني المعطي للأمان الذي كان الإله توت راعي الأطباء.
- في إنكليزية العصور الوسطى كلمة (pharmacie) تعني مسهل، وفي الفرنسية القديمة واللاتينية (pharmacia)تعني دواء، وفي اليونانية (pharmakeia) تعني استعمال الدواء.

التدرج في نشأت مهنة الصيدلة:

- تدرجت مهنة الصيدلة من العشاب إلى العطار ثم الصيدلي
- بدء العشابون يكتبون علومهم على لوحات من الطين كما حدث في بابل و يكتبونها في مصر على شرائح من البردي ، ثم تطورت صناعة العشاب و نشأت منها مهنة صناعة العطاره
- الصيدلة بالعربية معناها بيع العطر والأدوية
- العقار هو النبات الذي يعقر الابل في الصحراء و يسمها
- اقرباذين: لفظ فارسى يعني فن تركيب الدواء
- في عصر النهضه ظهرت مصطلحات طبية و صيدلية لازالت تستخدم حتى الآن مثل:-
- العقار = Drug = Medicine
- دواء أو سم = Medicamentus

لدى السومريين:

- من المملكة الحيوانية استعمل اللبن وجلد الحيات وصدف السلحفاة، بينما استخدم من النباتات الثاء والآس والزعتر وغيرها كثير، بالإضافة للأشجار مثل الصفصاف والكمثرى والتين والتمر، حيث استخدمت موادها من البذور والفروع والصموغ لتحضير الأدوية.
- الأدوية التي ذكرت في الوصفات الطبية كانت على شكلين إما بهيئة مراهم أو مقطرات تستعمل خارجياً أو داخلياً بشكل سوائل.

الصيدلة عند البابليين:

- قام البابليون بكتابة النصوص الطبية على ألواح طينية والتي كانت تسجل أعراض المرض ثم الوصفة ثم الدعاء للآلهة.

- كذلك عرف الأطباء البابليون جملة من الأمراض صنفوها حسب الأعضاء المصابة بها، فذكروا أمراض العين والرأس والأنف والحنجرة والقلب وبعض الأمراض النفسية وأمراض الجلد والأمراض التناسلية.
- قد وردت في النصوص البابلية مجموعة من الأدوية مثل الخردل، قشر الرمان، بذر الكتان، اللوتس، الزيتون، والخروع، النعناع، الزعفران، الخشخاش، الكبريت والشب.

الصيدلة عند الآشوريين:

- وعرف الأطباء الآشوريون خصائص الأعشاب والنباتات والمعادن، وصنفوها إلى أدوية مسهلة كالصبر والخروع والسوس، واستخدموا النباتات السامة وأمثالها الشقائق والشوكران والقلب والخشائش، وعرفوا خصائصها كمنومة ومسكنة ومخدرة.
- وتعددت الاشكال الدوائية من محاليل وعصارات ومنقوعات وكان بعضها يعطى عن طريق الفم. كما ذكرت بعض الوصفات أدوية بشكل حقن شرجية كذلك وصفت التحاميل الشرجية والمهبلية ووصفت النشوقات لعلاج أمراض الأنف والغسولات والمراهم والقطرات لعلاج أمراض العين. وكان من بين الأدوية المستخدمة : زيت الزيتون وزيت الخروع وشراب التمر والعسل.

الصيدلة عند المصريين القدماء:

- وصلت الصيدلة أيام الفراعنة شأناً عظيماً فقد دلت قراطيسهم البردية القديمة على أن القساوسة الأطباء كانوا يرسلون وصفاتهم إلى القساوسة الصيادلة بمعابد إيزيس وهؤلاء الذين لدرايتهم بالأرواح التي تسكن النباتات الطبية (كما كان الناس يعتقدون في تلك الأيام) كانوا يقومون بتحضير الدواء وما يلزم أثناء ذلك من الشعائر الدينية والتعويذات السحرية.
- وقد كانوا يكتبون وصفاتهم مبينة بها العناصر باللون الأسود غالباً وأمامها المقادير باللون الأحمر، وبلغ الإتقان بهم أن استعملوا الكسور الدقيقة في تحديد المقادير مثل 16 / 1 ، 32 / 1 ، 64 / 1من الوحدة المستعملة في ذلك الوقت.
- وكان قدماء المصريين يقدسون النباتات وخاصة الطبية منها ولذلك كانوا ينسبونها إلى الآلهة، فكانوا يسمون اللبلاب نبات أوزيرس والبربانة دموع إيزيس والزعفران دم توت والعنصل عيون تيفون.
- استخدموا العقاقير من مصادر نباتية أو حيوانية أو معدنية والتي تكون بأشكال عديدة مثل التحاميل والشرابات والمساحيق الدوائية.
- نذكر من أهم العقاقير النباتية: العنب والبلح والخيار والبصل والقمح والشعير.

العقاقير ذات الأصل الحيواني عند قدماء المصرين: دهن القط لمقاومة الفئران- العاج لعلاج القراع-العسل في حالات الامساك و للعيون و الحروق.

العقاقير ذات الأصل المعدني عند قدماء المصرين: استخدموا النحاس و القصدير بكثره

- مصر كانت الأولى على مستوى العالم من حيث الجراحة فمنذ أكثر من3000 سنة قبل الميلاد اخترعت الآلات الجراحية المرسومة على جدران معبد الكرنك وكثيراً منها يشبه الآلات الحديثة.
- ويشار إلى أن المصريين أجروا عمليات متعددة منذ فجر التاريخ، وأول عملية أجريت كانت عملية تربنة في الجمجمة.
- كانوا أول من اكتشف الأعضاء الصناعية، فقد تم العثور على إبهام قدم يمنى في إحدى القبور الفرعونية لمومياء مصرية.

لدى الهنود:

- وقد اكتشف الأ طباء الهنود مرض السكري بتذوق بول المرضى كما اشتهروا بمعالجة المتسممين بلدغ الأفاعي والحشرات السامة وبإجراء العديد من العمليات الجراحية كالفتق واستخراج حصاة المثانة والساد.

- واستخدموا لتوقيف نزيف الدم في العمليات الجراحية الضغط والدهون الحارة واستخدموا الكي لنفس الغرض وكان لديهم من الأدوات الجراحية ما يزيد على مائة آلة أو جهاز العلاج والجراحة

لدى الصينيين:

- ظهرت الاكتشافات الطبية الهامة في عهد أسرة تشو والتي كان من أبرزها استبدال الإبرالمصنوعة من الحجر والعظام بإبر أخرى معدنية وكانت مرحلة النقلة النوعية في تاريخ الطب الصيني. كما بدأ في عصرها استخدام النظرة والملاحظة والسمع والشم وتوجيه الأسئلة وجسّ النبض ومراقبة خفقان القلب وغيرها من طرق التشخيص بالإضافة للأدوية والوخز بالإبر والعمليات الجراحية لعلاج الأمراض.

لدى البيزنطيين:

- عُرف لديهم نيكولاس ميريبسوس بتحضير ما يسمى الأوريا ألكساندرينا Aurea Alexandrinaوهو دواء يدخل في تكوينه الذهب ويستخدم في علاج المغص والسكتة الدماغية.

لدى الفرس:

- يقال أنهم نقلوا إلى بلادهم في عهد الإخمينيين شجرة الليمون التي استعملوا لبها وبذورها ممزوجة مع الخمر لمعالجة التسمم، كما استوردوا عدد كبير من النباتات من الهند.
- استخدموا الثوم لخفض ضغط الدم ومكافحة أمراض القلب وعلاج الالتهابات، والسذاب لعلاج ألم الأذن وتخفيف النوبات الاهتزازية، كما تم استخدامه لتطهير المنزل.

لدى العرب:

في الجاهلية:

انقسم التطبيب في الجاهلية إلى نوعين:

- الأول :يعتمد على الكهان والعرافين والمنجمين والسحرة أكثر منه على الاستقصاء ومعرفة أسباب الداء قبل وصف الدواء.
- الثاني :يقوم به فئة من الممارسين والمجربين في مجال التطبيب، الذين كانوا ينقلون معرفتهم عن طريق التوارث أو المران.

طرق العلاج عند العرب في عصر الجاهلية:

1. الكي بالنار
2. العلاج بالنباتات:
   - ⇐ الكمون والبصل لعلاج النزلات الصدرية
   - ⇐ الحنظل والحرمل لعلاج الحصبة والجدري
   - ⇐ شجر البان لعلاج البهاق/الجرب/تقشير الجلد
   - ⇐ السواك لعلاج الأسنان
   - ⇐ الحبة السوداء لعلاج أمراض الجهاز الهضمي
   - ⇐ الحلبة لعلاج أمراض الصدر مثل الربو/البلغم/السعال
   - ⇐ التين لعلاج الامساك
   - ⇐ الثوم لعلاج ديدان/أمراض المعدة
3. .السلوة
4. الحجامة

5. الفصد
6. المناقيع واللصقات

وقد تطرقت الكاتبة الألمانية زيغريد هونكه في كتابها(شمس العرب تسطع على الغرب)إلى نواحي الصيدلة عند العرب في فترة ما قبل الإسلام في عدة نقاط نذكر منها:

- كان الأطباء العرب أول من وصف القهوة كدواء للقلب، وأول من وصفها بشكلها المطحون الناعم كعلاج التهاب اللوزتين والزحار والجروح الملتهبة، كما وصفوا الكافور لإنعاش القلب.
- وبدل الوصفات القوية التي كان يصفها الأطباء اليونانيون علاجاً ضد التقيؤ والإسهال والتي كانت غالباً تترك أثراً خطيراً للغاية في جسم المريض، فإن العرب قد خففوا من وطأة بعض العقاقير بأن مزجوها بعصير الليمون والبرتقال وأضافوا إليها القرنفل وغيره.
- كما أشارت زيغريد هونكه في نفس الكتاب إلى دور عرب الجاهلية في اكتشاف الصادات الحيوية، فمن سروج حميرهم ودوابهم حصلوا على المواد المضادة للجراثيم(البنسلين)وعلى دواء الهليون، وصنعوا منها مراهم وعالجوا جراحاتهم الملتهبة، كما أنهم نفخوا غبار الخبز العفن في الحلق لدى التهابه كما هو معهود لدى البدو حتى أيامنا هذه.

تاريخ الصيدلة عند العرب في عصر صدر الإسلام:

- عندما جاء الإسلام حارب الخرافات الطبية وجعل الطيرة والرقى من الشرك وكفر كل من استشار عرافاً أو كاهناً أو توجه إلى غير الله وعدّ المنجمين كاذبين ولو صدقوا.

تاريخ الصيدلة عند العرب في العصر العباسي:

- ابتكر العرب الشراب الحلو المستخرج من نبات الكرنب مع السكر.
- حسّن العرب المراهم والمعاجين والدهانات واللدائن في معالجة الأمراض الجلدية.
- أول من غلف حبات الأدوية بغلاف من السكر؛ كي يتمكن المريض من استساغة الدواء.
- كما استعملوا الكافور والصندل والقرنفل والمر وجوزة الطيب والتمر الهندي والقرفة واليانسون والزنجبيل والتوابل في التداوي.
- كان العرب أول من اعترف بالصيدلة كمهنة وعلم مستقل بذاته رغم الارتباط الوثيق بين المهنتين، فحُظر على الصيدلي التدخل في أمور الطب، كما حُظر على الطبيب امتلاك صيدلية أو أن يبيع العقاقير، وقد ذكر الرازي ذلك بالتفصيل في كتابه الموسوعي(الحاوي)مبيناً أن الصيدلة ليست من صنعة الطبيب، بل لها شخص خاص مختص بها.
- كان العرب يخصصون قسماً خاصاً من المستشفيات للصيدليات وتحضير العقاقير وصرفها للمرضى.

الصيدلة في القرن العشرين:

- العقاقير التي تم الكشف عنها في هذا العصر:
  - ⇐ الصادات الحيوية Anti-Biotics
  - ⇐ الهرمونات Hormones
  - ⇐ الفيتامينات Vitamins
  - ⇐ مركبات السلفا Sulpha compounds

- بدأ عصر المضادات الحيوية Antibiotics بالظهور بفضل أبحاث الصيدلي الفرنسي باستورPasteur.
- وأخذت هذه الأدوية دورها في مكافحة الأمراض المعدية عندما اكتشف العالم الإنجليزي ألكساندر فليمنغ Fleming Alexanderالبنسلينpenicillin .

في القرن الثامن عشر:

ارتقت الصيدله و اخترع الصيادلة الأدوية المختلفة لعلاج الأمراض و في هذا القرن اعترف بالصيادلة ضمن العائلة الطبيه بعد نزاع حاد مع الأطباء في انجلترا و قد سبقت ألمانيا في الصيدليات جميع الدول الأوروبية

في القرن التاسع عشر:

تنوعت علوم الكيمياء و الصيدلة و الطب و العلاج

في الثلث الاول: تم اكتشاف القلويات

في الثلث الثاني: تم اكتشاف الأفيون و المقويات و المخدرات

في الثلث الثالث: تم اكتشاف المواد العضوية

في القرن العشرين:

تم اكتشاف المضادات الحيوية – الهرمونات – مركبات السلفا

في القرن الحادي و العشرين:

أهم ما يميز هذا القرن هو:- 1- الاهتمام بالتكنولوجيا الحيوية و الهندسة و الوراثية

2- تم انتاج الانسولين و بعض الهرمونات و اللقاحات عن طريق الهندسة الوراثية

علم الادوية pharmacology

الدواء Drug:

مركب كيميائي يحدث تأثيراً في الجسم (الخلايا أو النسج) سواء أكان تأثيراً علاجياً أو سمياً

علم الأدوية Pharmacology:

دراسة ما تفعله المركبات الكيميائية الفعالة بيولوجياً في الجسم و ما يفعله الجسم بهذه الأدوية

الحرائك الدوائية Pharmacokinatics:

دراسة أفعال الجسم على الدواء و تشمل الامتصاص ، التوزع ، الاستقلاب ، الاطراح .

التأثيرات الفارماكوديناميكية Pharamacodynamics:

دراسة فعل الدواء على الجسم و تشمل التفاعل مع المستقبلات ، الجرعة ، الاستجابة ، آليات التأثير العلاجية و السمية للأدوية

طرق اعطاء الدواء Routes of Drug Administration

تتحدد طرق الاعطاء حسب :

1- حسب خصائص الدواء (ذواب بالدسم أم بالماء+ تشرده)

2- الهدف العلاجي

طرق الاعطاء :

1- السبيل المعوي Enteral

2- السبيل الخلالي (الحقن أو الزرق) Parenteral

3- السبل الاخرى لادخال الدواء Other

السبيل المعوي *Enteral*

1- الفموي Oral:

- تمتص بعض الأدوية من المعدة
- العفج هو الموضع الاساسي للدخول الى الدوران الجهازي بسبب السطح الامتصاصي الواسع

- يمتص الدواء في السبيل المعوي ← ثم يدخل الدوران البابي ثم الكبد (المرور الأول الاستقلابي) ثم الدوران الجهازي العام
- يؤثر الاستقلاب على فعالية العديد من الادوية
- مثال 90% من النتروغليسرين يتم تصفيته اثناء المرور الاول عبر الكبد
- يؤثر تناول الطعام على امتصاص العديد من الادوية الذي يؤخر الافراغ المعدي لها و بالتالي تتخرب بتأثير الحمض المعدي مثال البنيسيلين
- التغليف المعوي يحمي الدواء من البيئة الحمضية + يمنع التخريش الهضمي

2- تحت اللسان sublingual :

- ينتشر الدواء مباشرة من تحت اللسان عبر الشبكة الشعرية الى الجهاز الدوراني مباشرة.
- المميزات : الدواء تجاوز الجهاز الهضمي و الاستقلاب ، امتصاص سريع ، سهولة الاعطاء، قلة حدوث الاخماج

3- المستقيمي rectal :

- يتجاوز 50% من النزح المستقيمي الدوران البابي
- يفيد للأدوية المضادة للقيء

كلا السبيلين يمنع تخرب الدواء بالانزيمات المعوية أو بدرجة حموضة المعدة

السبيل الخلالي (الزرق)Parenteral

- يستعمل للادوية ذات الامتصاص القليل من السبيل المعوي
- للادوية غير المستقرة بالوسط الهضمي (الانسولين)
- لمعالجة المرضى غير الواعيين
- للحالات التي تستدعي بدء تأثير سريع
- يقدم السيطرة الأفضل على الجرعة الفعلية للدواء المدخل
- سبل الزرق :

داخل الوعاء (وريد أو شريان) – داخل العضل – تحت الجلد

داخل الوعاء الدموي Intravenous (IV)

- داخل الوريد IV injection
- داخل الشريان intra-arterially injected drugs (IA)

المميزات:

1. يجتنب الدواء السبيل المعدي المعوي و بالتالي الاستقلاب الأولي في الكبد
2. له تاثير سريع
3. يضبط مستوى الدواء في الدوران

المساوئ :

1. لا يمكن سحب الدواء بطرق تفعيل الاقياء أو الارتباط مع الفحم
2. تدخل الجراثيم عن طريق التلوث في موضع الحقن
3. قد يسبب انحلال دموي أو آثار جانبية أخرى بسبب التمرير السريع لتراكيز عالية من الدواء الى البلاسما و الانسجة ← يجب ضبط سرعة التسريب الوريدي

الحقن العضلي Intramuscular (IM)

- يمكن أن تكون الادوية محاليل مائية aqueous solutions فامتصاصها سريع أو مستحضرات ترسيبية خاصة specialized depot preparations فامتصاصها بطيء
- عندما ينتشر السواغ ضمن العضل ← يترسب الدواء في موضع الحقن ← ثم ينحل ببطء مؤمنا جرعة مديدة sustained dose مثال هالوبيريدول *haloperidol*

تحت الجلد Subcutaneous (SC)

- أبطأ من الطريق الوريدي
- يقلل من المخاطر المرافقة للحقن داخل الأوعية
- يمزج الابينفرين *Epinephrine* مع الليدوكائين *lidocaine* بهدف حصر تأثيره موضعياً
- محافظ معلفة تزرع تحت الجلد تحوي مانع حمل contraceptive *etonogestrel*
- مضخات آلية مبرمجة programmable mechanical pumps تزرع تحت الجلد (الانسولين *insulin*)

السبل الاخرى لادخال الدواء Other

1- الاستنشاق Inhalation :

- يستخدم للأدوية التي تكون بشكل غاز (مثل بعض المخدرات anesthetics) أو التي تتبعثر في الرذاذ dispersed in an aerosol
- مميزات :

1. السطح الواسع للأغشية المخاطية للسبل التنفسي و الظهارة الرئوية يؤمن تأثيرا سريعا للدواء
2. يصل مباشرة الى مكان التاثير
3. التأثيرات الجانبية أقل مثال أدوية الربو *albuterol, fluticasone*

2- داخل الأنف intranasal:

- salmon calcitonin يستعمل لعلاج ترقق العظم
- Cocaine يؤخذ عبر السنف intranasal sniffing

3- **داخل السحايا Intrathecal/ داخل البطين intraventricular:**

لادخال الدواء مباشرة الى السائل الدماغي الشوكي

amphotericin B لالتهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis

4- **التطبيق الموضعي Topical:**

تطبيق الدواء موضعيا على الجلد ، العين ، الأنف ، الحلق ، المهبل

كريم cream موضعي على الجلد clotrimazole

قطرة العين tropicamide or cyclopentolate

5- **عبر الجلد Transdermal :**

لطاخة عن طريق الأدمة

يستعمل للايتاء المستمر للدواء مثال النتروغليسرين

الحرائك الدوائية
Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption

التوزع Distribution

الاستقلاب Metabolism

الاطراح Excretion

امتصاص الأدوية Absorption of Drugs

- هو نقل الدواء من موضع الادخال الى المجرى الدموي
- يعتمد سرعة و نسبة الامتصاص على طريقة اعطاء الدواء
- الاعطاء الوريدي يؤمن الامتصاص الكامل ، أما الطرق الاخرى فتؤمن امتصاص جزئي

نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي Transport of a drug from the GI tract

طرق امتصاص الدواء من السبيل المعوي اعتمادا على الخواص الكيميائية و الفيزيولوجية

تتم بعدة طرق :

1- **الانتشار المنفعل Passive diffusion:**

- يعتمد على مدروج التركيز بين حيزين جسميين ← يتحرك الدواء من المنطقة ذات التركيز العالي الى ذات التركيز المنخفض
- لا تحتاج الى حامل
- طريقة غير قابلة للاشباع
- الادوية الذوابة بالدسم تعبر بسهولة الاغشية البيولوجية
- الادوية الذوابة بالماء تنفذ من خلال القنوات المائية من الغشاء الخلوي
- معظم الادوية تدخل بهذه الطريقة

2- **النقل الفاعل Active transport:**

- تحتاج الطريقة لارتباط الدواء مع بروتينات حاملة نوعية تجتاز الغشاء
- يحتاج الى طاقة فيعتمد على حلمهة الادينوزين ثلاثي الفوسفات
- يتم النقل عكس مدروج التركيز من المنطقة منخفضة التركيز الى المنطقة عالية التركيز

3- **الالتقام الخلوي و اللفظ الخلوي :**

- للأدوية ذات الحجم الجزيئي الكبير جدا أو غير المنحلة بالدسم
- يشمل الالتقام الخلوي انغلاف الجزيئة الدوائية ضمن غشاء الخلية فيتشكل حويصل
- يخضع الحويصل للفظ الخلوي أي لفظ المواد المحاطة ضمن الغشاء الى خارج الخلية
- فيتامين B12 + النورابينفرين

4- **الانتشار المسهل Facilitated diffusion:**

- يدخل الدواء عبر الارتباط مع بروتينات (تخضع لتغيرات بنيوية) حاملة نوعية تجتاز الغشاء ← تسهل مرور الجزيئات الكبيرة
- تسمح للمواد بالمرور الى داخل الخلية من المنطقة عالية التركيز الى المنطقة منخفضة التركيز
- لا يحتاج الى طاقة
- يمكن أن يكون قابل للاشباع

العوامل الفيزيائية المؤثرة على الامتصاص

A. الجريان الدموي الى مقر الامتصاص:

الجريان الدموي في المعي أكبر من المعدة

الصدمة تنقص الجريان الدموي للجلد بشكل كبير ينخفض الامتصاص عبر الجلد

B. مساحة سطح الامتصاص :

يملك المعي سطح واسع جدا غني بالزغابات ضعف مساحة المعدة

C. زمن التماس مع سطح الامتصاص :

- الطعام أو التمارين أو التعصيب الودي أو مضادات الكولين ← مرور بطيء للدواء← يبطء الامتصاص
- الاسهال + السبيل نظير الودي ← يزيد من معدل الافراغ المعدي ← لا يمتص جيدا

توزع الدواء Drug Distribution

هي العملية التي يغادر فيها الدواء مجرى الدم بشكل عكوس و يدخل الخلال (السائل خارج الخلوي) أو الخلايا أو كليهما

يعتمد وصول الدواء الى البلازما على :

1. الجريان الدموي : يعتمد على نتاج القلب الى الاعضاء . فالجريان الدموي للكلية و الدماغ و الكبد أكثر منه الى العضلات الهيكلية و أخفض معدل جريان هو في الانسجة الدهنية .

Thiopental ذو انحلالية عالية بالدسم + جريان دموي كبير← عبور CNS ← تخدير سريع ، أما التوزع البطيء في العضلات الهيكلية و الانسجة الدهنية ← تناقص التراكيز البلازمية ←تناقص التركيز في CNS ←استرداد الوعي

2. النفوذية الشعرية Capillary permeability : تعتمد على بنية الوعاء + البنية الكيميائية للدواء

أوعية الكبد و الطحال تحوي مناطق الوصل المشقوقة بين الخلايا البطانية التي تسمح بمرور جزيئات البروتينات الكبيرة

الوعاء الشعري في الدماغ لا يحوي مناطق الوصل المشقوقة

لكي تدخل الادوية الدماغ يجب أن تجتاز الخلايا البطانية للأوعية في CNS أي الحاجز الدموي الدماغي Blood-brain barrier

الادوية التي تعبر :

- أدوية منحلة بالدسم لتجتاز الحاجز بينما لا تستطيع الادوية المشردة
- أو تنقل بالنقل الفاعل active transport مثال levodopa يحمل على حامل الحموض الامينية المعتدلة.
- الادوية المنحلة بالدسم تجتاز الحاجز بسهولة لأنها تنحل في غشاء الخلايا البطانية بينما لا تستطيع الادوية المشردة

3. بنية الدواء :

الادوية الكارهة للماء تملك توزع منتظم للاكترونات و بدون شحنة تتحرك بسهولة عبر الاغشية لانحلالها بالدسم + الجريان الدموي المتدفق

الادوية المحبة للماء تملك توزع غير منتظم للاكترونات و ذات شحنة لا تنفذ عبر الاغشية وتعبر من خلال الوصلات المشقوقة

4. ارتباط الادوية بالبروتينات :

الارتباط العكوس ببروتينات المصورة يحجز الادوية بشكل غير قابل للانتشار و تصبح عاطلة ← يبطء نقلها خارج الوعاء

الالبومين البروتين الرئيسي الرابط

تركيز الداوء الحر غير المرتبط في المصورة جزء ثابت من اجمالي الدواء في البلازما (هو الشكل الفعال)

ينقص التركيز نتيجة الاطراح أو الاستقلاب فيتفكك الدواء المرتبط بالبروتين ليحافظ على التركيز

حجم التوزع Volume of Distribution

هو حجم افتراضي للسائل الذي سينتشر به الدواء ، يفيد أحيانا لمقارنة توزع الدواء في أحجام القطاعات المائية من الجسم

ماء الجسم الكلي 60% = داخل الخلايا 40% + سائل خارج الخلوي20% [البلازما 6%+ الحجم الخلالي 14%]

الدواء ذو الوزن الجزيئي الكبير يحبس في البلازما. مثال: الهيبارين

ذو وزن جزيئي منخفض + محب للماء يتوزع في السائل خارج خلوي. مثال:الامينوغليكوزيدات يتحرك عبر الفسحات الوصلية

ذو وزن جزيئي منخفض+ كاره للماء يتوزع في ماء الجسم الكلي .مثال:الايتانول يدخل عبر الفسحات + عبر الاغشية .

استقلاب الدواء Drug Metabolism

- هي التغيرات الكيميائية التي تطرأ على الدواء في الجسم الحي . و تقسم الى طورين .

- الموقع الاساسي للاستقلاب هو الكبد مع بعض الانسجة الاخرى الكلية و الامعاء← فتحول الى منتجات أكثر قطبية .
- يجب ان تخضع الادوية المحبة للدسم لعمليات الاستقلاب ليتم طرحها بسهولة بالكلية

الطور 1 : تحويل الجزيئات المحبة للدسم الى جزيئات أكثر قطبية بادخال أو ازالة مجموعة قطبية مثل OH^- , $NH2^-$

- تشمل أكسدة الامين amine oxidation(الهيستامين) ،نزع هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenation(اكسدة الايتانول)،الحلمهة hydrolysis(بروكائين أميد)

باستخدام مجموعة السيتوكروم P450 تتم تفاعلات أكسدة و ارجاع

عائلة السيتوكروم P450 و يرمز لها CYP:

- تضم العديد من عائلات نظائر الانزيم الحاوية على الهيم و تتوضع في معظم الخلايا و بشكل رئيسي في الكبد و السبيل المعدي المعوي
- يشار لاسم العائلة برقم متبوع بحرف لا تيني كبير يشير للعائلة الفرعية CYP3A ثم يضاف رقم آخر ليشير الى نظير انزيم نوعي .يوجد 6 نظائر انزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية .

CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2E1, CYP1A2

الطور 2 :

تضم تفاعلات الضم و الاقتران conjugation reactions مع حمض الغلوكورونيك glucuronic acid أو حمض السلفوريك sulfuric acid أو حمض الحماضacetic acid أو حمض أميني amino acid نحصل على مركبات قطبية أكثر انحلالية بالماء و غالبا غير فعالة

- تأثير الادوية على الاستقلاب :

المحرضات Inducers: العديد من الادوية لها تأثير منشط للانزيمات الكبدية فتؤثر على الادوية المشاركة بزيادة استقلابها و بالتالي نقص التركيز مثال الباربيتوريات ،الاندروجينات phenobarbital, carbamazepine, rifampin

المثبطات Inhibitors: العديد من الادوية لها تأثير مثبط للانزيمات الكبدية فتؤثر على الادوية المشاركة بنقص استقلابها و بالتالي تطيل مفعولها مثال cimitidine , chloramphenicol,ketoconazole,erythromycin و بعض المواد الطبيعية مثل grepefruit

- تأثير الامراض على الاستقلاب :

أمراض الكلية : تبطئ اطراح العديد من الادوية مثال Digoxin , Gentamycin , penicillin G

الامراض الكبدية تبطء استقلاب بعض الادوية مثال Phenyl butazone

اطراح الدواء Drug Elimination

- السبيل الرئيسي من خلال الكلية
- طرق أخرى الصفراء - الامعاء - الرئة - حليب المرضع
- ترشح الادوية من الكبيبات
- و تفرز من الانبوب القريب
- ثم يعاد امتصاصها من الانبوب البعيد

1- الرشح الكبيّ:

- يدخل الدواء الى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تتفرع لتشكل الضفيرة الشعرية الكبيبية
- يعبر الدواء الحر من الفسحات الشعرية الدموية إلى محفظة بومان
- معدل الرشح الكبيّ بطيء في حالة الادوية المرتبطة بالبروتينات مثل Phenyl butazone

2- الافراز الانبوبي :

- يغادر الدواء الكبيبات عبر الشرينات الصادرة التي تنقسم لتشكل الضفيرة الشعرية التي تحيط بلمعة الانبوب القريب
- يحدث الافراز الاولي في الانبوب القريب بواسطة جملتي نقل فعال تحتاج الى الطاقة (للصواعد + الهوابط)

3- اعادة الامتصاص في الانبوب البعيد :

- الدواء غير المشحون يعاد الى الدوران الجهازي
- يعاد امتصاص الادوية الذوابة بالدسم الى الدم الا اذا تحولت الى مركبات اكثر قطبية (مشردة) عبر الاستقلاب بالطورين
- تطرح بعض الادوية غير المستقلبة في البول مثل furosemide

المحاضرة : 3

الفارماكوديناميك pharmacodynamics

التآثر بين المستقبل و الدواء
drug-receptor interactions

مستقبلات الأدوية Receptors:

- المكونات الجزيئية للجسم التي يتفاعل معها الدواء ليحدث تأثيراته .
- تمارس الادوية تأثيراتها العلاجية أو الضارة عبر تداخلاها مع المستقبلات
- المستقبلات هي جزيئات كبيرة بيولوجية مستهدفة متواجدة على سطح الخلية أو داخلها
- ترتبط مع الادوية و تتواسط تأثيراتها الدوائية باحداث سلسلة حوداث تسبب تبدل في الفعالية الكيميائية الحيوية أو الفيزيولوجية الموجودة أصلا في العضوية
- المبدأ الاساسي للفارماكوديناميك أن الادوية تعدل فقط العمليات الكيميائية الحيوية و الفيزيولوجية ، و لا تحدث تأثيرات بذاتها
- تعتبر البروتينات و الانزيمات مستقبلات فارماكولوجية
- دواء+ مستقبل ← يُشكّل ← معقد دواء- مستقبل ← تأثير
- Drug + Receptor ←→ Drug–receptor complex → Biologic effect
- من أهم صفات الارتباط الناجح للدواء التوافق التام (النوعية) بين ذرات اللجين و ذرات المستقبل المتممة
- يتعلق الارتباط بعاملين أساسيين: تركيز الدواء+ الألفة
- يتناسب حجم الاستجابة مع عدد المعقدات
- الروابط بين جزيء الدواء و جزيء المستقبل: روابط تشاركية (تساهمية) أو روابط هيدروجينية أو روابط شاردية أو قوى فاندرفالس أو روابط كهربية ساكنة

- الروابط عكوسة
- ليست كل الادوية ينتج تأثيرها من تفاعلها مع المستقبل مثل مضادات الحموضة

المقلد أو المشابه أو المحاكي أو الناهض أو الشاد Agonists :

- دواء خارجي يماثل بتركيبه تركيب الناقل العصبي
- يتوافق مع نفس المستقبل و يرتبط به
- فيحدث استجابة بيولوجية تماثل استجابة اللجين داخلي المنشأ
- الفنيل ايفرين *phenylephrine* يعمل مقلد للنورابينفرين norepinephrine على المستقبلات الادرنيرجية α_1

- المضاد أو الحاصر أو الحاجب أو المعاكس **Antagonists** :
- هو المركب الذي يرتبط على نفس المستقبل دون أن يحدث أي تأثير ← يعيق فقط عمل المقلد ← فيمنع حدوث التأثير الفيزيولوجي للناقل العصبي أو الشاد
- أنواع الضاد :

<u>حاصر تنافسي</u>: يتنافس المضاد و الناقل على نفس موقع الارتباط بالمستقبل ، و الدواء ذو التركيز الأعلى سيزيح الدواء الأدنى

- الاتروبين ينافس الاستيل كولين

<u>حاصر لا تنافسي</u>: يرتبط الحاجب مع المستقبل بموقع مختلف عن موقع ارتباط الناقل العصبي و الشاد← تغيير الشكل الفراغي للمستقبل ← لا يستطيع الارتباط بالناقل زيادة التركيز لا تفيد

<u>التضاد الوظيفي</u>: يعمل المنبه و المضاد على مستقبلين مختلفين تماما بتأثيرين متعاكسين . مثل الابينفرين على مستقبلات β في القصبات الملساء← ارتخاء ، و الهيستامين على المستقبلات H1 ← تقبض القصبات.

زوال حساسية المستقبلات :

الاعطاء المستمر أو المتكرر للمقلد أو المعاكس ← تغيرات في استجابة المستقبل ← يصبح المستقبل مضعف الحساسية ← تناقص التأثير مع الزمن

ينجم التغير عن :

- تبدلات بنيوية جزئية في المستقبل ← يخضع المستقبل للالتقام الخلوي فيمنع عن التآثر مع مقلد آخر ، ويمكن أن يعاد الى سطح الخلية و تعاد حساسيته
- أو عن تدرك (تخرب) المستقبل ← ينقص عدد المستقبلات المتاحة

- بعض المستقبلات تحتاج لوقت محدد (طور الراحة) بعد التنبيه قبل ان تكون قابلة للتفعيل ثانية فتكون معندة عن الاستجابة مثل القنوات الشاردية

المستقبلات الرئيسة Major receptor

تقسم الى 4 زمر رئيسة :

1. المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية
2. المستقبلات المقترنة بالبروتين G
3. المستقبلات المرتبطة بالانزيمات
4. المستقبلات داخل الخلوية

المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية العابرة للغشاء الخلوي

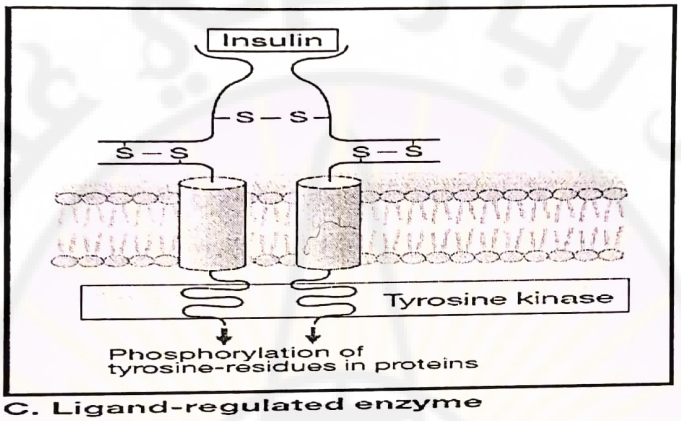
Transmembrane ion channels receptors

- جزيئة بروتينية كبيرة أنبوبية تتألف من عدة وحيدات بروتينية multisubunit proteins عابرة للغشاء، تحوي مواقع خاصة للارتباط بالربيطة (اللجين) ligand، و تحتوي على قناة شاردية داخلية
- تتفعل هذه القنوات بارتباط الدواء أو اللجين مع المستقبل فتفتح و تغلق القناة
- مسؤولة عن تنظيم جريان الايونات عبر أغشية الخلية
- استجابتها سريعة جدا و مدة فعلها تقدر بالميلي ثانية
- المستقبل النيكوتيني nicotinic cholinergic receptor :
- يتألف من 5 وحيدات (δ+γ+ β +2α) ترتبط جزيئتي الاستيل كولين على موقعيهما على الوحيدتين α
- يتنبه بالاستيل كولين ← دخول شاردة الصوديوم ← تفعيل تقلص العضلات
- المستقبل الغابا – غليسين $GABA_A$ receptor : ينبه بالبنزوديابينات ← دخول شاردة الكلور ← فرط استقطاب الخلية
- مستقبل الغلوتامات glutamate – اسبارتات aspartate - سيروتينين 5-HT3

المستقبلات المرتبطة بالانزيمات Enzyme-linked receptors

- سلسلة بروتينية تعبر الغشاء من منطقة واحدة
- تنقل تفاعل ارتباط اللجين خارج الخلوية الى داخل الخلوية بتفعيل الجزء الانزيمي داخل الخلية
- لها دور هام فيزيولوجياً في : الاستقلاب الخلوي – النمو – التمايز

- لها دور هام فيزيولوجياً في : الاستقلاب الخلوي – النمو – التمايز
- مدة الاستجابة لهذه التنبيهات من دقائق الى ساعات
- يرتبط الدواء أو اللجين مع الجزيء من المستقبلة الموجود على سطح الخلية ← يثبط أو ينشط انزيم التيروزين كيناز في السيتوبلاسما فيتحول الكيناز العاطل الى الفعال ← فسفرة ثمالات التيروزين في البروتينات النوعية ← تغيير بنيوي للبروتين المستهدف



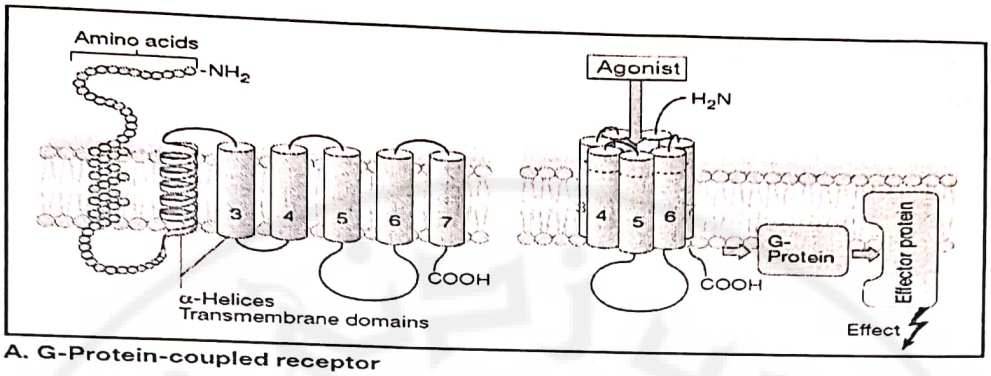
C. Ligand-regulated enzyme

الهرمونات : هرمون النمو – الانسولين

يرتبط الانسولين البيتيدي مع جزيئين من المستقبل ← يتنشط التيروزين كيناز ← فسفرة ذاتية للمستقبل ذاته ← فيفسفر المستقبل المفسفر بدوره الجزيئات المستهدفة (الببيتدات الركائزية لمستقبل الانسولين) تحدث اشارات خلوية هامة مثل IP3 + جملة البروتين كيناز MAP المحدثة للانقسام الخلوي.

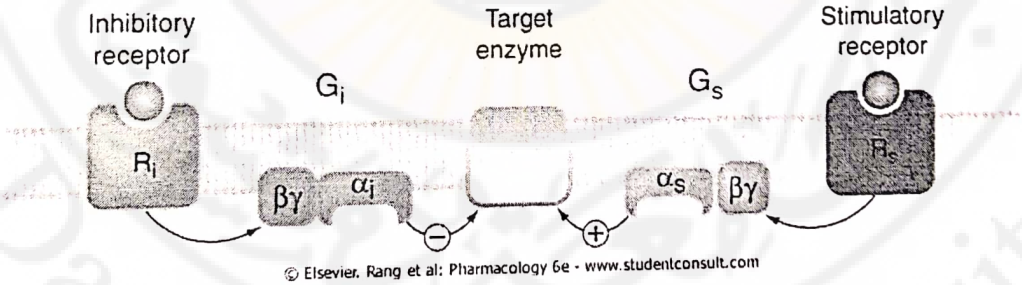
المستقبلات المقترنة بالبروتين G Transmembrane G protein–coupled receptors

- سلسلة ببتيدية مفردة تحوي 7 مناطق عابرة للغشاء الخلوي تقترن مع البروتين G



A. G-Protein-coupled receptor

- لها جزء خارج خلوي يحوي منطقة الارتباط باللجين + جزء داخلي يقترن بالبروتين G
- البروتين G يملك 3 وحيدات αβγ التي ترتبط مع الغوانوزين ثنائي الفوسفات GDP
- يرتبط اللجين مع الجزء الخارجي للمستقبل ← يُفعّل البروتين G ← يستبدل GDP المرتبط بالوحيدة α الى غوانوزين ثلاثي الفوسفات GTP ← يتفكك البروتين G← ثنائي الوحيدات βγ + الوحيدة α-GTP ← تتداخل الوحيدات مع المستفعلات الداخلية (انزيم – بروتين- قنوات شاردية) ← تفعيل المراسيل الثانية داخل الخلية← تدوم الاستجابة لثواني لذا تدعى مراسيل ثانوية
- ينزع انزيم الـ α-GTPase الفسفرة من α-GTP و يحوله إلى α-GDP الذي يتحد ثانية مع الوحيدات βγ و يصبح عاطلا



- انماط البروتين G : المنبه Gq - المنبه Gs - المثبط Gi

A. تُفعّل **البروتين Gq المنبه** ← انزيم الفوسفوليباز C الذي يحلمه الفوسفاتيديل اينوزيتول ثنائية الفوسفور phosphatidyl Inositol 4,5-Bisphophate (PIP2) الغشائي إلى اثنان من المراسيل الثانوية :

1. اينوزيتول ثلاثي الفوسفات Inositol Trisphosphate(IP3) المرسال الثاني الذي ينتشر في السيتوبلاسما ← مسؤول عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر في الخلية
2. دي أسيل غليسيرول diacylglycerol(DAG) المرسال الثاني الذي يبقى بتماس الغشاء الدسم ← تنشيط البروتين كيناز C بوجود الكالسيوم+ phosphatidyl serine ← فسفرة العديد من المواد

- ✓ هي المستقبلات السائدة في الجسم
- ✓ هذه العائلة مسؤولة عن الاشارات المشتقة من الروائح – الضوء- العديد من النواقل العصبية (نور ابينفرين – دوبامين – سيرتونين – أستيل كولين)
- ✓ مدة الاستجابة لهذه التنبيهات تدوم عدة دقائق
- ✓ المستقبلات المسكارينية M1,M3,M5 – مستقبل α_1 – المستقبل السيرتونيني $5\text{-}HT_{2A}$

B. تُفعّل **البروتين Gs المنبه** : انزيم الأدنيليل سيكلاز العاطل ← تحويل ATP الى أدينوزين حلقي أحادي الفوسفات cAMP (المرسال الثاني الذي ينظم فسفرة البروتين)

- ينظم cAMP العديد من الوظائف الخلوية مثل عمل الانزيمات المسؤولة عن استقلاب الطاقة – تأثيره على الانقسام الخلوي و التمايز الخلوي – نقل الشوارد – البروتينات المسؤولة عن التقلص في العضلات الملساء
- تنشيط cAMP تنشيط انزيمات بروتين كيناز protein kinases ← فسفرة البروتينات ← تنظم عمل البروتينات الخلوية . المستقبل 3β ، 1β
- فسفرة البروتين : اضافة زمرة فوسفات الى الهيدروكسيل في ثمالات السيرين و التريونين أو التيروزين في البروتينات باستخدام ATP كمصدر لزمرة الفوسفات
- يعاد البروتين المفسفر الى حالته غير المفسفرة بواسطة انزيم phosphoprotein phosphatase
- الفسفرة تنشط أو تثبط البروتينات الهدف :

1. استقلاب الغلوكوز في الكبد :

يرتبط الغلوكاغون بمستقبلاته ← تنشيط البروتين Gs← انفصال الوحيدة α عن الوحيدتين βγ ← تنشيط الادنيليل سيكلاز ← تحويل ATP الى cAMP ← تنشيط الانزيم بروتين كيناز ← فسفرة

انزيم phosphorylase kinase أي تنشيطه ← تنشيط انزيم phosphorylase اللازم لتحول الغليكوجين الى غلوكوز

2. فسفرة انزيم myosine-light-chain kinase ← يفقد فعاليته اللازمة للتقلص ← ارتخاء العضلات الملساء . المستقبل 2β

C. المستقبلات المرتبطة **بالبروتين المثبط G_i** ← تثبط انزيم الادنيليل سيكلاز ← ينقص اصطناع cAMP .

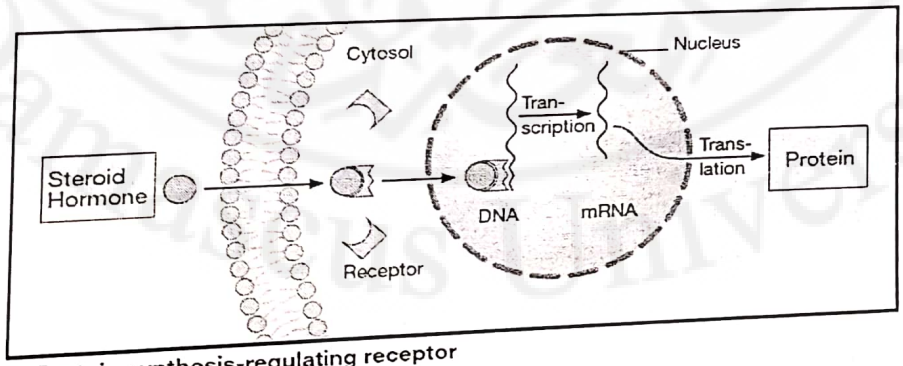
المستقبلات التي تعمل بهذه الآلية : مثل المستقبلات المسكارينية M2 في العضلة القلبية – مستقبلات α_2 في العضلات الملساء – المستقبلات المورفينية - المستقبلات الدوبامينية D2,D3,D4 - مستقبل الغابا $GABA_B$

المستقبلات داخل الخلوية Intracellular receptors

- المستقبل هنا داخل الخلية كاملا
- مثل مستقبل الهرمونات الستيروئيدية steroid hormones
- لذا يجب على الدواء :

1. أن ينتشر الى داخل الخلية و يتداخل مع المستقبل
2. أن يكون ذواب بالدسم قابل للعبور عبر الغشاء

- يرتبط الدواء مع المستقبل بسبب تفكك ببتيد كابت صغير ← يشكل معقد يهاجر المعقد دواء – مستقبل مفعل الى النواة ← يرتبط مع سلاسل الدنا ← تنظيم النسخ ← اصطناع البروتين
- تحتاج الى زمن طويل لتبدأ الاستجابة و تستمر ساعات الى أيام



D. Protein synthesis-regulating receptor

المحاضرة : ٩

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
Non-Steroiedal Anti-Inflammatory Drugs

تقسم الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية إلى:

I. مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية غير الاصطفائية
II. مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية الانتقائية لـ COX-2

I. مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية غير الاصطفائية:

- و يتم تصنيفها حسب البنية الكيميائية إلى:

1- مشتقات حمض الخل acetic acid:
   - ✓ ديكلوفيناك diclofenac sodium
   - ✓ إندوميتاسين indomethacin
   - ✓ سولينداك sulindac
   - ✓ تولميتين tolmetin
   - ✓ ايتودولاك etodolac

2- مشتقات حمض البروبيون prorionic acid:
   - ✓ فلوربيبروفين flurbiprofen
   - ✓ ايبوبروفين(بروفين) ibuprofen
   - ✓ كيتوبروفين ketoprofen
   - ✓ فينوبروفين fenoprofen
   - ✓ نابروكسين naproxen
   - ✓ أوكسابروزين oxaprozine

3- مشتقات أوكسيكام oxicams:
   - ✓ ميلوكسيكام meloxicam
   - ✓ بيروكسيكام piroxicam

4- حمض الفيناميك fenamic acid :
   - ✓ حمض الميفيناميك mefenamic acid
   - ✓ ميكلوفيناميت meclofenamate

5- السالسيلات salicylate:
   - ✓ الأسبيرين acetylsalicylic=aspirin
   - ✓ سالسيلات الصوديوم sodium salicylate
   - ✓ ديفلونيسال diflonisal

6- أدوية متنوعة:
   - ✓ كيتورولاك ketorolac
   - ✓ نابوميتون nabumetone

يمتلك أنزيم السيكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase نوعين مختلفين هما:

1- COX-1: يوجد في جميع أنحاء الجسم بشكل طبيعي و يسمى مدبر المنزل Housekeeping بسبب تنظيمه للعمليات الفيزيولوجية السليمة في الجسم، يوصف بأنه أنزيم الحماية و هو مسؤول عن اصطناع البروستانوئيدات (البروستاغلاندينات PGs، الترمبوكزانات TXs).

2- COX-2: يتواجد بشكل رئيسي في الخلايا الالتهابية، و هو مسؤول عن زيادة إنتاج البروستانوئيدات في الحالات الالتهابية و الأمراض، أي يتدخل و يتنشط في الحالات الالتهابية.

Aspirin الأسبرين
Acetylsalicylic Acid

- <u>آلية التأثير:</u>
  - ✓ تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أنزيم COX عبر أستلته فتتحطم بذلك فعاليته مما يمنع تشكيل البروستاغلاندينات التي تلعب دوراً هاماً في تطور الألم و الالتهاب و الحرارة.
  - ✓ تثبيط COX-2 يحدث التأثير المضاد للالتهاب
  - ✓ تثبيط COX-1 يحدث التأثيرات الجانبية.
  - ✓ ينفرد الأسبيرين وحده بأن تثبيطه للأنزيم غير عكوس.
- <u>تأثيراتها:</u>
  - ✓ تأثيرات رئيسية:
    1- التأثير المضاد للالتهاب anti inflammatory effect
    2- التأثير المسكن للألم analgesic effect
    3- التأثير الخافض للحرارة antipyretic effect
- <u>التأثيرات الجانبية:</u>
  - ✓ المعدية المعوية هي الأهم والأسوأ والأكثر شيوعاً: عدم الراحة المعدية- غثيان- إقياء- نزف و تقرح معدي- عسر هضم- إسهال.
  - ✓ تقبض الأوعية الكلوية.
  - ✓ تثبيط تنفسي بالجرعات العالية.
  - ✓ فرط حساسية تجاه الاسبرين ← قد يعاني مريض الربو نتيجة ازدياد تركيب الليكوترينات.
  - ✓ تؤثر على الأطفال المصابين بمتلازمة راي (التهاب كبد صاعق مميت غالباً مترافق مع وذمة دماغية لذلك لا يعطى الأسبرين في هذه الحالة لأنه يزيد نسبة حدوث المتلازمة).

من المعروف (مثل نابروكسين وإيبوبروفين) أنها تسبب رنينًا في الأذنين وفقدان السمع عند استخدامها بجرعات عالية و / أو لفترات طويلة من الزمن، هذا التأثير قابل للعكس عند التوقف عن استخدام هذه الأدوية.

II. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الانتقائية ل COX-2:

مجموعة coxib:

- ✓ Celecoxib
- ✓ Valdecoxib
- ✓ Rofecoxib
- ✓ Vioxib

سحبت من السوق بسبب آثارها الجانبية القلبية ويستعمل منهل حالياً فقط celecoxib.

- <u>الآثار الجانبية:</u>
  - ✓ القرحات الهضمية أقل من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقائية أي أقل من الأسبرين و المجموعات الأخرى.
  - ✓ ألم بطني
  - ✓ إسهال.
  - ✓ عسر هضم.
  - ✓ سمية كلوية.
  - ✓ تجنب استعمالها لمرضى القصور الكبدي- القصور الكلوي- الأمراض القلبية

Acetaminophen- paracetamol الأسيتامينوفين- الباراسيتامول

- تأثيراته:
  - ✓ له تأثير خافض للحرارة.
  - ✓ مسكن للألم.
  - ✓ ليس له تأثير مضاد للالتهاب لأن تأثيره على أنزيم COX في المحيط أقل من المركز.
  - ✓ آلية عمله: تثبيط البروستاغلاندين في CNS.
- الأسيتامينوفين بديل مناسب عن NSAIDs في الحالات التالية:

1- المرضى المصابين باضطرابات معدية.
2- هو الدواء المختار عند الأطفال المصابين بأخماج فيروسية.

- الحركية الدوائية:

✓ الاستقلاب: يقترن الأسيتامينوفين في الكبد ليعطي مستقلبات غلوكورونية أو كبريتية تطرح في البول كما أنه يتحلمه جزء صغير من الأسيتامينوفين ليتشكل كينون سام هو N-acetylbenzoiminoquinone الذي يرتبط مع الغلوتاتيون بزمرة السلفاهيدريل ليعطي مادة غير سامة أما عند أخذ جرعة زائدة فيستنفذ الغلوتاتيون الكبدي فلا يكفي للانضمام مع الكينون فيرتبط الكينون مع البروتينات الكبدية مسبباً تنخر كبدي.

- ✓ يمتص بسرعة في السبيل المعدي.
- ✓ نصف عمره من 2-3 ساعات.

3- التأثيرات الجانبية:

- ✓ طفح جلدي.
- ✓ تبدلات طفيفة في تعداد الكريات البيض.
- ✓ الاستخدام الطويل الأمد يسبب تنخر الأنبوب الكلوي و السبات.
- ✓ نقص سكر الدم.

الهيستامين Histamine

هو أمين حيوي يتوسط العديد من الأفعال الخلوية و يتحرر نتيجة تخرب الخلايا الناجم عن :

- البرد result of cold
- أو الذيفانات الجرثومية bacterial toxins
- أو لسعة الحشرات bee sting venoms
- أو الرضوض trauma
- أو مضاد حيوي (مثل البنسلين)
- أو تناول أطعمة معينة
- أو تفاعلات التحسس allergic reactions

الاصطناع Synthesis:

يتم اصطناعه في العديد من الأنسجة و يتركز بشكل رئيسي في :

- الرئة lung
- الجلد skin
- المخاطية المعدية المعوية gastrointestinal tract
- الخلايا البدينة mast cells
- الأسسات basophils
- عصبونات معينة في الدماغ

يتشكل الهيستامين من حمض الهيستيدين بواسطة عملية نزع كاربوكسيل بتأثير أنزيم هيستيدين دي كاربوكسيلاز .
يستقلب بواسطة أنزيمات الأمين أوكسيداز إلى المستقلب الرئيسي حمض الايميدازول أسيتيك حيث يمكن كشف زيادة إنتاج الهيستامين من قياس هذا المستقلب في البول .

- السبل الهيستامنيرجية histaminergic pathways : تتوضع في منطقة صغيرة من تحت المهاد.

تعبر حزمة العصبونات وسط المخ الأمامي إلى مناطق أكبر من القشرة و المخ المتوسط .

المستقبلات :

H_1, H_2, H_3, H_4

مستقبلات H_1 - H_2 تتوزع بشكل واسع في الجسم

أما مستقبلات H_3 -H_4 فتواجدها محدود في بعض الخلايا

تأثيرات الهيستامين:

1- عبر المستقبل H_1:

- ✓ يعتبر المسؤول عن عمليتي الالتهاب و التحسس
- ✓ يعزز التوسع الوعائي بإطلاق NO من البطانة الوعائية الذي يحرض بدوره إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP ،
- ✓ يزيد الهيستامين النفوذية الشعرية مما يؤدي إلى تشكيل وذمة موضعية ، وإن التوسع الوعائي و زيادة النفوذية الشعرية تسبب الاحمرار و الوهج .
- ✓ تقلص العضلات الملساء القصبية و المعوية .
- ✓ ينبه النهايات العصبية الحسية مما يسبب الشعور بالحكة و الألم .

الوسائط mediators المرافقة للحالة الأرجية :

الهستامين histamine

سيرتونين serotonin

الليكوترينات leukotrienes

عامل جذب الحمضات الكيميائي التأقي eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis

الأعراض المترافقة مع التحسس و الصدمة :

- ✓ تقلص القصبات .
- ✓ تحريض الإفرازات في الجسم .
- ✓ توسع و زيادة نفوذية الأوعية الشعرية .
- ✓ تنبيه النهايات العصبية الحسية .

مضادات الهيستامين Antihistamines

مضادات H1 :

هي حاصرات تنافسية على المستقبلات H_1 . الجيل الأول يعبر الجملة العصبية المركزية و يسبب التركين، بينما الجيل الثاني أقل انحلالاً في الدسم و لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي فليس له تأثير مركن ، كما تؤثر هذه الحاصرات على مستقبلات أخرى مؤدية إلى تأثيرات جانبية .

الجيل الأول	الجيل الثاني
Hydroxyzine	Acrivastine
Cyclizine	Cetirizine
Meclizine	Loratadine
Promethazine	Desloratadine
Cyprohepatadine	fexofenadine
Azelastine	
Chlorpheniramine	
Diphenhydramine	
Dimenhydrinate	

الاستخدام العلاجي:

1- علاج الحالات التحسسية و الالتهابية : كالتهاب الأنف التحسسي و التهاب الملتحمة و الشري و الحكة .

2- تأثيرات منومة لعلاج الأرق : تستخدم لذلك أدوية الجيل الأول فقط لأنها تملك تأثيرات مركنة قوية مثبطة لل CNS مثل : Diphenhydramine - Doxylamine .

3- مضاد للقيء :

- ✓ دوار و غثيان السفر عبر تثبيط الإشارات الهيستامينيرجية الصادرة من النواة الدهليزية إلى مركز الإقياء في النخاع المستطيل .

و منها : Cyclizine – Dimenhydrinate- Diphenhydramine – Meclizine - Hydroxyzine

تستخدم هذه الأدوية بالمشاركة مع مضاد مسكاريني scopolamine

الحركية الدوائية :

- o امتصاصها الفموي جيد و تصل المستويات المصلية إلى الذروة بعد1-2 ساعة من الإعطاء .
- o متوسط عمرها 4-6 ساعات و تستقلب بواسطة السيتوكروم P450 الكبدية.
- o يُطرح السيتريزين بكميات كبيرة في البول بدون أن يحصل عليه أي تغير.
- o يُطرح الفيكسوفينادين بكميات كبيرة في البراز وبدون أن يحصل عليه أي تغير.

الآثار الجانبية :

- o تتفاعل هذه الحاصرات مع المستقبلات المسكارينية معطية تأثيرات مضادة للكولين كتوسع الحدقة وجفاف الفم والأنف وتشوش الرؤية.
- o تتفاعل مع المستقبلاتα والمستقبلات السيروتونينية مسببة التركين والطنين و التعب و الارتعاشات.
- o أنها تسبب سمية قلبية وسمية عصبية.
- o طنين الأذن.
- o تم استخدام مضادات الهيستامين الأخرى ، بما في ذلك البيتاهيستين Betahistine hydrochloride، تيرفينادين ، وكلورفينيرامين ، وميكليزين terfenadine, chlorpheniramine, and meclizine، لعلاج المرضى الذين يعانون من طنين الأذن المصحوب بالحساسية

الصادات الحيوية

التتراسيكلينات Tetracylines

تتألف من 4 حلقات مرتبطة بروابط مضاعفة.
تضم التتراسيكلينات الأدوية التالية:

Minocycline
Tetracycline
Lymecycline
Doxycycline
Demeclocycline

آلية التأثير:

- يتراكم داخل المتعضيات المتحسسة عليه عن طريق الانتشار المنفعل + جمل نقل معتمدة على الطاقة موجودة في الاغشية
- ترتبط التتراسيكلينات مع الوحيدة 30S للريبوزوم الجرثومي بشكل عكوس ← يغلق ربط aminoacyl-t RNA إلى الموقع المقابل على المركب mRNA الريبوزومي ← تثبط تركيب البروتين الجرثومي

المقاومة:

تظهر المقاومة:

- بنقص فعالية الجمل اللاقطة
- تطوير آليات الدفع للخارج
- انتشار هذه المقاومة نحوها حد من استعمالها.

الحركية الدوائية:

- تمتص فمويا بشكل جزئي باستثناء *Doxycycline and minocycline*
- لا تشارك التتراسيكلينات مع الاطعمة الحاوية على منتجات الالبان
- لا يستفيد المريض من مضادات الحموضة في معالجة التخريش الهضمي الناجم عن التتراسيكلينات
- لأن التتراسيكلينات تشكل خلابات غير قابلة للامتصاص مع أيونات الكالسيوم أو مع Mg, Al من مضادات الحموضة أو مستحضرات الحديد ← تنقص امتصاصها
- تتركز في الكبد والكلية و الطحال و الجلد و العظام
- تعبر المشيمة و تتمركز في عظام الجنين و أسنانه
- تستقلب جزئيا و تقترن مع حمض الغلوكورونيك
- يفرز الدواء و مستقلبه في الصفراء ثم يعاد امتصاص معظم التتراسيكلينات في الامعاء عبر الدوران المعوي الكبدي و يدخل الى البول بالارتشاح الكبيبي حيث تطرح كلها باستثناء دوكسيسيكلين doxycycline يطرح بالبراز
- تطرح التتراسيكلينات في حليب الارضاع

- العمر النصفي للمونوسيكلين + الدوكسي سيكلين أطول من الباقي
- انسداد القناة الصفراوية و سوء وظيفة الكبد أو الكلية← يزيد من العمر النصفي
- Minocycline يدخل السائل الدماغي الشوكي و الدماغ في غياب الالتهاب و ويصل الى الدمع و اللعاب
- حاليا يعطى الدوكسيسيكلين doxycycline حقنا parenteral

التأثيرات الجانبية:

- تخريش مخاطية المعدة irritation of the gastric mucosa ← انزعاج معدي Epigastric distress← يعالج بتناول الدواء مع الطعام
-
- تترسب في الأسنان و العظم في مرحلة النمو ← تسبب زوال لون الأسنان و سوء تصنعها و تأخر نموها← لا ينصح باستعمالها عند الأطفال أو الحوامل
- السمية الضيائية Phototoxicity← حرق شمسي وخيم
- سمية كبدية مميتة عند الحوامل
- اضطراب دهليزي (دوخة – غثيان – إقياء) بالمينوسيكلين الذي يتركز في اللمف الباطن للأذن و الدوكسيسيكلين

الطيف المضاد للجراثيم antibacterial spectrum:

- ✓ موقفة للنمو.
- ✓ تؤثر على الجراثيم السلبية والايجابية الغرام .
- ✓ ذات طيف واسع .
- ✓ فعالة ضد الركتسيات – الكلاميديا – المتفطرات – بعض الأوالي.
- ✓ يستخدم لحب الشباب
- ✓ غالبية المكورات العنقودية المنتجة للبنسليناز مقاومة لها.
- ✓ *Minocycline* فعال ضد المكورات السحائية + غير فعال لعداوي CNS
- ✓ يستخدم doxycycline لمعالجة الأخماج عند مرضى الكلية + في الوقاية من الملاريا + لمعالجة الاميبيا
- ✓ التتراسيكلينات نوعية في معالجة القرحة الهضمية الناجمة عن اللولبيات البوابية

الامينوغليكوزيدات Aminoglycosides

- تشتق من Streptomyces تنتهي باللاحقة mycin +
- تشتق من Micromonospora لها اللاحقة micin
- تعتبر مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العداوي الناجمة عن العصيات السلبية الغرام الهوائية
- تسبب تأثيرات سمية خطيرة ← استبدلت بالسيفالوسبورينات
- مبيدة للجراثيم bactericidal

الامينوغليكوزيدات Aminoglycosides

الجنتاميسين Gentamycin
التوبراميسين Tobramycin
الأميكاسين Amikacin
الكاناميسين Kanamycin (توقف استعماله)
النيوميسين Neomycin
النيتلميسين Netilmicin
الستربتوميسين Streptomycin

- تعبر الأمينوغليكوزيدات عبر القنوات المسامية للغشاء
- تستخدم بعض الجراثيم نظام نقل يعتمد على الأكسجين لجلب الأمينوغليكوزيدات إلى داخل الخلية
- يرتبط الصاد مع الوحيدة الريبوزومية 30S← خلل في البنية← قراءة خاطئة للشيفرة

الطيف المضاد للجرثوم :

✓ تعتبر مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العداوي الناجمة عن العصيات السلبية الغرام الهوائية فقط مثل الزوائف الزنجارية (العصيات الزرق) – الامعائيات - كلبسيلا – المتقلبات .
✓ الجراثيم اللاهوائية التي لا يكون الاستقلاب لديها معتمداً على الأكسجين لا تملك مثل هذا النظام . و لهذا فإنها مقاومة للأمينوغليكوزيدات بشكل عام .
✓ تتآزر مع أدوية البيتالاكتام أو الفانكومايسين لأنها تساعدها على الدخول

المقاومة Resistance

تنجم من :

A. تناقص قبط الدواء بغياب جملة نقل الدواء المعتمدة على الاكسجين أو بغياب القنوات المسامية
B. تشكيل أنزيمات معطلة بتوسط البلاسميد :
1. انزيم أستيل ترانسفيراز acetyltransferases الذي يحفز على أستلة الوظائف الأمينية
2. انزيم الفوسفوترانسفيراز phosphotransferases
الذي ينقل الفوسفور الى ذرات الاكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الامينوغليكوزيدات
3. انزيم نيكليوتيديل ترانسفيراز nucleotidyltransferases الذي ينقل مجموعات الأدنيليل الى ذرات الاكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الامينوغليكوزيدات

الحرئك الدوائية Pharmacokinetics

- مركبات قطبية ← لا تمتص فمويا ← لذا تعطى حقنا
- النيومايسين لا يعطى حقنا بسبب سميته يطبق موضعيا
- يعتمد تأثيرها المبيد على الزمن و التركيز ← كلما زاد التركيز كان معدل القتل أكبر + تملك تأثيراً متاخراً حيث يستمر تأثيرها المبيد بالرغم من هبوط التركيز البلاسمي← لذا تعطى جرعة وحيدة يوميا (تقل سميتها و كلفتها)
- اختراقها النسيجي محدود و تراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى بوجود الالتهاب ، ماعدا النيومايسين.

- يتراكم بتراكيز عالية في قشر الكلية والأذن الداخلية ← احتمال السمية الكلوية و الاذنية + يجب تعديل الجرعة لمرضى الفشل الكلوي
- تعبر الحاجز المشيمي وتتراكم في بلاسما الجنين و السائل الامينوسي
- لا تستقلب و تطرح بالبول عبر الرشح الكبي

التأثيرات الجانبية *Adverse effects*

- السمية الكلوية نتيجة احتباس الامينوغليكوزيدات في الانبوب البولي القريب تتراوح من خلل كلوي خفيف عكوس الى تنخر انبوبي كلوي حاد وخيم غير عكوس
- شلل عضلي عصبي: نتيجة الحقن المباشر لجرعات كبيرة ضمن البريتوان أو الجنب← نقص تحرر الاستيل كولين ← تعالج باعطاء غليكونات الكالسيوم أو النيوستغمين
- تفاعلات تحسسية جلدية من النيومايسين
- السمية الاذنية Ototoxicity الدهليزية و القوقعية نتيجة التراكيز العالية المتراكمة في اللمف الباطني و المحيطي للأذن ← صمم غير عكوس + يؤثر على الاجنة
- يسبب الستربتومايسين دوخة وفقدان توازن من التأثير على الجهاز الدهليزي الاذني

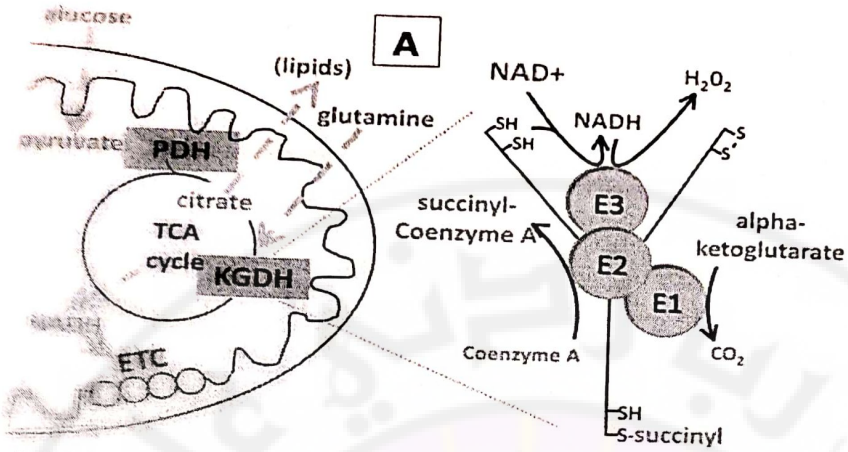
آليات الأمينوغليكوزيدات في السمية السمعية:

- على مستقبلات NMDA

1. زيادة نشاط مستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA) في العصبونات العصب السمعي بعد الفالق.
2. زيادة النشاط المستمر ستؤدي إلى تضرر المشابك ومنه نقص/فقدان سمع مستمر.

- على الميتوكوندريا:

1. تؤثر على المعقدات الميتوكوندرية الموجودة بشكل ملاصق للغشاء الداخلي للمصفوفة الميتوكوندرية لخلايا الأذن الداخلية مثل المعقد alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex (α-KGDHC)
2. المعقد alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex (α-KGDHC) يتأثر بالشدة التأكسدية المصاحبة للحالة الالتهابية ←مما يؤدي لإطلاق جذور حرة.
3. ← وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة التعبير عن أنزيمه dihydrolipoamide (E3) dehydrogenase المسؤول عن توليد المؤكسد الشديد H2O2.
4. إطلاق المؤكسدات القوية ←يؤدي إلى تخريب أهداب الخلايا القوقعية.
5. ←مما ينجم عنها نقص/ فقدان سمع مستمر.



Macrolides الماكروليدات

- إريثروميسين Erythromycin
- أزيثروميسين Azithromycin
- كلاريثروميسين Clarithromycin
- تيليتروميسين Telithromycin

بنيتها ذات حلقة لاكتونية كبيرة ملتصقة مع السكاراز

آلية التأثير:

ترتبط مع الوحيدة الريبوزومية 50S← يثبط خطوة تبادل مواقع على الببتيديل tRNA من الموقع المتقبل الى الموقع المعطي

الطيف المضاد للجرثوم:

- مثبطة للجراثيم
- يعد الاريثروميسين Erythromycin لمعالجة الاخماج الناجمة عن المتفطرات الرئوية – الوتديات –الكلاميديا التراخومية –البوردتيلا الشاهوقية – المكورات الايجابية الغرام كالمكورات الرئوية و العنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز

erythromycin effectives against Chlamydia trachomatis – staphylococci-pneumococci

الأزيتروميسين طيفه مشابه ولكنه اقوى ضد المستدمية النزلية – الموركسيلات النزلية – المتفطرات الطيرية – النسيريات

- الأزيتروميسين الآن هو الدواء المفضل لعلاج التهاب الاحليل الناجم عن الكلاميديا التراخومية
- الكلاريتروميسين فعال ضد الموركسيلات النزلية –الليجيونيلا

- الكلاريترومايسين له دور وقائي و علاجي في المتفطرات الطيرية – اللولبيات البوابية عند مرضى القرحة الهضمية

المقاومة :

أصبحت المقاومة نحو الاريترومايسين مشكلة خطيرة ، حيث معظم ذراري العنقوديات من المشافي مقاومة

تنجم من :

1. تناقص قبط الدواء أو لوجود مضخة الاخراج
2. تناقص ألفة الوحيدة 50S نحو المضاد الحيوي الناجم عن أمتلة الادينين في الريبوزوم 23S
3. لوجود انزيم استيراز الاريترومايسين بتوسط البلاسميد

تظهر الماكروليدات مقاومة متصالبة مع بعضها

الحرئك الدوائية :

يتخرب الاريثروميسين في حموضة المعدة يوجد بشكل مضغوطات مغلفة معويا

أما الكالاريترومايسين و الازيترومايسين و تليترومايسين فهي ثابتة في الوسط الحمضي و تمتص بسهولة

تمتص الماكروليدات فموياً ، و يتداخل الطعام في امتصاصها عدا الكلاريترومايسين يزداد الامتصاص مع الطعام

- يتوزع الاريترومايسين في جميع سوائل الجسم باستثناء السائل الدماغي الشوكي .
- تتوزع clarithromycin,azithromycin, telithromycin في أنسجة الجسم
- تتركز في الكبد و يسمح الالتهاب بزيادة النفوذية
- الازيترومايسين ذو عمر نصفي طويل 40 ساعة
- يستقلب الاريترومايسين و التيليترومايسين بشدة و يثبطان أكسدة العديد من الادوية عبر تثبيط جملة السيتوكروم P450
- تتداخل الكالاريترومايسين مع theophylline و carbamazepine
- يستقلب clarithromycin الى مستقلب فعال
- تنفرغ Erythromycin and azithromycin في الصفراء
- تطرح المستقبلات العاطلة بالبول
- يطرح clarithromycin و مستقلبه عبر الكلية و الكبد

التأثيرات الجانبية :

- الانزعاج المعدي المعوي Epigastric distress
- يرقان صفراوي ركودي Cholestatic jaundice
- تعطى بحذر لمرضى الكبد و الكلية

سمية أذنيه :

- ✓ صمم عابر يحدث مع الاريترومايسين Erythromycin
- أول مركب مكتشف في عائلة الماكروليدات
- آليه السمية الأذنية غير واضحة للآن:
- تعزو الفرضية الأولى حسب التجارب خارج العضويات الحية invitro السمية لـ تثبيط تحرر شوارد البوتاسيوم إلى القناة القوقعية في الأذن الداخلية.

- بينما تقول الفرضية الأخرى أنه تم ملاحظة بعض الآثار العصبية ومنها إن الإصابة عصبية مركزية.
- المتهم الأول والأكثر في عائلته بالتسبب بطنين الأذن وفقدان السمع.

✓ azithromycin يسبب
- تراجع عكوس بالأصوات المنبعثة والعابرة المستحثة ومنه إمكانية السمية الأذنية عابره بالتأثير على الخلايا الشعرية الخارجية في عضو كورتي.
- استخدامه موضوعياً أدى لتضرر الخلايا الشعرية الداخلية بشكل أشد من الخلايا الخارجية وذلك يتبع للتراكيز المستخدمة.
- للآن تبقى الآليات المسببة لفقدان السمع والسمية السمعية للازيثرومايسين غير معروفة.

Chloramphenicol كلورامفنيكول

آلية التأثير:
ترتبط مع الوحيدة الريبوزومية 50S← يحصر فعل الببتيديل ترانسفيراز← يمنع ارتباط الحموض الى الببتيد المتكون حديثا ← يثبط تركيب البروتين

الطيف المضاد للجرثوم:
- موقف للنمو
- واسع الطيف فعال ضد الجراثيم و المكروبات الايجابية و السلبية الغرام الركتسيات – اللاهوائيات
- لا يؤثر في الزوائف الزنجارية و الكلاميديا

المقاومة :
تنجم المقاومة عن :
✓ تشكيل انزيم استيل كوانزيم A ترنسفيراز يعطل الدواء
✓ عدم نفوذية الدواء

الحرئك الدوائية :
- يُمتص الكلورامفينيكول فموياً
- يعطى فمويا أو حقنا وريديا
- توزعه واسع وينفذ إلى السائل النخاعي الطبيعي
- يثبط انزيمات الكبد
- يعتمد اطراحه على الاقتران بالغلكورونيد ثم يطرح بالبول
- يفرز في حليب الارضاع
- يحصر استقلاب العديد من الادوية ← يزيد من تركيزها وتأثيرها *warfarin, phenytoin, tolbutamide, chlorpropamide,*

التأثيرات الجانبية :

- يترك استعمال الكلورامفينيكول لمعالجة العداوى المهددة للحياة بسبب تأثيراته الضائرة الخطيرة و المهددة للحياة ← فقر دم لا تنسجي ذاتي التحسس و هو مميت عادةً .
- فقر دم انحلالي عند مرضى عوز G6-PD
- الانزعاج الهضمي
- فرط نموالمبيضات البيض في الاغشية المخاطية
- يسبب الكلورامفينيكول متلا
- زمة الطفل الرمادي Gray baby syndrome و التي هي دائماً مميتة بالوهط القلبي الوعائي و الازرقاق بسبب عوز انزيم غليلورونيل انسفيراز الكبدي المسؤول عن اطراح الكلورامفنيكول عند الولدان و الخدج + نقص تطور الوظيفة الكلوية
- يحدث سمية نقي العظم

الكلورامفينيكول ليس سامًا للأذن إذا تم إعطاؤه للتأثير الجهازي، لكن التطبيقات الموضعية له على الأذن الوسطى تنتج تأثيرات سامة قوقعية شديدة.

الفانكومايسين Vancomycin

هو غليكوبروتين ببتيد سكري ثلاثي الحلقات
مبيد للجراثيم.
فعال ضد العديد من الجراثيم المقاومة للأدوية كالعنقوديات المقاومة للميتسلين والمكورات المعوية.

آلية التأثير:
1-يثبط تركيب الشحوم الفوسفورية (فوسفوليبيدات الجدار الخلوي الجرثومي)
2-يثبط بلمرة الببتيدوغليكان من خلال ارتباطه بالسلسلة الجانبية لطليعة الببتيدوغليكان D-alanin-D-alanin ← وبالتالي يمنع حدوث مرحلة النقل الغليكوزيدية أثناء تكوثر الببتيدوغليكان ← مما يسبب اضعاف الجدار ويخرب الغشاء تحته.
الطيف المضاد للجراثيم:

- فعال بشكل رئيسي ضد الجراثيم ايجابية الغرام.
- يعد منقذا للحياة في معالجة أخماج العنقوديات المذهبة المقاومة للبنسلين والعنقوديات
البشروية المقاومة للميتسلين MRSE + العنقوديات المذهبة المقاومة للمتيسيللين MRSA + المكورات المعوية.
- لذلك يجب أن نحصر استعماله فقط للأخماج الخطيرة الناجمة عن الجراثيم ايجابية الغرام المقاومة للبيتالاكتاماز أو للمرضى المتحسسين بصادات البيتالاكتام.
- فعال في علاج التهاب القولون المهدد للحياة الناجم عن المطثيات الصعبة أو العنقوديات.
- يستعمل عند المرضى ذوي الصمامات القلبية الصنعية أو المرضى الخاضعين لزرع البدائل (اعضاء)

- يتآزر مع الأمينوغليكوزيدات لمعالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية.

المقاومة:

تنجم المقاومة عن تبدلات (بتوسط البلاسميد) في نفوذية الدواء أو تناقص ارتباطه مع
- جزيئات المستقبل.

الحرائك الدوائية:

- تعطى بالتسريب الوريدي البطيء
- يسمح التهاب السحايا بنفوذية الدواء
- يطرح بالارتشاح الكبيبي.
- عمره النصفي الطبيعي 10—6 ساعات ، أما في حالة القصور الكلوي يصل إلى 200 ساعة .

التأثيرات الجانبية:

تأثيراته ضارة خطيرة وهي:

- حمى – قشعريرة.
- التهاب الوريد مكان الحقن.
- تحرر الهيستامين الناجم عن الحقن السريع بسبب التوهج(متلازمة الرجل الأحمر)
- يجب ضبط الجرعة بدقة عند مرضى القصور الكلوي حيث يتراكم الدواء.
- يحدث فقدان السمع عند مرضى الفشل الكلوي.
- يسبب سمية أذنية وكلوية عند استخدام الفانكومايسين مع الأمينوغليكوزيدات.
- الآليات التي تكمن وراء التسمم الأذني بالفانكومايسين غير معروفة.
- يحدث طنين الأذن وفقدان السمع الحسي العصبي (SNHL) أثناء استخدام فانكومايسين. غالبًا ما يتم تعريف فقدان السمع الحسي العصبي على أنه فقدان حساسية السمع بسبب تلف الأنسجة المحيطية و / أو موت الخلايا في العضو السمعي، القوقعة.

الكينولونات المفلورة Fluoroquinolones

- ⊡ الجيل الاول : ناليديكس أسيد nalidixic acid
- ⊡ الجيل الثاني :

سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin

نور فلوكساسين Norfloxacin

أوفلوكساسين Ofloxacin

- ⊡ الجيل الثالث : ليفوفلوكساسين Levofloxacin
- ⊡ الجيل الرابع :

موكسي فلوكساسين moxifloxacin

سبارفلوكساسين Sparfloxacin

تروفافلوكساسين Trovafloxacin

<u>آلية التأثير</u>

تدخل الكينولونات المفلورة بالانتشار المنفعل عبر القنوات المائية ذات الطبيعة البروتينية في الغشاء الخارجي

تثبط الكينولونات تناسخ الدنا DNA بآليتين:

1. تثبط انزيم جيراز الدنا DNA gyrase (topoisomerase II) المسؤول عن انفكاك و فرط التفاف supercoiling الدنا (DNA)
2. انزيم Topoisomerase IV المسؤول عن ارتخاء التفاف دائرة الـ DNA ← فتسمح بفصل الصبغي المضاعف خلال انقسام الخلية

و هي الصنف الوحيد من مضادات الجراثيم الذي يثبط تكرّر (تنسُّخ) الدنا DNA replication .

<u>المقاومة</u>

- تبديل الهدف : نشأت طفرات على الانزيمين topoisomerase IV +DNA gyrase ← تناقص الالفة نحو الكينولونات المفلورة
- تناقص تراكيز الدواء داخل الخلية الجرثومية :

1. تناقص عدد البورينات في الغشاء الخارجي للخلية المقاومة يضعف دخول الدواء الى انزيم توبوايزوميراز
2. لوجود جهاز الاخراج المعتمد على الطاقة في غشاء الخلية

<u>الطيف المضاد للجراثيم</u>

- ⊡ مبيدة للجرثوم bactericidal بالاعتماد على التركيز bacterial killing concentration-dependent
- ⊡ الاستعمال الأكثر شيوعاً لها هو عداوى المسلك البولي urinary tract
- ⊡ فعالة في معالجة الاخماج البولية التناسلية والمسلك التنفسي و الجلد والنسج الرخوة ، و المعوية Enterobacteriaceae الناجمة عن المتعضيات سلبية الغرام gram-negative organisms كالمكورات البنية gonococci– ايشريشيا كولونية E.coli(إسهال المسافر) – كلبسيلا الرئوية klebsiella–السالمونيلا Salmonella- الشيغلا shegella- المستدمية النزلية Haemophilus influenzae– الموركسيلات النزلية Moraxella catarrhalis
- ⊡ **nalidixic acid** الدواء الأول المتوافر بكونه فعالاً للمسلك البولي
- ⊡ **Ciprofloxacin** فعال ضد العداوى الزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa infections و السل المقاوم resistant tuberculosis+ لعلاج الجمرة anthrax
- ⊡ **Norfloxacin** لمعالجة عداوى السبيل البولي + التهاب البروستات UTIs and prostatitis
- ⊡ **Levofloxacin** لمعالجة التهاب البروستات الناجم عن الاشريشيا القولونية treatment of prostatitis due to E. coli+ الامراض الجنسية sexually transmitted diseases+ العداوى الجلدية skin infections+ التهاب الجيوب الحاد

acute sinusitis + التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis + ذات الرئة pneumonia + عداوى السبيل التنفسي الناجمة عن المكورات الرئوية

- Trovafloxacin + Moxifloxacin : فعالة ضد المكورات الايجابية الغرام (مثل المكورات الرئوية)+ اللاهوائيات (مثل العصوانيات الهشة).

الحرائك الدوائية

- يتداخل امتصاص الكينولونات المفلورة مع مضادات الحموضة الحاوية على Al,Mg – السكرالفات – المتممات الغذائية الحاوية على الحديد أو الزنك - الكالسيوم و الكاتيونات الاخرى
- levofloxacin and moxifloxacin ذات نصف عمري طويل تعطى جرعة يوميا
- توزعها جيد في كل الانسجة و السوائل
- تتراكم في الخلايا البالعة و عديدات النوى من الكريات البيض فعالة ضد المكروبات داخل الخلية

التأثيرات الجانبية

غثيان – اقياء – اسهال - الصداع – الدوار و طنين – السمية الضيائية يجب اجتناب ضوء الشمس المفرط.

يجب اجتنابها اثناء الحمل – المرضع – الاطفال لأنها تسبب تآكل غضروفي مفصلي عند الحيوانات

مضاد استطباب لمرضى اضطراب نظم القلب

داء الملاريا (البرداء)

الملاريا هو خمج ينتج عن 4 أنواع من الأوالي من جنس المتصورات Plasmodium :

1. المنجلية P.faleiparum: أخطرها تسبب مرضاً حاداً صاعقاً سريعاً
2. البردائية P.malariae : داخل الكرية الحمراء . شائعة في المناطق الاستوائية
3. النشيطة P.vivax : أخف شكل في البرداء - لديها طور خارج الكريات الحمر مستديم يسبب أخماج متكررة و النكس
4. البيضوية P.ovale : نادرة - لديها طور خارج الكريات الحمر مستديم

دورة حياة طفيلي البرداء :

- ينتقل المرض بواسطة بعوضة الأنوفيل
- تحقن البعوضة بوائغ المتصورة في الدم البشري
- مرحلة خارج الكرية الحمراء: يغزو الحيوان البوغي الكبد ← يخضع لتكاثر انشطاري schizogony ← تتشكل آلاف الأقاسيم merozoites.

- مرحلة الكرية الحمراء: تتحرر الأقاسيم من الكبد إلى الدم حيث تغزو الكريات الحمر لتستمد غذاؤها من الخضاب و تخضع لتكاثر انشطاري في الكرية الحمراء لتتشكل الأعراس.
- تتمزق الكريات المخموجة وتتحرر الأقاسيم الاضافية في الدم وتسبب **انحلال الدم**

الأدوية المستعملة في داء الملاريا :

كلوروكوين Cholorquine and Hydroxychloroquine

- من مشتقات 4- أمينوكينولين
- الدواء المختار لعلاج المتصورات المنجلية داخل الكريات الحمر
- فعال في معالجة الداء الأميبي خارج الأمعاء
- له تأثير مضاد للالتهاب يفيد في التهاب المفاصل الرثواني

آلية التأثير :

- يهضم الطفيلي هيموغلوبين الكرية الحمراء المضيفة ليحصل على الحموض الأمينية الأساسية ← تحرر كمية كبيرة من الهيم المنحل (مركب سام للطفيلي)
- يقوم الطفيلي لحماية نفسه ببلمرة الهيم إلى هيموزين ويحجزه في التجويف الطعامي للطفيلي
- يعبر الكلوروكين غشاء الكرية الحمراء والمتصورة ←
- يرتبط الكلوروكين بشكل نوعي إلى الهيم ← يمنع بلمرته
- تراكم الهيم + زيادة pH ← حدوث أذية تأكسدية
- تصيب الأغشية ← انحلال الطفيلي + الكرية الحمراء

الحرائك الدوائية:

- يمتص بسرعة وبشكل كامل بعد أخذه فموياً
- يتوزع بسرعة في الأنسجة وبحجم كبير
- يتركز في الكريات الحمر- الكبد – الطحال – الكلية –الرئة -الكريات البيض
- يخترق المشيمة + الجملة العصبية المركزية
- يتأكسد بنزع ألكيل الكلوروكين
- يطرح مع مستقلباته بالبول

الآثار الجانبية:

- ❑ بالجرعات المنخفضة:

تخريش هضمي – اندفاع جلدي- صداع – اضطرابات الرؤيا

- ❑ بالجرعات العالية تحدث التأثيرات السمية:

آفات جلدية – اعتلال عصبي محيطي - تثبيط قلبي - أذية الشبكية – ضعف سمعي

الكينين quinine

- من مشتقات 4- أمينوكينولين - من لحاء شجر الكينا
- يتدخل في عملية بلمرة الهيم ← موت الأقاسيم الدموية
- يستخدم لمعالجة :

* ذراري المتصورات المقاومة للأدوية الأخرى
* حالات الأخماج الطفيلية الشديدة

- يعطى فموياً

- توزعه جيد
- مضاد استطباب عند الحمل يصل إلى الجنين

آثاره الجانبية : تتمثل بالتسمم بالكينا :

- غثيان - إقياء - **طنين** - صداع - اضطراب رؤيا- انحلال الدم عند مرضى عوز غلوكوز -6-فوسفات ديهيدروجيناز G6PD

يمكن أن يسبب تناول الكينين متلازمة تشمل طنين الأذن وفقدان السمع الحسي العصبي والدوار.
الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين HCQ لهما تأثير سام للأذن في الجهاز السمعي المحيطي.
يمكن أن تسبب هذه الأدوية تلفًا في القوقعة، بما في ذلك التغيرات في الأوعية الدموية والآفات في خلايا الشعر الحسية. التحسن في فحوصات السمع والانحدار في متلازمة الدهليز بعد التوقف عن العلاج باستخدام HCQ هي حجج قوية لصالح السمية الأذنية التي يسببها هذا الدواء.
كل هذه الأدوية تعرف بأنها تسبب فقدان سمع عابر أو مؤقت وذلك بعد الاستعمال لفترة طويلة وينتهي بإيقاف الدواء.

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة
Tricyclic Antidepressants (TAC_S)

تضم
IMIPRAMINE الإيميبرامين
AMITRIPTYLINE الأميتربتلين
CLOMIPRAMINE الكلوميبرامين
DOXEPIN الدوكسيبين
TRIMIPRAMINE التري ميبرامين
NORTRIPTYLINE النورتريبتيلين
DESIPRAMINE الديزيبرامين
AMOXAPINE الأموكسابين
MAPROTILINE المابروتيلين
PROTRIPTYLINE البروتربتيلين

آلية التأثير Mechnism of action :
تثبيط قوي لعود التقاط النورابي نيفرين و السيرتونين ← زيادة تركيز الناقل و بالتالي تقوية تأثيره في المستقبلات ما بعد المشبك .
2- تحصر المستقبلات الأدرنرجية ألفا - الموسكارينية – الهيستامينية
التأثيرات :
- ترفع المزاج و تحسن الإنتباه العقلي و تزيد النشاط الفيزياني و لكنها تحتاج لإسبوعين لترفع المزاج
- تستعمل لفترة طويلة بدون أن تفقد فعاليتها
- يجب سحب الدواء ببطء للإقلال من متلازمة الانقطاع و التأثيرات الكولينرجية الارتدادية

متلازمة الانقطاع:
- بعد السحب المفاجيء
- ذات الأعمار النصفية الأقصر لها خطورة عالية
- الأعراض : صداع – تعب- أعراض الانفلونزا –الهياج – الاثارة – العصبية
- الجرعات الزائدة تسبب متلازمة السيرتونين :
  فرط حرارة – صلابة عضلية – تعرق – نفضات عضلية- تبدلات في الحالة النفسية

التأثيرات الجانبية adverse effects:
1- حصر مستقبلات الأستيل كولين ← تشوش الرؤية، جفاف الفم، احتباس البول، الإمساك ، تفاقم الزرق ضيق الزاوية.
2- ازدياد فعالية الكاتيكولامين ← زيادة تنبيه القلب
3- حصر مستقبلات α ← هبوط ضغط + تسرع قلب انعكاسي.
4- اضطراب الوظيفة الجنسية Sexual dysfunction
5-حصر مستقبلات H_1 ← تحدث التركين
6- كسب الوزن.
7- أميتريبتيلين - نورتريبتيلين تسبب رنينًا في الأذنين

الاستعمال العلاجي:
- تستخدم لعلاج الاكتئاب الشديد
- يستخدم الايميبرامين للسيطرة على بوال الفراش عند الأطفال عن طريق تقليص المصرة الداخلية للمثانة
- يستخدم الأميتربتلين لعلاج ألم الاعتلال العصبي المزمن مثل ألم الظهر والعضلات.
- فعالة في الاضطرابات الهلعية panic disorder

الحركية الدوائية pharmacokinetic
- تمتص فموياً بشكل جيد
- لا تتأثر بالطعام
- بسبب طبيعتها المحبة للدسم: تتوزع بشكل واسع و تعبر الـ CNS بسهولة
- لها أنصاف أعمار طويلة مثل نصف عمر الايميبرامين 4-17 ساعة .
- تستقلب بالجملة الميكروزومية الكبدية و تقترن مع الحمض الغليكوروني .
- تطرح كمستقلبات غير فعالة عن طريق الكلية.

مثبطات عود التقاط السيرتونين الانتقائية
Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors(SSRIs)

- هي أدوية الخيار الأول لعلاج الاكتئاب
- حلت مكان مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة و مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين
- تملك انتقائية تجاه السيرتونين أكثر بـ 3000 مرة منها تجاه النورأدرينالين
- مضادات الاكتئاب تحتاج إسبوعين لتعطي التحسن بالمزاج أما الفائدة العظمى فتتحقق بعد 12 إسبوع

آلية التأثير :

- تثبط بشكل نوعي إعادة التقاط السيرتونين ← زيادة تراكيز الناقل العصبي في المسافات المشبكية ← زيادة فعالية العصبون بعد المشبك .
- تملك قدرة ضئيلة على حصر المستقبلات الموسكارينية و الأدرينرجية ألفا و الهيستامينية H_1 ، لذا تأثيراتها الجانبية قليلة وآمنة نسبياً حتى بالجرعات العالية

تضم

FLUOXETINE	الفلوكسيتين
CITALOPRAM	السيتالوبرام
ESCITALOPRAM	الإسيتالوبرام
FLUVOXAMINE	الفلوفوكسامين
PAROXETINE	الباروكسيتين
SERTRALINE	السيرترالين

الحركية الدوائية pharmacokinetic

- ◊ تمتص فموياً بشكل كامل
- ◊ تتوزع بشكل جيد
- ◊ تطرح بالبول ماعدا الباروكسيتين و السيرترالين تطرح بالبول و البراز
- ◊ الاستقلاب بواسطة أنزيمات P450 تقترن بالغليكورونيد أو الكبريتات
- ◊ تمتلك نصف عمر طويل 16-36 ساعة
- ◊ يجب إنقاص الجرعة عند مرضى ضعف وظائف الكبد

يختلف الفلوكسيتين عن الباقي بأمرين :

1- يملك نصف عمر أطول بكثير 50 ساعة

2- يتوفر بشكل مديد التحرر لذا يعطى جرعة وحيدة إسبوعياً .

3- مستقلبه فعال س-نورفلوكسيتين S-norfluoxetine نصف عمره 10 أيام

التأثيرات الجانبية adverse effects :

1-اضطرابات النوم Sleep disturbances

يسبب الباروكستين + الفلوفوكسامين التركين لذا تستخدم لمرضى الكآبة الذين يعانون من صعوبات النوم و العكس مع الفلوكسيتين و السيرترالين (منشطة)

2-اضطرابات الوظيفة الجنسية sexual dysfunction

3-صداع headache و تعرق sweating

4-قلق و هياج anxiety and agitation

5- تأثيرات هضمية (غثيان – إقياء – اسهال)gastrointestinal effects (nausea, vomiting, diarrhea)

6- ضعف و تعب weakness and fatigue

7-يجب استخدامها بحذر عند الأطفال و المراهقين خوفاً من تفاقم الاكتئاب و التفكير بالانتحار

8- الجرعة الزائدة تسبب نوب اختلاجية

9- ظهور طنين الأذن أو تفاقمه

الاستعمال العلاجي :

- لمعالجة الاكتئاب depression
- اضطراب الهلع panic disorder
- اضطراب الوسواس القهري obsessive-compulsive disorder

- اضطراب القلق المعمم generalized anxiety disorder
- الكرب بعد الرضح posttraumatic stress
- اضطراب القلق الاجتماعي social anxiety disorder
- انزعاج ما قبل الحيض premenstrual dysphoric disorder
- النهام العصبي bulimia nervosa

الأدوية الحالة للقلق
Anxiolytic Drugs

القلق حالة غير مرغوبة من التوتر والخوف و الانزعاج النفسي ، تشبه أعراض القلق الشديد أعراض الخوف مثل تسرع القلب – التعرق – الارتعاش – خفقان قلبي

البنزوديازيبينات BENZODIAZEPINES

- البنزوديازيبين هي الأوسع استخداماً كأدوية مزيلة للقلق
- حلت محل الباربيتوريات و الميبرومات لأنها أكثر فعالية و أماناً
- تؤثر على الجملة العصبية المركزية و لا تؤثر على الجملة العصبية الذاتية
- ليس لها تأثير مضاد للاكتئاب أو الذهان أو تأثير مسكن

التصنيف:

تقسم البنزوديازيبينات إلى 4 أصناف اعتماداً على نصف عمر الانطراح:

1- قصيرة التأثير Short acting Effects: نصف عمرها 6 ساعات

3- متوسطة التأثير نصف عمرها 6- 24 ساعة

4- طويلة التأثير Long Acting Effects نصف عمرها أكبر من 24 ساعة

Long Acting :
Flurazepam
Diazepam
Quazepam
Clonazepam
Clorazepate
Chlordiazepoxide
Short Acting :
Triazolam
Oxazepam
Intermediate Acting :
Alprazolam
Temazepam
Lorazepam
Estazolam

آلية التأثير:

تشكل مستقبلات البنزوديازيبينات جزء من مستقبل $GABA_A$ المرتبط بقناة الكلور الشاردية

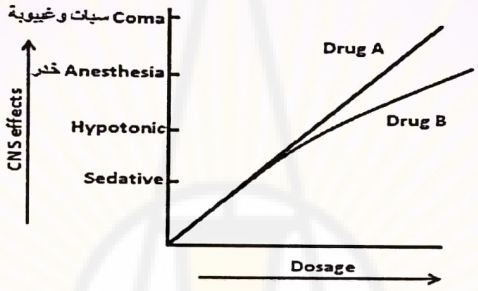
تدعى مواقع الارتباط هذه بمستقبلات البنزوديازيبينات BZ_1 و BZ_2

- يتألف مستقبل الـ GABA من خمس فسحات غشائية خلف مشبكية $2\alpha,2\beta,\gamma$
- ترتبط البنزوديازيبينات مع المستقبل GABA في موضع نوعي ذو ألفة عالية يقع في السطح الفاصل مابين الوحيدة α و الوحيدة γ .
- ارتباط البنزوديازيبينات مع المستقبل يعزز ألفة المستقبل للناقل العصبي المثبط GABA
- ارتباط الناقل العصبي المثبط GABA مع مستقبله يسبب انفتاحاً أكبر تواتراً لقنوات الكلور
- تزيد الشحنة السلبية داخل الخلية فيعزز فرط الاستقطاب أي تصبح الخلية أقل استثارة ← محدثا تثبيطا إضافيا للتنبيه العصبي

تأثيرات البنزوديازيبينات:

تعتمد أغلب التأثيرات العصبية المركزية للمنومات المركنة على الجرعة .

تتراوح هذه التأثيرات من التركين و زوال القلق عبوراً بالتأثير المنوم (تسهل النوم) إلى التخدير و السبات .



1) التأثير المخفف للقلق Reduction of anxiety:

- تنقص القلق عبر تعزيز النقل في العصبونات التي تحوي وحيدات α_2 α_2- $GABA_A$
- تفيد في حالات القلق المترافق مع بعض أشكال الاكتئاب و الفصام و الهلع و الرهاب
- يجب أن تستخدم لفترات قصيرة بسبب احتمال حدوث الادمان
- التأثير المضاد للقلق أقل احداثا للتحمل من التأثيرات المركنة و المهدئة
- تستخدم البنزوديازيبينات المديدة لمعالجة القلق لفترات طويلة , *clonazepam, lorazepam diazepam*
- الألبرازولام Alprazolam فعال في المعالجة القصيرة و الطويلة الأمد للاضطرابات الهلعية

2) تأثيرات مركنة و منومة sedative and hyponotic actions :

تنقص فترة بدء النوم و تزيد من مدته . يتوسط هذا التأثير مستقبلات α_1- $GABA_A$

و خاصة Temazepam - Triazolam -Flurazepam

لا تستخدم جميع البنزوديازيبينات كأدوية منومة ، وجميعها لها تأثير مركن

3) تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant :

يتوسط هذا التأثير مستقبلات α_1- $GABA_A$

Clonazepam يفيد في المعالجة المزمنة للصرع

diazepam and lorazepam لمعالجة النوب الصرعية في الحالة الصرعية .

تفيد كل من الأدوية التالية في المعالجة الحادة لسحب الكحول :

Oxazepam - Chlordiazepoxide - Diazepam - Clonazepam

4) النساوة (فقدان ذاكرة مؤقت) AMNESIA :

يتوسط هذا التأثير مستقبلات α_1- $GABA_A$

تحدث ضعف مؤقت في الذاكرة لذا تستخدم الأدوية القصيرة التأثيرة في بدء عمليات التخدير عند إجراء عمليات التنظير الباطني Endoscopy و القصبي Bronchoscopy

مثل Midazolam

5) تأثير مرخي عضلي muscular relaxent :

عبر زيادة التثبيط قبل المشبكي للنخاع الشوكي إلى مستقبلات α_2- $GABA_A$

يفيد الديازيبام في علاج التشنجات العضلية الهيكلية .

الحرائك الدوائية للبنزوديازيبينات :

- ❑ تمتص بسهولة عند أخذها فموياً و تتوزع في كامل الجسم لأنها محبة للدسم
- ❑ تعطى عموماً بشكل فموي ويمكن إعطاء بعضها حقناً

midazolam , Lorazepam , Diazepam , Chlodiazepoxide

- ❑ تعبر الحاجز المشيمي وتطرح في حليب الأم .
- ❑ تستقلب معظم البنزوديازيبينات بوساطة جملة الاستقلاب الميكروزمية الكبدية إلى مركبات فعالة أيضاً و هذه تشارك في العمر النصفي للدواء .

تطرح في البول بشكل مقترن مع حمض الغليكورونيك يشكل مستقلبات غير فعالة غلوكورونية أو مؤكسدة.

التأثيرات الجانبية للبنزوديازيبينات:

- ✓ الوسن drowsiness
- ✓ التخليط confusion
- ✓ الرنح ataxia
- ✓ النساوة amnesia
- ✓ تضعف تناسق الحركات الدقيقة كقيادة السيارة
- ✓ تسبب المنومات القصيرة التأثير خاصة Triazolam قلق نهاري و نساوة و أرق في الصباح الباكر .
- ✓ يجب أن تستخدم البنزوديازيبينات لفترات قصيرة من الوقت بسبب احتمال حدوث إدمان
- ✓ البنزوديازيبينات [البرازولام- ديازيبام - لورازيبام] تسبب في طنين الأذن أثناء انسحاب البنزوديازيبين لدى الأشخاص الذين تناولوها لفترات أطول من الوقت . في محاولة تقليل أعراض انسحاب البنزوديازيبين يوصي الخبراء بالعمل لتقليل جرعة الدواء تدريجيًا على مدى 3 إلى 6 أشهر.

الأفيونيات

المورفين MORPHINE

آلية التأثير:

1-يحدث فرط استقطاب في الخلايا العصبية ← تثبيط إطلاق التنبيهات العصبية في العصبون بعد المشبك

2-التثبيط قبل المشبكي ← تثبيط تحرر العديد من النواقل العصبية المثارة من النهايات العصبية الحاملة للمنبهات المستقبلة للألم: غلوتامات – الحموض الأمينية المنبهة – الأستيل كولين– النورأدرينالين – السيرتونين – المادة P

3- يؤثر على مستقبلات كابا في الصحيفتين الهلامية في الحبل الشوكي

4- ينقص إطلاق المادة P التي تعدل استقبال الألم في الحبل الشوكي

التأثيرات الفيزيولوجية :

1- التسكين Analgesia :

يحدث المورفين التسكين (إزالة الألم بدون فقدان الوعي) عبر :

a. إنقاص تحرر المادة P

b. رفع عتبة الادراك الحسي للألم في مستوى الحبل الشوكي

c. تثبيط مركز الألم في الدماغ

2- تثبيط منعكس السعالDepression of cough reflex

3- التنفس Respiration:

بالجرعة العادية يسبب المورفين تثبيطاً تنفسياً بسبب إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس للـ Co2

بالجرعات العالية المفرطة يتوقف التنفس

4- تقبض الحدقة Miosis : الحدقة الدبوسية(النقطية)علامة مميزة للمورفين.

تنتج عن تنبيه مستقبلات ميو + كابا + يعزز تنبيه نظير الودي

5- الإقياء Emesis : ينبه مباشرة منطقة زناد المستقبل الكيميائي المسؤولة عن القيء.

6- السبيل المعدي المعوي Gastrointestinal tract :

- يخف الاسهال و الزحار
- ينقص حركية العضلات الملساء
- يزيد الضغط في الطريق الصفراوي بسبب تقلص المرارة + انسداد المعصرة الصفراوية
- يسبب الإمساك.
- يزيد مقوية المعصرة الشرجية.

7- الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular:

ليس له تأثيرات سوى بالجرعات العالية

a. يثبط المركز الحركي الوعائي في جذع الدماغ ← توسع الأوعية المحيطية ← هبوط في الضغط
b. بطء القلب
c. يوسع الأوعية الدماغية
d. يزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي ← مضاد استطباب للمرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد

8- إطلاق و تحرر الهيستامين : يحرر المورفين الهيستامين من الخلايا البدينة فيحدث : شرى – تعرق – توسع – وعائي– تقبض قصبي (مضاد استطباب لمرضى الربو).

9- العضلات الملساء :

a. تقلص العضلات الملساء للسبيل الصفراوي ← تشنج صفراوي
b. ازدياد مقوية الحالب + المصرة المثانية
c. تناقص تناقص قوة التقلصات الرحمية + مدتها + توتراها ← يساهم في إطالة مدة المخاض

<u>الاستعمال العلاجي :</u>

- تحرض النوم – التسكين
- معالجة الاسهال
- إزالة السعال

<u>الحرائك الدوائية</u>

- الامتصاص الفموي بطيء وشاذ
- التوزع سريع في جميع الأنسجة بما فيها الأجنة .
- لا يعطى فموياً . أما الحقن الوريدي و العضلي و تحت الجلد فتعطي الاستجابات المطلوبة.
- يستقلب في الكبد الاستقلاب الأول الهام ثم يتحول إلى غلوكورونيدات فيتشكل مورفين - 6 -غلوكورونيد وهو مسكن قوي جداً
- يطرح المقترنات في البول + كمية قليلة في الصفراء .
- فترة تأثيره 4-6 ساعات عند إعطائه جهازياً

<u>التأثيرات الجانبية:</u>

1. تثبيط تنفسي شديد يؤدي إلى الموت في حالة التسمم الحاد
2. التأثير الخطير هو توقف المبادلات التنفسية عند المرضى المصابين بانتفاخ رئة أو القلب الرئوي
3. الإقياء
4. القلق

5. تأثيرات خافضة للضغط
6. يعزز نقص التروية الدماغية و الشوكية
7. عند المصابين بضخامة البروستات ← يسبب احتباسا بُولياً حاداً
8. يعطى بحذر لمرضى قصور الكظر أو وذمة مخاطية
9. مضاد استطباب للمرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد بسبب ارتفاع التوتر داخل القحف.
10. مضاد استطباب لمرضى الربو أو القصور الكبدي
11. الأفيونيات تسبب فقدان سمع: يمكن أن يصيب الأشخاص المدمنون على هذه الأدوية الصمم التام الذي يتم علاجه بزراعة قوقعة .أحياناً يتم تشخيص هذه الصورة السريرية بشكل خاطئ على أنها مرض مناعي ذاتي في الأذن الداخلية. الهيدروكودون بالاشتراك مع الأسيتامينوفين مرتبط أيضًا بفقدان السمع.

Loop diuretics مدرات العروة

Bumetanide, Furosemide , Torsemide , Ethacrynic Acid

الآلية:

- تثبط الناقل Na+/K+/2Cl- -Co-Transporter في الغشاء المحيط بلمعة الجزء الصاعد من عروة هانلة ← يثبط عودة امتصاص الشوارد Na+/K+/2Cl- .
- نقص عودة امتصاص Mg,Ca ← زيادة اطراحها

التأثيرات:

- تزيد محتوى Ca في البول
- تسبب نقص المقاومة الوعائية الكلوية + زيادة الجريان الدموي الكلوي (توسيع الشرايين الكلوية)
- زيادة تركيب البروستاغلاندين PGI ← له فعل موسع وعائي له دور في التأثير المدر
- هي الأكثر فعالية من المدرات الأخرى

الاستخدام:

1. انقاص الوذمة الرئوية الحادة acute pulmonary edema المرافقة لقصور القلب الاحتقاني congestive heart failure(CHF)
1. علاج فرط Ca الدم hypocalcemia(لأنها تحرض الافراز الانبوبي Ca)
2. علاج فرط K الدم
3. مفيدة للحالات الاسعافية
4. مفيدة لمرضى ذوي وظيفة كلوية ضعيفة أو لم يستجيبوا للمدرات الاخرى

التأثيرات الجانبية:

1. الإنسمام الاذني وخصوصاً عند مشاركتها مع الأمينوغليكوزيدات
2. فرط حمض البول في الدم لأنه يتنافس معها على جملتي الإفراز البولية و الصفراوية ← يحصران افرازه
3. نقص الحجم الدموي الحاد وسريع ← هبوط ضغط و صدمة و لانظميات
4. نضوب K
5. نقص Mg + Ca

- يسبب خرور سيمايد - المعدسيمايد ← توليد الطين - دوخة - اضطراب سمعي

مثبطات جملة الرنين – أنجيوتنسين

Renin-Angiotensin system Inhibitors

قصور القلب ← تفعيل جملة الرنين- أنجيوتنسين بآليتين:

1- نقص ضغط الارواء الكلوي ← زيادة تحرر الرنين من الخلايا المجاورة للكبيبات في الشرينات الكلوية الواردة

2- تنبيه الودي← زيادة تحرر الرينين من الخلايا المجاورة للكبيبات

كلاهما يؤدي ← انتاج أنجيوتنسين II + تحرر الألدوستيرون ← زيادة الحمل القبلي و البعدي

مثبطات الانزيم المحول (القالب) للانجيوتنسين
Angiotensin converting enzyme Inhibitors (ACEI)

Captopril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Ramipril
Quinapril

تقوم هذه الأدوية بـ :

1. تثبيط الأنزيم الذي يشطر الانجيوتنسين I ليتشكل انجيوتنسين II ← توسع وعائي
2. زيادة البراديكينين ← التوسع الوعائي القوي
3. نقص افراز الالدوستيرون ← نقص احتباس الماء و الصوديوم

كل هذا يؤدي الى نقص المقاومة الوعائية ← زيادة النتاج القلبي

الحركية:

- يجب أن تعطى على معدة فارغة
- هي طلائع دوائية تحتاج الى تفعيل بحلمهتها بأنزيمات كبدية (باستثناء الكابتوبريل)
- نصف عمرها يتراوح بين 2-12 ساعة
- يعطى الراميبريل + الفونرينوبريل جرعة وحيدة يوميا

تأثيرات جانبية :

- هبوط ضغط انتصابي
- قصور كلوي
- فرط بوتاسيوم الدم
- سعال جاف مستمر
- سام للجنين
- وقد تسبب طنيناً في الأذنين

حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين
Angiotensin –receptors blockers (ARBs)

Valsartan -Telmisartan- -Candesartan - Losartan

- تحصر مستقبل AT1 معاكسة تنافسية قوية واسعة
- تستخدم لقصور القلب بديلا عن ACEI للمرضى المصابين بسعال شديد أو وذمة وعائية + لعلاج فرط ضغط الدم
- تعطى جرعة وحيدة يوميا
- Losartan فقط يستقلب الى مستقلب فعال

- ❖ توزعها واسع بالجسم باستثناء Candesartan
- ❖ لا تسبب السعال
- ❖ لا تستخدم للحامل Losartanالوزارتان مشوه للجنين
- ❖ آثارها الجانبية مشابهة لآثار ACEI

حاصرات بيتا الادرينيرجية β
β BLOCKERS

Acebutolol	Metoprolol
Atenolol	Nadolol
Betaxolol	Nebivolol
Bisoprolol	Penbutolol
Carteolol	Pindolol
Carvedilol	Propranolol
Esmolol	Timolol
Labetalol	

- o حاصرات تنافسية، لها نوعين: حاصرات بيتا الاصطفائية القلبية على β 1 + حاصرات غير اصطفائية2 β و β1← تخفض الضغط و لكنها لا تسبب هبوط الضغط الانتصابي لأنها لا تحصر α تبقى السيطرة الودية طبيعية على الأوعية
- o من أدوية الخط الأول لعلاج فرط ضغط الدم
- o تنقص الضغط عبر الطريق:
  1. إنقاص نتاج القلب
  2. تنقص الفعل الودي مركزياً
  3. تثبط تحرر الرينين من الكلية
- o فعالة عند المرضى البيض + الشباب
- o تفيد في علاج ارتفاع الضغط المترافق بأمراض أخرى
- o تفيد في الذبحة الصدرية- اضطرابات النظم – احتشاء القلب – قصور القلب الاحتقاني – فرط نشاط الدرق – للوقاية من الشقيقة

تأثيرات جانبية:

بطء قلب، ضعف جنسي، تعب، أرق، هبوط ضغط، اضطراب استقلاب الدسم.

طنين الأذن نادر الحدوث مع حاصرات بيتا ، ولكن يبدو أنه أكثر شيوعاً مع بيسوبرولول Bisoprololو نيبيفولول Nebivolol

أدوية العلاج الكيميائي Chemotherapy drugs

السيسبلاتين Cisplatin - الكاربوبلاتين Carboplatin

أول مركب من مجموعة المركبات المتناسقة مع البلاتين **Platinum Coordination Complexes** ، ولكن حل محله **الكاربوبلاتين Carboplatin** بسبب تأثيراته السمية الكثيرة.

هما متشابهان من حيث آلية التأثير لكنهما يختلفان بالفعالية والحرائك الدوائية ونمط التوزع والجرعات السمية.

الأوكساليبلاتين Oxaliplatin مشابه للكاربوبلاتين

يملك السيسيلاتين سمية متآزرة مع التشعيع والأدوية الكيميائية الأخرى.

للسيسبلاتين تطبيقات واسعة في علاج الأورام الصلبة مثل السرطانة الخصوية المنتشرة مشاركاً مع الفينبلاستين VBL والبليومايسين، وسرطانة المبيض مشاركاً مع السيكلوفوسفاميد، أو لوحده في سرطانة المثانة.

يبدي oxaliplatin فعالية ممتازة ضد سرطان المستقيم والكولون.

يستخدم الكاربوبلاتين عندما لا يمكن إماهة المريض على نحو كبير، بينما المعالجة بالسيسبلاتين تتطلب إماهة جيدة.

يستخدم الكاربوبلاتين إذا كان لدى المريض سوء وظيفة كلوية أو كان عرضة للإصابة بالسمية العصبية أو الأذنية .

<u>آلية التأثير:</u>

يتواجد السيسبلاتين في الوسط البلاسمي عالي الكلور بشكل جزيئات معتدلة تدخل الخلية، وتفقد جزيئتها الكلورية في الوسط منخفض الكلور، ومن ثم يرتبط بالموقع N1 من الغوانين على DNA، مؤدياً إلى تشكل روابط متصالبة بين السلاسل وداخل شريط DNA←يؤدي هذا التأثير السام إلى تثبيط تضاعف الـ DNA وتثبيط اصطناع الـ RNA .

وبشكل مماثل فالأجزاء التي تستبدل الكلوريد في بنية الكاربوبلاتين يتم إزالتها بوساطة الحلمهة لتشكيل المركب الفعال.

يمكن أن يطال التأثير السام للخلية في أي مرحلة من مراحل الدورة الخلوية، ولكن أكثر الخلايا عرضة لأفعاله تلك التي تكون الطور S أو G1 .

يمكن لكلا الدوائين أن يرتبطا بالبروتينات والمركبات الأخرى الحاوية على زمر الثيول (SH -).

<u>المقاومة:</u>

تنقص حساسية الخلايا لهذه الأدوية إذا احتوت على مستويات عالية من الغلوتاتيون، أو زيادة في معدل ترميم الـ DNA، أو بتحريض الميتالوثيونين (بروتين غني بمجموعات – SH).

كما تنجم المقاومة عن نقص القبط الخلوي للدواء.

المقاومة المتصالبة بين السيسبلاتين والكاربوبلاتين ليست ثابتة ولا توجد مقاومة ضد الـ Oxaliplatin.

<u>الحرائك الدوائية :</u>

تعطى هذه الأدوية وريدياً ضمن المحلول الملحي. ويمكن إعطائها ضمن البريتوان لمعالجة سرطان المبيض. وضمن الشرايين لتصل إلى أعضاء معينة.

يرتبط أكثر من 90% من السيسبلاتين تساهمياً ببروتينات البلاسما، في حين تكون نسبة ارتباط الكاربوبلاتين منخفضة جداً.

تراكيز الدواء أعلى ما يمكن في الكبد، الكلية، الأمعاء، الخصية، المبيض بينما يعبر القليل منها إلى السائل الدماغي الشوكي.

يعد الطريق الكلوي الأساسي للإطراح.

<u>التأثيرات الجانبية:</u>

يحدث قيء شديد ومستمر خلال الساعة الأولى على الأقل من إعطاء السيسبلاتين وربما يستمر لخمسة أيام، لكن عادة ما تكون المعالجة بمضادات القيء (قبل إعطائه) مفيدة.

السمية الرئيسية: هي السمية الكلوية المتعلقة بالجرعة، والتي تشمل الأنبوب المعوج البعيد والأنبوب الجامع. يمكن التخفيف بالإماهة الشديدة وبإعطاء المدرات.

وقد يحدث نقص مغنزيوم وكالسيوم الدم. [ملاحظة: من الضروري إصلاح مستويات الكالسيوم قبل المغنزيوم]

ومن التأثيرات الأخرى السمية السمعية مع نسبة عالية من فقد السمع والطنين، التثبيط الخفيف لنقي العظم والسمية العصبية (طنين وفقدان الحس العميق).

أما التفاعلات الجلدية فتتفاوت من طفح جلدي إلى تأق.

وعلى عكس السيسبلاتين فإن الكاربوبلاتين يبدي غثياناً وقيئاً خفيفين، وأقل سمية كلوية وأذنية في احداث الطنين و نقص السمع ،ولكن تأثيره الأساسي يتميز في تثبيط نقي العظم.

كابتات المناعة Immunosuppressants

المثبطات الانتقائية لإنتاج ووظيفة السيتوكينات

تعد السيتوكينات بروتينات ذات إشارة، مستضدية غير نوعية ذوابة، ترتبط على مستقبلات على سطح العديد من الخلايا، يتضمن مصطلح السيتوكين جزيئات معروفة مثل الانترلوكن (ILs) والانترفيرون (IFNs)، وعوامل النخر الورمية (TFNS)، والعوامل المحدثة للنمو (TFGFs)، والعوامل المنبهة للمستعمرات (GSfs).

يعد انترلوكين 2 (IL – 2) أحد أهم عوامل النمو، المثيرة للانتباه عند مناقشة الأدوية الكابتة للمناعة، حيث ينبه IL -2 تكاثر الخلايا التائية المستضدية المبرمجة المساعدة antigen - primed helper T cells، التي تنتج بدورها المزيد من الانترلوكن – 2، والانترفيرون غاما (IFN – 7) وعامل نخر الورم بيتا (TNF - B). تفعل هذه السيتوكينات مجتمعة الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells ، البالعات، والخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا.

تتداخل هذه الأدوية ومنها السيكلوسبورين Cyclosporine على نحو واضح مع: إنتاج أو فعالية الانترلوكن-2 الذي يضعف بشكل كبير الاستجابة المناعية← فينقص من رفض الطعم Graft Rejection.

سيكلوسبورين Cyclosporine (CsA)

هو ببتيد حلقي مؤلف من إحدى عشر حمضاً أمينياً (العديد منها مضاف إليها المثيل في موقع النتروجين الببتيدي).

يستخلص هذا الدواء من فطور التربة Soil Fungus

يستعمل للوقاية من رفض غرس الكلية، والكبد والقلب.

يعد السيكلوسبورين فعالاً في الوقاية من رفض الأعضاء المزروعة عندما يشارك مع النظام الثنائي أو الثلاثي - double drug or triple regimen مع المستيروئيدات القشرية وأحد مضادات الاستقلاب مثل Mycophenenolate mofetil.

يعد السيكلوسبورين بديلا عن الميثوتركسات في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي الفعال الوخيم.

يستعمل أيضاً من أجل المصابين بالصدفية المقاومة (العصية recalcitrant) التي لا تستجيب على العلاجات الأخرى.

<u>آلية التأثير:</u>

يكبت السيكلوسبورين التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا (المناعة الخلوية)، بينما تتأثر المناعة الخلطية على نحو قليل جداً.

بعد انتشار الدواء إلى داخل الخلايا التائية، CSA ← يرتبط مع السيكلوفيلين Cyclophilin (يدعى immunopholin) ← ليشكل كالسينيورين Calcineurin، يعد Calcineurin مسؤولاً عن نزع الفسفات من NFATC (عامل العصارة الخلوية النووي المفعل للخلايا التائية).

لا يستطيع معقد CSA Calcineurin إنجاز هذا التفاعل؛← لذا، NFATC لا يستطيع الدخول للنواة ليعزز التفاعلات المطلوبة من تركيب عدداً من السيتوكينات، والتي تشمل الانترولوكن - 2 (IL - 2) ← مما ينقص IL - 2 المنبه الكيميائي الأولي من أجل زيادة عدد الخلايا اللمفاوية التائية.

الحرائك الدوائية:

يعطى السيكلوسبورين فموياً أو تسريباً وريدياً .

يستقلب CSA على نحو أولي بواسطةCYP3A 4. تطرح المستقلبات عبر الطريق الصفراوي، وجزء صغير من الدواء الأصلي Parent drug يظهر في البول.

يترافق حوالي 50 % من الدواء مع أجزاء الدم، يتواجد نصفه في الخلايا الدموية الحمراء، وأقل من العشر يرتبط بالخلايا اللمفاوية.

التأثيرات الجانبية:

تعتمد العديد من تأثيرات الجانبية على الجرعة لذلك من المهم مراقبة مستوياته الدموية.

تعد السمية الكلوية من أشيع التأثيرات الجانبية للسيكلوسبورين. لذا يعد من المهم مراقبة وظيفة الكلية.

إن إنقاص جرعة السيكلوسبورين قد يعكس السمية الكلوية في معظم الحالات، على الرغم من أن السمية الكلوية قد تكون غير عكوسة في 15 ٪ من المرضى. [ملاحظة: إن إعطاء الأدوية المتزامن مع السيكلوسبورين التي تسبب أيضاً سوء وظيفة سمعية و كلوية (مثل الأمينوغليكوزيدات، ومضادات الالتهاب (مثل الديكلوفيناك، نابروكسين أو سوليندك) قد يعزز السمية الكلوية للسيكلوسبورين] .

السمية الكبدية قد تحدث أيضاً، لذا يجب تقييم وظيفة الكبد دورياً.

تعد العداوى Infections عند المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين مهددة للحياة Life – Threatening. وتنتشر عند هؤلاء المرضى العداوى الفيروسية بالحلأ والفيروس المضخم للخلايا (CMV).

قد يحدث الورم اللمفي (اللمفوما Lymphoma) عند جميع المرضى الخاضعين للزرع نتيجة كبت المناعة غير المرتبطة بعامل نوعي واحد.

تفاعلات تأقية (تحسسية تحدث عند إعطاء الدواء حقناً.

تشمل التأثيرات السمية الأخرى ارتفاع ضغط الدم، فرط الشحميات الدموية، فرط بوتاسيوم الدم (لذا من المهم عدم إعطاء المدرات الموفرة للبوتاسيوم لهؤلاء المرضى)، الرجفان، الشعرانية، عدم تحمل الغلوكوز، وفرط تنسج اللثة.

يسبب فقدان سمع أو اضطرابات دهليزية غالبا بارتباطها بالتراكيز المصلية العالية