علم تأثير الأدوية (3)

وقل رب زدني علما
Damascus University

منشورات جامعة دمشق
كلية الصيدلة

علم تأثير الأدوية (3)

الدكتور
عبدالناصر عمرين
أستاذ مساعد في علم الأدوية

الدكتورة
شذى أنور اللحام
أستاذة مساعدة في علم الأدوية

الدكتور
رشاد محمد ثابت مراد
أستاذ مساعد في علم الأدوية

الدكتور
شادي الحمصي
مدرس في علم الأدوية

جامعة دمشق

1439-1438 هـ
2017-2016 م

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفهرس

الفهرس 5
المقدمة 7
الباب الأول: الأدوية المؤثرة في الجهاز الرئوي والمعدي، أدوية النقرس و NSAIDS 9
الفصل الأول: الأدوية المؤثرة في الجهاز الرئوي 11
الفصل الثاني: الأدوية المؤثرة في السبيل المعدي المعوي 25
الفصل الثالث: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأدوية المستعملة في النقرس 43
الباب الثاني: الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي المركزي 61
الفصل الأول: مدخل الى علم الأدوية العصبية 63
الفصل الثاني: الأدوية المركنة المنومة و المزيلة للقلق 101
الفصل الثالث: الأدوية المضادة للاكتئاب 119
الفصل الرابع: الأمراض التنكسية العصبية 131
الفصل الخامس: مضادات الذهان أو الانفصام أو الشيزوفرينيا 149
الفصل السادس: الأدوية المضادة للصرع 159
الفصل السابع: الكحول الايتيلي Ethanol 177
الفصل الثامن: المخدرات العامة و الموضعية 181
الفصل التاسع: منبهات الجملة العصبية المركزية 201
الفصل العاشر: الأدوية الأفيونية 209
الباب الثالث: الأدوية الذاتية Autacoids 225
الباب الرابع: الهيستامين و البراديكينين و مضاداتهما 245
الباب الخامس: الأدوية المؤثرة على العظم Drug Affecting Bone 267
الباب السادس: أدوية الشقيقة Migrain Drugs 293
الباب السابع: أدوية المعالجة الكيميائية 311
الفصل الأول: أسس المعالجة بالصادات الحيوية 313
الفصل الثاني: مثبطات تركيب جدار الخلية 323
الفصل الثالث: مثبطات اصطناع البروتين 343
الفصل الرابع: مضادات حمض الفوليك 359
الفصل الخامس: الكينولونات ومطهرات السبيل البولي 367

الفصل السادس: الأدوية المضادة للفطور 375
الفصل السابع: العوامل المضادة للفيروسات 387
الباب الثامن: التداخلات الدوائية 411
الباب التاسع: العوامل المثبطة للمناعة Immunosuppressive Agents 433
المراجع: 459

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

مُقَدِّمَة

بسم الله الرحمن الرحيم: "و قل ربّ زدني علماً"

لم يعد التطور العلمي السريع خافياً على أعين العلماء و الباحثين الذين يتسابقون كل يوم للعمل على كشف الكنوز الدفينة التي ينبشها باستمرار البحث العلمي الدائم، و لقد أعدت سائر الدول للبحث العلمي الكثير مما تملك من وسائل ، و أصبح يقاس رقي الامم بمقدار ما يكتشفه علماؤها من بحوث و مستحدثات. و تعد العلوم الطبية في طليعة العلوم المتطورة التي تتجدد آفاقها باتساع البحوث و الكشوف التي يقوم بها العلماء الأعلام في مختلف فروعها و فيما يعود على الانسانية بالصحة و الخير . و يشهد علم الأدوية تطوراً سريعاً لمواجهة التحديات المرضية الحديثة التي لا تزال تعصف بالبشرية دون وجود علاج شاف لها .

يحتوي هذا الكتاب على معلومات دوائية ترتبط ارتباطا وثيقا بالأسس الفيزيولوجية و الكيماوية الحيوية بشكل معتدل بعيد عن الاسهاب . وسائر ما ورد فيه من مصطلحات علمية و دوائية ينسجم مع المصطلحات الواردة في المعجم الطبي الموحد . و يضم بين دفتيه أحدث ما توصل له العلم من جديد، مما جاءت به البحوث الطبية و الكشوف العلمية ليكون مرجعاً لطلاب الكليات الطبية (الصيدلة و الطب و طب الاسنان)، يستفيدون منه في حياتهم العلمية و العملية .

يشمل علم تأثير الأدوية معرفة الآليات و الأسباب الفارماكولوجية لكل خلل وظيفي أو تشريحي لكي يمكن الوصول إلى الوسيلة الدوائية الشافية ، مع ذكر المواد الدوائية الشهيرة الاستعمال مبيناً طرق إدخالها و استقلابها و إطراحها، كاشفاً عن تأثيرها الدوائي و الجانبي و السمي .

صيغت فصول هذا الكتاب بلغة سهلة و مبسطة و دقيقة منسجمة مع مفردات المنهاج المقرر ، كما حرصنا على إغناء الفصول بالأشكال و الرسوم و اللوحات الضرورية التي تسهل على الطالب فهم دقائق هذا العلم. كما بذلت الجهود من أجل إخراج هذا الكتاب بالشكل اللائق و المعاصر ، لجعله أحد المراجع الهامة في مكتبتنا العربية ، فهو يصلح كمرجع إضافة لكونه كتاباً معتمداً يغطي مفردات المنهاج.

و قد اعتمدنا في إعداد فصول هذا الكتاب على أمهات الكتب و أحدث المجلات العلمية المتخصصة . وأعدنا صياغة معلوماته بقصد تبسيطها دون المساس بجوهرها ، كما جاءت لغة الكتاب سهلة المنال ، واضحة المقاصد، مؤكدة على ثراء لغتنا ، التي تعد بحق عنوان هويتنا و وعاء حضارتنا ، و قد أكدنا على وجود المصطلحات الطبية الأجنبية في متن النصوص المختلفة .

حاولنا أن يكون هذا الكتاب خالياً من الاخطاء ، إلا أن الكمال لله وحده ، لذا نتقدم بالشكر لكل من يقدم لنا ملاحظة أو نقداً حول هذا الكتاب ليصار إلى تلافي الاخطاء في المستقبل .

آملين أن نكون قد وفقنا في ذلك و الله من وراء القصد .

دمشق 2016/4/1

المؤلفون

الباب الأول
الأدوية المؤثرة في الجهاز الرئوي والمعدي
أدوية النقرس و NSAIDS

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول: الأدوية المؤثرة في الجهاز الرئوي
Drug Acting on the Pulmonary System

د. عبد الناصر عمرين

أولاً. مقدمة إلى الاضطرابات الرئوية

ينقص قطر المسالك الهوائية في الربو asthma و التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis و التهاب الأنف rhinitis ؛ إذ يكون مرمى المعالجة إنقاص مقاومة المسلك الهوائي عبر زيادة قطر القصبات وإنقاص إفراز المخاط mucus أو ركوده في المسالك الهوائية.

أ. الربو

1- يميز الربو بنوائب حادة من التضيق القصبي بسبب التهاب دفين في المسلك التنفسي. يعد فرط التفاعلية القصبية لأنواع كثيرة من المنبهات داخلية المنشأ والخارجية علامة فارقة للربو. تضخم الاستجابة للمنبهات المتنوعة عند مرضى الربو بالالتهاب المستديم.

2- تثير المنبهات المستضدية إطلاق وسائط (اللوكوترينات leukotrienes والهيستامين والبروستاغلاندين PGD2 وغيرها) تسبب استجابة تشنجية قصبية وتقلص العضلات الملساء وإفراز المخاط وإحلاب خلايا التهابية مثل اليوزينات والعدلات والبلاعم (استجابة الطور-المبكر).

3- تعد استجابة الطور-الآجل (التي قد تحدث في أثناء ساعات أو أيام) التهابية ؛ تزداد مستويات الهيستامين والوسائط الأخرى المنطلقة من الخلايا الالتهابية مرة ثانية وقد تحرض تشنجاً قصبياً. يحدث عملياً ترسب الفيبرين والكولاجين وتخريب نسج. تتضخم العضلات الملساء في الربو المزمن.

4- تستطيع محرضات غير مستضدية (الهواء البارد والجهد والملوثات) استثارة تضيق قصبي نوعي بعد تحسيس الطور-المبكر.

5- يستعمل اختبار التحريض بالميثاكولين methacholine (ناهض كولينيي مسكاريني) في تشخيص الربو.

ب. الداء الرئوي المسد المزمن Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

❖ *1. التهاب القصبات المزمن Chronic bronchitis*

أ. يتميز التهاب القصبات المزمن بانسداد رئوي سببه الإنتاج المفرط للمخاط من جراء فرط تنسج الخلايا الكأسية goblet cells المفرزة للمخاط وفرط نشاطها ؛ هذا يسبب سعالاً مزمناً (أكثر من شهرين).

ب. يحرض التهاب القصبات المزمن عادةً بالتدخين أو بمهيج بيئي.

❖ *2. النفاخ Emphysema*

النفاخ نمط من الداء الرئوي المسد المزمن مميز بفقد متعذر العكس للأسناخ بسبب تخريب جدران الخلايا. ينقص هذا المساحة باحة السطح المتوافر للتبادل الغازي.

ج. التهاب الأنف Rhinitis

1. التهاب الأنف هو نقص قطر المسالك الهوائية بسبب تخن المخاطية (الغشاء المخاطي) وزيادة إفراز المخاط.

2. قد يحدث التهاب الأنف بالأرجية (فرط التحسس للمستضد) والفيروسات وشذوذات حركية وعائية، أو التهاب الأنف الدوائي المنشأ rhinitis medicamentosa.

ثانياً. الأدوية المستعملة في معالجة الربو والاضطرابات القصبية الأخرى

تتمثل معالجة الربو المستديم بأسلوب ثنائي مطول : هو معالجة تضبيط تستعمل الستيرويدات القشرية الإنشاقية ومناهضات البيتا β2 المديد المفعول، ومعالجة تفريج بناهضات البيتا β2 قصيرة المفعول للسورات الحادة.

أ. الناهضات الأدرينية Adrenergic agonists

1. المميزات العامة

أ. تنبه ناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β2، مسببةً زيادةً في مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP ؛ مسببةً استرخاء العضلات الملساء القصبية. وتثبط هذه الأدوية أيضاً إطلاق الوسائط وتنبه التصفية المخاطية الهدبية.

ب. تفيد الناهضات الأدرينية في معالجة التضيق القصبي الحاد (سورات) للربو.

ج. تستعمل هذه الأدوية اعتماداً على عمر-النصف البيولوجي للدواء في المعالجة التفريجية السريعة وفي المعالجة التضبيطية للربو.

د. إن استعمال ناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β2 الإنشاقية قصيرة المفعول يومياً يجر إلى ضرورة زيادة استعمالها، ويبين الحاجة إلى المعالجة الدوائية المديدة.

2. ناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β قصيرة المفعول

أ. الألبوتيرول albuterol والتيربوتالين terbutaline والبيربوتيرول pirbuterol والميتابروتيرينول metaproterenol

(1) لهذه الأدوية انتقائية للمستقبلات البيتا β2

(2) تعطى هذه الأدوية عموماً بالاستنشاق، ويبدأ فعلها خلال 1-5 دقائق. تتوفر بعض المستحضرات للإعطاء بالفم.

(3) يترابط الاستعمال المديد لهذه الأدوية في معالجة الربو المزمن مع تضييط منقوص للربو، ربما بسبب التنظيم-نزولاً للمستقبلات البيتاβ.

ب. الأدوية غير الانتقائية

(1) **الإيزوبروتيرينول isoproterenol** ناهض غير انتقائي للمستقبلة البيتا β وموسع قصبي. يعد الايزوبروتيرينول فعالاً جداً لمرضى الربو عند إعطائه نشوقاً. يكون إعطاء هذا الدواء كل 1-2 ساعة مطلوباً نموذجياً في أثناء الهجمة الحادة ؛ تعطى المستحضرات الفموية 4 مرات في اليوم (qid).

(2) **الإبينفرين epinephrine** متاح بدون وصفة يعمل ناهضاً للمستقبلات الأدرينية الـ β1 والـ β2 والألفا α1. يمكن إعطاء الإبينفرين نشوقاً أو تحت الجلد (في حالات الطوارئ) ؛ يبدأ التأثير خلال 5-10 دقائق، ويدوم 60-90 دقيقة.

3. ناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β2 مديدة المفعول

أ. السالميتيرول salmeterol (Servent)® والفورموتيرول formoterol (Foradil)®

(1) تعطى هذه الأدوية إنشاقاً، لكن بدء تأثيرها أبطأ، ومدة فعلها أطول مقارنةً مع المستحضرات قصيرة المفعول.

(2) هذان الدواءان فعالان جداً في الوقاية من الربو، لكن لا ينبغي استعماله لمعالجة الهجمة الحادة.

(3) قد يسبب السالميتيرول اضطرابات نظم القلب.

ب. يمكن إعطاء **الألبوتيرول والتيربوتالين** فموياً للمعالجة التضييطية، مثل باقي ناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β المختلطة، يعد الاستعمال المجموعي منبهاً للقلب.

4. التأثيرات الضائرة للناهضات الأدرينية.

يمكن تصغير التأثيرات الضائرة للناهضات الأدرينية بإيتائها إنشاقاً إلى المسالك الهوائية مباشرةً.

(**1**) للإبينفرين والإيزوبروتيرينول فعل قوي على المستقبلات البيتا β1 وتسبب تأثيرات قلبية ؛ متضمنةً تسرع القلب tachycardia واضطرابات النظم arrhythmias وتفاقم الذبحة angina

(**2**) يعد رعاش العضلات الهيكلية أشيع تأثير ضائر لناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β2.

(**3**) تتضمن التأثيرات الضائرة لناهضات المستقبلات الأدرينية الألفا α تضيق الأوعية فرط الضغط

(**4**) يمكن معاكسة تسرع المقاومة tachyphylaxis، كلالة الاستجابة للناهضات الأدرينية الناجم عن إعادة الاستعمال، بالتبديل إلى ناهض آخر، أو بإضافة ميثيل زانتين أو كورتيكوستيرويد إلى النظام العلاجي.

ب. مركبات الميثيل زانتين methylxanthines

1. المميزات العامة:

أ. يعد الثيوفيلين (1,3-dimethylxanthine) theophylline أكثر ميثيل زانثين إعطاءً في الربو. تتضمن مركبات هذه الفصيلة أيضاً الثيوبرومين theobromine والكافيين caffeine.

ب. يركب الثيوفيلين في ملح، مثل ما هو في الأمينوفيلين (aminophylline) والأوكستريفيلين (oxtriphylline) بسبب محدودية ذوبانه في الماء.

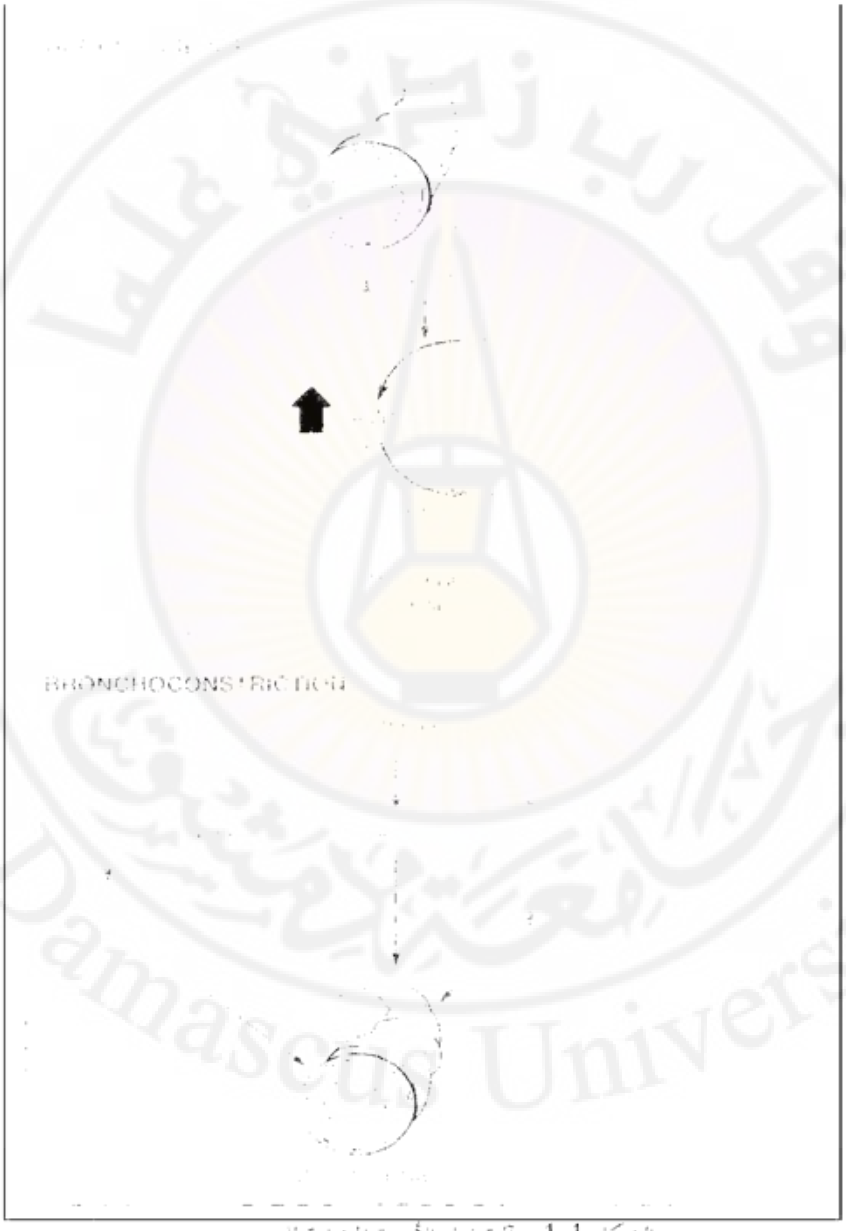
2. آلية العمل (الشكل 1. 1) :

أ. تسبب مركبات الميثيل زانثين توسع القصبات بفعلها على العضلات الملساء في المسالك الهوائية. لا تزال الآلية الدقيقة خلافية ؛ بعض المعطيات تقترح وجود فعل مناهض لمستقبلة-الأدينوزين (يسبب الأدينوزين تضييق القصبات ويعزز إطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة mast cells) ؛ فضلا عن أن هذه الأدوية قد تنقص الـ Ca^{2+} داخل الخلايا. إن مضاهيات الثيوفيلين التي تفتقد النشاط المناهض-للأدينوزين تحتفظ بالنشاط الموسع للقصبات.

ب. يثبط الثيوفيلين إنزيمات الفسفودي ايستراز phosphodiesterases، غالباً الـ PDE3 والـ PDE4 (مؤدياً إلى زيادة الـ cAMP)، لكن هذا التأثير يتطلب جرعات كبيرة. يبدو أن تثبيط الـ PDE4 هو الأهم للتأثيرات على المسلك الهوائي.

ج. للثيوفيلين بعض الخواص المضادة-للالتهاب أيضاً وينقص المستجابية التنفسية لعوامل مثل الهيستامين والمستأرجات allergens.

د. يعد الثيوفيلين فعالاً في إنقاص التأثير التآزري للأدينوزين والمستضد في تنبيه إطلاق الهيستامين.



الشكل 1.1 : آلية فعل الأدوية المضادة للربو.

3. التأثيرات الفارماكولوجية:

أ. الجهاز التنفسي : تؤثر مركبات الميثيل زانتين في عدد من الأجهزة الفيزيولوجية، لكنها مفيدة أكثر في معالجة الربو بسبب الآتي :

(1) تسبب هذه الأدوية استرخاءً سريعاً للعضلات الملساء القصبية.

(2) تنقص مركبات الميثيل زانتين إطلاق الهيستامين في استجابة التنبيه الراجعي reaginic (IgE)

(3) تنبه هذه الأدوية النقل الهدبي للمخاط.

(4) تحسن مركبات الميثيل زانتين الإنجاز التنفسي بتحسينها قلوصية الحجاب الحاجز، وتنبيهها مركز التنفس النخاعي.

ب. الأجهزة الأخرى :

(1) لمركبات الميثيل زانتين تأثيرات إيجابية في الميقاتية positive chronotropic وفي التقلص العضلي positive inotropic في القلب.

(2) تسبب هذه الأدوية توسيع الأوعية الرئوية والمحيطية، لكنها تضيق الأوعية المخية.

(3) تسبب مركبات الميثيل زانتين زيادة في اليقظة واستثارة قشر المخ بالجرعات القليلة ؛ يواصل هذا، بالجرعات الكبيرة، إلى عصبية شديدة ونوبات بسبب التنبيه النخاعي.

(4) تنبه هذه الأدوية إطلاق حامض المعدة ومولد الببسين.

(5) تسبب مركبات الميثيل زانتين إدرار البول.

4. الخواص الفارماكولوجية:

أ. لمركبات الميثيل زانتين منسب علاجي ضيق ؛ ينبغي رصد مستويات الدم في بداية المعالجة.

ب. تنفذ مركبات الميثيل زانتين سريعاً إلى كل الحيزات النسيجية ؛ تعبر هذه الأدوية المشيمة وتخل لبن الثدي.

ج. تستقلب مركبات الميثيل زانتين جداً في الكبد، وتطرح بوساطة الكليتين.

5. الدواء الأنموذج : الثيوفيلين theophylline

أ. يتوفر الثيوفيلين بشكل بلوري مكروي microcrystalline للاستنشاق ومستحضر إطلاق-مديد sustained-release ؛ يمكن إعطاؤه وريدياً.

ب. للثيوفيلين عمر-النصف (العمر النصفي) 9-8 ساعات تقريبا عند البالغين، لكنه أقصر عند الأطفال. تتأثر تصفية الثيوفيلين بالنظام الغذائي والأدوية ومرض الكبد.

6. الاستعمالات العلاجية

أ. تعد مركبات الميثيل زانتين مساعدة للستيرويدات القشرية الإنشاقية، وتستعمل لمعالجة الربو الحاد والمزمن غير المستجيب على الستيرويدات القشرية الإنشاقية أو ناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا β ؛ يمكن إعطاؤها وقائياً.

ب. تستعمل هذه الأدوية في معالجة التهاب القصبات المزمن و النفاخ.

ج. تستعمل هذه الأدوية لمعالجة إنقطاع النفس apnea عند الخديج (استناداً إلى تنبيه مركز التنفس المركزي) ؛ يكون الكافيين الدواء المختار لهذه المعالجة عادةً.

7. التأثيرات الضائرة :

أ. تتضمن التأثيرات الضائرة لمركبات الميثيل زانتين الغثيان والقيء (تأثير مقيئ مركزي) واضطرابات النظم والعصبية والنزف المعدي المعوي.

ب. قد تسبب مركبات الميثيل زانتين مشاكل سلوكية عند الأطفال.

ج. يشتبه الآن بمسؤولية الاستعمال التوليفي لهذه الأدوية مع ناهضات المستقبلات الأدرينية عن زيادة معدل الوفيات بالربو.

ج. مناهضات المسكارين Muscarinic antagonists:

1. تتضمن مناهضات المسكارين ipratropium bromide (Atrovent)® والأتروبين.

2. مناهضات المسكارين مناهضات تنافسية للأسيتيل كولين على المستقبلة المسكارينية. إنها تثبط تضييق المسالك الهوائية القصبية المتواسط-بالأسيتيل كولين. تنقص مضادات الفعل الكوليني أيضاً إفراز المخاط المتواسط-بالمبهم.

3. تتباين هذه الأدوية في فعاليتها كموسعات للقصبات في الربو، لكنها فعالة في المرضى المعندين على محاكيات الودي ومركبات الميثيل زانتين أو غير المتحملين لها.

4. الإيراتروبيوم، أمين رباعي قليل الامتصاص ولا يعبر الحائل الدموي الدماغي، يعطى ضبوباً aerosol ؛ تحد قلة امتصاصه المجموعي من تأثيراته الضائرة. يستعمل في الربو و الداء الرئوي المسد المزمن.

5. يمتص الأتروبين سريعاً إلى الدوران المجموعي. تتضمن التأثيرات الضائرة النعاس والتهدئة وجفاف الفم وتغيم الرؤية ؛ تقيد هذه التأثيرات استعماله مضاداً للربو.

د. القشرانيات السكرية glucocorticoids : الشكل 1.2.

1. تتضمن القشرانيات السكرية beclomethasone (Beclovent, Vanceril)® و triamcinolone acetate (Azmacort)® و budesonide (Rhinocort)® و flunisolide (AeroBid)® و

fluticasone propionate (Flovent)®. إنها أدوية الخط-الأول في معالجة الربو المستديم.

2. تحدث القشرانيات السكرية زيادةً معتدة في قطر المسلك الهوائي، ربما عبر توهين تخليق البروستاغلاندين والليكوترين بوساطة الـ annexin 1a وعبر التثبيط العام للاستجابة المناعية متضمنةً إنتاج السيتوكينات والجاذبات الكيميائية chemoattractants. إنها تزيد المستجابية لمحاكيات الودي وتنقص إنتاج المخاط.

3. تتوفر القشرانيات السكرية أدوية فموية وموضعية وإنشاقية.

أ. يوصى باستعمال القشرانيات السكرية للمعالجة البدئية للربو، مع أدوية إضافية بحسب الحاجة. تستعمل وقائياً أكثر من اعتكاس الهجمة الحادة.

عد البحة hoarseness وداء المبيضات الفموي oral candidiasis أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً للقشرانيات السكرية الإنشاقية ؛ وإن أخطر التأثيرات الضائرة هي كبت الكظر وتخلخل العظم osteoporosis.

ب. تمتص القشرانيات السكرية الإنشاقية جزئياً.

ج. تدخر القشرانيات السكرية الفموية من أجل المرضى بالربو المستديم الشديد بسبب تأثيراتها المجموعية الضائرة.

د. القشرانيات السكرية الإنشاقية ضعيفة التأثير في الداء الرئوي المسد المزمن.



الشكل 2.1 : تأثيرات القشرانيات السكرية في الربو.

هـ. مثبطات الليكوترينات Leukotrienes inhibitors

1. Zafirlukast (Accolate)® و montelukast (Singulair)®

أ. هذان الدواءان مناهضان لمستقبلة اللوكوترين LT1. هذا يحصر مستقبلات اللوكوترينات-السيستينيلية cys-leukotrienes C4, D4, and E4 (الـ LTC4 والـ LTD4 والـ LTE4، على الترتيب).

ب. ينقص هذان الدواءان التضيق القصبي وارتشاح الخلايا الالتهابية.

ج. جرت معظم الدراسات حول هذا الصنف من الأدوية على الربو المستديم الخفيف، ويبدو أنه متوسط الفعالية.

د. يوصى بهذين الدواءين بديلين عن الجرعة المتوسطة من القشرانيات السكرية الإنشاقية في الربو المستديم المعتدل والوخيم.

هـ. تتضمن التأثيرات الضائرة لل zafirlukast الصداع وزيادة إنزيمات الكبد.

و. يعطى الـ zafirlukast والـ montelukast فموياً، 1-2 مرة في اليوم.

ز. يثبط الـ zafirlukast استقلاب الوارفارين warfarin.

2. الزلوتن Zileuton (Zyflo)® :

أ. يثبط الزلوتن الأكسيجيناز الشحمية-5 (5-lipoxygenase) الإنزيم المحدد-للمعدل في التخليق الحيوي للوكوتريين.

ب. يسبب الزلوتن تحسناً عاجلاً ومستديماً بنسبة 15% في الحجم الزفيري القسري forced expiratory volume عند مرضى الربو المستديم الخفيف.

ج. يفرج هذا الدواء التضيق القصبي الناجم عن الجهد.

د. يعطى الزلوتن فموياً، 4 مرات يومياً عادةً.

هـ. قد يسبب الزلوتن تسمم الكبد ؛ ينبغي رصد إنزيمات الكبد ؛ حيث تكون النساء في اختطار كبير، وقد يتسبب الزلوتن بأعراض مشابهة-للنزلة الوافدة (الأنفلونزا) flu-like symptoms : حمى مترافقة برعدة chill وتعب fatigue و حمى fever.

و. يثبط الزلوتن الإنزيمات الصغرورية microsomal P-450s فينقص استقلاب التيرفينادين terfenadine والوارفارين warfarin والثيوفيلين theophylline.

و. مثبط البروتيناز – الألفا 1 α 1-Proteinase inhibitor (Prolastin, Aralast)

1. يستعمل مثبط البروتيناز-الألفا 1 α لمعالجة النفاخ الحاصل بسبب عوز في البروتيناز الألفا 1 α، ببتيد يثبط الإيلاستاز؛ إذ يخرب الإيلاستاز البارانشيم الرئوي عند مرضى هذا العوز.

2. يعطى هذا الدواء حقنا وريدياً أسبوعياً لمعالجة المرضى ذوي الزيجوت متماثلة الألائل homozygous لهذا العوز.

ز. الضد المضاد-للغلوبولين المناعي E (Anti-IgE antibody) (الشكل 1.3)

1. يرتبط الأومالزوماب Omalizumab بالمستقبلة Fc للغلوبولين المناعيّ E (IgE) ذات الألفة-الكبيرة، محصراً ارتباط الغلوبولين المناعي E مع الخلايا البدينة mast cells والقعدات basophils وغيرها من الخلايا المترابطة مع الاستجابة الأرجية. هذا الدواء ينقص أيضاً تراكيز الـ IgE في المصل حوالي 90%، منقصاً تراكيز المستأرج allergen، لكنه لا يعيق تفاعل المستأرج مع الضد.

2. تنقص هذه الأنشطة زوال حبيبات الخلايا البدينة للطور-المبكر وإطلاق الوسائط للطور-المتأخر.

3. الأومالزوماب مصادق على استعماله في معالجة الربو عند المرضى الأكبر من الـ 12 عاماً الحرونين على القشرانيات السكرية ومرضى الربو المستأرجين.
4. يعطى هذا الدواء حقناً تحت الجلد كل 2-4 أسابيع.



الشكل 3.1 : آلية فعل الأضداد المضادة للغلوبولين المناعي IgE.

ح. الروفلوميلست Roflumilast (Daliresp)®

الروفلوميلست مثبط للفسفودي ايستراز نمط 4 لكن قد يمتلك آليات تأثير إضافية متضمنةً التأثير المضاد للالتهاب. مصادق على استعماله في الداء الرئوي المسد المزمن، وليس في الربو. تشمل أشيع تأثيراته الضائرة الغثيان وفقد الوزن ومشاكل الصحة النفسية mental health؛ متضمنةً الأفكار الانتحارية والسلوك.

ط. الكرومونات Chromones

كرومولين الصوديوم Cromolyn sodium و النيدوكرومل nedocromil مثبتان للخلايا البدينة. سحب النيدوكرومل من سوق الولايات المتحدة ؛ يتوفر الكرومولين بخاخ أنف nasal spray.

ثالثاً. الأدوية المستعملة لمعالجة التهاب الأنف والسعال
DRUGS USED TO TREAT RHINITIS AND COUGH

أ. التهاب الأنف Rhinitis

1. مميزات التهاب الأنف

أ. يحدث الاحتقان عبر إنتاج المخاط الزائد و توسع الأوعية وتراكم السائل في الأحياز المخاطية.

ب. ينجم عن إنتاج المخاط و توسع الأوعية والتنبيه اللاودي تضييق المسلك الهوائي بوساطة الوسائط الالتهابية (الهيستامين واللوكوترينات والبروستاغلاندينات والكينينات).

2. الأدوية الانتقائية

أ. مضادات الهستامين Antihistamines

(1) مضادات الهيستامين مناهضات للمستقبلة الهيستامينية H1 ؛ تتضمن الجيل-الأول ديفينهيدرامين ®diphenhydramine(Benadryl,Compose) و برومفينيرامين brompheniramine و كلورفينيرامين chlorpheniramine والجيل-الثاني لوراتادين ®loratadine(Claritin)، المفيد في التهاب الأنف الأرجي، لكن تأثيره قليل على التهاب الأنف المترابط مع الزكام / البرد.

(2) تنقص مضادات الهيستامين التوتر اللاودي للشرينات، وتنقص الإفراز عبر نشاطها المضاد للفعل الكوليني. قد تكون مضادات الفعل الكوليني أكثر فعالية في التهاب الأنف، لكن الجرعات المطلوبة تسبب تأثيرات ضائرة مجموعية systemic. إن الـ ®ipratropium bromide (Atrovent)، مناهض الأسيتيل كولين، العسير الامتصاص، المعطى عبر البخاخ الأنفي nasal spray، مصدق الاستعمال في الثر الأنفي rhinorrhea المترابط مع الزكام common cold أو مع التهاب الأنف الفصلي الأرجي allergic وغير الأرجي.

ب. ناهضات المستقبلات الأدرينية-الألفا α-adrenoceptor agonists

(1) تعمل ناهضات المستقبلات الأدرينية-الألفا α مزيلات لاحتقان الأنف nasal decongestants

(2) تتضمن هذه الأدوية الإيبنفرين و الأكسي ميتازولين oxymetazoline، اللذين يعطيان بشكل ضبائب aerosols أنفية ؛ سودوإيفيدرين pseudoephedrine، الذي يعطى فموياً ؛ و فينيليفرين phenylephrine، الذي قد يعطى فموياً أو على شكل بخاخ للأنف.

(3) يتميز إعطاء الضبوب بسرعة بدء التأثير وقلة التأثيرات الجانبية وزيادة الميل لإحداث احتقان الأنف الارتدادي. أما الإعطاء الفموي فيطيل مدة التأثير، ويزيد التأثيرات المجموعية وينقص احتمال حدوث الاحتقان المرتد والاعتماد.

(4) تنقص هذه الأدوية مقاومة المسلك الهوائي بتضييق الشرينات المتوسعة في المخاطية الأنفية.

(5) تتضمن التأثيرات الضائرة لناهضات المستقبلات الأدرينية-الألفاα العصبية nervousness والرعاش tremor والأرق insommia والدوخة dizziness والتهاب الأنف دوائي المنشأ rhinitis medicamentosa (التهاب المخاطية المزمن بسبب الاستعمال المطول لمضيقات الأوعية الموضعية، مميز بالاحتقان الارتدادي وتسرع المقاومة tachyphylaxis والاعتماد ونخر المخاطية).

ج. الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية

(1) تتضمن الكورتيكوستيرودات الإنشاقية البيكلوميثازون beclomethasone (Beconase, Vancenase)® والفلونيسوليد flunisolide (Nasalide)®.

(2) تعطى الكورتيكوستيرويدات الموضعية بشكل بخاخات أنفية لتقليل الامتصاص المجموعي والتأثيرات الضائرة.

(3) تتطلب هذه الأدوية 1-2 أسبوع من أجل التأثير الكامل.

ب. السعال Cough

1. مميزات السعال : يحصل السعال عبر منعكس السعال الذي يتكامل في مركز السعال في النخاع. قد ينشأ التنبيه البدئي للسعال في المخاطية القصبية، حيث يؤدي التهييج إلى تضيق قصبي. إن مستقبلات "السعال"، مستقبلات شد متخصصة في الرغامى والشجرة القصبية، ترسل واردات مبهمية إلى مركز السعال وتحفز منعكس السعال.

2. الأدوية الانتقائية

أ. الأدوية المضادة للسعال Antitussive agents

(1) أفيونيات المفعول Opioids : الكودين codeine والهيدروكودون hydrocodone والهيدرومورفون hydromorphone

(أ) الكودين والهيدروكودون والهيدرومورفون تنقص حساسية مركز السعال المركزي تجاه المنبهات المحيطية، وتنقص الإفرازات المخاطية. تحدث التأثيرات المضادة للسعال بجرعات أقل من الجرعات المطلوبة للتسكين.

(ب) تسبب هذه الأدوية الإمساك والغثيان وخمود التنفس.

(2) ديكستروميتورفان dextromethorphan

(أ) يعد الديكستروميتورفان مصاوغاً l-isomer لأحد أفيونيات الفعل ؛ فعال ضد السعال، ولكن فعاليته المسكنة والمسببة للإدمان أقل بالمقارنة مع الكودين.

(ب) الديكستروميتورفان أقل إحداثاً للإمساك من الكودين.

(3) البنزوناتات Benzonatate (Tessalon)®

(أ) البنزوناتات مشتق من الغليسيرول مشابه كيميائياً للبروكايين وغيره من المخدرات الموضعية من نمط الإستر.

(ب) ينقص البنزوناتات نشاط مستقبلات السعال المحيطية وعتبة مركز السعال المركزي.

(4) الديفينهيدرامين Diphenhydramine

(أ) الديفينهيدرامين مناهض لمستقبلة الهيستامين H1-receptor ؛ لكن نشاطه المضاد للسعال قد لا يتواسط بهذه المستقبلات.

(ب) يعمل الديفينهيدرامين مركزياً مُنقصاً حساسية مركز السعال تجاه الواردات.

ب. تنبه طاردات البلغم expectorants إنتاج المخاط المائي القليل-اللزوجة ؛ إنها تتضمن الغايفينيسين guaifenesin.

(1) يعمل الغايفينيسين مباشرةً عبر السبيل المعدي المعوي منبهاً منعكس المبهم.

(2) الجرعات المطلوبة من الغايفينيسين قريبة من الجرعات-المقيئة ؛ هذه الجرعات غير موجودة في المستحضرات المتاحة بدون وصفة OTC (over the counter) .

ج. حالات الميوسين mucolytics - الأسيتيل سيستين N-Acetylcysteine

(1) ينقص الأسيتيل سيستين لزوجة المخاط mucus والبلغم (القشع) sputum بشطره الروابط الثنائي السلفيد.

(2) يؤتى الأستيل سيستين إنشاقاً وينقص معدلات سورات الداء الرئوي المسد المزمن (COPD).

(3) يستعمل الـ N-acetylcysteine الوريدي درياقاً antidote للتسمم بالأسيتامينوفين (بعيد تماماً عن نشاطه الحال للميوسين).

الفصل الثاني: الأدوية المؤثرة في السبيل المعدي المعوي
DRUGS ACTING ON THE GASTROINTESTINAL TRACT

د. عبد الناصر عمرين

أولاً. مضادات القيء ANTIEMETICS

أ. منعكس القيء Vomiting reflex

1. منعكس القيء منعكس تنسيقي مضبوط بمركز القيء ثنائي الجانب في القسم الظهري من التكوين الشبكي الوحشي / الجانبي في النخاع.

2. تعول المداخلة الفارماكولوجية على تثبيط الواردات أو كبت مركز القياء،إذ يستقبل مركز القياء الواردات من مصادر عدة :

(أ) الباحة المنخفضة area postrema (منطقة إثارة المستقبلة الكيميائية chemoreceptor trigger zone, CTZ).

(ب) الجهاز الدهليزي Vestibular apparatus

(ج) الواردات المحيطية Peripheral afferents من البلعوم pharynx والسبيل المعدي المعوي والأعضاء التناسلية genitals.

(د) المراكز القشرية العليا Higher cortical centers.

تفيد مضادات القيء في معالجة القياء المترابط مع داء الحركة (داء السفر) motion sickness والقيء المحرض-بالمعالجة الكيميائية chemotherapy-induced emesis (CIE) والقيء المحرض-بالتشعيع radiation-induced emesis (RIE) والغثيان والقياء التالي للجراحة postoperative nausea and vomiting (PONY) وغيرها من أسباب القيء.

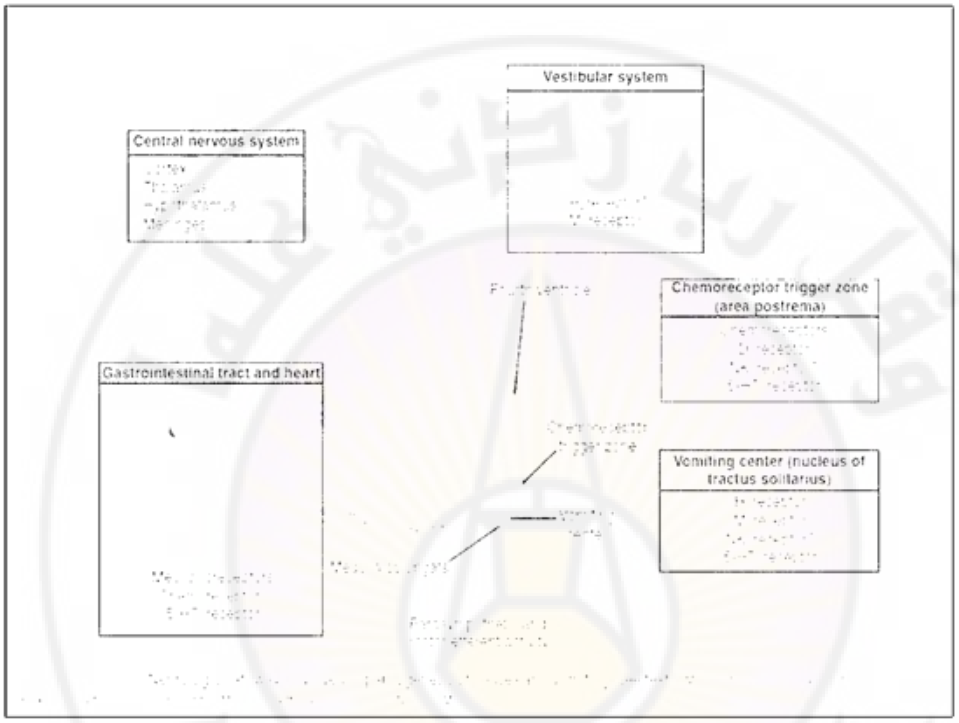
1. مناهضات المستقبلات الكولينية Cholinoceptor antagonists

أ. تنقص المناهضات الكولينية استثارية المستقبلات التيهية، وتخمد النقل من الجهاز الدهليزي إلى مركز القيء.

ب. تستعمل مناهضات الفعل الكولينيي مثل سكوبولامين (هيوسين) scopolamine لمعالجة داء الحركة (داء السفر) motion sickness و قبل العمليات. إنها لا تفيد معالجة الغثيان الحادث بالمعالجة الكيميائية.

ج. تسبب مناهضات الفعل الكولينيي تأثيرات ضائرة تتضمن النعاس وجفاف الفم وتغيم الرؤية.

د. يفضل السكوبولامين scopolamine (Trans-Scop)® لطول فترة تأثيره نسبياً وقوة تأثيره في الجهاز العصبي المركزي. إن إيتاء السكوبولامين عبر الجلد عبر لصقة على الجلد ينقص حدوث التأثيرات الضائرة وينجز تفريجاً يستمر 72 ساعة.



2. مناهضات مستقبلات الهيستامين-1 Histamine H1-receptor antagonists

أ. تتضمن مناهضات مستقبلات الهيستامين-1 meclizine (Antivert, Bonine)® و cyclizine (Marezine)® و dimenhydrinate (Dramamine)® و promethazine (Phenergan)®.

ب. تعمل هذه الأدوية بتثبيط طرق الهيستامين، والطرق الكولينية للجهاز الدهليزي.

ج. تستعمل مناهضات مستقبلات الهيستامين-1 لمعالجة داء الحركة (داء السفر) و الدوار vertigo.

د. يستعمل السيكليزين والميكليزين ضد الغثيان والقيء المترابط مع الحمل.

هـ. تسبب هذه الأدوية تحدئة الفم وجفافه وغيرها من التأثيرات الجانبية لمضادات الفعل الكولوني.

3. مناهضات مستقبلات الدوبامين Dopamine receptor antagonists

أ. Metoclopramide (Reglan)®

ب. الفينوتيازينات Phenothiazines والبوتيروفينونات butyrophenones

(1) تتضمن هذه الأدوية الفينوتيازين prochlorperazine (Compazine)® و promethazine (Phenergan)® والبوتيروفينون droperidol (Inapsine)® المتوفر مستحضر وريدي فقط.

(2) تحصر هذه الأدوية المستقبلات الدوبامينية في منطقة إثارة المستقبلة الكيميائية (CTZ) chemoceptor trigger zone، وتثبط النقل المحيطي إلى مركز القيء. إنها تحصر المستقبلات الأدرينية-الألفا α1-adrenoceptors. يحصر الـ prochlorperazine أيضاً المستقبلات الكولينية المسكارينية.

(3) تستعمل هذه الأدوية لمعالجة القيء المحرض-بالمعالجة الكيميائية والقيء-المحرض بالتشعيع والغثيان والقيء التالي للجراحة.

(4) تتضمن التأثيرات الضائرة التأثيرات المضادة للفعل الكوليني، مثل النعاس وجفاف الفم وتغيم الرؤية (أقل قوةً مع الـ droperidol) والتأثيرات خارج الهرمية extrapyramidal effects و نقص ضغط الدم الانتصابي. هذه الأدوية ممنوعة الاستعمال في داء باركنسون بسبب تأثيراتها خارج الهرمية.

(5) يترابط استعمال الـ droperidol مع طول الفترة/المسافة Q-T prolongation واضطراب نظم Torsades de points [twisting of the points] وتكتنف تحذير الإطار الأسود black box warning.

4. مناهضات السيروتونين Serotonin 5-hydroxy tryptamine 3 antagonists

أ. Ondansetron (Zofran)® و dolasetron (Anzemet)® و granisetron (Kytril)® و palonosetron (Aloxi)®.

(1) هذه الأدوية مناهضات على المستقبلات 5-HT3-receptors، والمكونات الرئيسة في الجهاز العصبي المركزي والسبيل المعدي المعوي المسؤولة عن إثارة القيء.

(2) هذه الأدوية فعالة جداً ضـــد القيء المحرض-بالمعالجة الكيميائية الحاد والقيء-المحرض بالتشـــعيع الحاد، والغثيان والقيء التالي للجراحة. غير فعالة تجاه الغثيان والقيء المحرض-بداء الحركة.

(3) يمكن إعطاء هذه الأدوية فموياً وحقناً، باستثناء الـــ palonosetron الذي يعطى وريدياً فقط.

(4) لل palonosetron فترة تأثير طويلة بعمر نصف 40 ساعة.

(5) قد يلزم إنقاص جرعة الـ ondansetron لمرضى قصور الكبد.

(6) أشيع التأثيرات الضائرة لهذه الأدوية هي الصداع والإمساك الخفيف.

(7) الـ dolasetron يطيل الفترة/المسافة Q-T interval.

ب. تولف هذه الأدوية عادةً مع كورتيكوســـتيرويدات، مثل الديكســـاميتازون dexamethasone (Decadron)® لتحسين التأثير المضاد للقيء.

5. الكانابينويدات Cannabinoids

أ. الـــدرونـــابينول Dronabinol (Marinol)® والنـــابيلون nabilone (Cesamet)® مستحضران مشتقان من الـ delta-9-tetrahydrocannabinol، الكانابينويد الفعال في الحشيش marijuana.

ب. يعمل هذان الدواءان بتثبيط مركز القيء عبر تنبيه النمط الفرعي CB1 من مستقبلات الكانابينويد.

ح. يعدان دواءين بديلين مستعملين في معالجة القيء المحرض-بالمعالجة الكيميائية.

د. تتضـــمن التأثيرات الضـــائرة التهدئة وتســـرع القلب، ونقص الضـــغط وتغيرات سلوكية مشابهة لتلك المترابطة مع استعمال الحشيش.

6. مركبات البنزوديازيبين Benzodiazepines

أ. تتضـــمن مركبات البنزوديازيبين lorazepam (Ativan)® و diazepam (Valium)®.

ب. تعمل مركبات البنزوديازيبين حالة للقلق لإنقاص القيء المبكر/ الاســـتباقي anticipatory emesis. يفيد الديازيبام في معالجة الدوار، إنه يكبح أعراض داء مينيير (استسقاء اللمف الباطن) Meniere's disease عند 60%--70%

7. مناهضات مستقبلات الكاينين العصبي 1 Neurokinin 1 receptor antagonists

أ. يســـتعمـل الـــــ Aprepitant (Emend; fosaprepitant is IV prodrug)® لمعالجة الطور الآجل من القيء المحرض بالمعالجة الكيميائية.

ب. يستعمل الـ aprepitant بالتوليف مع مناهضات السيروتونين والكورتيكوستيرويدات.

ج. يستقلب بالـ CYP3A4. قد تزيد الأدوية المثبطة لل CYP3A4 مستوياته البلازمية.

د. تتضمن التأثيرات الضائرة الإسهال Diarrhea والتعب fatigue.

ثانياً. مفقدات الشهية ومعززات الشهية ANOREXIGENICS AND APPETITE ENHANCERS

أ. المميزات العامة لمفقدات الشهية

1. مفقدات الشهية أدوية تنقص الشهية أو تعزز الشبع. تستعمل مساعدةً لمعالجة السمنة obesity.

2. قد يؤدي الاستعمال المطول لبعض مفقدات الشهية إلى اعتماد فيزيائي أو سيكولوجي.

ب. الأمفيتامينات ومشتقات الأمفيتامين Amphetamines and amphetamine derivatives

1. الأمفيتامين amphetamine والـ metamphetamine والفينتيرمين phentermine (Adipex)® تعمل مركزياً، وتزيد التركيز المشبكي للكاتيكولامينات والدوبامين؛ مسببةً نقصان السلوك الساعي-للطعام. نجاعتها محدودة كأدوية مفقدة للشهية، خصوصاً في أثناء الأسابيع القليلة الأولى بعد بدء المعالجة.

2. لهذه الأدوية اختطار كبير للاعتماد.

ج. الأورليستات Orlistat (Xenical)®

1. الأورليستات مثبط عكوس للبياز مستعمل لمعالجة السمنة، ومتاح أيضاً بدون وصفة. إنه يعطل الإنزيمات، منقصاً توافرها لهضم الدهون التغذوية. يثبط الأورليستات امتصاص الدهون حوالي 30%

2. هذا الدواء ممنوع الاستعمال عند مرضى الركود الصفراوي cholestasis و متلازمة سوء الامتصاص malabsorption syndrome.

3. ينبغي إضافة الفيتامينات الذوابة-في الدهن عند تناول الأورليستات.

4. التأثيرات الجانبية الرئيسة في السبيل المعدي المعوي هي : التبقيع البرازي fecal spotting وتطبل البطن flatulence والإسهال.

د. الدرونابينول Dronabinol (delta-9-tetrahydrocannabinol) (Marinol)®

ينبه الشهية، ضمن تأثيراته الأخرى. لهذا، قد يستعمل عند مرضى متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز) والسرطان المصابين بسوء التغذية بسبب فقد الشهية.

هـ. الميجيسترول Megestrol (Megace)®

دواء بروجيستيني ذو تأثير جانبي يزيد الشهية. يمكن استعماله بشكل سائل أو بشكل شائع، حبة. يؤدي استعماله إلى زيادة المدخول الكالوري وكسب الوزن. يستعمل هذا الدواء أيضاً خطاً ثانياً أو ثالثاً كمعالجة لمرضى سرطان الثدي المعالجين بالتاموكسيفين tamoxifen.

ثالثاً. الأدوية المستعملة في اضطرابات السبيل المعدي المعوي العلوي AGENTS USED FOR UPPER GI DISORDEFS

أ. مرمى معالجة اضطرابات السبيل المعدي المعوي

(القرحات الهضمية peptic ulcers ومرض الجزر المعدي المريئي "GERD" gastroesophageal reflux disease) هو إنقاص إنتاج الحامض المعدي و استعدال البروتون المعدي gastric H+، أو تحصين جدران المعدة تجاه الحمض والببسين المنطلقين من المعدة.

ب. مضاد الحموضة Antacids:

1. المميزات العامة

أ. مضادات الحموضة أسس ضعيفة تؤخذ فموياً، وتستعدل الحامض المعدي جزئياً، و تنقص نشاط الببسين، و تنبه إنتاج البروستاغلاندين.

ب. تقلل مضادات الحموضة الألم المترابط مع القرحات، وقد تعزز الالتئام healing.

ج. تستبدل مضادات الحموضة على نحو كبير في الاضطرابات المعدية المعوية بأدوية أخرى، لكنها لا تزال تستعمل جداً من قبل المرضى بدون وصفة في عسر الهضم dyspepsia.

2. الأدوية النموذجية:

أ. بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate (Atka Seltzer)®

(1) تتفاعل بيكربونات الصوديوم مع حمض الهيدروكلوريد المعدي لتكون كلوريد الصوديوم وثنائي أكسيد الكربون. قد يسبب الغثيان والتجشؤ belching.

(2) يمتص بعض من بيكربونات الصوديوم غير المتفاعلة مجموعياً وتسبب قلاءً استقلابياً. لا ينبغي استعمالها للمعالجة طويلة الأمد.

(3) يمنع استعمال بيكربونات الصوديوم في فرط ضغط الدم، وفشل القلب، وفشل الكلية؛ لأن المحتوى الكبير من الصوديوم يزيد احتباس السائل.

ب. كربونات الكالسيوم Calcium carbonate (TUMS, Os-Cal)®

(1) تتفاعل كربونات الكالسيوم مع حمض الهيدروكلوريك المعدي لتكوين كلوريد الكالسيوم وثنائي أكسيد الكربون. قد تسبب أيضاً الغثيان والتجشؤ belching.

(2) تمتص كربونات الكالسيوم جزئياً من السبيل المعدي المعوي وقد تسبب بعض التأثيرات المجموعية مثل القلاء الاستقلابي. ينبغي عدم استعمالها للمعالجة طويلة-الأمد.

(3) قد تنبه كربونات الكالسيوم إطلاق الغاسترين، وتسبب بالتالي إنتاج حمض ارتدادي.

ج. هيدروكسيد المغنزيوم

(1) لا يمتص هيدروكسيد المغنزيوم من السبيل المعدي المعوي فلا يسبب تأثيرات مجموعية. يمكن استعمال هذا الدواء للمعالجة الطويلة-الأمد.

(2) التأثير الضائر الأكثر تواتراً المترابط مع استعمال هيدروكسيد المغنزيوم هو الإسهال diarrhea.

د. هيدروكسيد الألمنيوم

(1) لا يمتص هيدروكسيد الألمنيوم من السبيل المعدي المعوي، ولا يسبب تأثيرات مجموعية.

(2) يسبب هيدروكسيد الألمنيوم الإمساك constipation.

هـ. *المنتجات التوليفية* (Maalox , Mylanta II , Gelusil)® تولف هيدروكسيد المغنزيوم مع هيدروكسيد الألمنيوم لإنجاز توازن بين التأثيرات الضائرة لكل منهما في الأمعاء.

وقد تتسبب بيكربونات الصوديوم وكربونات الكالسيوم في وجود منتجات الألبان المحتوية على الكالسيوم بحدوث فرط كالسيوم الدم وقلاء استقلابي في حالة القصور الكلوي (متلازمة اللبن والقلوي milk-alkali syndrome).

3. التآثرات الدوائية Drug interaction.

تغير مضادات الحموضة التوافر الحيوي للكثير من الأدوية بالآليات التالية :

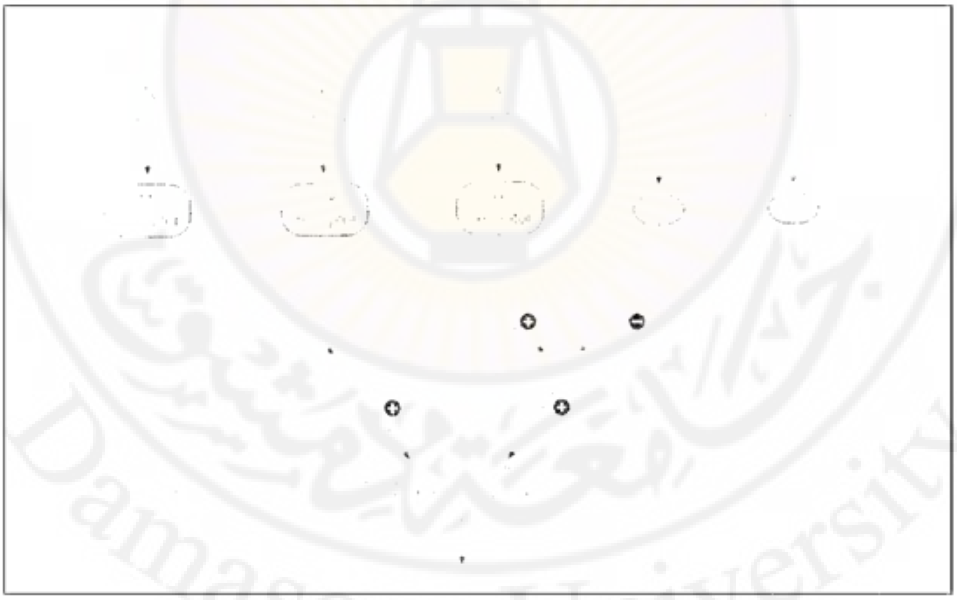
أ. تنقص الزيادة في الباهاء المعدي الناتجة عن مضادات الحموضة امتصاص الأدوية الحمضية، وتزيد امتصاص الأدوية الأساسية.

ب. يمكن للأيون المعدني في بعض المستحضرات أن يخلب الأدوية الأخرى (مثل الديجوكسين و التتراسيكلين)، ويمنع امتصاصها.

ج. مثبطات إنتاج الحمض المعدي (الشكل 5.1)

1. مناهضات مستقبلة-الهيستامين H2 (Histamine H2-receptor antagonidts)

أ. آلية الفعل: تعمل مناهضات مستقبلة-الهيستامين H2، والسيميتيدين cimetidine (Tagamet)® و الرانيتيدين ranitidine (Zantac)® و الفاموتيدين famotidine (Pepcid)® و النيزاتيدين nizatidine (Axid)®، مثبطات تنافسية لمستقبلة-الهيستامين H2 على الخلية الجدارية. يؤدي هذا إلى نقص ملحوظ في إفراز الحمض المعدي المحرض-بالهيستامين. رغم أن العوامل الأخرى مثل الغاسترين gastrin والأسيتيل كولين قد تحرض إفراز الحمض فإن الهيستامين هو الوسيط النهائي السائد الذي ينبه إفراز الحمض الجداري. تمتص هذه الأدوية سريعاً وتلاحظ تأثيراتها في غضون بضعة دقائق إلى ساعات.



الشكل 5.1 : مقر الفعل على الخلايا الجدارية لثلاثة أصناف من الأدوية المضادة للإفراز. cAMP، أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي ؛ H2، مستقبلة الهيستامين-2 ؛ M1، مستقبلة المسكارين.

ب. *الاستعمالات العلاجية*: تستعمل مناهضات مستقبلة-الهيستامين H2 لمعالجة مرض القرحة الهضمية (يلاحظ النكوس مع إيقاف استعمال هذه الأدوية عند 90% من المرضى) و مرض الجزر المعدي المريئي و التهاب المعدة المتعلق-بالكرب (تعطى وريدياً في حالات الرعاية المركزة) و عسر الهضم-غير القرحي. حلت مثبطات مضخة-البروتون محل هذه الأدوية باستثناء الحالة الأخيرة (انظر لاحقاً).

ج. التأثيرات الضائرة:

(1) تترابط مناهضات مستقبلة-الهيستامين H2 مع حدوث قليل لانزعاجات معدية معوية وصداع. يلاحظ التخليط confusion مع الإعطاء الوريدي، خصوصاً عند المسنين ومع السيميتيدين.

(2) السيميتيدين مناهض أيضاً لمستقبلات-الأندروجين، ويستطيع تحريض تثدي الرجل gynecomastia والعنانة impotence.

(3) يتنافس السيميتيدين مع الأدوية الأخرى على الاستقلاب بإنزيمات السيتوكروم P-450 ؛ يستطيع زيادة عمر-نصف الأدوية التي تستقلب بهذه الإنزيمات (مثل الوارفارين والثيوفيلين والفينيتوين ومركبات البنزوديازيبين).

(4) لا يرتبط الرانيتيدين والفاموتيدين والنيزاتيدين بمستقبلة الأندروجين ؛ تأثيرها على استقلاب الأدوية مهمل.

2. مثبطات مضخة-البروتون Proton-pump inhibitors :

أ. إن الأومبرازول ®(Prilosec) Omeprazole واللانزوبرازول ®(Prevacid) lansoprazole والديكسلانزوبرازول dexlansoprazole ®(Dexilant) والإزوميبرازول ®(Nexium) esomeorazole والبانتوبرازول (Protonix) pantoprazole والرابيبرازول (Aciphex) rabeprazole مثبطات تساهمية متعذرة العكس لمضخة البروتون H+/K+-ATPase proton pump في الخلايا الجدارية. تتركز طلائع الأدوية هذه (لحمايتها تجاه تخربها بالحمض المعدي) مديدة-الإطلاق المعطاة فموياً كأسس أليفة الشحم في الحيزات الحمضية للخلايا الجدارية. إذ تحول سريعاً إلى كاتيون فاعل/ناشط يكون ارتباطاً ثنائي السلفيد مع مضخة البروتون مؤدياً إلى تعطيلها؛ وبالتالي إحصار نقل الحمض من الخلية إلى اللمعة.

ب. تقلل هذه الأدوية إفراز الحمض المنبه-بالطعام، والأساسي. قد يستغرق حدوث التأثيرات المرغوبة 3-4 أيام؛ لأن مضخات البروتون لا تثبط كلها بالجرعة الأولى من هذه الأدوية.

ج. ينقص التوافر البيولوجي لهذه الأدوية بالطعام وينبغي إعطاؤها قبل الوجبة بساعة.

د. هذه الأدوية هي أكثر الأدوية فعاليةً لمعالجة كل أشكال مرض الجذر المعدي المريئي.

هـ. يعد إعطاء هذه الأدوية مع المضادات الحيوية (مثل الكلاريترومايسين والأموكسيسيلين أو الميترونيدازول ؛ "المعالجة الثلاثية")، وربما سبساليسيلات البزموت bismuth subsalicylate، مفضلاً لمعالجة القرحات المترابطة مع-الملويات البوابية Helicobacter pylori-associated ulcers (انظر الجدول 1-أ للمعلومات عن استعمالها في معالجة القرحة).

و. تستعمل هذه الأدوية لمعالجة القرحات الحادثة بالمعالجة بمضادات-الالتهاب غير الستيرويدية.

ز. يعد الأوميبرازول، فموياً أو وريدياً، مصادقاً من إدارة الغذاء والدواء لتقليل نزف المخاطية المتعلق-بالكرب stress-related mucosal bleeding.

ح. هذه الأدوية مفيدة لمرضى الورم الغاسترينى gastrinoma الفرط الإفراز للحمض غير القابلين للمعالجة.

ط. تتضمن التأثيرات الضائرة الصداع والاضطرابات المعدية المعوية ؛ قد يسمح تراجع إنتاج الحمض بزيادة نمو الجراثيم مع زيادة حدوث العداوى التنفسية والمعوية.

[illegible]	Metronidazole (Flagyl) 3 tabs daily	Amoxicillin 1 gm bid x 14 days		14 days	"Triple therapy" - Most effective treatment for helicobacter associated	Nausea, diarrhea, vomiting
Bismuth subsalicylate (Pepto Bismol) 4 tabs qid x 14 days	Clarithromycin (Biaxin) resistant to metronidazole strains 500 mg bid	Amoxicillin 1 gm bid x 14 days		14 days	Alternative "triple therapy"	Nausea, diarrhea, vomiting
Bismuth subsalicylate (Pepto Bismol) 4 tabs qid x 14 days	Metronidazole (Flagyl) 3 tabs daily	Tetracycline 4 tabs qid x 14 days	Omeprazole (Prilosec) 20 mg daily	14 days	"Triple therapy" - Most effective treatment for "triple therapy"	Significantly reduced GI side effects
Bismuth citrate 2 tabs qid x 14 days	Clarithromycin (Biaxin) 500 mg bid		Ranitidine (Zantac) 300 mg bid	14 days	Bismuth combined with Ranitidine (Zantac)	Nausea, diarrhea
Bismuth subsalicylate	Tetracycline (Sumycin) 500 mg qid		Famotidine (Pepcid) 40 mg bid	14 days	Bismuth combined with Famotidine (Pepcid)	Nausea, diarrhea, dizziness
	Clarithromycin, 500 mg bid	Metronidazole	Omeprazole	14 days	Also as effective as "triple therapy"	Nausea, headache
	Clarithromycin, 500 mg bid	Amoxicillin	Omeprazole	14 days	Also as effective as "triple therapy"	Nausea

الجدول 1- أ : التوليفات المصادقة من إدارة الغذاء والدواء أو الموصى بها من الكلية الأمريكية لعلوم المعدة والأمعاء.

د. الأدوية المحصنة Protective agents

1. الـ Sucralfate (Carafate)®

أ. السكرالفات، عديد السكاريد المركب مع هيدروكسيد الألمنيوم، ذو ألفة نوعية للبروتينات المكشوفة في حفرة القرحات الاثني عشرية ؛ إنها تحصن المساحات المتقرحة من الضرر الإضافي وتعزز الالتئام. تنبه السكرالفات إنتاج الطبقة المخاطية للبروستاغلاندينات وتثبط البيسين. تستعمل في أوضاع الرعاية الحرجة لمنع النزف المتعلق-بالكرب stress-related bleeding

ب. تسبب السكرالفات إمساكاً وغثياناً.

2. الـ *Misoprostol (Cytotec)*® مضاهئ للبروستاغلاندين E1 يعمل في السبيل المعدي المعوي على تنبيه إنتاج البيكربونات والمخاط، نادراً ما يستعمل لإنقاص النزف المتعلق-بالكرب، بسبب تأثيراته الضائرة، وتطلبه الإعطاء أربع مرات في اليوم.

3. الـ Bismuth subsalisylate (Pepto Bismol)®-- انظر لاحقاً.

رابعاً : الأدوية المنبهة للحركة PROKINETIC AGENTS

أ. الأدوية المنبهة للحركة التي تحسن قوة تقلص السبيل المعدي المعوي وتزيد مرور محتوياته

ب. الـ Metoclopramide:

1. الميتوكلوبراميد مناهض لمستقبلة-الدوبامين. إن إحصار مستقبلات الدوبامين التثبيطية في السبيل المعدي المعوي قد تسمح بالأفعال التنبيهية للأستيل كولين على المشابك المسكارينية أن تسود. يحصر الميتوكلوبراميد أيضاً مستقبلات-الدوبامين D2 ضمن منطقة إثارة المستقبلة الكيميائية (CTZ).

2. يزيد هذا الدواء التوتر المريئي السفلي، وينبه التفريغ المعدي، ويزيد سرعة المرور عبر الأمعاء الدقيقة.

3. يستعمل الميتوكلوبراميد لمعالجة التهاب المريء الجزري reflux esophagitis والفشل الحركي المعدي و خزل المعدة السكري diabetic gastroparesis ؛ يستعمل أيضاً لتعزيز وضع أنابيب التغذية الأنفية المعوية عند المرضى المعتلين الحرجين.

4. يستعمل الميتوكلوبراميد أيضاً مضاد قيء تجاه الغثيان المترابط مع المعالجة الكيميائية (مثل الـ sisplatin والـ doxorubicin) والقياء المحرض-بالمخدر.

5. يسبب الميتوكلوبراميد تهدئة و تأثيرات خارج هرمية extrapyramidal effects وزيادة إفراز البرولاكتين.

خامساً : الأدوية المستعملة لإذابة الحصيات الصفراوية DRUGS USED TO DISSOLVE GALLSTONES

أ. الأرسوديول Ursodiol (Actigall)®

1. الأرسوديول حمض صفراوي طبيعي فموي، يتطلب الإعطاء شهوراً لإنجاز التأثير الكامل.

2. الشكل المقترن لهذا الدواء ينقص التخليق الكبدي للكوليسترول وإفرازه في الصفراء وعودة امتصاصه بالأمعاء. يذيب الحصيات الصفراوية الكوليستيرولية على نحو فعال.

3. يمكن استعمال هذا الدواء للوقاية من الحصيات الصفراوية عند المرضى الخاضعين لفقد وزن سريع.

4. نادراً ما يسبب الأرسوديول الإسهال.

سادساً : إعاضات الإنزيمات الهاضمة DIGESTIVE ENZYME REPLACEMENTS

أ. اللياز البنكرياسية Pancrelipase (Cotazym-S, Entolase,...®)

1. تعد اللياز البنكرياسية مستحضر إعاضة إنزيم هضمي من إنزيمات نصف منقاة تحتوي على أمزجة متنوعة من إنزيمات اللياز والإنزيمات الحالة مثل التريبسين trypsin والأميلاز.

2. يستعمل لمعالجة قصور البنكرياس خارجيّ الإفراز المترابط مع التليف الكيسي cystic fibrosis، والتهاب البنكرياس.

3. ثمة تأثيرات ضائرة أصغرية من انزعاج معدي معوي أحياناً وفرط بيلة حمض اليوريك hyperuricosuria.

سابعاً : الأدوية المؤثرة على السبيل المعدي المعوي السفلي AGENTS THAT ACT ON THE LOWER GI TRACT

تعمل الملينات laxatives (ملينات البراز) أولياً على المعى الغليظ على تعزيز زيادة السائل المتراكم في المعى و إنقاص محصلة امتصاص السائل من المعي، أو تغيير تحرك المعي. تيسر هذه الأفعال تفريغ المادة الغائطية. لا ينبغي استعمال الملينات على نحو مزمن فقد تحرض اعتماد الملين laxative dependence.

1. الملينات المكونة-للكتلة Bulk-forming laxatives :

أ. تتضمن الملينات المكونة-للكتلة بزر قطونا psyllium (Metamucil,...®) (جنس من النباتات) و ميثيل سيلولوز methylcellulose (Citrucel®) و بولي كربوفيل (Fibercon and Fiber polycarbophil Lax®).

ب. الملينات المكونة-للكتلة قليلة الامتصاص من الأمعاء، و تحتجز الماء في الأمعاء. إن زيادة الكتلة اللمعية تنبه التمعج peristalsis، وتحدث تليبناً بعد 2-4 أيام ؛ التميه الكافي مطلوب.

ج. هذه الأدوية هي المعالجة المختارة للإمساك المزمن.

د. قد تسبب هذه الأدوية تطبلاً bloating وانتفاخ البطن flatulence.

2. الأدوية التناضحية Osmotic agents :

تستعمل هذه الأدوية لمعالجة الإمساك الحاد والمزمن.

أ. الملينات التناضحية المحتوية-على الملح (الملينات الملحية saline laxatives) :

(1) تتضمن الملينات التناضحية المحتوية على الملح سيترات المغنزيوم magnesium citrate و هيدروكسيد المغنزيوم magnesium hydroxide و فسفات الصوديوم sodium phosphate.

(2) هذه الأدوية أيونات قليلة الامتصاص تحتجز الماء في اللمعة بالتناضح، وتسبب زيادة انعكاسية في التمعج.

(3) تؤخذ الملينات التناضحية المحتوية-على الملح فموياً. تعد فسفات الصوديوم فعالة مستقيمياً أيضاً. يبدأ الفعل 3-6 ساعات بعد الإعطاء الفموي ومن 5-15 دقيقة بعد الإعطاء المستقيمي. تتطلب تمييهاً كافياً للتأثير.

(4) قد تسبب فسفات الصوديوم تأثيرات ضائرة مجموعية، خصوصاً في حالات القصور الكلوي ؛ تتضمن هذه التأثيرات وجود الفسفات في الدم، وفرط صوديوم الدم.

ب. الملينات التناضحية الخالية-من الملح Salt-free osmotic laxatives

(1) تتضمن الملينات التناضحية الخالية-من الملح اللاكتولوز lactulose (Chronulac®)، و محاليل غليكول بولي إيثيلين الكهرلية polyethylene glycol-electrolyte solutions (Colyte, GO-Lytely®).

(2) يمكن إعطاء هذه الأدوية مستقيمياً (الغليسيرين) أو فموياً (اللاكتولوز). يستعمل الـ (Colyte, GO-Lytely®) لتحضير القولون السابق للجراحة.

3. الملينات المهيجة Irritant (stimulant) laxatives

أ. تتضمن الملينات المهيجة البيساكوديل bisacodyl (Modane, Dulcolax®) و السنامكي senna (Senokot®) و الكسكارة المباركة cascara sagrada.

ب. تنبه الملينات المهيجة تقلصات العضلات الملساء بفعلها المهيج على المخاطية المعوية. يعزز التهاب الأمعاء الموضعي أيضاً تراكم الماء والكهرليتات. إن زيادة المحتويات اللمعية تنبه تمعجاً انعكاسياً، وينبه الفعل المهيج التمعج مباشرةً.

ج. يحدث بدء التأثير خلال 6-12 ساعة ؛ تتطلب هذه الأدوية تمييهاً كافياً.

د. قد يؤدي الاستعمال المزمن للملينات المهيجة إلى القولون ذي الإسهال الشديد، حالة من تمدد القولون، وحصول اعتماد المليّن.

4. ملينات البراز Stool softners

أ. تتضمن ملينات البراز دوكوسات الصوديوم docusate sodium (Colace,..)® و الغليسرين و الزيت المعدني mineral oil.

ب. للدوكوسات فعل منظف ييسر خلط الماء مع المواد الدهنية، فتزيد الكتلة اللمعية.

ج. يغطي الزيت المعدني المحتويات الغائطية، فيثبط امتصاص الماء.

د. ينقص الزيت المعدني امتصاص الفيتامينات الذوابة-في الدهن. قد يحدث التهاب رئوي شحمي lipid pneumonia إذا جرى ارتشاف الزيت المعدني.

الأدوية المضادة للإسهال Antidiarrheal agents

ترمي إلى إنقاص المحتوى المائي الغائطي بزيادتها امتصاص الذوائب وإنقاصها إفراز الأمعاء وحركتها. إذ إن زيادة زمن النقل ييسر إعادة امتصاص الماء. لهذا ينبغي ادخار هذه الأدوية للمرضى بأعراض الإسهال الشديد والمستديم.

1. تعمل الأفيونيات مباشرةً على المستقبلات الأفيونية-الميو μ لتنقص سرعة النقل وتنبه التقلص القطعي (غير الدافع) وتثبط التقلص الطولاني.

أ. الديفينوكسيلات Diphenoxylate (Lomotil)®

(1) يستعمل الديفينوكسيلات ومستقلبه الفعال الديفينوكسين difinoxin (Motofen) لمعالجة الإسهال.

(2) يستعمل الديفينوكسيلات في منتج توليفي مع الأتروبين لإنقاص إمكانية المعاقرة.

(3) قد يسبب هذا الدواء تأثيرات عصبية مركزية بالجرعات الكبيرة؛ متضمنةً الغثيان والقيء والتهدئة والإمساك.

ب. اللوبيراميد Loperamide (Imodium)®

(1) اللوبيراميد ناهض أفيوني بدون نشاط مركزي، إلا بالجرعات الكبيرة جداً، لكن تأثيراته على الأمعاء قوية. يرتبط بالمستقبلات الأفيونية في السبيل المعدي المعوي.

(2) اللوبيراميد أسرع تأثيراً وأطول أمداً في الفعل من الديفينوكسيلات.

(3) تسبب الجرعة الزائدة من اللوبيراميد إمساكاً شديداً وعلوصاً شللياً paralytic ileus وخموداً عصبياً مركزياً.

2. ال Bismuth subsalicylate (Pepto Bismol)®

أ. تثبط الساليسيلات في هذا الدواء إفراز البروستاغلاندين والكلوريد في الأمعاء، لتقلل المحتوى المائي للبراز. إنها فعالة في معالجة إسهال المسافر traveler's diarrhea، وأشكال الإسهال الأخرى والوقايه منها.

ب. يكون هذا الدواء تغطية محصنة في السبيل المعدي المعوي وله نشاط مباشر مضـــاد للمكروب. إذ يســـتعمل لمعالجة عدوى الملويات البوابية H. pylori infection.

ج. يســـتعمل هذا الدواء أيضـــاً على نحو فعال؛ ليربط الذيفانات المنتجة من الضـــمة الكوليرية Vibrio cholerae والإشـريكية القولونية Escherichia coli. تمتص الساليسيلات عبر الأمعاء.

د. يتسبب هذا الدواء بتأثيرات ضائرة تتضمن الطنين tinnitus. قد يلون البراز بالأسود، ويصبغ اللسان.

3. الأوكتريوتيد Octreotide (Sandostatin)®

أ. الأوكتريوتيد مضاهٍ للسوماتوستاتين. فعال في معالجة إسهال متلازمة المعي-القصـــيرة short-gut syndrome و متلازمـة الإغراق (بعـد قطع المعـدة) dumping syndrome.

ب. يستعمل الأوكتريوتيد في حالات الإسهال الشديد الحاصل بالإطلاق الزائد لهرمونات السبيل المعدي المعوي، متضمنةً الغاسترين و عديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) vasoactive intestinal polypeptide. يســـتعمل في معالجة الأورام العصبية الصماوية neuroendocrine tumors للسبيل المعدي المعوي.

ج. يجب إعطاء هذا الدواء حقناً.

د. يســـبب الأوكتريوتيد خللاً معدياً معوياً خفيفاً وتكوين حصـــيات صـــفراوية gallstones بسبب تغيير امتصاص الدهن.

4. الأدويـة المســـتعملـة في داء الأمعـاء الالتهـابي Agents used in inflammatory bowel disease (IBD) : التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis وداء كرون (داء الورم الحبيبي الالتهابي المضمي المزمن) Crohn's disease:

1. الميســـالامين Mesalamine (Asacol, Pentasa)® و الســـلفاســـالازين sulfasalazine (Azulfidine)® و الأولسالازين olsalazine (Dipentum)® و البالسالازيد balsalazide (Colazal)®:

أ. يصـــاغ الميســـالامين (حمض 5-أمينوســـاليسـيليك 5-aminosalicylic acid/5-ASA)، الدواء الفعال في معالجة الـ IBD، على شكل حبيبات مكروية مؤجلة-الإطلاق delayed-release microgranules (Pentasa)® وراتينات حســـاســـة-للباهاء pH-sensitive resins (Asacol, Apriso, Lialda)® ومعلق الحقنة الشـرجية suspension enema (Rowasa)® أو تحميلة الشـمع wax suppository (Canasa)® التي تأتي كلها بالـ 5-ASA إلى أماكن متفارقة من السبيل المعدي المعوي. تعد السلفاسالازين والأولسالازين والبالسالازين مشويات

dimers تحتوي على الـ 5-ASA الفعال مرتبطة بعوامل تمنع امتصاصها. إذ يشطر الرباط في اللفائفي النهائي بإنزيم جرثومي. يعمل الـ 5-ASA المنطلق موضعياً ضمن القولون. تتداخل هذه الأدوية مع إنتاج السيتوكينات الالتهابية رغم أن الآلية الدقيقة لعملها غير أكيدة.

ب. هذه الأدوية فعالة جداً في معالجة التهاب القولون التقرحي الخفيف إلى المعتدل.

ج. يربط السلفاسالازين بالسلفابيريدين المسؤول عند انطلاقه وامتصاصه عن حدوث كبير للتأثيرات الضائرة التي تتضمن الغثيان والصداع وخمود نقي العظم و توعك عام و فرط التحسس. يعد بطيئي الأستلة للسلفابيريدين أكثر عرضةً للتأثيرات الجانبية.أما الأدوية الأخرى فهي متحملة جيداً عموماً. قد يسبب الأولسالازين إسهالاً إفرازياً.

2. القشرانيات السكريات Glucocorticoids وغيرها من الأدوية المتفاعلة مع الجهاز المناعي.

أ. يستعمل البريدنيزون prednisone والبريدنيزولون prednisolone جداً في السورة الحادة لداء الأمعاء الالتهابي IBD وفي معالجة المداومة.

ب. يعد البوديزونيد ®(Entocort) budesonide مضاهئاً للبريدنيزولون. إنه ذو توافر بيولوجي فموي قليل، لهذا يشيع استعمال المستحضرات الملبسة معوياً enteric-coated وذات الإطلاق الآجل delayed-release، خصوصاً في معالجة داء كرون.

ج. تكتنف آلية فعل هذه الأدوية تثبيط السيتوكينات المؤيدة للالتهاب. للقشرانيات السكرية نسبة كبيرة في حدوث التأثيرات الجانبية المجموعية، لهذا يحد من استعمالها في معالجة المداومة.

د. لا يستجيب 60% من مرضى داء الأمعاء الالتهابي للستيرويدات أو يستجيبون جزئياً فقط.

هـ. تثبه القشرانيات السكرية امتصاص الصوديوم في الصائم jejunum واللفائفي ileum والقولون ؛ تستعمل القشرانيات السكرية مثل البوديزونيد والبريدنيزون أيضاً لمعالجة الإسهال المعند غير المستجيب على أدوية أخرى.

3. الآزاثيوبرين ®(Imuran) Azathioprine و 6- مركابتوبورين 6-mercaptopurine ®(Purinethol)

أ. هذه الأدوية كابتة للمناعة.

ب. يتطلب بدء تأثيرها بضعة أسابيع ؛ لهذا لا تستعمل في الحالات الحادة.

ج. تستعمل هذه الأدوية للمداومة وهدأة داء الأمعاء الالتهابي للمرضى غير المستجيبين جيداً للستيرويدات.

د. تستقلب هذه الأدوية بالـ thiopurine-S-methyltransferase، ذي المستويات القليلة عند حوالي 12% من الناس الذين ينبغي إنقاص الجرعة من أجلهم. يغيب هذا الأنزيم عند حوالي 0.3% من المجتمع الواجب عدم إعطائهم هذه الأدوية.

هـ. يعد همود نقي العظم أهم تأثير جانبي لهذه الأدوية.

4. *الميثوتريكسات* Methotrexate (Rheumatrex, Trexall)® كابت للمناعة يعمل عبر تثبيط الـ dihydrofolate reductase. يستعمل لتحريض الهدأة والمحافظة عليها عند مرضى داء كرون غير المستجيبين جيداً للستيرويدات (يستعمل أيضاً لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والسرطان). يعد همود نقي العظم تأثيراً جانبياً هاماً عند استعمال هذا الدواء بجرعات كبيرة.

5. *الإنفليكسيماب* Infliximab (Remicade; IV)® و الأداليموماب adalimumab (Humira)® و السيرتوليزوماب certolizumab (Cimzia)® و الناتاليزوماب natalizumab (Tysabri)®:

أ. الإنفليكسيماب والأداليموماب و السيرتوليزوماب أضداد وحيدة النسيلة تعطى تحت الجلد، ترتبط مع عامل نخر الورم، السيتوكين المهم الذي يتواسط الاستجابة المناعية للمفاوية التائية المساعدة TH1 في أثناء الالتهاب، و تستعدله. أما الناتاليزوماب، فهو ضد وحيد النسيلة يرتبط بالإنتغرينات integrins المترابطة مع الخلايا الالتهابية الجائلة.

ب. يعد الإنفليكسيماب بديلاً في معالجة التهاب القولون التقرحي. الإنفليكسيماب والأداليموماب و السيرتوليزوماب علاجات بديلة في داء كرون الحاد والمزمن.

ج. تلاحظ الهدأة وتحسن الأعراض عند ثلثي المرضى. لكن، ثمة نقص معتد في الاستجابة مع الزمن عند كثير من المرضى.

د. تتضمن التأثيرات الضائرة الخطرة أشكالاً كثيرة من العداوى (الجرثومية والفطرية وغيرها)، متضمنةً استنشاط داء السل tuberculosis وأعراض مشابهة لداء المصل serum sickness وخلل وظيفة الكبد وسورة فشل القلب الاحتقاني وختطاراً إضافياً للمفومة، ومع تسريب الإنفليكسيماب يحدث عدد كبير من التفاعلات المتعلقة بالجهاز القلبي الوعائي والتنفسي والعضلي الهيكلي.

الأدوية المستعملة في معالجة متلازمة القولون المتهيج Agents used in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS):

يعد الألوسيترون ®Alosetron (Lotronex) مناهضاً لمستقبلة السيروتونين 5-HT3 فيحصر المستقبلات على العصبونات المعوية، مقللاً تمدد القولون ومثبطاً تحركه؛ وبالتالي مفرجاً الألم المترابط مع متلازمة القولون المتهيج. مثبت الاستعمال في متلازمة القولون المتهيج عندما يسودها الإسهال، خصوصاً عند النساء. قد يسبب الألوسيترون الإمساك الشديد مع التهاب القولون الإقفاري الذي يتطلب إيقاف تناوله. لهذا، يقتصر استعماله للمرضى بديلاً عند النساء غير المستجيبات للمعالجات الأخرى.

الفصل الثالث: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS)
والأدوية المستعملة في النقرس DRUGS USED FOR GOUT

د. عبد الناصر عمرين

أولاً. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

أ. النظرة العامة:

1. تكتنف الاستجابة الالتهابية الجهاز المناعي وتأثير عوامل متنوعة؛ متضمنةً البروستاغلاندينات والبراديكينين والهيستامين وعوامل الانجذاب الكيميائي chemotactic factors وجذور فوق الأكسيد الحرة free radicals المتكونة بفعل إنزيمات الجسيمات الحالة lysosomal enzymes.

2. يشار إلى الأسبرين aspirin والساليسيلات الأخرى وأدوية جديدة ذات بنى متنوعة بأنها مضادات التهاب غير ستيرويدية لتمييزها عن القشرانيات السكرية glucocorticoids المضادة-للالتهاب. تستعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لكبت أعراض الالتهاب المترابط مع المرض الروماتزمي rheumatic disease. يستعمل البعض منها أيضاً لتفريج الألم (فعل مسكن analgesic) والحمى fever (الفعل الخافض للحرارة antipyretic).

الجدول 1- ب : المركبات غير الستيرويدية والمسكنة وفعاليتها العلاجية.

Chemical Class	Prototype	Analgesic	Antipyretic	Anti-Inflammatory
Salicylates	Aspirin	+++	-+-	-+-
Para-aminophenols	Acetaminophen	-++	+++	Marginal
Indoles	Indomethacin	++-	++-	+++
Pyrrole acetic acids	Tolmetin, mefenamic acid	+-+	-+-	-++
Propionic acids	Ibuprofen, naproxen	+-++	-+-	++-+
Enolic acids	Phenylbutazone, piroxicam	+-+	++-	+-+-
Alkanones	Nabumetone	+-	++	++-
Sulfonamide	Celecoxib	+++-	+--	+-+-

ب. آلية الفعل:

1. التأثير المضاد للالتهاب

أ. سبب التأثير-المضاد للالتهاب لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية هو تثبيط الإنزيمات المنتجة للبروستاغلاندين prostaglandin H (السيكلوأكسيجيناز-1 COX-1 والسيكلوأكسيجيناز-2 COX-2) في أثناء تحويل حمض الأراشيدونيك إلى

بروستاغلاندينات و ثرومبوكسان (TXA2) thromboxane-A2 و بروستاسيكلين.

ب. يعطل الأسبرين الـ COX-1 والـ COX-2 على نحو متعذر العكس بأستلة ثمالة سيرين نوعية. هذا ما يميزه عن الـ NSAIDs التي تثبط هذين الإنزيمين على نحو عكوس.

ج. قد تتضمن الآليات الإضافية المضادة للالتهاب التداخل مع فعل وسائط التهاب أخرى (براديكينين وهيستامين وسيروتونين) وتحوير وظيفة الخلايا التائية T-cells وتثبيت أغشية الجسيمات الحالة وتثبيط الانجذاب الكيميائي.

2. التأثير المسكن

أ. يعد البروستاغلاندين PGE2 والبروستاغلاندين PGI2 البروستاغلاندينان الأهم المكتنفين في الألم. إذ إن تثبيط تخليقهما آلية رئيسة للتسكين المتواسط-بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

(1) تحسس هذه البروستاغلاندينات مستقبلات الألم وعمليات نقله ؛ الواردات المحيطية عبر الألياف العصبية C و A (C and A fibers) و قنوات الكالسيوم للمستقبلة الحرارية transient receptor potential (TRP) vanillioid receptor 1(TRPV1) أو اختصاراً " TRPV-1 Ca2+ channels ".

--فرط التألم الأولي للبروستاغلاندين.

(2) أما فرط التألم الثانوي للبروستاغلاندين فيكتنف دخول الواردات الحسية المعالجة معلوماتياً في القرن الظهري dorsal horn (تثبط البروستاغلاندينات العصبونات البينية التثبيطية للغابا GABA والغليسين glycine).

(3) تحدث البروستاغلاندينات تبدلات في المعالجة المعلوماتية المركزية للألم متسببةً بالحس المؤلم الناتج عن منبهات طبيعية عديمة الضرر innocuous (الألم الخيفي/التخالف allodynia).

ب. تمنع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية فعل البروستاغلاندينات المؤيد للوسائط داخلية المنشأ المنبهة للأعصاب المحيطية (مثل البراديكينين).

3. التأثير الخافض للحرارة Antipyretic effect. يعتقد أن التأثير الخافض للحرارة لمضادات الالتهاب الستيرويدية متعلق بتثبيط إنتاج البروستاغلاندينات المحرض بالإنترلوكين interleukin-1 (IL-1) والـ IL-6 في الوطاء وإعادة وضع الجهاز المنظم للحرارة؛ مؤدياً إلى توسيع الأوعية، وزيادة فقد الحرارة.

ج. الاستعمالات العلاجية

1. الالتهاب:

أ. الـ NSAIDs هي أدوية الخط-الأول المستعملة لإيقاف الالتهاب والألم المرافق للأمراض الروماتزمية وغيره؛ متضمنةً التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، والتهاب المفاصل اليفعي juvenile arthritis و الفصال العظمي osteoarthritis (osteoarthrosis) و التهاب الفقار المقسط (التهاب الفقار الروماتويدي) ankylosing spondylitis (rheumatoid spondylitis) و متلازمة رايتير (التهاب الملتحمة والإحليل والمفاصل) Reiter's syndrome و عسر الطمث dysmenorrheal. يستجيب لألم و التهاب الجراب bursitis و التهاب الوتر tendonitis (tendinitis).

ب. لا تعتكس مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تدهور الداء الروماتزمي جداً ؛ بل تبطئ تخرب الغضروف والعظم، وتسمح للمرضى زيادة حركتهم واستعمال مفاصلهم.

ج. تتطلب معالجة الالتهاب المزمن استعمال هذه الأدوية بجرعات أكبر من الجرعات المستعملة للتسكين وخفض الحرارة ؛ يزداد بالتالي وقوع التأثيرات الضائرة. إذ إن انتقاء الدواء تمليه قابلية المرضى تحمل التأثيرات الضائرة، إضافة لتكلفة الأدوية.

د. قد يتطلب تطور التأثيرات المضادة-للالتهاب عدة أسابيع من المعالجة.

2. *تسكين الألم*: تفرج هذه الأدوية الألم اللطيف-إلى المتوسط بإنقاصها الـ PGE2 والـ PGI2 المسؤولين عن فرط إفراط الألم محيطياً ومركزياً. إنها أقل فعالية من الأفيونيات، وهي أكثر فعالية تجاه الألم المترابط مع البنى الجلدية integumentary (الألم ذي المنشأ العضلي والوعائي والتهاب المفاصل والتهاب الجراب) مقارنةً مع الألم المترابط مع الأحشاء viscera.

3. *خفض الحرارة*: تنقص هذه الأدوية درجة الحرارة المرتفعة مع تأثير قليل على درجة حرارة الجسم الطبيعية.

4. *استعمالات متنوعة*: ينقص الأسبرين تكوين الخثرات thrombi ويستعمل وقائياً لتقليل الإقفار(نقص التروية) العابر الناكس والذبحة غير المستقرة ووقوع الخثار بعد طعم مجازة (تحويل) الشريان التاجي coronary artery bypass grafts.

د. الأسبرين (حمض الأسيتيل ساليسيليك) والساليسيلات غير المؤستلة:

تتضمن ساليسيلات الصوديوم وساليسيلات المغنزيوم وساليسيلات الكولين وثيوساليسيلات الصوديوم والسلفاسالازين ®(Azulfidine) sulfasalazine والميسالامين ®(Asacol) mesalamine والسلسلات salsalate.

1. الخواص الفارماكولوجية

أ. الساليسيلات حموض عضوية ضعيفة ؛ للأسبرين باكاف pKa = 3.5.

ب. تمتص هذه الأدوية سريعاً من الأمعاء ومن المعدة، الباهاء pH القليلة تزيد امتصاصها. تزاد سرعة الامتصاص بالتذويب السريع للأشكال الجرعية المدروءة (buffered) أو التي تذاب مسبقاً (الفوارة effervescent).

ج. تحلمه الساليسيلات سريعاً بوساطة البلازما، وإنزيمات الإستراز النسيجية إلى حمض الأسيتيك والمستقلب الفعال حمض الساليسيليك. يؤكسد حمض الساليسيليك على نحو بطيء جداً إلى حمض الجنتزيك gentisic acid ويضم مع الغليسين إلى حمض الساليسيلوريك salicyluric acid وإلى أثير و غلوكورونيدات الإستر.

د. للساليسيلات عمر نصفي t1/2 = 3-6 hours بعد الإعطاء قصير-الأمد. يزداد عمر النصف إلى 15-30 ساعة بالإعطاء طويل-الأمد لجرعات كبيرة (لمعالجة التهاب المفاصل) أو بالجرعة الزائدة السامة، بسبب تشبع إنزيمات انضمام الغليسين والغلوكورونيد.

هـ. تطرح الساليسيلات المستقلبة عبر الكلية. إن زادت باهاء البول أكثر من 8 تزاد التصفية حوالي أربع مرات نتيجةً لنقص عودة امتصاص الساليسيلات المتأينة من النبيبات.

2. الاستعمالات العلاجية

أ. تستعمل الساليسيلات لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي واليفعي والفصال العظمي وغيرها من الاضطرابات الالتهابية. يمكن استعمال 5-أمينو ساليسيلات (ميسالامين mesalamine وسلفاسالازين) لمعالجة داء كرون Crohn's disease.

ب. يستعمل حمض الساليسيليك موضعياً لمعالجة الثآليل الأخمصية والعداوى الفطرية والتقرنات corns ؛ يستند استعماله على تخريب خلايا الكيراتين والظهائر الجلدية بالحمض الحر.

ج. للأسبرين التأثير المضاد للخثار الأكثر أهمية من باقي الـ NSAIDs ويفيد في منع اختطار احتشاء عضلة القلب أو إنقاصه عند مرضى لديهم تاريخ احتشاء عضلة القلب والذبحة والجراحة القلبية والمرض الوعائي المخي أو المحيطي.

3. التأثيرات الضائرة

أ. التأثيرات المعدية المعوية:

(1) التأثيرات المعدية المعوية هي التأثيرات الضائرة الأشيع لاستعمال الجرعة-الكبيرة من الأسبرين (70% من المرضى) ؛ قد تتضمن هذه التأثيرات الغثيان والقياء والإسهال والإمساك وعسر الهضم وألم الشرسوف والنزف وتقرح المعدة والإثني عشر والأمعاء الدقيقة.

(2) سبب هذه التأثيرات المعدية المعوية تأثير كيميائي مباشر على خلايا المعدة، ونقص إنتاج البروستاغلاندينات المحصنة للخلايا الذي يؤدي إلى استعداد النسيج المعدي للتضرر بحامض الهيدروكلوريك.

(3) قد تمنع التأثيرات المعدية المعوية استعمال الأسبرين عند مرضى القرحة الهضمية. يمكن أخذ الأسبرين مع البروستاغلاندينات لتقليل الضرر المعدي.

(4) يمكن للمستحضرات الملبسة معوياً أو الموقوتة الإطلاق أو استعمال الساليسيلات غير المؤستلة أن تنقص تهيج المعدة. لا يمنع تهيج المعدة باستعمال الأقراص المدروءة.

ب. فرط التحسس (عدم التحمل) Hypersensitivity (intolerance):

(1) فرط التحسس غير شائع مع استعمال الأسبرين (0.3% من المرضى) ؛ يتسبب فرط التحسس بالطفح وتشنج القصبات والتهاب الأنف والوذمة، أو بتفاعل تأقي مع صدمة، قد تكون مهددة للحياة. يكون عدم التحمل أكثر عند مرضى الربو والسلائل الأنفية nasal polyps والتهاب الأنف الناكس أو الشرى urticaria. ينبغي تجنب الأسبرين عند هؤلاء المرضى.

(2) قد يحصل فرط التحسس-المتصالب تجاه باقي الـ NSAIDs وتجاه صباغ الـ tartrazine الأصفر المستعمل في كثير من المستحضرات الصيدلانية.

(3) لا يترابط فرط التحسس مع ساليسيلات الصوديوم أو ساليسيلات المغنزيوم.

(4) يترابط استعمال الأسبرين والساليسيلات الأخرى في كبح الحمى في أثناء العداوى الفيروسية (النزلة influenza والحماق chickenpox /varicella) عند الأطفال والمراهقين مع زيادة وقوع متلازمة راي Reye syndrome، العلة المميزة بالقياء واضطرابات الكبد واعتلال الدماغ ذات النسبة 35% من الوفيات. إذ يوصى بالأسيتامينوفين بديلاً عن كل الساليسيلات للمرضى بحمى مجهولة السبب.

ج. التأثيرات الضائرة المتنوعة وموانع الاستعمال:

(1) تنقص الساليسيلات أحياناً معدل الترشيح الكبيبي، خصوصاً عند مرضى القصور الكلوي.

(2) ؛تسبب الساليسيلات أحياناً التهاب كبد خفيف، لا أعراضية عادةً، خصوصاً عند مرضى الذئبة الحمامية المجموعية systemic lupus erythematosus والتهاب المفاصل الروماتويدي اليفعي والبالغي، أو حمى الروماتزم rheumatic fever.

(3) تطيل هذه الأدوية زمن النزف. يثبط الأسبرين على نحو عكوس الـ COX-1 الصفيحي والـ COX-2 ؛ وبالتالي إنتاج الترومبوكسان TXA2،

مثبطاً التصاق الصفيحات وتكدسها. يمنع استعمال الساليسيلات عند المرضى باضطرابات النزف، مثل نقص الصفيحات الدموية hypothrombinemia والناعور hymophilia ومرض الكبد وعوز الفيتامين K، وينبغي تجنب الاستعمال عند المرضى المتناولين مضادات التخثر مثل الكومارين coumarin والهيبارين heparin.

(4) لا يوصى بالساليسيلات في أثناء الحمل ؛ قد تحرض النزف بعد الوضع وتؤدي إلى إغلاق مبكر للقناة الشريانية الجنينية fetal ductus arteriosus.

4. التآثرات الدوائية

أ. قد يحسن فعل مضادات التخثر بإزاحتها بالأسبرين من مقرات ارتباطها على ألبومين المصل. يزيح الأسبرين أيضاً الـ tolbutamide والـ phenytoin وغيرها من الأدوية من مقرات ارتباطها-بروتينات البلازما.

ب. قد يتحسن الفعل المنقص للسكر للـ sulfonylureas بإزاحتها من مقرات ارتباطها على ألبومين المصل أو بتثبيط إفرازها النبيبي الكلوي بالأسبرين.

ج. تنقص الجرعات المسكنة الاعتيادية للأسبرين (أقل من 2 غرام / يوم) الإفراز الكلوي ليورات الصوديوم وتناهض التأثير الطارح للبول للـ sulfinpyrazone والـ probenecid ؛ يمنع استعمال الأسبرين عند مرضى النقرس gout الذين يتناولون الأدوية الطارحة للبول.

د. قد تغير مضادات الحموضة امتصاص الأسبرين.

هـ. يتنافس الأسبرين مع البنسيلين G على الإفراز الأنبوبي فيطيل عمرد-النصفي.

و. تزيد الستيرويدات القشرية التصفية الكلوية للساليسيلات.

ز. قد يزيد الكحول النزف المعدي المعوي عند أخذه مع الأسبرين.

5. التسمم

أ. التسمم بالأسبرين معتمد على الجرعة وتعين التأثيرات بمستويات الدواء البلازمية.

ب. يحدث التسمم بالساليسيلات salicylism (الطنين tinnitus وفقد السمع والدوار vertigo) عند البالغين كعلامة بدئية للتسمم بعد الجرعة الزائدة أو السامة من الأسبرين أو الساليسيلات.

ج. تتضمن العلامات الشائعة للتسمم عند الأطفال بفرط التهوية hyperventilation والحماض acidosis، مع النوام lethargy واللهث hyperpnea.

د. يؤدي اضطراب توازن الحمض-الأساس إلى الحماض الاستقلابي عند الرضع infants والأطفال الصغار وإلى قلاء تنفسي معاوض عند الأطفال الأكبر والبالغين. يزيد التسمم بالساليسيلات بدئياً الاستجابة النخاعية تجاه ثنائي أكسيد الكربون،

متسبباً بفرط التهوية والقلاء التنفسي. تؤدي زيادات إنتاج حمض اللاكتيك والأجسام الكيتونية، عند الرضع والأطفال الصغار،إلى الحماض الاستقلابي. يتسبب التسمم الشديد/الوخيم بحدوث كبت تنفسي مترافقاً مع حماض تنفسي.

هـ. يؤدي عدم اقتران الفسفتة الأكسدية بفعل الأسبرين إلى فرط الحرارة و نقص السكر، خصوصاً عند الرضع والأطفال الصغار. قد يحدث الغثيان والقيء وتسرع القلب واللهث hyperpnea والتجفاف dehydration والغيبوبة.

و. تتضمن المعالجة إصحاح اختلال توازن الحمض-الأساس وتعويض الكهرليتات والسوائل والتبريد وقلونة البول بالبيكربونات لإنقاص عودة امتصاص الساليسيلات وإدرار البول القسري وغسيل المعدة أو القيء emesis.

هـ. مضادات الالتهاب غيرالستيرويدية NSAIDs الأخرى

1. نظرة عامة

أ. تفيد هذه الأدوية، مثل الأسبرين، في معالجة الالتهاب المترابط مع الأمراض الروماتزمية وغير الروماتزمية.

ب. تمتص الـ NSAIDs سريعاً بعد إعطائها بالفم. ترتبط هذه الأدوية جداً مع بروتينات البلازما، خصوصاً الألبومين. تسبب تأثرات بإزاحة الأدوية الأخرى، خصوصاً مضادات التخثر، من ألبومين المصل ؛ هذه التأثرات مشابهة لتأثرات الأسبرين.

ج. تستقلب الـ NSAIDs في الكبد وتطرح عبر الكلية ؛ تتباين أعمار النصف لهٰذه الأدوية جداً (من 1 إلى 45 ساعة، ومعظمها بين 10 و 20 ساعة). قد يؤثر التواتر المطلوب للإعطاء على اختيار الدواء بسبب المشاكل المتعلقة بالامتثال.

د. تسبب هذه الأدوية اضطرابات معدية معوية على نحو شائع ؛ تكتنف تحسساً-متصالباً مع الأسبرين وفي ما بينها. التأثيرات الضائرة الأخرى، مثل فرط التحسس، هي مثل الأسبرين ؛ التحذيرات وموانع الاستعمال هي أيضاً مشابهة لتلك الخاصة بالأسبرين.

هـ. تترابط الـ NSAIDs مع حالات من الفشل الكلوي الحاد و المتلازمة الكلائية غير معتمدة-على الجرعة، وقد تسبب تسمم الكلية عند توليفها مع مثبطات الإنزيم المحول-للأنجيوتنسين. وإن الـ indomethacin والـ meclofenamate والـ tolmetin والـ phenylbutazone عموماً أكثر سميةً من غيرها من الـ NSAIDs.

2. الـ Ibuprofen والـ naproxen (Naprosyn, Aleve)® والـ fenoprofen (Nalfon)® والـ ketoprofen (Orudis)®:

أ. هذه الأدوية مشتقات لحمض البروبيونيك ؛ يمكن إعطاء الإيبوبروفين في الوريد.
ب. لا يوجد تقارير عن تأثر الإيبوبروفين أو الكيتوبروفين مع مضـــادات التخثر. ثمة تقارير أن الفينوبروفين يحرض المتلازمة الكلائية.
ج. ترابط الاســتعمال طويل-الأمد للإيبوبروفين مع زيادة وقوع فرط ضــغط الدم عند النساء.

3. الـــ Sulindac (Clinoril)® والـــ tolmetin(Tolectin)® والـ ketorelac (Toradol)®

أ. السـوليندك والتولمتين مشـتقان من حمض البيرول أسـيتيك. السـوليندك طليعة دواء يؤكسـد إلى سـلفون sulfone ثم إلى سـلفيد sulfide فعال ذي عمر نصـفي 16 ساعة بسبب دورانه المعوي الكبدي.
ب. للتولمتين تأثير أصـغري على تكدس الصـفيحات ؛ يترابط مع وقوع التأق أكثر من غيره ضمن الـ NSAIDs. إنه ذو عمر نصفي صغير (1 ساعة).
ج. الكيتورولاك مسـكن قوي ومضـاد التهاب متوسـط الفعالية يمكن إعطاؤه وريدياً أو موضعياً في محلول عيني.

4. الـ Indomethacin (Indocin)®:

أ. الإندوميتاسين هو المختار لمعالجة التهاب الفقار المقسط (التهاب الفقار الروماتويدي rheumatoid spondylitis) و متلازمـة رايتير (التهاب الملتحمة والإحليل والمفاصـل Reiter's syndrome) ؛ يسـتعمل أيضـاً لمعالجة التهاب المفاصل النقرسي gouty arthritis.
ب. يستعمل الإندوميتاسين أيضاً لتعجيل إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الرضع الخدج (لا يستعمل عند الأطفال لغير هذا) ؛ يثبط إنتاج البروستاغلاندينات التي تمنع إغلاق القناة.
ج. لا يوصـى بالإندوميتاسـين للتسـكين الخفيف أو خفض الحرارة بسـبب إمكانية حدوث التأثيرات الضائرة الشديدة.
د. يكثر حدوث النزف والتقرح وغيره من التأثيرات الضـائرة مع الإندوميتاسـين مقارنةً مع أقرانه من نفس الصـنف. الصـداع شـائع ؛ يحدث الطنين والدوخة والتخليط أحيانياً.

5. الـ Piroxicam (Feldene)®:

أ. البيروكسيكام مشتق أكسيكام من حمض الإينوليك enolic acid.
ب. للبيروكسيكام عمر نصف 45 ساعة.
ج. يكثر حدوث النزف و التقرح مع البيروكسـيكام مثل ما يحدث مع الأسـبرين و الإندوميتاسين.

6. الـــ Meclofenamate (Meclomen)® والـــ mefenamic acid (Ponstel):

أ. العمر النصفي لهذين الدوائين ساعتين.

ب. ثمة وقوع كثير نسبياً للاضطرابات المعدية المعوية نترابط مع هذين الدوائين.

7. الـ Nabumetone (Relafen):

أ. يكون تثبيط وظيفة الصفيحات ووقوع النزف المعوي المعدي منقوصين مع هذا الدواء.

ب. يثبط النابيوميتون الـ COX-2 أكثر من الـ COX-1.

8. تتضمن الـــ NSAIDs الأخرى الـــ flurbiprofen (Ansaid)® والـ diclofenac (Voltaren)® والـ etodolac (Lodine)®. يتوافر الفلوبيبروفين أيضاً للاستعمال الموضعي العيني.

9. المثبطات الانتقائية لـ COX-2 (COX-2 selective agents):

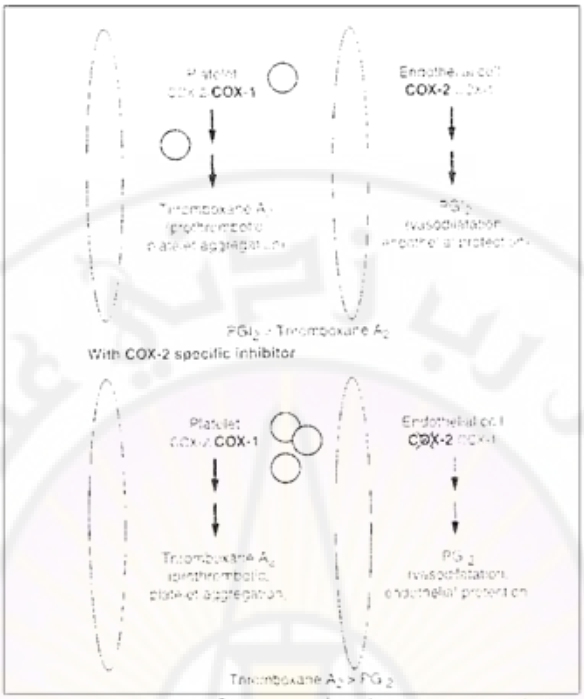
أ. ثمة أدوية عديدة تتضمن الـــ celecoxib (Celebrex)® والـــ rofecoxib (Vioxx)® والـ valdecoxib (Bextra)®، تثبط الـ COX-2 أكثر من الـ COX-1. لم يتبقَ منها في الاستعمال سوى السيليكوكسيب.

ب. كانت الحكمة من تطوير هذه الأدوية أن تثبيط الـــ COX-2 ينقص الالتهاب والألم بدون تثبيط الفعل المحصن للخلايا للبروستاغلاندينات في المعدة، المتواسط جداً بالـ COX-1.

ج. ظهر قلق بسبب تضاعف وقوع نوبات القلب والسكتة عند المرضى المتناولين للروفيكوكسيب والفالديكوكسيب. يبدو أن هذا تأثير ضائر لهذا-الصنف. يتمثل أحد التفسيرات الممكنة في الشكل 6.1، بأن تثبيط إنتاج موسع الأوعية الـــ PGI2 من الخلايا البطانية المتواسط-بالـــ COX-2، مع عدم تثبيط التأثيرات المؤيدة للخثار prothrombotic للـــ COX-1 في الصفيحات، يزيد فرصة جلطات الدم blood clots.

د. في حين ينقص وقوع التأثيرات الضائرة المعدية المعوية بمثبطات الـــ COX-2 الانتقائية، ولا تزال تحدث هذه التأثيرات مع هذه الأدوية.

هـ. يظل السيليكوكسيب مصدوقاً في معالجة الفصال العظمي والتهاب المفاصل الروماتويدي؛ لتسكين ألم العظم والسن والصداع؛ والتهاب الفقار المقسط (التهاب الفقار الروماتويدي) ankylosing spondylitis (rheumatoid spondylitis).



الشكل 6.1 : مثبطات السيكلو أوكسيجيناز2 تزيد احتطار الحدث القلبي الوعائي.

و. الأدوية الأخرى المضادة للالتهاب المستعملة في المراحل المتقدمة أكثر من الأمراض الروماتويدية

1. الـــــ Aurothioglucose (Solganal)® والـــــ gold sodium thiomalate (Myochrysine)® والـ auranofin (Ridaura)®

أ. الـ Aurothioglucose والـ gold sodium thiomalate والـ auranofin مركبات تؤجل تخرب العظم والمفاصل بآلية مجهولة.

ب. لهذه الأدوية فترة كمون.

ج. يعطى الـ Aurothioglucose والـ gold sodium thiomalate في العضل. يعطى الـ auranofin في الفم ويرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة 95%.

د. تستطيع هذه الأدوية إحداث اضطرابات معدية معوية خطرة و التهاب الجلد dermatitis و آفات الأغشية المخاطية. تتضمن التأثيرات الأقل شيوعاً اضطرابات دموية مثل فقر الدم بعدم التنسج aplastic anemia بيلة بروتينية proteinuria، مع المتلازمة الكلائية nephrotic syndrome أحياناً.

2. ال Penicillamine (Cuprimine,Depen)®:

أ. البنسيلامين عامل خالب chelating agent (يخلب الذهب) مستقلب للبنسيلين.

ب. للبنسيلامين نشاط كابت للمناعة immunosuppressant، لكن آلية تأثيره مجهولة.

ج. لهذا الدواء فترة كمون طويلة.

د. تقع التأثيرات الضائرة الخطرة كثيراً ؛ إنها مشابهة لتأثيرات مركبات الذهب.

3. ال Methotrexate:

أ. الميثوتريكسات دواء مضاد للورم antineoplastic يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي للمرضى غير المستجيبين جيداً لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو القشرانيات السكرية glucocorticoids.

ب. يسبب الميثوتريكسات تسمم الكبد hepatotoxicity على نحو شائع.

4. ال Chloroquine وال hydrochloroquine (Plaquenil)®:

أ. الكلوروكين والهيدروكلوروكين دواءان مضادان للملاريا.

ب. لهذين الدوائين نشاط كابت للمناعة ؛ لكن آلية فعلهما مجهولة.

ج. يستعملان لمعالجة ألم المفاصل المترابط مع الذئبة lupus والتهاب المفاصل.

5. ستيروئيدات قشر الكظر Adrenocorticosteroids

ز. المسكنات وخافضات الحرارة غير الأفيونية Nonopioid analgesics and antipyretics:

1. نظرة عامة

أ. يفيد الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية والأسيتامينوفين في معالجة الألم الخفيف-إلى-المتوسط المترابط مع بنى الجلد، متضمنةً ألم العضلات والمفاصل وألم ما بعد الوضع والصداع.

ب. لهذه الأدوية نشاط خافض للحرارة، وباستثناء الأسيتامينوفين، لهذه الأدوية نشاط مضاد للالتهاب بالجرعات الكبيرة.

ج. تعمل هذه الأدوية بآلية مجهولة على إنقاص الألم ودرجة الحرارة. إن نشاطها المسكن المتواسط محيطياً والخافض للحرارة المتواسط مركزياً يتعلق بتثبيط تخليق البروستاغلاندينات.

2. الـ Acetaminophen

أ. الأسيتامينوفين لا يزيح الأدوية الأخرى من بروتينات البلازما ؛ تأثيراته المهيجة للمعدة أصغرية، ذو تأثير قليل على التصاق الصفيحات وتكدسها، لا يحصر تأثير الأدوية المحفزة لبيلة حمض اليوريك uricosuric drugs على إفراز حمض اليوريك.

ب. ليس للأسيتامينوفين نشاطٌ معتدٌ مضادٌ للالتهاب أو مضادٌ لبيلة حمض اليوريك.

ج. يعطى الأسيتامينوفين فموياً ويمتص سريعاً. يستقلب بالإنزيمات الصغرورية microsomal الكبدية إلى سلفات و غلوكورونيد.

د. يعد الأسيتامينوفين بديلاً عن الأسبرين في معالجة الألم الخفيف-إلى-المتوسط عند مرضى القرحة الهضمية أو الناعور، والمستعملين مضادات التخثر أو دواء محفز بيلة حمض اليوريك أو يعالج النقرس أو عند مرضى اختطار متلازمة راي. يمكن إعطاء الأسيتامينوفين في أثناء الحمل بمأمونية أكثر من الأسبرين.

هـ. تسبب الجرعة الزائدة من الأسيتامينوفين تراكم المستقلب N-acetyl-p-benzoquinone، المسؤوول عن تسمم الكبد. عندما تشبع إنزيمات انضمام الغلوكورونيد والسلفات للأسيتامينوفين ومستقلبه التفاعلي، تزداد أهمية طريق انضمام الغلوتاتيون (المعتمد على السيتوكروم P-450) أكثر. عندما يستنفذ الغلوتاتيون الكبدي، مثل ما قد يحدث مع ابتلاع الكحول، يتراكم المستقلب التفاعلي وقد يسبب ضرراً كبدياً بتآثره مع الجزيئات الخلوية الكبيرة، مثل الدنا DNA والرنا RNA. تعالج زيادة الجرعة بالقيء أو غسيل المعدة وإعطاء الـ N-acetylcysteine خلال يوم لاستعدال المستقلب وزيادة التخليق الحيوي للغلوتاتيون.

و. ترابط الاستعمال-المديد للأسيتامينوفين مع زيادة مرض الكلية ثلاثة أضعاف ؛ وتضاعف وقوع فرط ضغط الدم عند النساء المتناولات أكثر من 500 ميلي غرام / يوم.

ح. الأدوية المضادة لالتهاب المفاصل المحورة / المخففة للمرض Disease modifying antiarthritic drugs

1. يؤدي عامل نخر الورم Tumor necrosis factor (TNF) دوراً سببياً في التهاب المفاصل الروماتويدي، وأدى هذا إلى تطوير أدوية تستهدف هذا اللجين/الربيطة ligand أو مستقبلته نوعياً لمعالجة هذا المرض. إن عامل نخر الورم-الألفا-TNF-α مسؤول عن تحريض الإنترلوكين-1 (IL-1) و الإنترلوكين-6 وغيرها من السيتوكينات التي تفاقم المرض أكثر.

2. الأدوية المضـــادة-لـلإنـترلـوكـين الألـفـا Anti-TNF-α drugs (الجدول 1- ج).

الجدول 1- ج : الأدوية الانتقائية المضادة للروماتزم المعدلة للمرض.

Adalimumab	Anti-TNF α antibody	Plasma and tissue TNF-α	Rheumatoid arthritis
Infliximab	Anti-TNF α antibody	Plasma and tissue TNF-α	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease, uveitis, psoriases
Certolizumab	Pegylated Anti-TNF α antibody	Plasma and tissue TNF α	Crohn's disease, rheumatoid arthritis
Golimumab	Anti-TNF α antibody	Plasma and tissue TNF α	RA, AS, psoriatic arthritis
Etanercept	TNF-receptor fusion protein	Plasma and tissue TNF α	Rheumatoid arthritis, psoriasis
Anakinra	Recombinant IL 1a	Interleukin-1	Rheumatoid arthritis
Abatacept	CTLA4 (CD152) fusion protein	T cells	Rheumatoid arthritis
Rituximab	Anti CD20 antibody	B cells	Rheumatoid arthritis, leukemia, lymphoma
Tocilizumab	Anti IL-6 receptor antibody	Leukocyte and mesenchymal IL 6R	Rheumatoid arthritis
Natalizumab	Anti-α4 integrin	Intestinal and endothelial Adherence junctions	Multiple sclerosis, Crohn's disease

أ. الـ ®Infliximab (Remicade) ضد مأشوب recombinant antibody ذي منطقتين بشـــرية ثابتة وفأرية متحركة يرتبط نوعياً بعامل نخر الورم-الألفا TNFα، محصراً نشاطه.

(1) مثبت للاســـتعمال في معالجة التهاب المفاصـــل الروماتويدي وداء كرون Crohn's disease والصـــدف psoriasis، وغيرها من أمراض المناعة الذاتية autoimmune diseases.

(2) يعطى تسـريباً وريدياً بفواصـل 2-أسبوع بدئياً، ويعاد إعطاؤه عند الأسبوع 6 والأسبوع 8.

ب. الـ ®Adalimumab (Humira) مبرهن الاستعمال في معالجة التهاب المفاصل الروماتويد. ضـدٌ مضـاد لعامل نخر الورم-الألفا مؤنسـن (خالٍ من المكونات الفأرية) يعطى تحت الجلد كل أسبوعين.

ج. الـ Etanercept (Enbrel) بروتين انصهاري/اندماجي مكون من جيب ارتباط-اللجين لمسـتقبلة عامل نخر الورم-الألفا مدمج مع شـدفة الغلوبولين المناعي IgG1 Fc fragment. للبروتين الانصـهاري مقري ارتباط لكل جزيء IgG ويعطى تحت الجلد أسبوعياً.

د. تعد العدوى أخطر تأثير ضـــائر لهذه الأدوية، متضـــمنةً الســـل (التدرن) tuberculosis والاســـتمناع immunogenicity واللمفومة. تعد عداوى مقر الحقن شائعة.

3. الأدوية المضـادة للإنترلوكين-1 Anti IL-1 drugs : الـــ Anakinra (Kineret) بروتين مأشـوب مثيل جداً للإنترلوكين-1 IL-1a، المناهض للإنترلوكين-

1 الذي يرتبط بمستقبلة الإنترلوكين-1 IL-1 receptor بدون تنشيط استجابة بيولوجية. إذ إن الـ anakinra مناهض تنافسي لمستقبلة الإنترلوكين-1. إنه مرخص الاستعمال لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي. له عمر نصف قصير ويجب إعطاؤه تحت الجلد يومياً.

ط. الأدوية البيولوجية الأخرى الكابتة للمناعة Other immunosuppressive biologicals

1. الـ Alefacept (Amevive)®:

أ. الـ alefacept بروتين انصهاري مأشوب مركب من الميدان الخارج الخلوي للـ LFA-3 والسلسلة الثخينة للغلوبولين المناعي IgG البشري. يعمل هذا البروتين مناهضاً للتأثر LFA-3/CD2 ويسبب نقصاً ملحوظاً في عدد الخلايا التائية CD2 T cells.

ب. يعطى هذا الدواء في الوريد أو العضل.

ج. أثبتت المعالجة بالـ alefacept تحسناً سريعاً للصدف psoriasis، المرض ذو المكون المناعي الذاتي، وإنقاصاً لوخامته.

2. الـ Rituximab (Rituxan):

أ. الريتوكسيماب ضد وحيد النسيلة مهندس موجه ضد الـ CD20، مستضد تمايز اللمفاويات البائية B-lymphocytes differentiation antigen على اللمفاويات البائية السليفة والناضجة. يؤدي ارتباط الريتوكسيماب بسطح الخلايا البائية إلى تخريبها.

ب. إن الريتوكسيماب، بالتوليف مع الميتوتريكسات مبرهن للاستعمال في التهاب المفاصل الروماتويدي غير المستجيب للأدوية الأخرى. إنه مثبت أيضاً لمعالجة اللمفومة البائية اللاهودجكينية B-cell non-Hodgkin lymphoma ضخمة الخلايا أو المعندة.

3. Abatacept (Orencia)®:

أ. يتطلب تنشيط الخلايا التائية تنبيه مشارك بوساطة خلية مقدمة للمستضد antigen presenting cell. يحصر الأباتاسبت إشارة التنبيه المشارك co-stimulatory signal. إنه بروتين اندماجي مكون من جزء من CT1-A4 بشري وشدفة من الميدان Fc للغلوبولين المناعي IgG1 البشري. يحاكي الأباتاسبت الـ CT1-A4 داخلي المنشأ، وينافس مع الـ CD28 على ارتباط الـ CD80 والـ CD86. هذا يمنع التنشيط الكامل للخلية التائية، وينقص تكاثرها، وينقص مستويات السيتوكينات في البلازما.

ب. الأباتاسبت مرخص الاستعمال في التهاب المفاصل الروماتويدي.
ج. العدوى هي التأثير الضائر الأشيع لاستعماله.

4. الـ Efalizumab (Raptiva)®:

أ. الـ Efalizumab ضد وحيد النسيلة يرتبط بالـ CD11a للخلايا التائية. يعد تآثر الـ CD11a مع الـ ICAM-1 مكوناً لتنشيط الخلية التائية. إن ارتباط الـ Efalizumab بالخلايا التائية يمنع تنشيطها بدون تخريبها.

ب. أثبت الـ Efalizumab فعاليته في معالجة الصدف. أكثر تأثيراته الجانبية هي الغثيان والصداع والحمى المترافقة برعدة chill.

5. الـ Tocilizumab (Actemra)®:

أ. التوسيليزوماب ضد وحيد النسيلة تجاه مستقبلة الإنترلوكين-6 IL-6 receptor. إذ إن الـ IL-6 سيتوكين التهابي فعول مكتنف في إمراض عدد من الأمراض المناعية الذاتية متضمنةً التهاب المفاصل الروماتويدي والورم النقيي المتعدد multiple myeloma وسرطان البروستاتة.

ب. الـ Tocilizumab مرخص للاستعمال في التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب juvenile idiopathic arthritis.

ج. تعد عدوى المسلك التنفسي العلوي (10%) أشيع تأثير جانبي.

6. الـ Natalizumab (Tysabri):

أ. الناتاليزوماب ضد وحيد النسيلة تجاه الإنتغرين-الألفا 4 a4-integrin، جزيء التصاق الخلية الذي يشارك في التآثر الخلوي-الخلوي. يسرب كل 4 أسابيع، ويعتقد أنه ينقص نفاذ الخلايا المناعية عبر الخلايا المبطنة للأمعاء وعبر الحائل الدموي الدماغي.

ب. يفيد هذا الدواء في التصلب المتعدد multiple sclerosis وداء كرون.

ج. ترابط مع تطوير الاضطراب العصبي اعتلال بيضاء الدماغ العديد البؤر المترقي progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) عند بعض المرضى، خصوصاً عند مشاركته مع الإنترفيرون-الألفا.

ثانياً. الأدوية المستعملة في النقرس DRUGS USED FOR GOUT

أ. **النقرس Gout:**

1. النقرس مرض عائلي مميز بفرط حمض يوريك الدم والتهاب المفاصل الناكسين مع الألم الشديد ؛ يحدث بترسب حمض اليوريك (الناتج-النهائي لاستقلاب البورين) في المفاصل والغضاريف والكلية. تترابط زيادة يورات المصل عن 6 ميلي غرام / ديسي لتر مع النقرس.

2. يعالج النقرس الحاد بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية اللا ساليسالية، خصوصاً بالإندوميتاسين indomethacin، أو الكولشيسين colchicine.
3. يعالج النقرس المزمن بدواء محفز بيلة حمض اليوريك uricosuric، البروبنسيد probenecid أو السلفيبيرازون sulfipyrazone، يزيد إطراح حمض اليوريك، أو بالفيبوكسوستات febuxostat أو الألوبورينول allopurinol، اللذين يثبطان إنتاج حمض اليوريك.
4. يمكن معالجة النقرس الشديد المعاند للمعالجات السابقة بالبيغلوتيكاز pigloticase، اليوريكاز المأشوب recombinant uricase الذي يعطى بالتسريب.

ب. الكولشيسين Colchicine:

1. الكولشيسين قلواني ذو خواص مضادة للالتهاب ؛ يستعمل لتفريج الالتهاب والألم في التهاب المفاصل النقرسي الحاد. يحدث تراجع الالتهاب وتفريج الألم خلال 12-24 ساعة بعد الإعطاء الفموي.
2. آلية الفعل في النقرس الحاد غير واضحة. يمنع الكولشيسين بلمرة التويولين (البروتين المكون للنبيبات الخلوية) tubulin إلى أنيبيبات microtubules ويثبط هجرة الكريات البيض والبلعمة phagocytosis. يثبط الكولشيسين أيضاً الانقسام الفتيلي mitosis.
3. تتضمن التأثيرات الضائرة بعد الإعطاء الفموي التي تحدث عند 80% من المرضى بالجرعة القريبة من الجرعة الضرورية لتفريج النقرس، الغثيان والقيء وألم البطن وخصوصاً الإسهال. إن الإعطاء في الوريد ينقص اختطار الاضطرابات المعدية المعوية ويوفر تفريجاً أسرع (6-12 ساعة) لكنه يزيد اختطار التخشر sloughing للجلد والنسيج تحت الجلد. قد تسبب الجرعات الأكبر (نادراً) ضرر الكبد واعتلال الدم blood dyscrasia.

ج. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية:

1. يعد الإندوميتاسين indomethacin أكثر هذه الأدوية استعمالاً لمعالجة هجمات النقرس الحاد ؛ لكن استعمال النابروكسين naproxen والـ sulindac يتزايد بسبب قلة تأثيراتها الضائرة.
2. تفضل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على الكولشيسين النوعي-للمرض بسبب الإسهال المترابط مع استعمال الكولشيسين.

د. البروبنسيد Probenecid

1. البروبنسيد حامض عضوي ينقص مستويات اليورات بفعله على مقر نقل الأنيون في النبيب الكلوي ويمنع إعادة امتصاص حمض اليوريك.
2. تستعمل هذه الأدوية في النقرس المزمن، عادةً بالتوليف مع الكولشيسين.
3. يخضع البروبنسيد والسلفينبيرازون sulfinpyrazone لامتصاص سريع بالفم.
4. تثبط هذه الأدوية إطراح الأدوية التي تفرز بالنبيبات الكلوية، متضمنةً البنسلين وال NSAIDs والسيفالوسبورينات والميتوتريكسات. قد يكون إنقاص هذه الأدوية مبرراً.
5. قد يؤدي التركيز البولي الزائد لحمض اليوريك إلى تكوين حصيات اليورات (تحصّ بولي urolithiasis). ينقص هذا الاختطار بابتلاع حجوم كبيرة من السائل أو قلونة البول بسيترات البوتاسيوم.
6. الجرعات القليلة من الأدوية المحفزة بيلة حمض اليوريك والساليسيلات تثبط إفراز حمض اليوريك. يمنع استعمال الأسبرين في النقرس.
7. تتضمن التأثيرات الضائرة الشائعة الاضطرابات المعدية المعوية والتهاب الجلد ؛ نادراً ما تسبب هذه الأدوية اعتلال الدم blood dyscrasia.

هـ. الألوبورينول Allopurinol (Lopurin, Zyloprin)® والفيبوكسوستات Febuxostat (Uloric)®

1. يستعمل الألوبورينول وقائياً لمعالجة النقرس المزمن والنقرس التوفي tophaceous gout؛ لأنه ينقص حجم التوف tophi الموطدة ؛ يعطى الكولشيسين على نحو مستمر في أثناء الأسبوع الأول من المعالجة لمنع التهاب المفاصل النقرسي.
2. يثبط الألوبورينول تخليق حمض اليوريك بتثبيط أكسيداز الزانتين xanthine oxidase الإنزيم الذي يحول الهيبوزانتين hypoxanthine إلى زانتين xanthine والزانتين إلى حمض اليوريك. يستقلب الألوبورينول بأكسيداز الزانتين إلى ألوزانتين alloxanthine الذي يثبط أيضاً أكسيداز الزانتين. يثبط الألوبورينول أيضاً التخليق الجديد للبورين.
3. يسبب الألوبورينول اضطرابات معدية معوية والتهاب الجلد. نادراً جداً ما يسبب هذا الدواء فرط التحسس ؛ متضمناً الحمى وخلل وظيفة الكبد واعتلال الدم. ينبغي استعمال الألوبورينول بحذر عند مرضى الكبد أو خمود نقيّ العظم.
4. يثبط الفيبوكسوستات أيضاً أكسيداز الزانتين لكنه أكثر نوعية في فعله.

و. البيغلوتيكاز Pegloticase (Krytexxa)®

1. لا يمتلك البشر (والقرود الكبيرة) يوريكازاً uricase وظيفياً مثل ما يوجد عند باقي الثدييات. يحول اليوريكاز حمض اليوريك إلى الآلانتوين allantoin الذواب-في الماء.

البيغلوتيكاز شكل مأشوب من اليوريكاز الخنزيري الموصول أيضاً بالغليكول بولي إيثيلين pegylated لإبطاء تدركه.

2. يستطيع البيغلوتيكاز إنقاص يورات المصل في غضون ساعات. هذا الدواء مرخص الاستعمال لمرضى النقرس غير المستجيبين للمعالجات الدوائية الأخرى.

3. تعد التفاعلات الأرجية الخطرة أخطر تأثير جانبي.

الباب الثاني
الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي المركزي

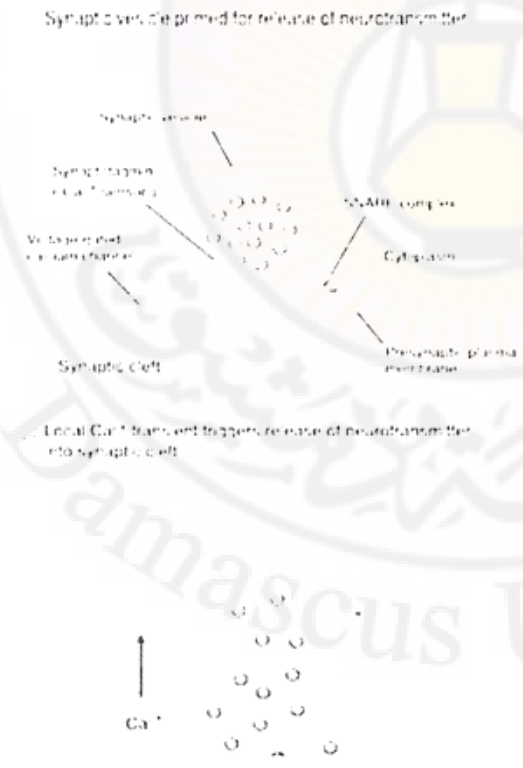
Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

1- النقل الكهروكيمياوي Electrochemical transmission

تتصل الخلايا العصبية بعضها ببعض وبأنواع أخرى من الخلايا عبر الإطلاق المنظم للجزيئات الصغيرة و البيتيدات peptides المعروفة كنواقل عصبية neurotransmitters. يتم إطلاق النواقل العصبية إلى الدوران و التي تصل إلى الأعضاء البعيدة حيث يمكن أن تعمل هناك أو يمكن أن تنتشر فقط لمسافات قصيرة حيث تعمل بمحاذاة الخلايا الهدف و الذي يدعى بالمشبك synapse. و هكذا فإن النقل المشبكي يدمج الإشارات الكهربائية مع الإشارات الكيميائية (إطلاق الناقل العصبي من قبل الخلية قبل المشبك و الارتباط اللاحق للناقل بمستقبلات على غشاء بعد المشبك)، و لهذا السبب فإن النقل المشبكي يشار إليه غالباً كنقل كهروكيمياوي electrochemical transmission. إن سلسلة العمليات العامة الضرورية للنقل الكهروكيمياوي يشار اليها كالآتي :

1- تتركب النواقل العصبية من قبل إنزيمات السيتوبلازما، و تختزن بالعصبون و من النواقل العصبية الشائعة الأستيل كولين، النورابنفيرين، γ- أمينوبوتيريك أسيد (GABA)، الغلوتامات، الدوبامين، و السيروتونين. تتخصص معظم العصبونات بإطلاق نمط واحد فقط من النواقل العصبية وهذا التخصص يحدد بشكل كبير بالإنزيمات التركيبية التي يعبر عنها في ذلك العصبون. بعد تركيب النواقل العصبية تمر بشكل فعال من السيتوبلازما



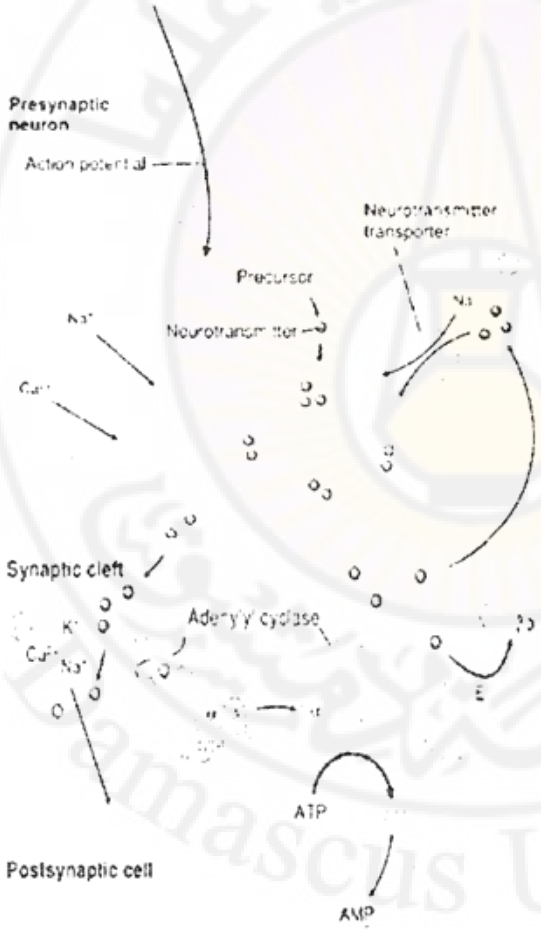
الشكل 1.2 : الآلية المفضلة لإطلاق النواقل

إلى الحويصلات الخلوية (تدعى غالباً بالحويصلات المشبكية) حيث تصل لتراكيز عالية.

2- تستعمل الطاقة الكيموكيمياوية في مدروج البروتون لتزويد الناقل العصبي المتخصص للانتقال من السيتوبلازما إلى الحويصلة، و يدفع إلى المنطقة الفعالة من نهاية الغشاء البلازمي قبل مشبكي. عبر كمون العمل AP الذي يتوالد على طول محور نهاية العصب قبل المشبك.

3- إزالة الاستقطاب في نهاية غشاء العصب يسبب فتح قنوات Ca^{2+} المعتمدة على الفولطية، ويحدث تدفق Ca^{2+} إلى نهاية العصب قبل المشبك. فتزداد بسرعة تراكيز Ca^{2+} الحرة مسببة اندماج الحويصلات الممتلئة بالنواقل العصبية بآلية البروتين المتخصص في غشاء الخلية قبل المشبك ثم يتحرر الناقل العصبي إلى الفالق المشبكي synapse.

4- ترتبط الحويصلات المشبكية بشدة إلى الغشاء البلازمي للعصبون قبل المشبك من خلال العديد من تفاعلات بروتين – بروتين، من العديد من البروتينات و التي تدعى مجتمعة SNAREs (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors) التي تعد ضرورية لتنظيم Ca^{+2} وإطلاق الحويصلات لمحتواها.



الشكل 2.2 : خطوات النقل المشبكي.

Synapsin هو عبارة عن بروتين الغشـــاء الداخلي الذي يربط بين الحويصـــلات المشـبكية و الأكتين، هذا البروتين يربط الحويصـــلات إلى قالب أكتين سـيتوبلازمي في العصـب الطرفي، وذلك لأن Synapsin هو الركيزة الأسـاسـية لتنظيم البروتين كيناز من قبل cAMP و Ca^{+2}/calmodulin. قنوات Ca^{+2} ذات البوابة الفولطية تتوضـــع بشكل تقريبي في معقد SNAREs في الغشاء البلازمي. يثير الكالسيوم تفاعل بروتينات الحويصلة المخزنة (سينابتوبريفين synaptobrevin وسينابتوتاغمين synaptotagmin) وبروتينات موقفة الأغشية (سينتاكسين syntaxin و نوريكسين neurexin) وتؤدي إلى إذابة الحويصـــلة vesical fusion مع الغشـــاء و تســـرب exocytosis الناقلات العصبية.

1- تنتشـــر النواقل العصـــبية المتحررة عبر الفالق المشـــبكي، حيث يمكن أن ترتبط إلى نمطين من المســـتقبلات في الغشـــاء بعد مشـــبكي مســـتقبلات ionotropic receptors مما يفتح القنوات التي تسمح بتدفق الأيون عبر الغشاء بعد المشبكي. أو عبر مستقبلات المرتبطة بالبروتين G التي تفعل شلال الإشارات الخلوية للمراسيل الثانوية. بعض النواقل العصـبية ترتبط إلى نمط ثالث من المسـتقبلات قبل المشـبك تدعى autoreceptor، لأنها تنظم إطلاق النواقل العصبية.
2- يتولد بشـــكل فعال كمون الإثارة بعد مشـــبكي (EPSPs)، أو كمون التثبيط بعد مشبكي (IPSPs)، على طول غشاء الخلية بعد المشبك.
3- يتم إنهاء تحفيز الخلية بعد المشبك من خلال إزالة النواقل العصبية، أو نزع حساسية المستقبلات

بعد مشبكية، أو بكليهما. إزالة النواقل العصبية يتم بآليتين :

a. تدرك النواقل العصبية بالإنزيمات في الفالق المشبكي.
b. إعادة التقاط النواقل العصبية بنواقل نوعية قبل مشبكي (أو من قبل خلايا دبقية محيطية)، والتي تنهي العمل المشـــبكي وتســـمح للنواقل العصـــبية أن تعود إلى الحويصلات المشبكية من أجل تحضيرها لإطلاق جديد.

2- النواقل العصبية المركزية neurotransmitters

عبارة عن مواد كيميائية تقوم بإطلاقها الخلايا العصبية تؤمن الاتصـال بين الخلايا، و تســهم في عملية نقل النبضــات العصــبية من و إلى الدماغ .يوجد 80 مادة كيميائية بعضـها من النواقل العصـبية و الأخرى وسـائط عصـبية و لكل واحد منها عمل مسـتقل يؤديه.

2-1- مواقع تأثير الأدوية في CNS :

طورت الأدوية على أساس التأثير على مراحل فعل الناقل العصبي، يقسم هذا الفعل اعتماداً على تأثيرها ما قبل المشبك أو ما بعد المشبك.

الأدوية نوعان : إما مقلدة أو محاكية أو مشابهة للناقل AGONIST (mimic the NT)،

معاكسة أو مضادة أو حاصرة أو حاجبة للناقل ANTAGONIST (block the NT)

تأثير المشابهات Agonists :

1- يزيد الدواء من اصطناع الناقل عبر زيادة طليعته، مثال الليفودوبا يزيد اصطناع الدوبامين.

2- يزيد الدواء من عدد النواقل عبر تحطيم الإنزيم المخرب للناقل داخل العصبون.

3- يزيد الدواء من تحرر الناقل من النهايات العصبية، مثال الأمفيتامين يسبب تحرر الكاتيكولامينات.

4- يزيد الدواء من تحرر الناقل من النهايات العصبية بحجبه المستقبل قبل المشبك.

5- يحجب الدواء تعطيل الناقل إما بحصر إعادة التقاطه، مثال الكوكائين الذي يحجب إعادة التقاط الكاتيكولامينات في المشبك. أو بحصر تخربه بواسطة الإنزيم خارج العصبون في الفلج المشبكي، مثال مضادات الكولين إستيراز تمنع تخرب الأستيل كولين .

6- ارتباط الدواء مع المستقبل بعد المشبك يفعل المستقبل و يحدث التأثيرات ما بعد المشبكية كما يؤثر الناقل عليها.

تأثير المضادات Antagonists :

1- يحجب الدواء اصطناع الناقل بواسطة تحطيم إنزيم التصنيع، مثال p-chlorophenyalanine الذي يحجب اصطناع السيروتونين.

2- يسبب الدواء نقص الناقل من الحويصلات و يخربه بواسطة تفعيل الإنزيم المخرب للناقل.

3- يحجب الدواء تحرر الناقل من النهايات العصبية مثل الغوانيتيدين الذي يحصر تحرر النورأدرينالين المختزن.

4- ينشط الدواء المستقبل قبل المشبك فيثبط تحرر الناقل مثل الكلونيدين clonidine مقلد α_2

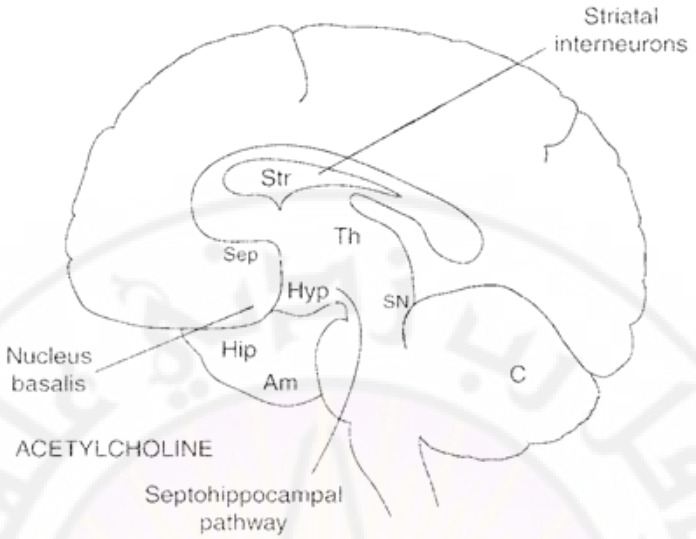
5- يرتبط الدواء مع المستقبل بعد المشبك و يحجب تأثير الناقل عليها.

يوجد الكثير من النواقل في الجهاز العصبي المركزي التي لها دور مهم في وظائف الدماغ، وهي تشمل:

1. وحيدات الأمين monoamines : وهي : النور أدرينالين Noradrenaline NE و الدوبامين Dopamine و السيرتونين Sertonin 5-HT .
2. الأستيل كولين AcetylCholine Ach
3. الحموض الأمينية : المثبطة : الجابا Gama Amino Buteric Acid (GABA) و الغليسين Glycine. و المنبهة : غلوتامات Glutmate و الأسبارتات.
4. الببتيدات العصبية.
5. الهيستامين . Histamine
6. البورينات . Purins

2-2- الأستيل كولين acetylcholine

يصنع الأستيل الكولين من أسيتيل كو إنزيم A و الكولين، ويتخرب إلى الأسيتات و الكولين بواسطة إنزيم أستيل كولينستراز. مستقبلات الأستيل الكولين Acetyicholine receptors أو المستقبلات الكولينرجية Cholinergic receptors مكونة من نمطين أساسيين : مستقبلات مسكارينية muscarinic receptors، أنواعها M1 , M2 , M3، و لكن M1 هي المسيطرة في الدماغ، وهي من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G . و مستقبلات نيكوتينية nicotinic receptors تنتشر في الدماغ و لكنها أقل تناثراً من المستقبلات المسكارينية . تتواجد في خلايا Renshaw . هي من نمط المستقبلات المرتبطة بالأقنية الشاردية . تشارك في النقل المنبه السريع في المخيط. تتوضع غالباً قبل المشبك .



الشكل 3.2 : السبل الكولينرجية المركزية.

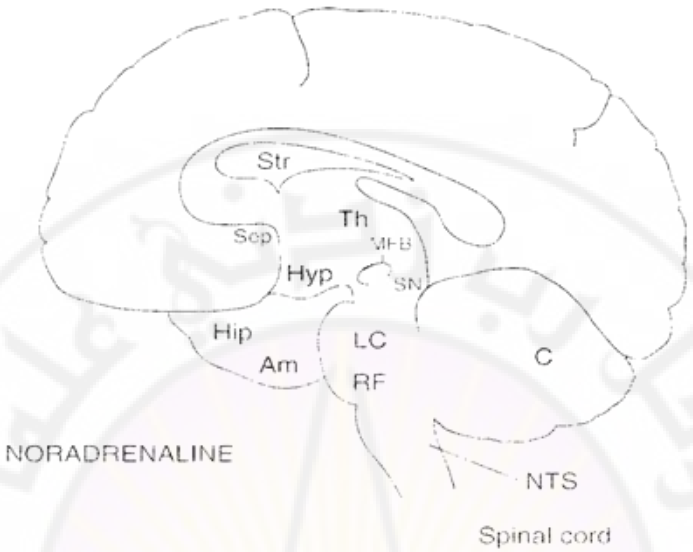
يمكن للأدوية أن تؤثر بالسريان العصبي للأستيل كولين بتنشيط أو حصر مستقبلات الأستيل كولين أو بتثبيط إنزيم الكولين إستراز.

تتوزع السبل الكولينيرجية في الدماغ : السبيل الأول يبدأ من النوى القاعدية حيث تتجمع أجسام الخلايا للعصبونات الكولينيرجية في منطقة صغيرة في قاعدة المخ الأمامي مشكلة نواة ضخمة ثم ينتشر في المخ الأمامي كله. السبيل الثاني يبدأ من الحاجز في مناطق الإسقاط إلى قرن آمون Hippocompal السبيل الثالث من الجسر Pons إلى المهاد Thalamus و القشرة Cortex . كما يوجد العديد ما بين الوحدات العصبية الداخلية القصيرة في الجسم المخطط Striatum و النوى العصبية .

دور الأستيل كولين في الجهاز العصبي المركزي كناقل عصبي مثير أو مثبط في عدد من الأجهزة العصبونية، بما فيها تلك التي تعصب الحصين (قرن آمون) hippocampus و القشرة المخية cerebal cortex و النوى القاعدية Nucleus basalis ، تشارك هذه المسالك بالذاكرة قصيرة الأمد short-term memory و عملية الإحساس، و التنسيق الحركي و التعلم learning.

يؤدي نقص عدد العصبونات الكولينرجية الشديد إلى نقص تدريجي في القدرة على الاستيعاب ؛ أي الإصابة بداء الزهايمر . Alzeheimer و لكن زيادته تشارك في مرض باركنسون.

يستخدم السكوبولامين Hyoscine الذي يثبط الذاكرة و يؤدي للنسيان، و مثبطات الأستيل كولين إستيراز لمعالجة داء الزهايمر مثل Tacrine و حاجبات المستقبلات المسكارينية لمعالجة داء باركنسون.



الشكل 4.2 : السبل النورأدرينيرجية المركزية

2-3- نورابينفيرين norepinephrine

يتشكل النورابينفيرين من التيروزين الذي يشكل الدوبامين، و يستقلب بإنزيم المونوأمين أوكسيداز monoamine oxidase و الكاتيكول o ميثيل ترانسفيراز catechol –o –methyltransferase إلى عدد من المستقلبات. المستقلب الرئيسي المفرغ في البول هو 3- ميثوكسي-4- هيدروكسي حمض الماندليك - 3- methoxy 4 – hydroxyl –mandelic acid، أو حمض فانيلي ماندياليك vanillymandelic acid.

مستقبلات النورابينفيرين هي المستقبلات الأدرينارجية ألفا α و بيتا β بفروعها.

يرتبط النورابينفرين مع مسالك عصبونية متعددة، تنطلق من نويات البقعة الزرقاء locus ceruleus المتوضعة في النخاع (ساق المخ) نحو المهاد، و القشرة الدماغية، والمخيخ ، والنخاع الشوكي، كما يتواجد في مسالك ناشئة من الدماغ المتوسط إلى الهايبو ثالموس (ماتحت السرير البصري).

تشارك هذه الناقلات العصبية الموجودة في كل مكان بتنظيم القلق و وظائف المخ، و التعلم و الذاكرة و المزاج و عملية الحس (بما فيها الألم) و النوم.

يمكن للأدوية أن تخفف من النقل العصبي للنورابينيفرين بتحفيز أو حجب مستقبلاتها أو بتثبيط القبط العصبوني قبل المشبك.

2-4- الدوبامين Dopamine

ينتمي الدوبامين لعائلة النواقل العصبية الكاتيكولامينية. تضم هذه العائلة بالإضافة للدوبامين النورابنفرين (NE) والإبنفرين (EPI). الحمض الأميني المعتدل التيروزين هو طليعة جميع الكاتيكولامينات. إن معظم التيروزين يأتي من الغذاء، ويمكن لقسم صغير أن يصنع في الكبد بدءاً من الفينيل ألانين Phenylalanine . الخطوة الأولى في اصطناع الدوبامين هي تحويل التيروزين إلى L-دوبا L-DOPA (L-4,3 ثنائي هيدروكسي فينيل ألانين أو ليفودوبا) وذلك من خلال أكسدة الموقع 3 على حلقة البنزن. يتوسط هذا التفاعل إنزيم تيروزين هيدروكسيلاز Tyrosine hydroxylase (TH)، يحوي هذا الإنزيم الحديد Fe^{+3}، و بالإضافة للحديد فإنه يحتاج أيضاً عاملاً مساعداً هو: تيتراهيدروبيوبتيرين tetrahydrobiopterin، والذي تم أكسدته إلى ثنائي هيدروبيوبتيرين dihydrobiopterin في مسار التفاعل.

الخطوة التالية والنهائية في اصطناع الدوبامين هي تحويل الليفودوبا إلى دوبامين بواسطة إنزيم نازعة كربوكسيل الأحماض الأمينية العطرية aromatic amino acid decarboxylase (AADC)، يحتاج الـ AADC عاملاً مساعداً هو فسفات البيريدوكسال pyridoxal phosphate. يسود إنزيم الـAADC في الدماغ، ويعبر عنه في العصبونات الدوبامنرجية، ولكنه يوجد أيضاً في الخلايا اللادوبامنرجية وفي الدبق العصبي، كما يعبر عنه في كامل الجسم في جميع أنواع الخلايا تقريباً.

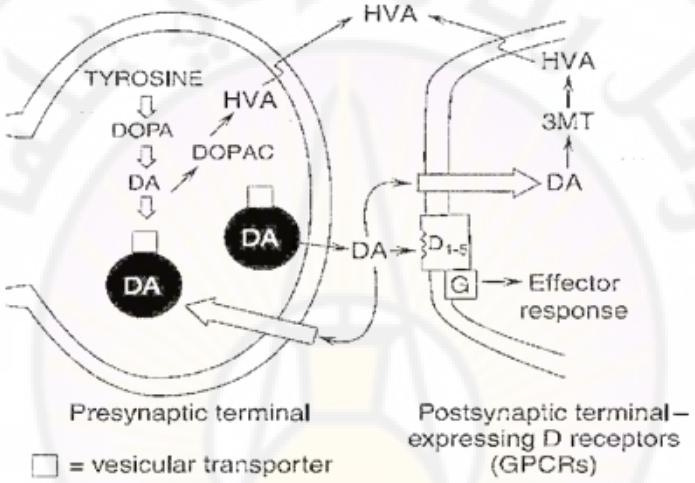
يعد الدوبامين الناتج النهائي في سبيل اصطناع الكاتيكولامين في الخلايا الدوبامنرجية. أما في الخلايا التي تفرز النورابنفرين، فإن الدوبامين يحول إلى نورابنفرين بفعل إنزيم دوبامين بيتا-هيدروكسيلاز dopamine β-hydroxylase. قد يتم تحويل النورابنفرين بعد ذلك إلى إبنفرين في خلايا أخرى بإنزيم ن-ميتيل فينيل إيتانول أمين ترانسفيراز phyenylethanolamine N-methytransferase. تفتقد العصبونات الدوبامنرجية لكلا هذين الإنزيمين، ولكن من المهم أن نبقي في الذهن كامل سبيل اصطناع الكاتيكولامين، لأن التداخل الدوائي على الاصطناع الحيوي للدوبامين قد يؤثر أيضاً على اصطناع الإبنفرين والنورابنفرين.

2-4-1- الدوبامين تخزينه، تحريره، عود التقاطه وتعطيله
Dopamine Storage, Release, Reuptake, and Inactivation

يصنع الدوبامين من التيروزين في سيتوبلاسما العصبون، ثم ينقل إلى حويصلات إفرازية لتخزينه وتحريره فيما بعد. يحتاج نقل الدوبامين إلى الحويصلات المشبكية مضختين جزيئيتين منفصلتين. بعد تنبيه الخلية العصبية، تندمج الحويصلات الخازنة للدوبامين بالغشاء البلاسمي بطريقة تعتمد على شوارد الكالسيوم، محررة الدوبامين إلى الفلج المشبكي، حيث يمكن للدوبامين أن يرتبط إلى مستقبلاته بعد المشبكية وقبل المشبكية (الذاتية).

توجد عدة آليات لإزالة الدوبامين المشبكي. إن معظم الدوبامين المحرر إلى الفالق المشبكي ينقل عائدا إلى الخلية قبل المشبكية من خلال بروتين عبر الغشاء-11 transmembrane domain protein، هو ناقل الدوبامين dopamine transporter (DAT). ينتمي الـDAT لعائلة مضخات عود التقاط الكاتيكولامينات. يتضمن عود التقاط الدوبامين نقله بعكس مدروج تركيزه، وهذا يتطلب مصدراً للطاقة. لهذا السبب، فإن الـDAT يقوم بإعادة التقاط الدوبامين بالتشارك مع نقل شاردة الصوديوم مع مدروج تركيزها إلى داخل الخلية. يتم المحافظة على مدروج Na^+ من خلال مضخة Na^+/K^+ ATPase؛ ولذلك فإن عود التقاط الدوبامين يعتمد بشكل غير مباشر على وجود هذه المضخات بشكل فعال.

إن الدوبامين الذي أعيد التقاطه إلى الخلية قبل المشـــبك إما أن يعاد إلى داخل الحويصلات ليستخدم فيما بعد في النقل العصبي أو يتدرك بفعل إنزيمات monoamine oxidase (MAO) أو catechol-O-methyl transferase (COMT). يعد الـــMAO الإنزيم المفتاحي لإنهاء عمل الكاتيكولامينات محيطياً وفي الدماغ. يوجد هذا الإنزيم على شـــكل نظيرين إنزيميين: MAO-A ويعبرعنه بشـــكل متســـاو محيطياً وفي الدماغ و MAO-B الذي يتركز في الدماغ.



الشكل 5.2 : النهاية العصبية الدوبامينية

يمكن لهذين النظيرين تدريك الدوبامين ومجال واســـع من الكاتيكولامينات أحادية الأمين. في الظروف الطبيعية يعد الـMAO-B المسؤول عن تقويض معظم الدوبامين في الجملة العصبية المركزية. هناك أهمية علاجية للأدوار المختلفة التي يلعبها نظيرا الـMAO . يستخدم التثبيط الانتقائي للـــ MAO-B في زيادة تأثير الدوبامين في الجملة العصبية المركزية، ويعد جيد التحمل بشكل عام. بالمقابل، فإن تثبيط الـــMAO-A يؤخر تدرك جميع الكاتيكولامينات محيطيا ومركزيا،، وإن تثبيط الـMAO-A يمكن أن يقود إلى سمية مهددة للحياة عندما تشارك مع مواد محررة للكاتيكولامينات مثل مقلد الودي اللامباشر التيرامين الموجود في أنواع معينة من النبيذ والجبن. إن الدوبامين المشـــبكي الذي لا يعاد التقاطه إلى الخلية قبل المشبك إما أن ينتشر خارج الفالق أو يتدرك بفعل الـــCOMT. يعبر عن الـــــCOMT في الدماغ، الكبد، الكلية والقلب، ويعطل الكاتيكولامينات بإضـــافة مجموعة ميتيل إلى مجموعة الهيدروكســـيل في الموقع 3 على حلقة البنزن. يعبر عن الـــCOMT في الجهاز العصبي المركزي في العصبونات بشكل أساسي. إن الفعل المتتابع

للـCOMT والـMAO يدرك الدوبامين إلى المستقلب الثابت، حمض الهوموفانيليك homovanillic acid (HVA) الذي يطرح في البول.

2-4-2- مستقبلات الدوبامين Dopamine Receptors

تنتمي مستقبلات الدوبامين إلى عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G. صنفت خواص مستقبلات الدوبامين على أساس تأثيرها على تشكيل cAMP (الحلقي): فمثلاً تنبيه المستقبلات من الزمرة D_1 يؤدي لزيادة مستويات cAMP بينما تنبيه المستقبلات من الزمرة D_2 يثبط تشكل cAMP. أدت دراسات لاحقة إلى تنسيل cloning بروتينات المستقبلات، كاشفة عن خمس مستقبلات مختلفة، كل منها مشفر بجينة منفصلة. تملك جميع مستقبلات الدوبامين المعروفة البنية النمطية للمستقبلات المرتبطة بالبروتين G المتميزة بوجود 7 مجالات (domain) عابرة للغشاء. تضم الزمرة D_1 مستقبلي الدوبامين (D_1, D_5) بينما تضم الزمرة D2 مستقبلات الدوبامين (D_2, D_3, D_4). تتوزع بروتينات المستقبل الدوبامينية بأنواعها الخمسة المختلفة في أماكن متباينة في الدماغ. يعبر عن المستقبلات D_1,D_2 بنسب عالية في الجسم المخطط striatum (النواة المذنبة caudate والنواة العدسية putamen؛بنى عصبية) حيث تؤدي دوراً في التحكم الحركي من خلال النوى القاعديةbasal ganglia، وكذلك يعبر عنه بشكل كبير في المركب النووي nucleus accumbens والحديبة الشمية olfactory tubercle. يعبر عن المستقبلات D_2 بشكل كبير في الغدة النخامية الأمامية المنتجة للبرولاكتين lactotophs، حيث تنظم إفراز البرولاكتين. يعتقد أن المستقبلات D_2 لها دور في الفصام لأن العديد من الأدوية المضادة للذهان لها إلفة عالية لهذه المستقبلات، ولايزال توضع مستقبلات D_2 ذات الصلة بحاجة إلى توضيح. ترتبط المستقبلات D_3,D_4 بنيوياً ووظيفياً بالمستقبلات D_2 وقد يكون لها علاقة بإمراضية الفصام. يعبر عن المستقبلات D_3 بنسبة عالية في الجهاز الحوفيlimbic system؛ متضمناً المركب النووي والحديبة الشمية، بينما تتوضع المستقبلات D_4 في القشرة الجبهيةfrontal cortex، الدماغ البيني diencephalon وجذع الدماغ. عموماً، تتوزع المستقبلات D_5 بشكل خفيف، ويعبر عنها بنسب منخفضة، وتوجد بشكل أساسي في الوطاء، والحديبة الشمية والحصين.hippocampus

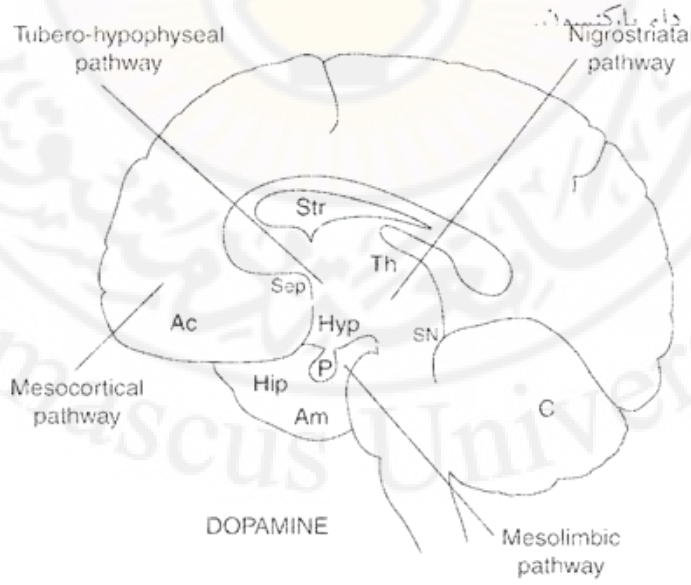
تعمل المستقبلات الدوبامينية قبل المشبكية كمستقبلات ذاتيةautoreceptor، وتعد في معظمها من الزمرة D_2. تتحسس هذه المستقبلات الذاتية زيادة تدفق الدوبامين من المشبك وتنقص المقوية الدوبامينية، من خلال إنقاص اصطناع الدوبامين في العصبون قبل المشبك وإنقاص معدل إطلاق وتحرر الدوبامين من العصبون. يتم تثبيط اصطناع الدوبامين من خلال إنقاص فعالية التيروزين هيدروكسيلاز TH بآلية تنظيم سلبي

down-regulation معتمدة على cAMP، بينما ينقص معدل إطلاق الدوبامين جزئيا بآلية منفصلة معتمدة على تعديل في قنوات البوتاسيوم والكالسيوم. تؤدي زيادة فتح قنوات البوتاسيوم إلى زيادة في تيار البوتاسيوم تحدث فرط استقطاب في العصبون، مما يتطلب نزع استقطاب أكبر للوصول إلى عتبة الإطلاق. كما ينقص فتح قنوات الكالسيوم مؤديا إلى نقص مستويات الكالسيوم داخل الخلوية. وبما أن شوارد الكالسيوم ضرورية لنقل الحويصلات المشبكية إلى الغشاء قبل المشبكي واندماجها معه فإن نقص الكالسيوم داخل الخلوي يؤدي إلى انخفاض معدل تحرر الدوبامين.

2-4-3- سبل الدوبامين المركزية Central Dopamine Pathways:

تنشأ معظم العصبونات الدوبامينرجية من مناطق منفصلة في الدماغ، وتنتهي في مناطق متباعدة. يمكن تمييز ثلاثة سبل رئيسية، السبيل الأكبر للدوبامين في الدماغ هو السبيل الأسود المخطط، ويحوي حوالي 80% من دوبامين الدماغ. يخرج هذا السبيل من أجسام الخلايا في القسم المكتنز من المادة السوداء بشكل يشبه المنقار ليعطي النهايات التي تعصب بغزارة النواة المذنبة caudate و النواة العدسية putamen.

دعي الجسم المخطط striatum بهذا الاسم لمظهره المخطط الناتج عن المسالك الليفية البيضاء التي تمر فيه، ودعيت المادة السوداء substantia nigra بهذا الاسم للصباغ الأسود الموجود فيها والناتج عن تفكك الدوبامين إلى ميلانين. تتدخل العصبونات الدوبامينرجية للسبيل الأسود المخطط في تحريض حركة هادفة، و يؤدي تنكسها إلى داء باركنسون.



الشكل 6.2 : السبل الدوبامينية المركزية

تقع إلى أنسي المادة السوداء في الدماغ المتوسط منطقة تحوي أجسام خلايا دوبامينية تدعى المنطقة البطنية السقيفية (VTA) ventral tegmental area. تعطي هذه المنطقة تفرعات واسعة بحيث تعصب العديد من مناطق الدماغ الجبهي، أكثرها وضوحا القشرة المخية cerebral cortex والمركب النووي nucleus accumbens وبنى حوفية limbic أخرى. تلعب هذه الأنظمة أدوارا مهمة ومعقدة (مازالت غير مفهومة بشكل كامل) في التحفيز، والتفكير الموجه، وتنظيم التأثر والتعزيز الإيجابي (المكافأة). قد يتدخل الاضطراب في هذه السبل في تطور الفصام؛ ويمكن أن يقود حجب النقل الدوبامينرجي إلى هدأة في الأعراض النفسية.

تخرج محاوير العصبونات الدوبامينية، الموجودة في النوى المقوسة arcuate والمحيطة بالبطين في الوطاءperiventricular nuclei، إلى البارزة الأنسية median eminence من الوطاء. يعرف هذا النظام بالسبيل الأحدوبي القمعي tubero-infundibular. يحرر الدوبامين من هذه العصبونات إلى الدوران البابي portal ciuculation الواصل بين البارزة الأنسية والغدة النخامية الأمامية مثبطا تحرر البرولاكتين من النخامى المفرزة للبرولاكتين pituitary lactotrophs .

هناك بنية تشريحية رابعة تعد هدفاً للعلاجات الدوبامنرجية وهي الباحة المنخفضة area postrema وتتوضع في أرضية البطين الرابع. تحوي الباحة المنخفضة عدداً قليلاً من العصبونات الدوبامنرجية الداخلية ولكن كثافة مستقبلات الدوبامين فيها عالية (معظمها من الزمرة D_2). تحرض إثارة مستقبلات الدوبامين في الباحة المنخفضة مراكز الإقياء في الدماغ وهذا أحد أسباب الإقياء emesis؛ ولذلك تستخدم الأدوية التي تحجب مستقبلات الدوبامين D_2 لعلاج الغثيان والإقياء.

يمكن أن ينتج مرض ما نتيجة خلل في أي من هذه الأنظمة الدوبامنرجية. مثلا، يظهر داء باركنسون نتيجة سوء تنظيم في النقل العصبي الدوبامنرجي، كما يمكن أن ينتج الفصام أيضا من النقل العصبي الدوبامنرجي غير السوي.

2-5- سيروتونين Serotonin أو 5-هيدروكسي تريبتامين 5-Hydroxytryptamine

تم اكتشاف هذا الأمين في خلاصة الأمعاء (إنتيرامين enteramine) وفي المصل بعد تخثر الدم سيروتونين Serotonin، وفي النهاية تم تحديد صيغتها الكيميائية بشكل 5-هيدروكسي تريبتامين. حالياً، يتم استخدام الرمز 5-HT أو السيروتونين Serotonin. تم إيجاد 5-HT لاحقاً في الجهاز العصبي المركزي، وأبدى تأثيراً واضحاً بدور ناقلاً عصبياً وهرموناً موضعياً في الجهاز الوعائي المحيطي.

2-5-1- التوزع :

يتواجد 5 – هيدروكسي تريبتامين (5-HT) بأعلى تراكيز في ثلاثة أعضاء.

في جدار الأمعاء: ما يفوق 90% من الكمية الكلية في الجسم متواجدة في الخلايا المعوية أليفة الكروم enterochromaffin في الأمعاء (خلايا صماء ذات خواص تلوين مميزة). وهذه الخلايا مشتقة من العرف العصبي (neural crest) وتشابه خلايا لب الكظر. وهي تتواجد بشكل رئيسي في المعدة والأمعاء الدقيقة وتنتشر بين الخلايا المخاطية. يتواجد بعض الـ5-HT أيضاً في الخلايا العصبية في الضفيرة العضلية المعوية، حيثما يعمل كناقل عصبي استثاري.



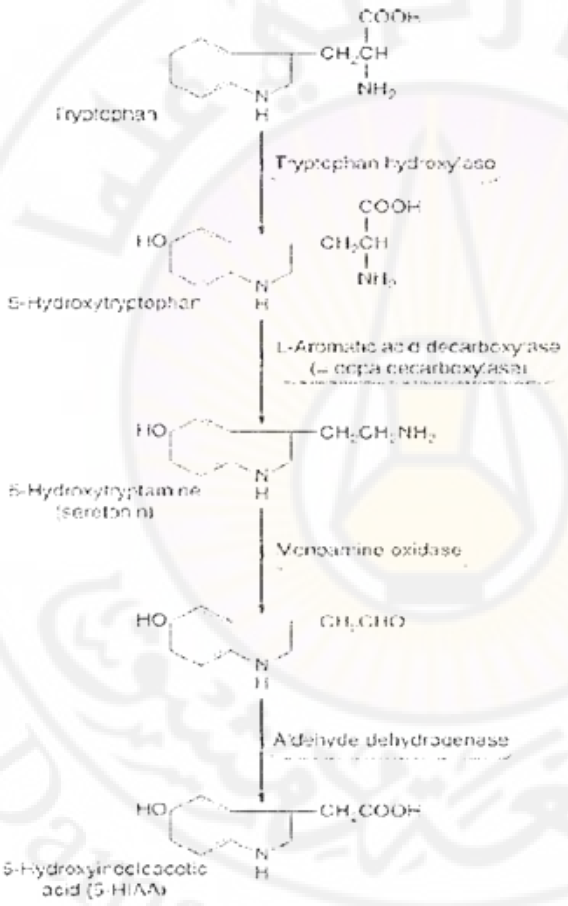
الشكل 7.2 : السبل السيروتونينية المركزية

في الدم: يتواجد الـ5-HT بتراكيز مرتفعة في الصفيحات والتي تراكمه من البلازما بواسطة نظام نقل فعال وتحرره عند تكدسها في مواقع أذية النسج.

في الجهاز العصبي المركزي: يعتبر الـ5-HT ناقلاً عصبياً في الـCNS ويتواجد بتراكيز مرتفعة في نواحي متوضعة في الدماغ المتوسط. تتوزع النورونات السيروتونينية بشكل واسع و مشابه للعصبونات الأدرينرجية. تتواجد الخلايا في مجموعات كبيرة في الجسر و أعلى النخاع المستطيل قريبة من خط الوسط تدعى نوى الرفاءُ raphe و تتوضع في شكلين : شكل مشروع نوى منقارية التوضع rostrally تمتد عبر وسطي حزمة المخ الامامي إلى عدة أجزاء من القشرة و قرن آمون و النوى القاعدية و الجهاز الليمبي و تحت المهاد. و شكل مشروع خلايا ذيلي التوضع Caudally يمتد عبر المخيخ و النخاع المستطيل و الحبل الشوكي.

2-5-2- الاصطناع الحيوي والتدرك :

على الرغم من أن الـ5-HT يتواجد في الغذاء، إلا أن معظمه يستقلب قبل الدخول بجرى الدم. ينتج الـ 5-HT داخلي المنشأ من الحمض الأميني الطليعي هو التريبتوفان tryptophan، حيث يتحول التريبتوفان إلى 5- هيدروكسي تريبتوفان (في الخلايا أليفة الكروم والعصبونات، لكن ليس في الصفيحات) بواسطة تأثير الإنزيم تريبتوفان هيدروكسيلاز، وهو خاص بالخلايا المنتجة للـ5-HT.



الشكل 8.2 : الاصطناع الحيوي واستقلاب السيرتونين

يحدث بعد ذلك نزع كربوكسيل للـ5- هيدروكسي تريبتوفان إلى 5-HT بواسطة نازعة كربوكسيل الحمض الأميني واسعة الانتشار والتي تشارك أيضاً في اصطناع الكاتيكولامينات والهيستامين. تمتلك الصفيحات (والعصبونات) آلية قبط عالية الألفة للـ5-HT، وتصبح الصفيحات غنية بالـ5-HT مع مرورها عبر الدوران المعوي، حيثما يكون تركيزه الموضعي مرتفعاً نسبياً. تعتبر آلية اصطناع، وتخزين، وتحرير، وعودة قبط الـ5-HT شبيهة جداً لتلك لدى النورأدرينالين. تؤثر أدوية كثيرة على كلا العمليتين دون تمييز، لكن مثبطات عودة قبط السيروتونين Serotonin الانتقائية (SSRIs) selective serotonin reuptake inhibitors طورت وتعتبر هامة علاجياً كمزيلة للقلق ومضادات اكتئاب. يخزن الـ5-HT عادة في العصبونات والخلايا أليفة الكروم (chromaffin cells) كناقل مساعد مع هرمونات ببتيدية مختلفة،

مثل السوماتوستاتين somatostatin، المادة P أو عديد الببتيد المعوي الفعال وعائياً vasoactive intestinal polypeptide.

يحدث تدرك الـ5-HT بشكل رئيسي عبر نزع الأمين التأكسدي، المحفز بالإنزيم أكسيداز أحادي الأمين MAO-A، متبوعاً بأكسدة إلى 5- هيدروكسي إندول اسيتيك أسيد (5-HIAA) 5-hydroxyindoleacetic acid. يفرز الـ5-HIAA في البول، و يعمل كمؤشر لإنتاج الـ5-HT في الجسم. يستعمل هذا، على سبيل المثال، في تشخيص المتلازمة السرطاوية carcinoid syndrome .

2-5-3- التأثيرات الدوائية Pharmacological Effects

تعد تأثيرات الـ5-HT كثيرة ومعقدة وهنالك اختلافات معتبرة بين الأنواع. يعكس هذا التعقيد وجود وفرة في تحت أنماط لمستقبلات الـ5-HT، والتي ظهرت في السنوات الأخيرة. مواقع التأثير الرئيسية هي كالتالي:

السبيل المعدي المعوي:

تتواجد معظم تحت أنماط مستقبل الـ5-HT في الأمعاء باستثناء عائلة الـ5-$HT_{3,6}$. فقط حوالي 10% من الـ5-HT في الأمعاء يتوضع في العصبونات، حيث يعمل كناقل عصبي، بينما البقية فتتوضع في الخلايا المعوية الأليفة للكروم، والتي تعمل كحساسات لنقل معلومات حول حالة الأمعاء. يتحرر الـ5HT من الخلايا المعوية أليفة الكروم إلى الصفيحة المخصوصة lamina propria وأماكن أخرى من أجل تنبيه مستقبلاته. بشكل عام، تتواجد مستقبلات الـ5-HT في معظم المكونات العصبونية في الجهاز العصبي المعوي وكذلك العضلات الملساء، والخلايا الإفرازية وغيرها. وظيفته الرئيسية هي تنظيم الحركات التمعجيةperistalsis، والحركية المعوية، والإفراز والحساسية الحشوية.

تتأكد أهمية الـ5-HT في الأمعاء بواسطة التوزع الواسع عبر الناقل النوعي لقبط السيروتونين Serotonin uptake transporter (SERT)، والذي يزيل الـ5-HT المحرر بسرعة وفاعلية، وبالتالي الحد من تأثيراته. مثبطات هذا الناقل مثل الـSSRIs قد تضخم من تأثير الـ5-HT في الأمعاء؛ مما يفسر بعض التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية، والتي تتضمن الإسهال. تم التعرف كذلك على نواقل مساعدة. وبشكل مثير للانتباه، هنالك دليل على عيوب جينية في آلية عودة القبط هذه في متلازمة القولون المتهيج، مما قد يفسر الأعراض المحيرة لهذا المرض.

العضلات الملساء :

تتقلص العضلات الملساء بواسطة الـ5-HT، مثل الرحم و الشجرة القصبية.

الأوعية الدموية:

يعتمد تأثير الـ5-HT على الأوعية الدموية على عوامل مختلفة، من ضمنها حجم الوعاء، ونوع الكائن والفاعلية الودية المسيطرة. تتقلص الأوعية الكبيرة، كل من الشرايين والأوردة، غالباً بواسطة الـ5-HT، على الرغم من أن حساسيتها تختلف بدرجة كبيرة. وهو يعتبر تأثير مباشر على خلايا العضلات الملساء، والمتواسط عبر المستقبلات 5-HT_{2A}. يسبب تفعيل مستقبلات 5-HT_1 تقلصاً للأوعية داخل القحف الكبيرة، وتوسعها يسهم في حدوث الصداع. من الممكن أن يسبب الـ5-HT توسعا وعائياً، جزئياً عبر التأثير على الخلايا البطانية لتحرر أكسيد النتريك وجزئياً بتثبيط تحرير النورأدرينالين من النهايات العصبية الودية. إن حقن الـ5-HT وريدياً يرفع ضغط الدم مبدئياً بسبب تقلص الأوعية الكبيرة، وبعدها يهبط بسبب التوسع الشرياني. قد يلعب الـ5-HT دوراً في إمراضية فرط ضغط الدم الرئوي.

الصفيحات:

يسبب الـ5-HT تكدس الصفيحات بتأثيره على المستقبلات 5-HT_{2A}، وتحرر الصفيحات المتجمعة في الوعاء أيضاً مزيداً من الـ5-HT. إن كانت البطانة الوعائية سليمة، يسبب تحرير الـ5-HT من الصفيحات الملتصقة توسعاً وعائية، والذي يساعد في الحفاظ على الجريان الدموي؛ وإن كانت متضررة (مثلاً بواسطة التصلب العصيدي)، يسبب الـ5-HT تقلصاً ويضعف جريان الدم بشكل أكبر. يعتقد أن هذه التأثيرات للـ5-HT المشتق من الصفيحات هامة في المرض الوعائي.

النهايات العصبية:

ينبه الـ5-HT النهايات العصبية الحسية الألمية nociceptive (المتواسطة في الألم)، وهو تأثير متواسط بشكل رئيسي من قبل المستقبلات 5-HT_3. إن حقن في الجلد، يسبب الـ5-HT ألماً؛ وعند إعطائه جهازياً، يثير منعكسات ذاتية متنوعة عبر تنبيه الألياف العصبية الواردة في القلب والرئتين، والذي بدوره يجعل الاستجابة القلبية الوعائية أكثر تعقيداً. تحتوي إبر نبات القراص nettle على الـ5-HT من ضمن وسائط أخرى. كما يثبط الـ5-HT أيضاً تحرير الناقل من العصبونات الأدرينارجية في المحيط. و العديد من الوظائف المفترضة، من ضمنها التحكم بالشهية، النوم، المزاج، الهلوسة، السلوك المكرر، إدراك الألم والإقياء.

الجهاز العصبي المركزي:

يثير الـ5-HT بعض العصبونات ويثبط الأخرى، قد يعمل كذلك قبل المشبك لتثبيط تحرير الناقل من النهايات العصبية. تتواسط تحت أنماط مختلفة للمستقبل وآليات غشائية مختلفة في هذه التأثيرات. يعد الـ5-HT هاماً كذلك كناقل عصبي في الـCNS، والعديد من الأدوية المختلفة مثل مضادات الذهان ومضادات الاكتئاب ذات تأثيرات هامة على السبل العصبية السيرتونينية.

2-5-4- مستقبلات السيرتونين 5-HT :

مستقبلات الـ5-HT متنوع بشكل مذهل. يوجد حالياً 14 تحت نمط من المستقبلات. وهي تقسم إلى سبعة أصناف 5-HT_{1A}،5-HT_{1B}،5-HT_{1C}،5-HT_{1D}،5-HT_{1E}، 5-HT_{1F}، 5-HT_{2A}،5-HT_{2B}، 5-HT_{2C}، 5-HT_3، 5-HT_4، 5-HT_{5A}، 5-HT_6، 5-HT_7 . أحدها 5-HT_3 فقط ذو قناة كاتيون بوابية اللجين، بينما البقية فهي مستقبلات مرتبطة بالبروتين G G-protein-coupled receptors [GPCRs]. وتقسم عائلات الـGPCR الستّ إلى 13 نمطاً من المستقبلات اعتماداً على تتاليها وتأثيرها الدوائي.

يبدو أن نظام الإشارة الأشيع يعتمد على الـcAMP، لكن بعضها (النمط الفرعي 5-HT_2) يفعل الفوسفوليبازC لتوليد مراسيل ثانوية مشتقة من الفوسفوليبيد. مع الاستثناء المحتمل في عائلة الـ5-HT_3، والتي تعتبر قنوات أيون بوابية اللجين مميزة، تعتبر مستقبلات الـ5-HT عالية عدم التمييز في علاقاتها مع المقلدات agonists والمضادات antagonists. يجعل هذا من الصعب تمييز تأثيرها الدوائي في كثير من الحالات ومن الصعب جداً تلخيصها بأسلوب ذي مغزى.

مستقبلات 5-HT_1: تتواجد بشكل رئيسي في الدماغ، وتميز الأنماط الفرعية على أساس توزعها الناحي ونوعيتها الدوائية. وتعمل بشكل رئيسي كمستقبلات قبل مشبكية تثبيطية. آلية عملها تعتمد على تثبيط الأدينيل سيكلاز. يعد النمط الفرعي 5-HT_{1A} هام بشكل خاص في الدماغ، فيما يتعلق بالمزاج والسلوك. قد يترافق تعدد الأشكال في المستقبل مع زيادة في الأهبة للمعاقرة الدوائية substance abuse. يعتقد أن النمطين الفرعيين 5-HT_{1B} و5-HT_{1D}، والمعبر عنهما في الأوعية الدموية الدماغية، مهمان في الشقيقة وهما هدف السوماتريبتانsumatriptan وتريبتانات أخرى، وهي مجموعة دوائية هامة تستعمل في علاج هجمات الشقيقة الحادة. لسوء الحظ يتواجد المستقبل 5-HT_{1B} أيضاً في الأوعية الدموية القلبية وفي أماكن أخرى، مما يفسر بعض التأثيرات غير المرغوبة المصاحبة للمعالجة بالتريبتان. مقلدات الـ5-HT_{1A} الانتقائية مثل 8-

tetralin hydroxy-2-(di-n-propylamino) هي عوامل خافضة فعالة لضغط الدم، وتؤثر بواسطة آلية مركزية، لكنها لا تستعمل سريرياً.

مستقبلات 5-HT2: تتواجد في الـCNS، لكنها هامة أيضاً بشكل خاص في المحيط. تتواسط تأثيرات الـ 5-HT في العضلات الملساء والصفيحات والتي عرفت لسنوات عديدة، بواسطة المستقبل $5\text{-}HT_{2A}$، كما هو مع بعض التأثيرات السلوكية للعوامل مثل ثنائي إيثيل أميد حمض الليزرجيكlysergic acid diethylamide (LSD). ترتبط المستقبلات $5\text{-}HT_2$ بالفوسفوليباز C؛ وبالتالي تنبه تشكيل الإنوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3. يعتبر النمط الفرعي $5\text{-}HT_{2A}$ الأكثر أهمية وظيفياً، بينما الأخرى فهي ذات توزع ودور وظيفي محدود أكثر. ربما يعتبر دور مستقبلات $5\text{-}HT_2$ في العمليات الفيزيولوجية الطبيعية ذو درجة صغيرة، لكنها تصبح بارزة أكثر في الظروف المرضية مثل الربو والختار الوعائي.

تعمل مضادات المستقبل $5\text{-}HT_2$ مثل الديهيدروإرغوتامين Dihydroergotamine، الميثيسرجيد methysergide (من عائلة الإرغوت)، السيبروهيبتادين Cyproheptadine، الكيتانسيرينketanserin، الكيتوتيفين Ketotifine، البيزوتيفين Pizotifen بشكل رئيسي على المستقبلات $5\text{-}HT_{2A}$ لكنها أيضاً تحجب مستقبلات 5-HT أخرى، وكذلك مستقبلات أدرينارجية ألفا ومستقبلات الهيستامين، وتستعمل بشكل رئيسي للوقاية من الشقيقة. استعملت مضادات الـ$5\text{-}HT_2$ الأخرى في ضبط أعراض الأورام السرطانية.

مستقبلات 5-HT3: تعتبر المستقبلات $5\text{-}HT_3$ فريدة بكونها قنوات أيون غشائية، بارتباطها المباشر مع القنوات الشاردية الغشائية قناة الصوديوم، وتسبب استثارة بشكل مباشر، دون تدخل أي مرسال ثانوي. يتألف المستقبل بحد ذاته من تجمع خماسي القسيمات من تحت وحدات مميزة والتي تسمى بأحرف سفلية (مثلاً $5\text{-}HT_{3A\text{-}E}$ لدى البشر). تتواجد المستقبلات $5\text{-}HT_3$ بشكل رئيسي في الجهاز العصبي المحيطي، خاصة على العصبونات الحسية الألمية، وعلى العصبونات الذاتية والمعوية، حيث يمارس الـ5-HT تأثيراً استثارياً قوياً. يحرض الـ5-HT بحد ذاته الألم عند حقنه موضعياً، وعند إعطائه وريدياً يثير تظاهراً خفيفاً لمنعكسات ذاتية، والذي ينتج عن تنبيه أنماط كثيرة من الألياف العصبية الحسية الوعائية، والرئوية والقلبية. تتواجد المستقبلات $5\text{-}HT_3$ أيضاً في الدماغ، خاصة في الباحة المنخفضة area postrema، وهي منطقة في البصلة medulla تتدخل في منعكس الإقياء، يترافق تعدد الأشكال في تحت الوحدات مع زيادة في الأهبة للغثيان والإقياء.

استعملت مضادات المستقبل $5\text{-}HT_3$ الانتقائية كأدوية مضادة للإقياء مثل الدوليساترون Dolesatron، الغرانيسيترون Granisetron، الأوندانسيترون

Ondaneseron، البالونوسيترون Palonosetron، التروبيسيترون Tropisetron، خاصة ضبط الغثيان والإقياء الشديد اللذين يحدثان مع أشكال عديدة من المعالجة الكيميائية للسرطان.

مستقبلات 5-HT4: تعمل بآلية تنبيه الأدينيل سيكلاز. تتواجد في الدماغ، وكذلك في الأعضاء المحيطية مثل السبيل المعدي المعوي، والمثانة والقلب. يبدو أن دورها الفيزيولوجي الرئيسي يكمن في السبيل المعدي المعوي، حيث تنتج استثارة عصبونية وتتواسط في تأثير الـ5-HT في تنبيه الحركة التمعجية. لذا من الممكن لمقلدات مستقبلات $5\text{-}HT_4$، والتي تنبه الفاعلية المحيطية المتناسقة (تعرف بالتأثير المحفز للحركية prokinetic action)، أن تستعمل في علاج الاضطرابات المعدية المعوية. يعمل الميتوكلوبراميد Metoclopramide بهذا الأسلوب، وكذلك بحجب المستقبلات الدوبامينية. وقدمت أدوية شبيهة أكثر انتقائية مثل السيسابريد Cisapride والتيغاسيرود Tegaserod لعلاج متلازمة الأمعاء الهيوجة، لكنهما سحبا من السوق بسبب التأثيرات الجانبية القلبية.

الجدول –2– أ – أدوية هامة تؤثر في الأنماط الفرعية الرئيسية للمستقبل 5–HT:

Receptor	Location	Main function	Signalling system	Significant drugs	
				Agonists	Antagonists
5-HT_{1A}	CNS	Neuronal inhibition Behavioural effects: sleep, feeding, thermoregulation, anxiety	G protein (G_i/G_0) ↓ cAMP (may also modulate Ca^{2+} channels)	Buspirone (PA) *5-CT* *8-OH-DPAT*	Ergotamine (PA)
5-HT_{1B}	CNS, vascular smooth muscle, many other sites	Presynaptic inhibition Behavioural effects Pulmonary vasoconstriction		Ergotamine (PA) Triptans	Methiothepin
5-HT_{1C}	CNS, lymphocytes	-		-	-
5-HT_{1D}	CNS, blood vessels	Cerebral vasoconstriction Behavioural effects: locomotion		*5-CT* Triptans	Ergotamine (PA)
5-HT_{1E}	CNS	-		-	-
5-HT_{1F}	CNS, uterus, heart, GI tract	-		Triptans?	-
5-HT_{2A}	CNS, PNS, smooth muscle, platelets	Neuronal excitation Behavioural effects Smooth muscle contraction (gut, bronchi, etc.) Platelet aggregation, Vasoconstriction/vasodilatation	G protein (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	*LSD* (CNS) *LSD* (periphery) *α-Me-5-HT*	*Ketanserin* Cyproheptadine Pizotifen (NS) Methysergide
5-HT_{2B}	Gastric fundus	Contraction		*LSD* *α-Me-5-HT*	
5-HT_{2C}	CNS, lymphocytes	-		*LSD* *α-Me-5-HT*	Methysergide
5-HT_3	PNS, CNS	Neuronal excitation (autonomic, nociceptive neurons) Emesis Behavioural effects, anxiety	Ligand-gated cation channel	*2-Me-5-HT* *Chloromethyl biguanide*	Dolesatron Granisetron Ondansetron Palonosetron Tropisetron
5-HT_4	PNS (GI tract), CNS	Neuronal excitation GI motility	G protein (G_s) ↑cAMP	Metoclopramide *5-methoxytryptamine*	-
5-HT_{5A}	CNS	Modulation of exploratory behaviour (rodents)?	As above	-	-
5-HT_6	CNS, leukocytes	Learning and memory?	As above	-	-
5-HT_7	CNS, GI tract, blood vessels	Thermoregulation? Circadian rhythm?	As above	*LSD* *5-CT*	-

المستقبلات $5\text{-}HT_3$، $5\text{-}HT_6$ و$5\text{-}HT_7$:

لا يعرف سوى القليل عن هذه المستقبلات. جميعها يتواجد في الـCNS وكذلك في نسج أخرى. تتواجد المستقبلات $5\text{-}HT_6$ في الـCNS وعلى الكريات البيض. و تتواجد المستقبلات $5\text{-}HT_7$ في الCNS والسبيل المعدي المعوي.

الأدوية التي بالخط المائل غير مستعملة سريرياً. 2-Me-5-HT، 2 – ميثيل – 5- هيدروكسي تريبتامين؛ 5-CT، 5- كاربوكساميدوتريبتامين؛ 8-OH-DPAT، 8- هيدروكسي – 2 – (ثنائي –n–بروبيلامين) تيترازين؛ CNS، الجهاز العصبي المركزي؛ DAG، ثنائي أسيل غليسيرول؛ GI، معدي معوي؛ IP_3، إنوزيتول ثلاثي الفوسفات؛ LSD، ثنائي إثيلاميد حمض الليزرجيك؛ PA، ناهض جزئي؛ PNS، الجهاز العصبي المحيطي؛ α-Me-5-HT، ألفا ميثيل 5- هيدروكسي تريبتامين؛ NS، غير انتقائي.

2-6- غاما أمينوبيوتريك أسيد γ-Aminobutric Acid (الغابا GABA)

يعمل الغابا كناقل عصبي مثبط رئيسي في CNS الثديات . يعبر الغشاء الخلوي لمعظم عصبونات الـ CNS والخلايا النجمية للفقاريات عن مستقبلات الغابا التي تخفض الاستثارية العصبونية عبر أنماط متعددة من الآليات، بسبب انتشارها الواسع، تؤثر مستقبلات الغابا في دوائر ووظائف عصبية عديدة .الأدوية التي تعدل مستقبلات الغابا تؤثر في التيقظ والانتباه و تكوين الذاكرة و القلق و النوم وتوتر العضلات. ويعد تعديل إشارة الغابا أيضاً يعد آلية هامة في علاج فرط النشاط العصبوني البؤري أو المنتشر في الصرع.

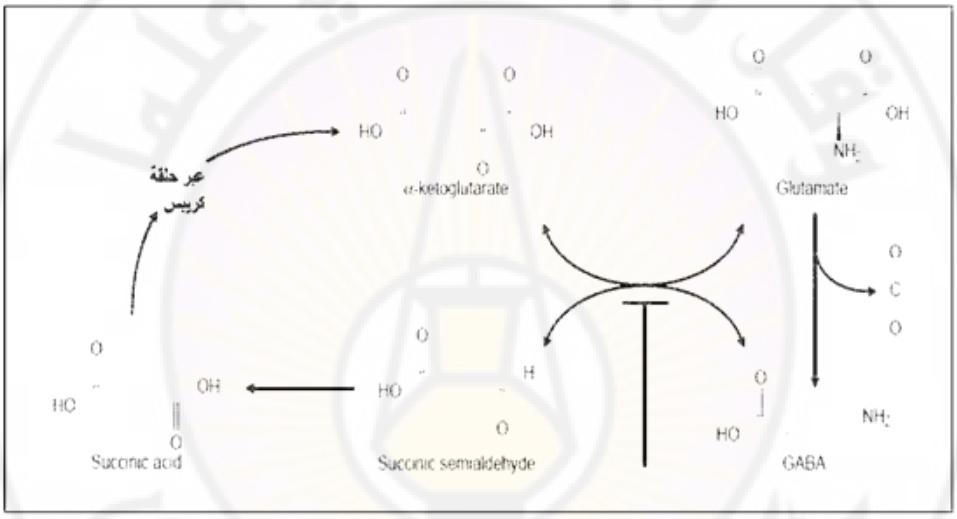
2-6-1- اصطناع و استقلاب الغابا GABA synthesis & Metabolism

يتواسط اصطناع الغابا إنزيم حمض الغلوتاميك ديكاربوكسيلاز glutamic acid decarboxylase (GAD) الذي يحفز نزع كربوكسيل الغلوتامات لتشكيل الغابا في النهايات العصبية الغابارجية .يحتاج الـ GAD للفوسفات البيريدوكسال (فيتامين B6) كتميم عامل .

يخزن الغابا في حويصلات قبل مشبكية بواسطة ناقلVGAT ، والذي يعد الناقل ذاته المعبر عنه في النهايات العصبية التي تحرر الغليسين، وهو ناقل عصبي مثبط آخر. بالاستجابة لكمون العمل يتحرر الغابا في الشق المشبكي باندماج حويصلات الغابا مع الغشاء قبل مشبكي.

يعتمد إنهاء فعل الغابا في المشـبك على إزالة الغابا من الفراغ خارج خلوي .تقبط العصـبونات والدبق العصـبي glia الغابا عبر نواقل نوعية GABA transporter (GATs). قد حددت أربعةGATs ، GAT-1 إلى GAT-4 ، كل منها يمتلك توزعاً مميزاً في الـCNS.

يحفز الإنزيم المتقدري واسـع التوزع ضـمن الخلايا الغابا ترانس أميناز GABA-transaminase (GABA- T) تحول الغابا إلى سـكسـينيك نصـف ألدهيد succinic semialdehyde (SSA)،



الشكل 9.2 : اصطناع و استقلاب الغابا

والذي يؤكسـد بعد ذلك إلى حمض السـكسـينيك بواسـطة إنزيم SSA dehydrogenase، ثم يدخل بعدها حلقة كريبس ليتحول إلى α -كيتوغلوتارات α-ketoglutarate، الذي يتحول بدوره إلى الغلوتامات بواسطة إنزيم GABA-T.

2-6-2- مستقبلات الغابا GABA Receptors

يتواسـط الغابا في تأثيراته الفيزيولوجية العصـبية بارتباطه بمسـتقبلات الغابا . يوجد نمطان من مسـتقبلات الغابا . مسـتقبلات الغابا ionotropic $GABA_A$ و $GABA_C$و هي عبارة عن بروتينات غشائية متعددة الوحيدات ترتبط مع الغابا وتفتح قناة أيون الكلوريد الداخلية . مسـتقبلات الغابا metabotropic $GABA_B$ هي مسـتقبلات مثنوية متغايرة heterodimeric مقترنة بالبروتين G تؤثر في تيارات الأيون العصبونية عبر المراسيل الثانوية.

مستقبلات الغابا Ionotropic Ionotropic GABA Receptors

: $GABA_A$, $GABA_C$

مستقبلات $GABA_A$ هي أكثر مستقبلات الغابا وفرة في الـــ CNS. تعد مستقبلات $GABA_A$ بروتينات سكرية عابرة للغشاء خماسية القسيمات تتجمع لتكون مسماً مركزياً للأيون محاطاً بخمس وحيدات، كلاً منها تمتلك أربعة مجالات عابرة للغشاء. يعرف الآن ست عشرة وحيدة للمستقبل $GABA_A$ [α 1-6، β 1-3، γ 1-3، δ، ε، π، θ]. تتزايد الأدلة على أن الأنماط الفرعية المختلفة من مستقبل $GABA_A$ تؤدي أدواراً مميزة في دوائر عصبية نوعية . تتألف معظم مستقبلات $GABA_A$ المشبكية من وحيدتين α و وحيدتين β و وحيدة γ . بينما مستقبلات $GABA_A$ خارج مشبكية extrasynaptic التي حددت أيضاً في تغصنات المحاور، وأجسام الخلايا العصبونية، تحتوي غالباً على الوحيدة δ أو ε عوضاً عن الوحيدة γ . تحيط الوحيدات الخمس للمستقبل $GABA_A$ بمسم أيون كلورايد نوعي في كونه يفتح بوجود الغابا . يرتبط الغابا والمشابهات الأخرى على موقعين يتوضعان في الأقسام خارج خلوية لمعقد مستقبل- قناة في الوجه البيني للوحيدتين α و β. أي يحتاج تفعيل قناة المستقبل $GABA_A$ ارتباط جزيئين من الغابا، أحدهما في مواقع المقلد للمستقبل.

تحتوي مستقبلات $GABA_A$ أيضاً على عدد من المواقع التنظيمية حيث ترتبط بها لجائن داخلية المنشأ و/أو أدوية .في كثير من الحالات، يعد وجود هذه المواقع وأثر ارتباط اللجين معتمداً على تركيب وحيدات المستقبل. يؤدي الانشغال المديد لمواقع المقلد بالغابا لإزالة تحسس desensitization مستقبل الغابا، أي تصبح الحالة غير فعالة.



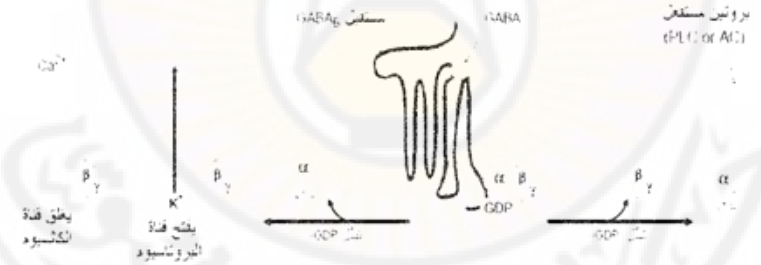
الشكل 10.2 : مستقبل GABAA

المجموعة الأخرى من مستقبلات غابا Ionotropic الـ $GABA_C$، تتألف من ثلاث وحيدات (3 -1ρ)غير موجودة في مستقبلات $GABA_A$. مستقبلات $GABA_C$ أيضاً عبارة عن قنوات كلورايد لجينية البوابة خماسية، لكن توزعها في الـــ CNS محدود . يعبر عنها بشكل

رئيسي في الشبكيةretin . تظهر المستقبلات $GABA_C$ خواص دوائية مميزة تختلف عن المشاهدة في مستقبلات. $GABA_A$ لا يوجد أدوية مستعملة حالياً تستهدف المستقبلات.$GABA_C$

مستقبلات الغابا Metabotropic GABA Metabotropic Receptors GABAB:

مستقبلات $GABA_B$ عبارة عن مستقبلات مرتبطة بالبروتين.G تتواجد مستقبلات $GABA_B$ بمستويات أخفض من مستقبلات$GABA_A$ ، و بشكل رئيسي في الحبل الشوكي . تعمل مستقبلات $GABA_B$ كمثنويات متغايرة من وحيدات $GABA_{B1}$ و $GABA_{B2}$. يتفاعل مستقبل $GABA_B$ مع البروتينات G مثلوث متغاير heterotrimeric تحتوي على Gαi و Gαo ، والتي تثبط الأدينيل سيكلاز و تفعل قنوات أيون الـ K^+ و تثبط قنوات الكالسيوم فولطية البوابة . في المشابك العصبية الغابارجية، يعبر عن مستقبلات $GABA_B$ قبل مشبكي وبعد مشبكي .تعدل المستقبلات الذاتية autoreceptors قبل مشبكية تحرر الناقل العصبي بتخفيض دخول الـCa^{2+} ، بينما مستقبلات $GABA_B$ بعد مشبكية تنتج الكمون بعد مشبكي المثبط inhibitory post-synaptic potential (IPSPs) بطيئة، عبر تفعيل قنوات K^+ المفعلة بالبروتين G .



الشكل 11.2 : تفعيل المستقبلات GABAB

2-6-3- العوامل الدوائية المؤثرة في الغابا Pharmacologic Agents Affecting GABA

تؤثر العوامل الدوائية التي تعمل ضمن النقل العصبي الغابارجي على استقلاب الغابا أو نشاط المستقبل .تعمل غالبية العوامل الدوائية المؤثرة في النقل العصبي الغابارجي على مستقبل $GABA_A$ Ionotropic. تنظم مستقبلات $GABA_A$ بفئات دوائية عديدة والتي تتأثر مع مواقع ارتباط الغابا أو المواقع التفارغية .تستعمل العوامل العلاجية التي تفعل مستقبلات $GABA_A$ في التهدئة، إزالة التوتر، إحداث النوم، الوقاية العصبية

بعد السكتة الدماغية أو أذية الرأس، وضبط الصرع .استعمل عدد من العوامل الأخرى لأغراض تجريبية بحتة .

الجدول 2- ب العوامل التي تعدل النقل العصبي الغابرجي:

الدواء	الآلية المفترضة	التأثيرات
اصطناع الغابا		
Allylglycine	تثبيط نازعة كربوكسيل حمض الغلوتاميك	محدث للاختلاج
Isoniazid	تثبيط البيريدوكسال كيناز،تأثير مضاد للفيتامين B6	محدث للاختلاج بالجرعات العالية
تحرير الغابا		
ذيفان الكزاز	يثبط تحرر الغابا والغليسين	محدث للاختلاج
استقلاب الغابا		
Tiagabine	يثبط الـ GAT-1	مضاد اختلاج
Vigabatrin	يثبط ناقل أمين الغابا	مضاد اختلاج
مقلدات المستقبل $GABA_A$		
Muscimol	مقلد للمستقبل $GABA_A$	يحاكي الذهان
Gaboxadol	مقلد للمستقبل $GABA_A$	مضاد اختلاج
مضادات المستقبل $GABA_A$		
Bicuculline	مضاد تنافسي	محدث للاختلاج
Gabazine		
Picrotoxin	مضاد لا تنافسي، حاجب للمسام، يسد قناة الكلورايد	محدث للاختلاج
معدلات المستقبل $GABA_A$		
البنزوديازبينات	تعزز ارتباط الغابا	مضادات اختلاج، حالة للقلق
الباربيتورات	تزيد نجاعة الغابا، مقلدات ضعيفة	مضادات اختلاج، مخدرة
مقلدات المستقبل $GABA_B$		
Baclofen	مقلد للمستقبل $GABA_B$	مرخ عضلي

مثبطات استقلاب الغابا Inhibitors of GABA Metabolism

يعد **التياغابين Tiagabine** مثبطاً تنافسياً لناقلات الغابا في العصبونات والدبق العصبي، حيث قد يعمل بانتقائية على الـ GAT-1 الاستطبابات السريرية الرئيسية للتياغابين هي في علاج الصرع .يزيد التياغابين كلاً من التراكيز المشبكية وخارج مشبكية للغابا عبر تثبيط عود التقاط الغابا. نتيجة ذلك هي تأثير محاكٍ غير نوعي لمستقبلات غابا Ionotropic و Metabotropic، مع كون التأثيرات الرئيسية متركزة على مستقبلات $GABA_A$.

(فيغاباترين) vigabatrin عبارة عن مثبط لإنزيم GABA (GABA-T) transaminase إعطاء هذا الدواء يحجب تحول الغابا إلى سكسينيك نصف ألدهيد succinic semialdehyde (SSA)، مما يؤدي لتراكيز غابا داخل خلوية عالية وازدياد

تحرر الغابا في المشبك العصبي .كما في التياغابين، تعزيز وظيفة مستقبل الغابا بواسطة γ – فينيل غابا ليست انتقائية لأن تراكيز الغابا، تزداد حيثما يتحرر الغابا، ومن ضمنها الشبكية. يستعمل γ – فينيل غابا في علاج الصرع، و يختبر في علاج الإدمان على الأدوية،و اضطرابات الهلع، واضطراب الوسواس القهري.

مشابهات المستقبل GABAA و مضاداته

GABAA Receptor Agonists and Antagonists

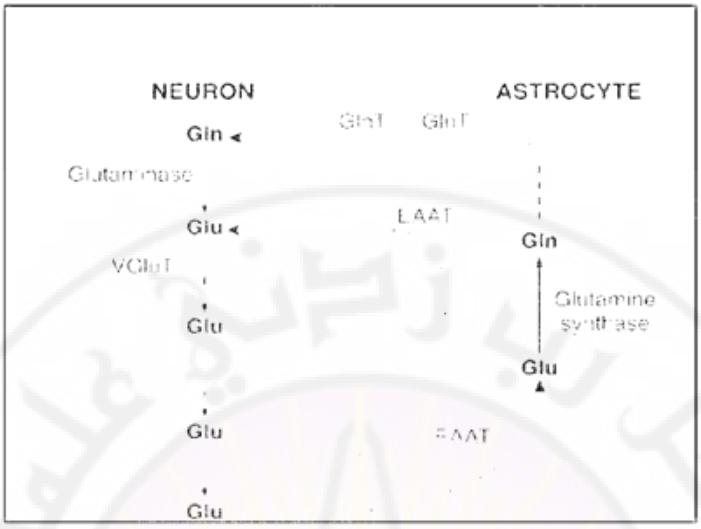
تفعل المحاكيات مثل الـ muscimol والـ gaboxadol المستقبل $GABA_A$ بالارتباط مباشرة بموقع ربط الغابا. يعتبر الـ bicuculline والـ gabazine معاكسات تنافسية ترتبط بمواقع الغابا في مستقبلات $GABA_A$. البيكروتوكسين picrotoxin ، مشتق من نبات سام، يعد مثبطاً غير تنافسي لمستقبلات $GABA_A$. تنتج جميع هذه المعاكسات للـ $GABA_A$ اختلاجات صرعية، واستعملت بشكل خاص في الأبحاث.

2-7- الغلوتامات glutamate

توجد مشابك الغلوتاماترغيك في جميع أنحاء الـCNS ، يبدأ ارتباط الغلوتامات بمستقبلاتها الجزيئية و الخلوية المتصلة مع العديد من المسارت الفيزيولوجية و الفيزيولوجية المرضية، المتضمنة تطوير الإحساس بالألم المرتفع (فرط التألم) و السمية العصبية الدماغية و التغيرات المشبكية المتضمنة في أنواع معينة من الذاكرة المتشكلة . من المتوقع أن خصائص الغلوتامات سوف تصبح منطقة ذات أهمية متزايدة في الجهاز العصبي.

2-7-1- اصطناع و استقلاب الغلوتامات Glutamate synthesis &Metabolism

يحدث اصطناع الغلوتامات عبر طريقين منفصلين، الطريق الأول من α- كيتو غلوتارات المتشكلة في حلقة كريبس عبر نقل أمين إلى الغلوتامات في النهايات العصبية للـ CNS.



الشكل 11.2 : اصطناع الغلوتامات

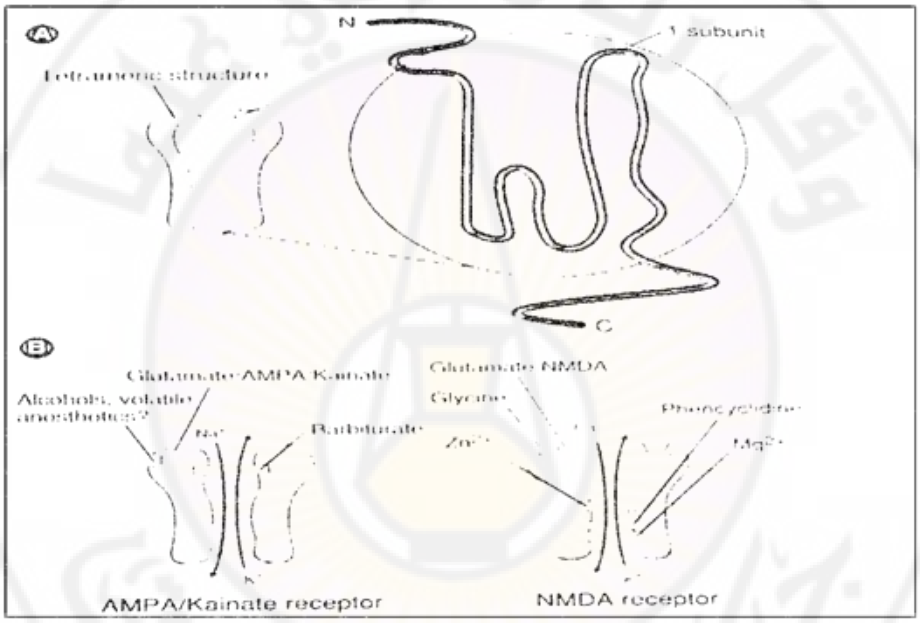
و الثاني من الغلوتامين المنتج والمفرز من قبل الخلايا الدبقية في النهايات العصبية يتحول إلى غلوتامات بواسطة إنزيم الغلوتاميناز glutaminase . تتحرر الغلوتامات اعتماداً على الكالسيوم الذي يسهل قذف الناقل من الحويصلات خارج الخلايا . ومن ثم تتم إزالة الغلوتامات من الفلج المشبكي عبر إعادة امتصاص الغلوتامات من الناقلات الموجودة على النهايات العصبية قبل المشبكية و على أغشية البلازما من الخلايا الدبقية. تعتمد هذه الناقلات تعتمد على Na^+ و لديها ألفة عالية للغلوتامات .في الخلايا الدبقية يحول إنزيم الغلوتامين سينثيتاز glutamine synthetase الغلوتامات إلى غلوتامين التي يتم إعادتها إلى النهايات العصبية المجاورة لتحول مرة أخرى إلى غلوتامات . يمكن للغلوتامين المصنع في الخلايا الدبقية الدخول في حلقة كريبس و الخضوع للأكسدة، بالنتيجة تدخل α-كيتو غلوتارات الخلايا العصبية لتحديد α-كيتو غلوتارات المستهلكة خلال اصطناع الغلوتامات.

2-7-2- مستقبلات الغلوتامات Glutamate Receptors

كما في مستقبلات GABA تنقسم مستقبلات الغلوتامات إلى مجموعات فرعية ionotropic ومستقبلات metabotropic.

مستقبلات غلوتامات الـ Ionotropic Glutamate Ionotropic Receptors:

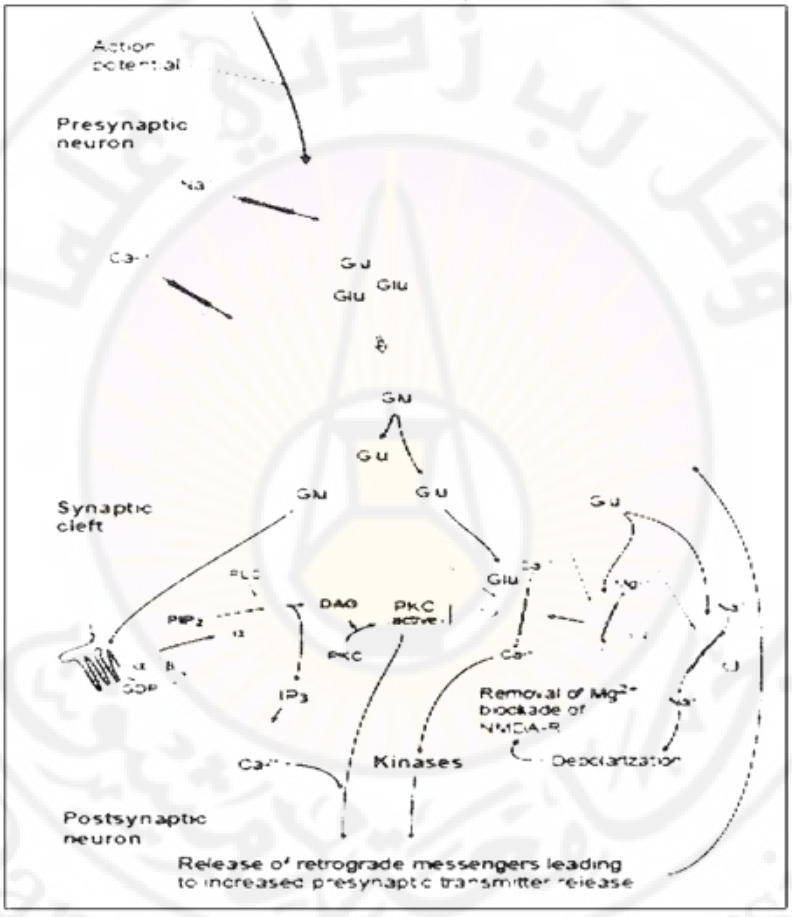
تتوسط مستقبلات الغلوتامات استجابات مشبكية استثارية سريعة، هذه المستقبلات قنوات انتقائية الكاتيون متعددة الوحيدات التي في التنشيط تسمح بتدفق شوارد K^+ Na^+،، وفي بعض الحالات تعبر أيونات Ca^{+2} أغشية البلازما توجد ثلاث قنوات فرعية من قنوات الغلوتامات ذات البوابة الفولطية و التي صنفت وفقاً لتفعيلها من قبل مقلدات انتقائية AMPA و NMDA و Kinate.



الشكل 12.2 : مستقبلات AMPA و مستقبلات NMDA

توجد مستقبلات AMPA(α-amino 3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole proprionic acid) في جميع أنحاء CNS ولا سيما في القشرة المخية و قرن المخيخ آمون hippocampuse . تم تحديد4 وحيدات لمستقبلات AMPA (GluR4-GluR1). ينتج تنشيط مستقبلات AMPA أساساً في دخول Na^+ وخروج K^+ ؛ مما يسمح لهذه المستقبلات بتنظيم ازالة استقطاب استثارية سريعة للغشاء بعد المشبكي في المشابك الغلوماترجية. على الرغم من أن معظم مستقبلات AMPA في الـ CNS لديهم انخفاض في نفاذية Ca^{+2} فإن غياب بعض الوحيدات المركزية مثل GluR2 في معقد المستقبل يزيد من نفاذية Ca^{+2} في القناة . قد يلعب دخول الكالسيوم عبر مستقبلات AMPA دوراً في تلف الخلايا العصبية.

تعبير مستقبلات kainate من خلال CNS و لا سيما في قرن آمون و المخيخ، و قد تم تحديد 5 وحيدات. و يسمح تشابه مستقبلات AMPA و مستقبلات kainite بدخول Na^+ و خروج K^+ من خلال القنوات التي تمتلك فعالية سريعة و تعطيل الحركية .ويحدد ترابط الوحيدات في معقد مستقبل الكينات فيما إذا كانت القناة أيضاً نافذة لـ Ca^{+2} في الحبل الشوكي تشارك مستقبلات kainite في نقل الألم.



الشكل 13.2 : مستقبلات الغلوتامات

تعبير مستقبلات NMDA (N-methyl-D-aspartate) بشكل أساسي في قرن آمون و القشرة المخية و الحبل الشوكي .وتتكون هذه المستقبلات من عدة تجمعات للوحيدات عبر غشاء بلازمي قليل القسيمات . وتفعيل مستقبلات NMDA و التي تتطلب ربط الغلوتامات و الغليسين في

وقت واحد يفتح القناة التي تسمح بخروج K^+ و كذلك دخول Na^+ و Ca^{+2} مستقبلات NMDA التي تشغلها الغلوتامات و الغليسين، يحجبها أيونات Mg^{+2} في مسام القناة في حالة الراحة .يحتاج لإزالة الاستقطاب المترامنة مع ارتباط المقلد تخفيف حجب المغنزيوم.

إن سحب كمون العمل بعد المشبكي أو تنشيط مستقبلات kainite / AMPA في المناطق المجاورة للغشاء قد تستطيع إحداث إزالة استقطاب الغشاء بعد المشبكي عبر ازالة حجب للـ Mg^{+2} الرابط مع مستقبلات NMDA. لذلك تختلف مستقبلات NMDA عن مستقبلات ionotropic glutamate الأخرى في اثنتين من الجوانب المهمة : تتطلب لتفعيل القناة ربط اللجينات ligands المتعددة، و تعتمد بوابتها على المزيد من النشاط المكثف قبل المشبكي أكثر من التي تحتاجه القنوات لفتح AMPA أو مستقبلات kainate لفتحها.

مستقبلات غلوتامات metabotropic Metabotropic Glutamate:

مستقبلات metabotropic glutamate (mGluR) تتكون من سبع فسحات تمتد عبر الغشاء، مقترنة مع البروتينات G بآليات تفعيل مختلفة . توجد على الأقل8 أنواع فرعية من مستقبلات غلوتامات الميتابتروبيك، تنتمي كل منها إلى واحد من المجموعات الثلاث (المجموعة I, II , III)، اعتماداً على التسلسل التناظري و التنبيغ المفرد أو آلية التأثير الدوائي.

المجموعة I : تسبب المستقبلات العصبية الاستثارية، إما عن طريق تفعيل فوسفوليباز C و IP3 الذي يتواسط تحرر شوارد Ca^{+2} داخل الخلوي أو من خلال تفعيل إنزيم الأدنيليل سيكلاز و توليد cAMP . مستقبلات المجموعة II و IIIتثبط إنزيم الأدنيليل سيكلاز فيتناقص إنتاج cAMP، تنظم مسارات الرسول الثاني هذه خروج الأيون من القنوات الأخرى، وعلى سبيل المثال تفعيل مستقبلات ميتا بوتربيك غلوتامات في قرن آمون و القشرة المخية الحديثة و المخيخ تزيد معدلات اطلاق الخلايا العصبية عن طريق تثبيط فرط استقطاب تيار K^+ ، يمكن أن تعمل المستقبلات قبل مشبكية mGluRs مثل مستقبلات المجموعة II و III في قرن آمون كمستقبلات ذاتية مثبطة حيث تثبط قناة Ca^{+2} قبل المشبكية و بذلك تحد من تحرر الغلوتامات قبل المشبك.

2-7-3- الفيزيولوجيا المرضية والخصائص الدوائية في النقل العصبي للغلوتاماترجيك

Pathophysiology and Pharmacology of Glutamatergic Neurotransmission

يحدث إنهاء تفعيل مستقبلات غلوتامات بإعادة قبط (التقاط) الناقل من قبل النقل قبل المشبكي و الخلايا الدبقية أو بانتشار الناقل خارج الفلج المشبكي أو بنزع حساسية المستقبلات .كما هو موضح أدناه، و مع ذلك زيادة تحرير أو نقصان إعادة قبط الغلوتامات في الحالات المرضية قد تؤدي إلى دورة استرجاع (تلقيم راجع) ايجابية تتضمن زيادة مستويات Ca^{+2} داخل الخلية و خلل خلوي و تحرير غلوتامات أكثر . هذه العمليات معاً قد تؤدي إلى الإثارة السامة excitotoxicity للأعصاب والتي تعرف بأنها موت الخلايا العصبية الناجمة عن طريق الاثارة الخلوية المفرطة. و تكون الآثار المترتبة على الإثارة السامة للأعصاب كالآلية الفيزيولوجية المرضية في العديد من الأمراض متضمنة المتلازمات العصبية، الصدمات و الصدمات العفنة وفرط التألم والصرع. وعلى الرغم من أن التطبيقات السريرية لانقطاع الآثار السامة للأعصاب تبقى محدودة، يؤمل أن الفهم الأفضل للغلوتامات التي تحرضها الآثار السامة للأعصاب ستؤدي إلى وضع نهج جديد لعلاج هذه الأمراض.

2-8- الغليسين والتورين glycine and taurine :

الغليسين ناقل مثبط رئيسي في النخاع الشوكي. إن مستقبلاته الحساسة للستريكنين (strychnine sensitive receptors) مقترنة مع قناة أيون الكلورايد، و يؤدي تنشيط هذه المستقبلات إلى فرط استقطاب الغشاء. يعاكس التأثير المثبط للغليسين بقلويد الستركنين alkaloid strychnine، سم مخلج يستعمل كمبيد للقوارض. إن التسمم الستركيني يسبب عدم تثبيط العصبونات الحركية؛ مما يؤدي إلى اختلاج و الوفاة من خلال الفشل التنفسي.

يقوم الغليسين أيضاً بالعمل كمقلد مرافق co agonist مع الحمض الأميني المثير للغلوتامات على مستقبلات NMDA، بالارتباط مع موقع تفاغري حساس للستركنين. التورين هو كبريت يحتوي على حمض أميني مفترض ليعمل كناقل عصبي أو وسيط نوعي عصبي في الجهاز العصبي المركزي. يعتقد بأنه ينشط كلاً من نموذجين الحساس للستركنين و غير الحساس له لمواقع ربط الغليسين glycine binding sites.

2-9- البيتيدات العصبية Neuropeptides :

إن عدداً من البيتيدات تعمل كناقلات عصبية بطيئة أو معدلات عصبية في الجهاز العصبي المركزي. وبخلاف الناقلات العصبية الأخرى، فإن البيتيدات العصبية Neuropeptides تتكون في أجسام الخلايا العصبية ومن ثم تنتقل إلى نهايات الأعصاب للانطلاق، و عندما تتحرر فهي تتعرض للأيض ببيتيدات منوعة، ولكنها لا تخضع لإعادة القبط قبل المشبك. تطلق بعض البيتيدات العصبية كناقلات مرافقة أو مساعدة co-transmitters مع ناقلات عصبية أخرى غير بيتيدية. إن البيتيدات العصبية المرافقة تقوم عادة بتضخيم أو إطالة تأثيرات الناقلات العصبية الأخرى. يعرف رقماً متزايداً من البيتيدات العصبية للعمل كمعدلات عصبية في الجملة العصبية المركزية. أحد البيتيدات العصبية المكتشفة من الدرجة الأولى هي البيتيدات الأفيونية داخلية المنشأ إندورفينات endogenous opioid peptides (endorphins)

النوروكينينز neurokinins تعدل استجابات القلب الوعائي و السلوك تجاه الكرب. و المادة P تشارك بعملية الألم، والإقياء و القلق. كما أن هناك ببتيدات أخرى عزلت أساساً من الخلايا المحيطية هي معدلات عصبية في الجهاز العصبي المركزي، هذه البيتيدات العصبية تتضمن كوليسيستوكينين (cholecystokinin) و غاسترين (gastrin) و سوماتوستاتين (somatostatin) و عديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (vasoactive intestinal polypeptide).

2-10- ناقلات عصبية أخرى :

قد تقوم مواد إضافية أخرى بما فيها غاز أكسيد النيتريك nitric oxide والكربون أحادي الأكسيد carbon monoxide وببتيدات منظمة الشهية appetite-regulating peptides والبورين purines بالخدمة كناقلات عصبية أو وسائط عصبية في الجهاز العصبي المركزي.

أكسيد النتريك Nitric oxide هو غاز يتشكل من الأرغينين بواسطة إنزيم calcium-calmodulin-stimulated nitric oxide synthase في عصبونات الجهاز العصبي المركزي.

و يعتقد بأن أكسيد النيتريك يعمل كناقل عصبي راجع retrograde neurotransmitter فهو يطلق من العصبون بعد المشبك، وينتشر إلى الطرف قبل المشبك، حيث يسهل إطلاق الناقل العصبي التالي برفع مستويات أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي cGMP. قد يساهم هذا الأداء بكمون طويل الأمد الذي هو مفتاح عملية إنشاء الذاكرة. و تفترض وظيفة مشابهة أيضاً للكربون أحادي الأكسيد carbon monoxide في الجهاز العصبي المركزي.

تضـــمنت الاكتشـــافات الحديثة الأخرى ببتيدات منظمة للشـــهية appetite-regulating peptides والتي قد تعمل كناقلات عصبية في الجهاز العصبي المركزي. هذه تتضـــمن : غريلين ghrelin، وهو ببتيد يصـــطنع في المعدة وتحت المهاد (الوطاء)، ونوروبيتيد Y (neuropeptide Y) و أوريكسين orexin، تتواجد في العصبونات في الوطاء الجانبي. جميع البيتيدات الثلاثة تحفز مدخول الطعام وتزيد وزن الجســـم في النماذج الحيوانية. وبشـــكل مضـــاد لببتين leptin وهو هورمون ببتيدي يفرز من خلايا دهنية ويعمل بالدماغ ليقلل مدخول الطعام ويزيد من عمل الطاقة المحيطية. و كما كان متوقعاً كثفت الصناعة الصيدلانية الاهتمام بتطوير العلاجات الدوائية لعلاج السمنة على اســـاس هذه الاكتشـــافات. البورينات Purines والتي يمكنها الخدمة كناقلات عصـــبية تتضـــمن: أدينوزين adenosine و أدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP. ينشط الأدينوزين المســـتقبلات A_1، A_{2A}، A_{2B} وA_3، والتي عرفت ســـابقاً *بالمســـتقبلات* P_1، والتي تعتبر مستقبلات مرتبطة بالبروتين G والتي تنظم الـcAMP. تنشيط المستقبلين A1-A3 يزيد من تشكيل cAMP ، بينما تنشيط مستقبلات A2 تثبط تشكيل cAMP.

يمارس الأدينوزين الذي ينتج بعد حلمهة الـATP، تأثيرات مثبطة قبل مشبكية على تحرير النواقل الاستثارية في الـــCNS والمحيط، ولكن تثبيط مستقبل A2 بالميتيل كزانتين (مثال: كافيئين) تسبب إثارة للجهاز العصبي المركزي.

يعمل ATP على مستقبلين أحدهما ionotropic مستقبلات P2X و الآخر metabotropic P2Y. وبشكل مشابه دور ATP بالسريان العصبي غير واضح، ولكن بعض الدلائل تشـــير إلى أن ATP ناقل مســـاعد يتحرر مع النواقل العصـــبية الأخرى في الدماغ، و يخدم ليزيد من تأثير هذه الناقلات العصبية.

الجدول 2- ج الناقلات العصبية الرئيسية ومستقبلاتها و أدوارها في الجهاز العصبي المركزي:

الناقل العصبي	المستقبلات	المرسال الثانوي	الوظيفة
الأستيل كولين	مسكاريني M1-M3-M5	↑DAG↑-IP3 ↑Ca^{+2} داخل الخلوي	مثير: يقود بدور بالإثارة و الوعي وتدعيم الذاكرة
	M2-M4	↓cAMP- ↑K^+ – ↓ Ca^{+2}	مثبط : في المستقبلات الذاتية و المستقبلات المتباينة. يخفض إطلاق الناقلات العصبية.
	نيكوتيني	↑Na^+ - Ca^{+2}↑	مثير : يزيد إطلاق الناقلات العصبية، دور بالاعتماد على النيكوتين.
GABA	$GABA_A$	↑ Cl^-	مثبط رئيسي. بواسطة قناة أيون الكلور من أجل فعل المركبات – المنومات و الكحول و التخديرات العامة

	$GABA_B$	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}\uparrow.K^{+}$	مثبط : يعدل إثارة العصبون الحركي
غلوتامات	NMDA.AMPA .Kainate	$\uparrow Na^{+} - Ca^{++}\uparrow$	مثير (رئيسي): أدوار بالذاكرة الكامنة طويلة الأمد. ومثير لسمية العصبونات
	mGlu1.mGlu5	$\uparrow DAG\uparrow -IP3$ $Ca^{+2}\uparrow$ داخل الخلوي	مثير : يعمل على تقوية الذاكرة و إثارة العصبونات
	mGlu2.mGlu4 .mGlu6.mGlu8	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}\uparrow.K^{+}$	مثبط : يقوم بدور بعملية الحس المهادي
غليسين	حساس للستركينين	$\uparrow Cl^{-}$	مثبط : أعلى مستويات بالنخاع الشوكي
	غير حساس للستركينين	مقلد مرافق لمستقبل NMDA	مثير : مقلد مرافق لعمل مستقبل NMDA
دوبامين	D1 –D5	$\uparrow cAMP$	مثير : وظيفة عقد القاعدة. الذاكرة و الإنجاز.
	D2 –D3 –D4	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}\uparrow.K^{+}$	مثبط : يخفض إطلاق الدوبامين ويخفف من اطلاق العصبونات
نورابينفرين	1α	$\uparrow DAG\uparrow -IP3$ $Ca^{+2}\uparrow$ داخل الخلوي	مثير : يسبب نوبات استقلالية في عنق الدماغ.
	2α	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}\uparrow.K^{+}$	مثبط :فرط تدفق ودي من الجملة العصبية المركزية. يخفف من نقل الالم
	$\beta 1.\beta 2$	$\uparrow cAMP$	مثير : القشرة. الجهاز الجوفي و nucleus accumbens
سيروتونين (5HT)	5HT1	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}\uparrow.K^{+}$	مثبط : يقوم بدور بالقلق و الاكتئاب
	5HT2	$\uparrow DAG\uparrow -IP3$ $Ca^{+2}\uparrow$ داخل الخلوي	مثير : انتشار واسع في كل مكان له دور مضاد للذهان
	5HT3	$\uparrow Na^{+} - Ca^{++}\uparrow$	مثير: يتوسط نقل عصبوني سريع في القشرة. قبل المشبك بإطلاق الناقل العصبي
	5HT4	$\uparrow cAMP$	مثير : يقوم بدور بعملية الإدراك و الضيق
الهيستامين	H1	$\uparrow DAG\uparrow -IP3$ $Ca^{+2}\uparrow$ داخل الخلوي	مثير : يزيد إطلاق الناقلات العصبية وله دور في الإثارة و القلق
	H2	$\uparrow cAMP$	مثير : متوضع في الحصين و اللوزة و العقد القاعدية
	H3	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}.K^{+}$	مثبط :يخفض إطلاق الناقلات العصبية في المستقبلات الذاتية و المستقبلات المتباينة.
البيتيدات الافيونية	Mu –delta – Kappa	$\downarrow cAMP.\downarrow Ca^{++}.K^{+}$	مثبط : له دور مسكن بالعمل الحسي. ودور بالاعتماد الدوائي للأفيون و مواد أخرى

تاشيكينين tachykinins	NK1 –NK2 – NK3	↑DAG↑–IP3 ↑Ca^{-2} داخل الخلوي	مثير : له دور بعملية الألم، وتنظيم ذاتي.

3– إدمان الدواء Drug addiction :

الإدمان على الدواء هو الحالة التي يجد فيها الفرد نفسه مضطراً لأخذ الدواء النفسي مرارا. و عندما يتم ذلك لتجنب عدم الراحة الجسدية أو في الانسحاب، يعرف بالاعتماد الجسدي physical dependence. وعندما يكون لديه الجانب النفسي (كالحاجة للتنبيه و السعادة أو الهروب من الوقع) يعرف بالاعتماد النفسي psychological dependence.تكرار استخدام الدواء هو سلوك مكتسب يعزز بواسطة التأثيرات السارة من الدواء والتأثيرات السلبية للممارسة غير الممتعة (الانسحاب). هذه التأثيرات الرئيسية للدواء هي أساس الرغبة الشديدة لإدمان الدواء من قبل الأفراد. الاعتماد النفسي سببه التعزيز الإيجابي من تعاطي الدواء الذي ينتج عن تنشيط الخلايا العصبية الموجودة في نواة المتكئة .الاعتماد الجسدي هو حالة التي تتطلب استمرار تعاطي الدواء لمنع حدوث متلازمة انسحاب غير سارة، وبالتالي الاعتماد البدني يؤدي إلى التعزيز السلبي لتعاطي الدواء. ويبدوأن كلاً من الاعتماد النفسي والجسدي ينجم عن التكيف مع الخلايا العصبية لوجود الدواء.

3–1– الاعتماد النفسي psychological dependence :

الرغبة في تناول الكحول، والمهدئات، والكافيين والكوكايين والمواد الأفيونية، والتبغ هي متشابهة بشكل ملحوظ، على الرغم من الآثار المتنوعة السلوكية والنفسية التي تنتج هذه الأدوية .هذا التشابه يدعم الفرضية القائلة بأن الاعتماد النفسي يتوسط من قبل الطريق العصبي الشائع الذي يؤدي إلى تعزيز السلوكية لتعاطي الدواء .الأدوية ذات التأثير النفسي التي تثير التعزيز السلوكي لاستخدامها يبدو أنها تحسس الخلايا العصبية الدوبامينية التي تنطلق من المنطقة الجوفية السقيفية ventral tegmental area (VTA) إلى النواة المتكئة nucleus accumbens. يزيد إطلاق الدوبامين على الخلايا العصبية المتكئة أيضاً من تعبير مستقبلات الغلوتامات، الأمر الذي يعزز المسارات المشبكية للناقل الدوبامين مثل الكثير من الآليات الجزيئية للتعلم التي اكتشفت في قرن آمون. تؤدي هذه الآليات إلى تحسيس الدوبامين الذي يكمن وراء تعزيز السلوكية لسوء استخدام الدواء. ذروة تحرر الدوبامين في نواة المتكئة يحدث في وقت قمة تأثير الدواء في الجهاز العصبي المركزي (CNS). ترتبط درجة تعزيز الفترة القصيرة لاستعمال الدواء مع معدل الزيادة في مستويات الدوبامين في النواة المتكئة . تبدو هذه العلاقة عند حساب ميل بعض العقاقير لإنتاج الاعتماد على الدواء.

3-3- الاعتماد البدني physical dependence :

الاعتماد الجسدي و يدعى أيضاً التكيف العصبي neuroadaptation، ينتج من التعديلات خلايا عصبية أو مناطق معينة من الدماغ لاستمرار وجود دواء. يلاحظ الاعتماد الجسدي ظاهرياً فقط من خلال تطور متلازمة انسحاب دواء معين إذا تم التوقف عن الدواء. لهذا السبب، يسهم الاعتماد البدني في استمرار استخدام دواء لتجنب الأعراض غير المرغوب فيها .الآثار السلبية لانسحاب النيكوتين، على سبيل المثال، هي المسؤولة عن ارتفاع معدل الانتكاس في الأشخاص الذين يحاولون التوقف عن تدخين السجائر . أعراض الانسحاب في كثير من الأحيان هي تأثير معاكس لتأثيرات الدواء الحادة .على سبيل المثال، تمنع الأفيونيات الخلايا العصبية من تنظيم الحركة التمعجية للجهاز الهضمي وتسبب الإمساك، بينما الإسهال هو علامة كلاسيكية لانسحاب الأفيون.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني: الأدوية المركنة المنومة و المزيلة للقلق
sedative-hypnotic anixolytic drugs

د. شذى اللحام

الأدوية المنومة والمهدئة Sedative –hypnotic هي الأكثر استعمالاً من بين المستحضرات الصيدلانية في العالم.

الدواء المركن أو المهدئ Sedative: هو الذي ينقص النشاط، ويعدل التهيج، ويهدىء المريض.

الدواء المزيل للقلق Anxiolytic: ينقص القلق الفيزيائي والعاطفي والإدراكي.

الدواء المنوم Hypnotic: يحدث نعاساً ويسهل بداية التأثير، ويحافظ على حالة النوم المشابهة للنوم الطبيعي. و هذا الفعل المنوم يحدث نتيجة تثبيط كبير للجهاز العصبي المركزي، ومعظم الأدوية المنومة و المركنة ستسبب أولاً التركين، ومن ثم بجرعات أعلى ستسبب التنويم (المصطلح الطبي للنوم). تقوم القليل من الأدوية على أية حال بإزالة القلق بدون أن تسبب نوماً أو تركيناً.

1- اضطرابات القلق :

القلق عادة هو استجابة تكيفية adaptive response تحضر الشخص للتفاعل مع تحديات الحياة. يتميز القلق عادة بتبدلات في المزاج (توجس وخوف)، جهاز عصبي ودي متهيج، فرط انتباه. عندما يصبح القلق مزمن سيعيق قدرة الشخص على ممارسة حياته اليومية. و أكثر من ذلك ممكن أن يؤدي القلق المزمن إلى عسر وظيفي بالأعضاء الحشوية و أعراض غير مرغوبة. مثال على ذلك : يمكن أن يصبح لدى المرضى نتيجة القلق المزمن مشاكل في الجهاز القلبي الوعائي و الجهاز الهضمي و الجهاز العصبي. وهذه المشاكل تتضمن: إسهالاً، تسرعاً في التنفس، تعرقاً، رجفاناً، دوخة) وفي النهاية القلق يمن أن يسهم في أمراض القلب واضطرابات أخرى تتضمن العلاج الذاتي (يعني دون استشارة الأخصائيين) مما يؤدي لسوء الاستعمال.

1-1- الآلية العصبية للقلق neurologic basis of anxiety:

تشمل المسالك العصبية التي تدخل ضمن اضطرابات القلق: الحس sensory، الإدراك cognitive، السلوك behavioral، الحركة motor، و الطرق المستقلة autonomic pathways. تدخل الأجهزة الحسية، والوظائف القشرية و الذاكرة ضمن تفسير التنبيه كخطر و تخلق حالة من التهيج المرتفعة. الأجهزة تتشارك الحركية والعمليات اللاإرادية في الاستجابات المتضمنة لحالة القلق.

1-2- تصنيف اضطرابات القلق و علاجها:

يتطلب التدبير المناسب لاضطرابات القلق تشخيصاً دقيقاً وربما يتضمن العلاج استخدام الأدوية الفارماكولوجية أو يكون العلاج نفسياً أو كلاهما معاً.

القلق الحاد acute anxiety:

قد ينتج كاستجابة لعدة عوامل مثل : مرض، انفصال عن شخص محبب، أو انتظار (توقع) أحداث مجهدة (ضاغطة). القلق الحاد تلقائي الزوال و ربما تحل مشكلته خلال عدة أسابيع أو عدة أشهر بدون علاج دوائي.

اضطرابات الذعر (الهلع) Panic disorder:

يتسم بأعراض حادة من القلق الشديد و المصاحبة لأعراض فيزيولوجية و نفسية ملحوظة. خلال هجمة الذعر، الشخص ربما يشعر بحس من التهديد بالدمار و الذي يكون مصحوباً بالتعرق و تسرع التنفس و الرجفان و أعراض حشوية أخرى (اضطرابات في الأحشاء).

يستجيب المرضى الذين يعانون من اضطراب الذعر عادة للعلاج بالبينزوديازبينات benzodiazepine أو مضادات الاكتئاب antidepressant drugs، مثال : مثبطات إعادة التقاط السيروتونين الانتقائية (SSRI) selective serotonin reuptake inhibitor. ربما تسبب البنزوديازبينات زوالاً مباشراً لهجمة الذعر خلال الطور البدئي للعلاج. الألبرازولام alprazolam و الكلونازيبام clonazepam هي البينزوديازبينات الأفضل بهذا الخصوص. ولفترة طويلة من العلاج يستخدم عادة السيرترالين sertraline من مضادات الاكتئاب (SSRI).

اضطرابات الرهاب Phobic disorders:

يمكن أن تصنف ضمن الرهاب النوعي، واضطراب القلق الاجتماعي (الرهاب الاجتماعي)، ورهاب الأماكن المفتوحة أو المزدحمة. الرهاب بأنواعه : هو عبارة عن حالة يشعر فيها الفرد بأنه يشعر بإفراط بخوف شديد حول وضع معين أو حالة، مثلاً الخوف من العناكب أو التنقل على متن طائرة.

تتم معالجة اضطراب الرهاب بالبينزوديازبينات benzodiazepine أو دواء مضاد للاكتئاب antidepressant drug.

اضطراب القلق المعمم generalized anxiety disorder:

يوصف بالقلق المزمن و التوجس (التخوف) المتعلق بأحداث المستقبل. العلاج قصير الأمد بالبينزوديازبينات ربما يزيل الأعراض الحادة، و يؤمن جسراً مفيداً للعلاج النفسي. البوسبيرون Buspirone (وهو مزيل قلق لا يسبب النعاس nonsedating

anxiolytic) يؤمن علاجاً مفيداً بديلاً للبينزوديازبينات لعلاج حالات القلق المزمن، و لأنه يؤمن تركيناً خفيفاً و لا يترافق بالتحمل أو الاعتياد.

2- اضطرابات النوم sleep disorders :

النوم هو حالة عكوسة للوعي المتناقص يترافق مع تغيرات في التخطيط الكهربائي لنشاط الدماغ EEG. خمسة نماذج متمايزة للأمواج الدماغية التي تمثل نشاط الدماغ تحدث أثناء النوم و تصنف ضمن أربعة مراحل للنوم المترافق مع الحركة غير السريعة للعين (NREM). النموذج الذي يتميز بشلل العضلات الإرادية و الحركة السريعة و المتقطعة للعين يدعى بالنوم المترافق مع حركة العين السريعة. عندما يستغرق الفرد بالنوم، يبدأ التواتر العالي و الذروة المنخفضة للحالة اليقظة للدماغ بالتناقص تدريجياً خلال المرحلة (1) و (2) و تستبدل بنشاط ذي تواتر منخفض و ذروة عالية و الذي يميز مرحلة النوم ذات الموجة البطيئة وهي المرحلة (3) و (4). و مع الوقت يعود الشخص للمرحلة (1) وفي النهاية إلى مرحلة النوم المترافق مع الحركة السريعة للعين (REM). إن النوم المترافق مع الحركة السريعة للعين يعرف عادة بمرحلة النوم المرافقة للأحلام (النوم التناقضي paradoxical sleep) و ذلك لأن التخطيط الكهربائي للدماغ EEG يظهر بشكل يشبه ذلك الذي في حالة اليقظة. تتغير نماذج النوم حسب العمر و تتبدل بفعل الأدوية المركنة المنومة و الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي أخرى.

2-1- الآلية العصبية للنوم neurologic basis of sleep :

الأجهزة العصبية التي تدخل ضمن عملية النوم تتضمن المراكز الموجودة ضمن الجزء الأمامي القاعدي للدماغ basal forebrain nuclei بالإضافة للنسج الشبكية reticular formation. تتكون المنطقة الممتدة من مقدمة الدماغ القاعدي إلى القشرة من ألياف كولينرجية يعتقد بأنها تدخل ضمن تحضير عملية النوم. الدماغ الأمامي القاعدي هي المنطقة الوحيدة من الدماغ التي تكون نشطة ضمن مرحلة النوم بطيء الموجة و يكون خاملاً ضمن بقية المراحل. تسهل النسج الشبكية تدفق المعلومات الحسية من المهاد إلى القشرة. عندما تخمد المراكز الشبكية، فإن المهاد لا يستطيع نقل المعلومات للقشرة و هذا يسهل حدوث بداية النوم.

2-2- تصنيف وعلاج اضطرابات النوم:

الأرق insomnia :

وجد بعض المرضى الذين يعانون من الأرق صعوبة في النوم أو في البقاء نائمين خلال الليل، بينما يستيقظ آخرون باكراً جداً في الصباح. بشكل عام تدبير الأرق يعتمد على

كون الأرق ناتجاً عن معطيات فيزيولوجية أو نفسية أو أنه نتيجة حالات تتطلب معالجة طبية.

إن حالات الأرق الأكثر شدة التي تحدث لأسباب تتطلب معالجة طبية و التي من أعراضها عدم القدرة على النوم، يمكن معالجتها بواسطة البنزوديازبينات benzodiazepines أو أدوية أخرى مركنة منومة sedative-hypnotic مثل : (زولبيدم zolpidem و زاليبلون zaleplon). في حين أن الأرق المتعلق بأسباب فيزيولوجية أو نفسية من الأفضل تدبيرها بواسطة تشارك مابين العلاج النفسي و الأدوية المركنة المنومة.

البنزوديازبينات و أدوية مركنة أخرى تقلل من كمون النوم decrease sleep latency (الوقت اللازم، الاستسلام للنوم) وتزيد من فترة النوم increase sleep duration. أما الأدوية الأحدث (زولبيدم و زاليبلون و إيزوبيكلون و راميليتون) فتملك محاسن في كونها لا تؤثر بشكل كبير على المخطط الهندسي للنوم و لا تسبب اعتياداً أو تحملاً بنسبة كبيرة كما هي الحال في الأدوية الأقدم. لهذه الأسباب فإن الزولبيدم، زاليبلون، إيزوبيكلون، راميليتون أصبحت الأدوية المختارة لعلاج معظم أنواع الأرق.

اضطرابات النوم الأخرى :

تتضمن اضطرابات النوم الأخرى كثرة النوم hypersomina (الصعوبة في البقاء مستيقظاً)، الخدار أو التغفيق narcolepsy (النوم الانتيابي)، تبولاً لا إرادياً enuresis (تبليل الفراش خلال النوم)، المشي أثناء النوم sonnambulism، انقطاع النفس أثناء النوم sleep apnea (حالة من نقص التهوية في أثناء النوم)، كوابيس nightmares و مخاوف من الليل night terrors. معظم هذه الاضطرابات تدبر بالتشارك مابين العلاج النفسي و الأدوية المضادة للاكتئاب أو منبهات الجهاز العصبي المركزي.

3- الأدوية المركنة المنومة sedative-hypnotic drugs :

تتضمن البنزوديازبينات benzodiazepines ، الباربيتوريات barbiturates ، وبعض مضادات الهيستامين antihistamines و القليل من غير البنزوديازبينات nonbenzodiazepine agents مثل (- zolpidem -zaleplon - eszopiclone -ramelteon).

ولأن البنزوديازبينات لها تأثيرات جانبية وتداخلات دوائية أقل و لأنها أكثر أماناً في حالات فرط الجرعة تم استعمالها كبديل للباربيتوريات بشكل واسع و الأدوية الأخرى الأقدم منها. ومع ذلك فإن الباربيتورات مازالت تستخدم عندما تكون البنزوديازبينات غير فعالة أو يمنع استخدامها. تستخدم مضادات الهيستامين التي تسبب النعاس عادةً لعلاج الأرق و القلق الخفيف وتسبب احتمالية أقل لسوء الاستعمال من تلك التي

تحدث عند استعمال البنزوديازبينات و الباربيتورات. الكثير من الأدوية التي توصف بدون وصفة طبية و تساعد على النوم تتضمن مضادات الهيستامين كمكون فعال.

3-1- البنزوديازبينات Benzodiazepines:

قصيرة مدة التأثير :

ميدازولام midazolam

كلورازيبات clorazepate

تريازولام triazolam

زولبيديم zolpidem

متوسطة مدة التأثير:

ألبرازولام Alprazolam

لورازيبام lorazepam

إستازولام estazolam

تيمازيبام temazepam

طويلة مدة التأثير:

كلورديازيبوكسيد chlordiazepoxide

كلونازيبام clonazepam

ديازيبام diazepam

فلورازيبام flurazepam

كوازيبام quazepam

البنزوديازبينات هي مجموعة واسعة من الأدوية التي لها تأثير دوائي متماثل. تدعى بالبنزوديازبينات، لأنها تمتلك البنية الكيميائية الشائعة لحلقة البنزن (البنزو Benzo) و التي ترتبط بحلقة أخرى سباعية تحتوي على جزيئتي نتروجين (ديازيبين diazepine). يتم تحديد الاستخدام الخاص لأدوية معينة اعتمادا على الخواص الحركية و طريق الإعطاء. تم تصنيف بعض البنزوديازبينات و تحسينها لمعالجة القلق،

الشكل 14.2 : مستقبل GABAA

في حين أن أدوية أخرى تم تحسينها من أجل تدبير الأرق أو لأغراض أخرى.

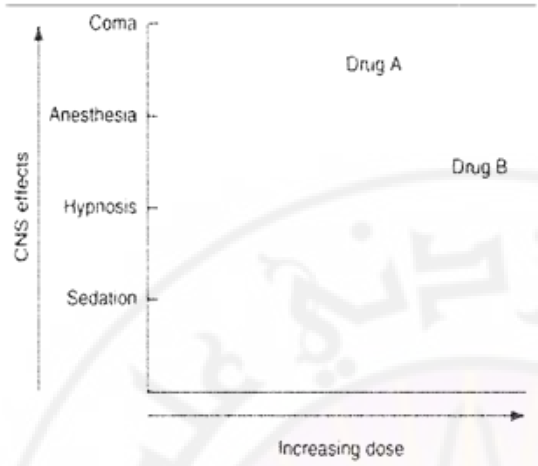
بسبب نسبة الأمان العالية للبنزوديازيبينات (تأثيراتها الجانبية قليلة) وفعاليتها حلت محل الباربيتوريات بشكل واسع. و على الرغم من أن الإيتانول (الكحول) له تأثير منوم و مركن إلا أنه لا يستخدم علاجياً

آلية التأثير :

من المعتقد أن البنزوديازيبانات و الباربيتورات تنتج تأثيراتها في فقدان الوعي و إحداث النوم عن طريق تسهيل نشاط (فعالية) الغاما أمينوبوتريك أسيد GABA -γ aminobutyric acid في عدة مواقع ضمن المحاور العصبية. إن حمض الغاما أمينو بوتريك GABA هو الناقل العصبي المثبط الأكثر انتشاراً most ubiquitous في الجهاز العصبي المركزي وينظم إثارة (اهتياجية) excitability العصبونات في حوالي معظم أجزاء الجهاز العصبي.

تمتلك مستقبلات الـ $GABA_A$ المرتبطة بقنوات شوارد الكلور مواقع ارتباط خاصة للبنزوديازيبينات و الباربيتورات و أيضاً مواقع للكحول و الستيروئيدات و المخدرات الاستنشاقية. إن معقد (مستقبل ـ قناة شاردية) مكون من خمس تحت وحيدات رئيسية ألفا α و بيتا β و غاما γ . هناك على الأقل 16 نوعاً من التحت وحيدات البروتينية مثل (1α، 2α، 1β، 2β، إلخ)، و من غير الواضح أن أياً من هذه التحت وحيدات المكونة لمستقبلات الـ $GABA_A$ تتوسط التأثيرات الجانبية و السريرية للأدوية التي ترتبط بهذه المستقبلات. يتوضع موقع ارتباط البنزوديازيبينات benzodiazepine binding site على السطح الفاصل (البيني) مابين التحت وحيدات α و γ و الذي يختلف عن موقع ارتباط الغابا. ترتبط البنزوديازيبينات بهذا الموقع فتزيد من ألفة الGABA لموقع ارتباطه على المستقبل $GABA_A$ المرتبط بقناة الكلور. ترتبط البنزوديازيبينات بالمستقبلات المكونة من تحت الوحيدة 2α، 1α، في حين أن الأدوية المستحدثة اللابنزوديازيبينية nonbenzodiazepine فهي انتقائية للمستقبلات الحاوية على تحت الوحيدات 1α. تزيد البنزوديازيبينات من تواتر frequency انفتاح قنوات شوارد الكلور، بينما الباربيتورات تطيل مدة الزمن length of time الذي تبقى فيه هذه القنوات مفتوحة. بزيادة ناقلية الكلور، تسبب هذه الأدوية فرط استقطاب hyperpolarization في الغشاء العصبي و هذا بدوره يعاكس زوال الاستقطاب الناجم عن النواقل العصبية المهيجة (المثيرة).

تزيد الباربيتورات من ناقلية الكلور بشكل غير معتمد independent على وجود الـGABA و هذا هو السبب في امتلاكها القدرة على إحداث تثبيط أكبر للجهاز العصبي المركزي و سمية أكبر من البنزوديازيبينات.



الشكل 15.2 : منحنى يبين العلاقة بين الجرعة و الاستجابة للباربيتوريات و البنزوديازيبينات

بالإضافة إلى تأثير البنزوديازيبينات على الـ GABA فإنها تثبط قبط (إعادة التقاط) الأدينوزين adenosine من الخلايا العصبية. هذا الفعل يزيد من التأثير المثبط للأدينوزين على الخلايا العصبية التي تحرر الأستيل كولين من المراكز الموجودة ضمن منطقة pedunculopontine nucleus، ضمن التكوين الشبكي reticular formation والتي هي عبارة عن بنية دماغية تتوسط حالة التهيج (اليقظة) في الدماغ. تأثير البنزوديازيبينات على الأدينوزين يمكن أن يفسر لماذا توسع هذه الأدوية الشرايين التاجية، و تنقص المقاومة المحيطية الكلية.

التأثيرات الفارماكولوجية pharamacologic effects:

تنتج البنزوديازيبينات تثبيطاً محدوداً للجهاز العصبي المركزي يتعلق بالجرعة. تمتلك الجرعات المنخفضة التأثير المركن و المضاد للقلق، في حين أن الجرعات الأعلى تنتج التأثير المنوم و التخدير. البنزوديازيبينات يمكن أن تزيل القلق بجرعات تسبب تأثيراً مركناً قليلاً نسبياً. على عكس الباربيتورات فإن البنزوديازيبينات الفموية لا تنتج تأثيراً مثبطاً للجهاز التنفسي ملحوظاً أو غيبوبة أو الموت (في حال لم يتم أخذها مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى مثل الكحول). و لأن البنزوديازيبينات تعمل فقط في حالة وجود GABA الذي يتم تحريره من الخلايا العصبية فإن تأثيرها المثبط للجهاز العصبي المركزي محدود. الباربيتورات لا تنتج هذا التأثير الذي يصل لسقف معين ceiling effect ويمكن أن تنتج تثبيطاً شديداً للجهاز التنفسي و الموت بعد تناول كميات مفرطة. بالإضافة إلى أن البنزوديازيبينات تنتج تأثيراً مركناً منوماً ومزيلاً للقلق، يمكن أن تنتج تطوراً في نساوة لاحقة anterograde amnesia (ضعف ذاكرة مؤقت) و الذي يعني أن الفرد لن يستطيع تذكر ما يحدث من وقت تناول الدواء إلى الوقت الذي تتلاشى فيه تأثيرات الدواء. وهذا التأثير هو عكس النساوة الارتجاعية retrograde amnesia التي لا يستطيع الشخص أن يتذكر ما الذي حصل قبل لحظة معينة. إن البنزوديازيبانات تنتج نساوة لاحقة، لأنها تعيق تكوين ذاكرة جديدة، و لكنها لا تؤثر على قدرة الشخص على تذكر الأحداث الماضية. خاصية النساوة التي تمتلكها البنزوديازيبانات مفيدة عادة في

المرضى الذين يتعرضون لعمليات جراحية تسبب لهم ضغوطاً نفسية كبيرة مثل التنظير الداخلي أو العمليات الجراحية التي تجرى للمرضى الخارجيين (المرضى الذين لا ينامون في المشفى). عندما تستخدم هذه البنزوديازيبينات لفترات طويلة كما هي الحال في علاج القلق، فإن تأثير النساوة يمكن أن يكون لها تأثير جانبي على قدرة المرضى على تأدية أعمالهم.

التريازولام Triazolam هو منوم مستخدم بشكل واسع، له مشاكل تظهر بسبب تأثير النساوة.

البنزوديازيبانات لها تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant و تستخدم في علاج نوبات الصرع. على الرغم من أن البنزوديازيبانات تسبب ارتخاء بالعضلات فقط بالجرعات التي تسبب تركيناً معتبراً بشكل جدير بالاهتمام، فهي تستخدم عادة لعلاج تشنجات العضلات و الشلل التشنجي spasticity. ربما يحدث تأثيرها المرخي للعضلات نتيجة تقوية هذه الأدوية لتأثيرات الـGABA على العصبونات الموجودة ضمن النخاع الشوكي.

التأثيرات الضارة :

تحدث التأثيرات الجانبية للبنزوديازيبينات بشكل كبير نتيجة تثبيط الجهاز العصبي المركزي. هذه الأدوية تسبب عادة عدم تناسق حركي، دوخة، وسن شديد. وهي تضعف العمليات الإدراكية و يمكن أن تؤثر على التركيز و المحاكمة العقلية و التخطيط. يمكنها أيضاً أن تعيق القدرة على القيادة driving (قيادة السيارة مثلاً) و المهارات النفسية الحركية psychomotor skills.

عندما نستخدم البنزوديازيبينات ذات التأثير المديد (الفلورازيبام) لعلاج الأرق فإنها تسبب النعاس، وآثار بغيضة تخلف في اليوم التالي، عندها يجب أن تستبدل بالبنزوديازيبينات ذات التأثير القصير إستازولام estazolam، الزولبيديم zolpidem.

يحدث الحقن الوريدي للبنزوديازبين تثبيطاً للـCNS أكثر من الجرعة المأخوذة عن طريق الفم، و يسبب تثبيطاً تنفسياً، وقد صدرت عن إدارة الدواء و الغذاء الأمريكية (FDA) تحذيرات عن حدوث التثبيط التنفسي بالميدازولام Midazolam الذي يعطى وريدياً فقط.

يمكن أن يؤدي الاستخدام طويل الأمد للبنزوديازبين إلى اعتماد جسدي فيزيائي physical dependence تعود حدته للجرعة ومدة الاستعمال. فبعد عدة شهور من الأخذ المستمر يتطور عند المرضى اعتماد جسدي عليه إلى حد ما. فإذا توقف تناوله فجأة يصبح عندهم متلازمة الامتناع أو الانقطاع و التي تتصف بقلق ارتدادي و الأرق و الصداع و الهيجان و ارتعاش العضلات. وتعتبر متلازمة الارتداد خفيفة عادة و لا تهدد الحياة. و قد تلازم التوقف الفجائي عن الألبرازولام Alprazolam، مع نوبات

الاختلاجية. لذلك ومن أجل منع حدوثها فإن جرعة البنزوديازيبين يجب تخفيفها تدريجياً خلال عدة أسابيع. و لأن مختلف الأدوية من صنف البنزوديازيبين تبين تحملاً تصالبياً، فبالإمكان استبدال أي منها بآخر من أجل منع أو معاكسة رد فعل الانسحاب.

ومع أن السلامة الإجمالية للبنزوديازيبين عالية، إلا أن استخدامها قد ترافق مع انخفاض ضغط الدم و عدم اضطراب النظم (تسرع القلب، بطء القلب) و عدد آخر من التأثيرات الأقل شيوعاً. و نادراً ما كانت الجرعة من البنزوديازيبين مميتة، ولكن احتمال حدوثها أقل مما هو عليه في حالة الباربيتورات بسبب وجود العقار المضاد الانتقائي للبنزوديازيبين و هو الفلومازينيل flumazenil.

الفلومازينيل flumazenil :

هناك العديد من الأدوية، بما فيها الفلومازينيل flumazenil و مشتقات بيتا كربولين β-carboline، تتفاعل مع مستقبلات البنزوديازيبين. الفلومازينيل flumazenil هو مضاد تنافسي للبنزوديازيبين benzodiazepine receptor antagonist . إضافة إلى حجب تأثيرات المقلدات مثل ديازيبام الذي يحجب المقلدات المعاكسة على مستقبل البنزوديازيبين. يستخدم الفلومازينيل لمعاكسة التأثيرات الضائرة للبنزوديازيبينات، مثل التثبيط التنفسي الناجم عن أخذ هذه الأدوية عن طريق الوريد، أو في حالة فرط الجرعة بشكل عرضي أو بشكل مقصود عمداً. يؤخذ الفلومازينيل عن طريق الوريد، ويبدأ مفعوله بسرعة و فترة تأثيره قصيرة، وتتضمن تأثيراته الضائرة المحتملة نوبات اختلاجية، و اضطراب نظم القلب، و تشوش البصر، و عدم الاستقرار العاطفي، و دوخة.

الاستطبابات :

البنزوديازيبينات فعالة في معالجة اضطرابات القلق و الأرق و التشنج العضلي و النوبات الاختلاجية و الشلل التشنجي. كما تستخدم لمعالجة الانسحاب الكحولي، وعندما يكون ممكناً، يجب استخدامها بشكل مقتصر على معالجة هذه الحالات لمدة قصيرة، وإذا كان استخدامها لفترة طويلة مبرراً طبياً، فيجب على الطبيب أن يراقب بدقة جرعة الدواء لمنع زيادتها.

للألبرازولام فترة تأثير متوسطة، يستخدم بشكل رئيسي في معالجة القلق anxiety، ومع أن له فائدة خاصة في معالجة اضطراب الهلع panic disorder، فإن هناك حاجة إلى جرعات أكبر من أجل السيطرة على نوبات الهلع مما يجعله يسبب تهدئة ملحوظة و يسهم في الاعتماد أو الاعتياد عليه. لذلك فبالنسبة للكثير من المرضى يمكن معالجة اضطراب الهلع بواسطة مضادات الإكتئاب و المعالجة السلوكية بدلاً من ذلك.

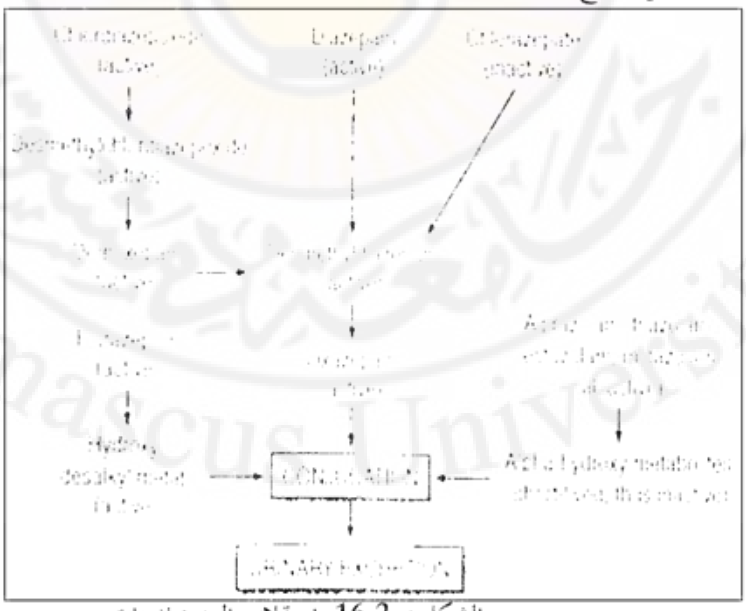
يحول الكلورديازيبوكسيد و الديازيبام إلى مستقلبات طويلة التأثير، بما في ذلك الدي ميثيل ديازيبام و يسمى أيضاً نورديازيبام. إن الكلورديازيبوكسيد و الديازيبام فعالان في معالجة القلق عند المرضى الخاضعين لانسحاب الكحول alcohol detoxification يمكن استخدامهما لمنع النوبات و تفاعلات الانسحاب الحادة الأخرى، وتخفف تدريجياً جرعة العقار خلال عدة أسابيع. يستخدم الديازيبام أيضاً للتخلص من النوبات الصرعية (الاختلاجية) الحادة المتكررة acute recurrent seizures، و لمعالجة التشنج العضلي الحاد severe muscle spasm؛ و معالجة الارتعاش spasticity المتلازم مع الاضطرابات العصبية التنكسية، و المزيلة للنخاعين.

الكلونازيبام : يستخدم لمعالجة اضطراب الهلع panic disorder. و اضطرابات القلق anxiety disorders الأخرى، وكذلك معالجة اضطرابات النوبات الاختلاجية.

الميدازولام : يستخدم عن طريق الوريد كمخدر anesthetic للمرضى الذين يجرى لهم تنظير باطني أو إجراءات تشخيص أخرى أو جراحة بسيطة.

حركية الدواء :

تمتص البنزوديازيبينات عبر القناة الهضمية، و تتوزع إلى الدماغ بسرعة تتناسب مع قابلية انحلالها في الدسم lipid solubility. عندما يصبح التركيز البلازمي للبنزوديازيبينات منخفضاً، فإن الدواء يعاد توزعه من الدماغ إلى الدم، وهذه الآلية تسهم بشكل واضح في إيقاف تأثيره على الجهاز العصبي المركزي. يتم استقلاب البنزوديازيبينات جميعها بشكل واسع extensively metabolized في الكبد.



الشكل : 16.2 استقلاب البنزوديازيبينات

يتحول معظمها إلى مستقلبات فعالة active metabolites في تفاعلات الأكسدة ضمن الطور (1) و التي يتم تحفيزها بواسطة جملة إنزيمات السيتوكروم P450. المستقلبات الفعالة للكلور ديازيبوكسيد، ديازيبام و الفلورازيبام طويلة التأثير وتؤدي دوراً في فترة التأثير الطويلة للدواء. تمتلك المستقلبات الفعالة للألبرازولام Alprazolam، إستازولام Estazolam، ميدازولام Midazolam، تريازولام Triazolam فترة تأثير أقل. ترتبط كل من هذه المستقلبات الفعالة في النهاية بالغلوكورونات لتشكيل مستقلب قطبي غير فعال يطرح في البول.

أدوية أخرى تدعى الأوكسازيبام Oxazepam و التيمازيبام Temazepam، واللورازيبام Lorazepam، لا تدخل ضمن مرحلة الأكسدة في الطور الأول و تستقلب فقط عبر طور الاقتران (الارتباط) في الطور الثاني. هذه الأدوية الثلاثة ربما هي الأكثر أماناً للاستخدام لدى المرضى المسنين؛ لأن قدرتها على الاقتران لا تنخفض مع الزمن كما هي الحال في قدرتها على التحول الحيوي

عبر الأكسدة. لذلك هذه الأدوية الثلاثة أقل تراكماً لمستويات السمية في الأشخاص المسنين.

3-2- الباربيتورات :

تتضمن الباربيتورات : الأموباربيتال Amobarbital و البنتوباربيتال Pentobarbital و الفينوباربيتال Phenobarbital و الثيوبنتال Thiopental.

الحركيات الدوائية :

إن بدء و مدة أو تأثير الباربيتورات يتحدد بواسطة قابلية ذوبانها بالدسم و نسبة إخماد الأيض. و الأدوية عالية الذوبان بالدسم (مثل الأموباربيتال و البنتوباربيتال و الثيوبنتال) يتم امتصاصها بشكل جيد من قبل الجهاز الهضمي، و يعاد توزيعها بسرعة من قبل المخ إلى الأنسجة المحيطية عند هبوط تركيزات البلازما و يتم تأيضها بشكل كبير إلى مركبات غير فعالة قبل إفرازها في البول. الفينوباربيتال و هو عقار أكثر قطبية، يتم امتصاصه ببطء من قبل الجهاز الهضمي و يجري توزيعه بشكل أكثر بطئاً في المخ، وهذا يسهم في مدة مفعوله الطويل، و يتحول بشكل جزئي إلى مستقلبات غير فعالة، ولكن جزءاً كبيراً من المركب يتم إفرازه في البول دون أن يتغير.

آلية التأثير:

ترتبط الباربيتورات بالموقع التفاغري المستقبل $GABA_A$ المرتبط بقناة الكلوريد، تزيد الباربيتورات ألفة الغابا GABA للمستقبل و تطيل بقاء قناة الكلوريد مفتوحة. و بالمقارنة مع البنزوديازيبينات، فإن الباربيتورات تعمل أيضاً لتزيد دفق الكلوريد مباشرة في غياب الغابا؛ و لهذا السبب فإن الباربيتورات لا تبين سقف تأثير. و إن جرعات

الباربيتورات العليا تثبط بشكل متزايد النشاط العصبي للـ CNS، و تسبب تثبيطاً تنفسياً و إغماء ووفاة، وهذا يفسر حقيقة أن الباربيتورات تحدث سمية أكثر و دليلاً علاجياً أقل من البنزوديازبينات.

التأثيرات الدوائية :

خلافاً للتأثير المزيل للقلق الذي تحدثه البنزوديازبينات، فإن تأثير الباربيتورات يترافق مع تهدئة كبيرة. وعند استخدامها لمعالجة الأرق، فإن الباربيتورات تستطيع أن تسبب تأثيراً بغيضاً وتهدئة طيلة النهار. و كما في البنزوديازبينات، فإن الباربيتورات تخمد نوم الموجة البطيئة و نوم (REM)، ويمكن أن تسبب الباربيتورات أيضاً تحملاً و اعتماداً جسدياً خلال الاستعمال المستمر، وتحدث متلازمة الانقطاع إذا توقفت الأدوية فجأة، وقد أسيء استعمال الباربيتورات ذات التأثير القصير بشكل كبير مثل بنتوباربيتال .

التداخلات الدوائية :

تحرض الباربيتورات إنزيمات السيتوكروم P450 في الكبد؛ وبالتالي تسرع تأيضها و كذلك تأيض الأدوية الأخرى التي تستقلب بهذه الإنزيمات. كما تحث الباربيتورات إنزيم α- aminolevulinate synthase في الصنع الحيوي للبروفيرين، وهكذا يمكن أن يفاقم البورفيرية.

الاستطبابات :

استخدمت الباربيتورات بشكل واسع لمعالجة أمراض القلق و الأرق قبل تطوير البنزوديازبينات، ولكنها نادراً ما استخدمت لهذه الغايات اليوم. و خلافاً للبنزوديازبينات، فإن الباربيتورات لا تؤدي إلى استرخاء عضلي كبير و لا تستخدم في معالجة التشنج العضلي أو اضطرابات الشلل التشنجي، وهي توصف لمعالجة اضطرابات الصرع، ومن أجل حث التخدير العام.

استخدم الأموباربيتال و البنتوباربيتال لمعالجة الأرق بشكل رئيسي. و يستخدم الفينوباربيتال أحياناً لمعالجة اضطرابات الصرع. و يعطى الثيوبنتال وريدياً لحث التخدير، و هو ذو انحلالية عالية بالسم، و بدء تأثير سريع جداً، كما أنه يعاد توزيعه بسرعة كبيرة من المخ إلى الأنسجة الأخرى (العضلة و الشحم) ؛ مما يفسر المدة القصيرة لمفعوله أو عمله.

3-3- مضادات الهيستامين :

دي فين هيدرامين Diphenhydramine و هيدروكسيزين Hydroxyzine .

إن بعض مضادات الهيستامين تعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB و تولد درجات مختلفة من التهدئة، وقد استخدمت هذه الأدوية في معالجة الأرق البسيط mild insomnia و أمراض القلق فمثلاً الدي فين هيدرامين هو المكون الفعال في العديد من

مستحضرات النوم بدون الوصفة الطبية، و الهدروكسيزين قد استخدم في معالجة القلق البسيط و استخدم أحياناً كمهدئ قبل الجراحة. و ينجم الفعل المهدئ لهذه الأدوية عن قدرتها على ربط المستقبلات المتغايرة heteroreceptors لـــ H1 و خفض الأستيل كولين الذي تطلقه العصبونات في النظام المفعل الشبكي. إن الأدوية التي تحجب إطلاق الأستيل كولين، بما في ذلك الأنتي هيستامينات، تحفز النعاس و النوم عن طريق تأثيراتها على البروزات المنشطة الصفراوية النووية الشبكية. وبالعكس فإن الكافيين و الميثيل كزانتينات تستطيع زيادة الإيقاظ بواسطة حجب مستقبلات الأدينوزين ما قبل المشبكية، وبهذا تزيد النشاط الكولينرجي في النواة الشبكية. يمكن أن يحدث بعض التحمل في أثناء الاستعمال طويل الأمد لمضادات الهيستامينات، ولكن هذه الأدوية لا يرافقها اعتياد جسمي أو سوء استخدام كبير للدواء.

الأدوية المنوّمة . المهدئة الأخرى :

3-4- زولبيدم Zolpidem و زالبلون Zaloplon و إسيزوبكلون Eszopiclone :

العوامل الأحدث **زولبيدم** zolpidem و **زالبلون** zaloplon و **إسيزوبكلون** eszopiclone قد حلت بشكل كبير محل البنزوديازبينات القديمة من أجل معالجة الأرق. و تعود شهرة هذه العوامل إلى التأثيرات الجانبية الأقل بالمقارنة مع البنزوديازبينات القديمة، مثل فقدان التأثير على REM أو نوم الموجة البطيئة و الاحتمال الأقل لحدوث تحمل و اعتماد أو اعتياد، و إن دوام مفعولها الأقصر يستبعد عادةً التهدئة أثناء النهار و التأثيرات الكريهة المتبقية. و هناك دليل على أن هذا عائد إلى الانتقائية الأكبر في استهداف مستقبلات GABA فقط و التي هي مكونة من مجموعات وحيدات فرعية معينة، وخاصة تلك المستقبلات المكونة من وحدات فرعية α_1. و قد سبق تصنيف هذا الموقع على أنه مواقع أوميغا1.

البنزوديازبينات الأقدم هي أقل انتقاء، و ترتبط بتوزيع أكثر اتساعاً للمستقبلات منتجة درجة أكبر من التأثيرات الجانبية على النوم و الأداء الإدراكي و الذاكرة. إضافة لذلك نصف عمر الإطراح لهذه العوامل الأحدث هو أقصر من ذلك الذي لعوامل البنزوديازبين الأقدم، و هذا يفسر التأثير الكريه المتبقي الأضعف. و **الزالبلون** له ميزة هي أن نصف عمر إطراحه هو الأقصر عند حوالي ساعة واحدة، ويمكن أخذه عند المرضى الذين يستيقظون في منتصف الليل و يجدون صعوبة في العودة إلى النوم.

3-5- الميلاتونين و الراملتون melatonin , ramelteon :

الميلاتونين هو هرمون غدي صمي عصبي يصنع في الغدة الصنوبرية pineal ، و يتفاعل مع مستقبلات معينة في الـ CNS وفي غيرها من الأماكن، ويعتقد أنه الوسيط الأول للساعة البيولوجية التي تحدد الإيقاعات اليومية و الفصلية الإيجابية في الأجناس الحيوانية. وفي البشر يطلق الميلاتونين قبل بدء النوم، و ينتج النعاس الذي يسهل النوم. وتبين الدراسات أن الميلاتونين ينتج النعاس حتى ولو أعطي أثناء النهار. الميلاتونين متوفر دون وصفة، و يمكن أن يكون فعالاً في معالجة التعب المفرط jet lag عند الأشخاص الذين قد سافروا بسرعة عبر عدة مناطق زمنية وفي معالجة الأرق عند العمال الذين يعملون ورديات متغيرة insomnia in shift-change workers. وإذا أخذ الميلاتونين عند وقت النوم لبضع ليال فقد يسرع راحة الساعة البيولوجية عند هؤلاء الأشخاص. و يمكن أن يكون الميلاتونين فعالاً أيضاً في معالجة الأرق عند المرضى من كبار السن delayed sleep-phase syndrome الذين لا يفرزون ميلاتونيناً كافياً، ويبدو أنه فعال في معالجة متلازمة مرحلة النوم المتأخر و اضطراب اللانوم و اللا استيقاظ 24 ساعة non-24-hour sleep-wake disorder. و يجب الملاحظة أن الميلاتونين غير مصادق عليه من قبل إدارة الدواء و الغذاء.

راملتون : هو عقار جديد يعمل عند مستقبلات ميلاتونين انتقائية melatonin receptors، وهو مصادق عليه لمعالجة أرق بدء النوم sleep-onset-insomnia، ويبدو أن الراملتون لا يسبب الاعتماد و يبدي احتمالاً قليلاً لإساءة الاستخدام. و بالمقارنة مع البنزودبازين، ليس هناك دليل على الأرق الارتدادي rebound insomnia بعد التوقف عن الراملتون. يجب ألا يستعمل مع الفلوفوكزامين fluvoxamine بما أن هذا المضاد للاكتئاب هو مثبط CYP1A2 قوي، واستخدامه المتزامن مع الراملتون يزيد قيمة تركيز للبلازما 70 ضعفاً.

3-6- هيدرات الكلورال chloral hydrate :

هيدرات الكلورال هو منوم أكثر قدماً مهمل اليوم، وهو طليعة دواء يتحول إلى مستقلب فعال التري كلوروإيتانول trichloroethanol بواسطة إنزيمات الكبد، وتزداد تأثيراته قوة بواسطة الكحول، وقد اكتسب اقتران الكحول مع هيدرات الكلور شهرة تحت لقب (ميكي فين Mickey Finn) و لقب (الضربة القاضية). و يستخدم أحياناً للتهدئة قبل التخدير preanesthetic sedation عند مرضى طب الأطفال.

3-7- الأدوية المزيلة للقلق غير المركنة nonsedating anxiolytic drugs:

بوسبيرون Buspirone
بروبرانولول Propranolol
إستازولام Estazolam
فلورازيبام Flurazepam
أوكسازيبام Oxazepam
تيمازيبام Temazepam

بوسبيرون Buspirone:

البوسبيرون: هو عامل مزيل للقلق فريد لا يشترك بتركيبه الكيميائي مع العوامل الأخرى. و يستخدم العقار لمعالجة القلق المزمن chronic anxiety و يعطي تأثيراً مزيلاً للقلق دون أن يسبب تهدئة ملحوظة أو فقدان ذاكرة أو تحملاً أو اعتياداً أو استرخاءً عضلياً. و عند بعض المرضى يمكن أن يسبب صداعاً و دوخة ونرفزة، ولكن هذه التأثيرات الجانبية تكون طفيفة عادة و مؤقتة.

يكون البوسبيرون مقلداً جزئياً partial agonist لمستقبلات السيروتونين 5-HT A1، ويمكن أن يفرض تأثيره المزيل للقلق بواسطة تفعيل تثبيط التلقيم الراجع لتحرر السيروتونين، و بواسطة هذا الفعل يقوم بتنظيم مستقبلات السيروتونين بعد المشبكية، وهذا التأثير يستغرق وقتاً ليكتمل وهو ملائم بتأخير مقدار مابين 3 و 4 أسابيع في بدء التأثير المزيل للقلق للبوسبيرون.

بروبرانولول Propranolol :

البروبرانولول: هو مضاد مستقبل أدرينالي بيتا، ويستخدم أحياناً لمنع المظاهر الفيزيولوجية لخوف المسرح stage fright أو القلق من الأوضاع acute situational أو قلق التمثيل performance anxiety (الأداء). و عندما يؤخذ قبل ساعة من الحدث الذي يستدعي القلق المتوقع، فإن البروبرانولول يمنع خفقان القلب و العلامات و الأعراض الأخرى للقلق الحاد الناجم عن التنبيه العاطفي.

الجدول 2- د - الخواص الحركية و الاستخدامات السريرية للأدوية المركنة المنومة و المزيلة للقلق :

الدواء	بدء التأثير	مدة التأثير	المستقلبات الفعالة	الاستخدامات السريرية الأساسية
Benzodiazepines :				
Alprazolam	سريع	متوسطة	نعم	لعلاج القلق المصحوب باضطراب الهلع
Chlordiazepoxide	سريع،سريع جداً وريدياً	طويلة	نعم	إزالة التأثيرات السمية للكحول و لعلاج القلق
Clonazepam	سريع	متوسطة	كلا	القلق المصحوب باضطراب الهلع، اضطرابات الصرع
Diazepam	سريع،سريع جداً وريدياً	طويلة	نعم	إزالة التأثيرات السمية للكحول و لعلاج القلق و التشنجات العضلية و اضطرابات الصرع و الشلل التشنجي
Estazolam	سريع	متوسطة	نعم	الأرق
Flurazepam	سريع	طويلة	نعم	الأرق
Lorazepam	سريع،سريع جداً وريدياً	متوسطة	كلا	القلق، اضطرابات الصرع
Midazolam	سريع جداً وريدياً	قصيرة وريدياً	نعم	التخدير
Oxazepam	سريع	قصيرة	كلا	القلق
Temazepam	سريع	متوسطة	كلا	الأرق
Triazolam	سريع	قصيرة	نعم	الأرق
الباربيتورات barbiturates :				
Amobarbital	سريع	متوسطة	كلا	الأرق
Pentobarbital	سريع	قصيرة	كلا	الأرق
Phenobarbital	بطيء	طويلة	كلا	اضطرابات الصرع
Thiopental	سريع جداً وريدياً	قصيرة وريدياً	كلا	تحريض التخدير
مضادات الهيستامين antihistamines :				
Diphenhydramine	سريع	متوسطة	كلا	الأرق
Hydroxyzine	سريع	طويلة	كلا	القلق و التركين
أدوية مركنة و منومة أخرى:				
Zolpidem	سريع	قصيرة	كلا	الأرق
Zaleplon	سريع	قصيرة جداً	كلا	الأرق، الاستيقاظ في أثناء النوم
Eszopiclone	سريع	قصيرة	كلا	الأرق
Ramelteon	بطيء	قصيرة	نعم	الأرق في بداية النوم

الادوية المضادة للقلق الغير منومة :				
Buspirone	بطيء جداً	طويلة	كلا	القلق المزمن، القلق على الأداء أو القلق الظرفي
Propranolol	سريع	متوسطة	نعم	القلق على الأداء أو الموقف

في حال لم يُشر بشكل خاص إلى مدة التأثير أو البدء بالتأثير بالنسبة للإعطاء عبر الوريد، فهذا يعني أن الاعطاء عبر الفم. سريع جداً=< 15 دقيقة، سريع = 15 -59 دقيقة، بطيء =1-4 ساعات، بطيء جداً =3-4 أسابيع، قصير = 1-6 ساعات، متوسط = 7-12 ساعة، طويل => 12 ساعة.

الجدول2- هـــــ - التأثيرات الجانبية و التداخلات الدوائية للأدوية المركنة المنومة و المزيلة للقلق:

الدواء	التأثير الجانبية الشائعة	التداخلات الدوائية الشائعة
البنزوديازبينات :		
Alprazolam	لانظمية، تثبيط للجهاز العصبي المركزي، اعتياد، انخفاض ضغط، تثبيط خفيف للجهاز التنفسي	الكحول و مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى تقوي تأثيراته، الفلوكسيتين و الفلوفوكسامين تزيد من تراكيزه المصلية و تزيد تأثيراته.
Chlordiazepoxide	مماثل للألبرازولام	الكحول ومثبطات الجهاز العصبي الأخرى تقوي تأثيراته، السيميتيدين يزيد و الريفامبين يقلل من تراكيزه المصلية.
Clonazepam	مماثل للألبرازولام	مماثل للكلور دیازبوکسید
Diazepam	مماثل للألبرازولام	مماثل للكلور دیازبوکسید
Estazolam	مماثل للألبرازولام	مماثل للكلور دیازبوکسید
Flurazepam	مماثل للألبرازولام	مماثل للكلور دیازبوکسید
Lorazepam	مماثل للألبرازولام	الكحول ومثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى تقوي تأثيراته، الريفامبين يقلل من مستوياته المصلية.
Midazolam	مماثل للألبرازولام	الكحول ومثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى تقوي تأثيراته، وحاجبات قنوات الكالسيوم و الإريثرومايسين و الكيتوكونازول تزيد مستوياته المصلية.
Oxazepam	مماثل للألبرازولام	مماثل للفورازيبام
Temazepam	مماثل للألبرازولام	مماثل للكلوردیازبوکسید
Triazolam	فقدان ذاكرة، تشوش، هذيان، وتأثيرات جانبية أخرى مشابهة للألبرازولام.	الكحول و مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى تقوي تأثيراته، السيميتيدين و الإريثرومايسين و الكيتوكونازول و مانعات الحمل الفموية تزيد من مستوياته المصلية.
الباربيتورات barbiturates :		

Amobarbital	تثبيط الجهاز العصبي المركزي، اعتماد، تثبيط تنفسي.	يحفز جملة السيتوكروم P450 الانزيمية و يزيد استقلاب العديد من الأدوية و يقوي تأثيرات مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى.
Pentobarbital	مماثل للأموباربيتال	مماثل للأموباربيتال
Phenobarbital	مماثل للأوموباربيتال	مماثل للأوموباربيتال
Thiopental	مماثل للأوموباربيتال	مماثل للأوموباربيتال
مضادات الهيستامين antihistamines :		
Diphenhydramine	تأثيرات مضادة للكولينرجية مثل الرؤية المضاعفة، جفاف الفم، احتباس البول، دوخة، ووسن ونعاس.	الكحول، الباربيتورات، ومثبطات الجهاز العصبي المركزي تقوي تأثيرات الجهاز العصبي المركزي.
Hydroxyzine	مماثل للدي فين هيدرامين	مماثل للدي فين هيدرامين
أدوية مركبة منومة أخرى :		
Zolpidem	دوخة، نعاس، صداع	الكحول و مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى تقوي تأثيره.
Zaleplon	مماثل للزوليبيديم	مماثل للزوليبيديم
Eszopiclone	نعاس، دوخة، صعوبة في التناسق	الكحول ومثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى تقوي تأثيره.
Ramelteon	دوخة، نعاس، تبدلات في مستويات الهرمونات التناسلية	الكحول ومثبطات الجهاز العصبي المركزي تقوي تأثيراته، الفلوفوكسامين يزيد من مستويات الرامليتون البلازمية.
الأدوية المزيلة للقلق وغير المنومة:		
Buspirone	دوخة، صداع، عصبية	لا يوجد
Propranolol	بطء قلب، تضيق قصبي، اكتئاب، تعب، فرط حساسية، انخفاض ضغط، ضعف انحلال للغليكوجين، أحلام اليقظة.	التثبيط القلبي يزيد بواسطة حاجبات قنوات الكالسيوم.

الفصل الثالث: الأدوية المضادة للاكتئاب
Antidepressant Drugs

د. شذى اللحام

1- مقدمة:

تعرف اضطرابات المزاج الرئيسية بوجود نوبات اكتئابية و هوسية. المرضى الذين تعرضوا لنوبة هوسية واحدة على الاقل، مع أو بدون نوبات اكتئاب مرافقة، يعرف بأن لديهم اضطراباً ثنائي القطب العاطفي. المرضى الذين يتعرضون لنوبات اكتئاب متكررة و ليس لديهم قصة هوس سابقة يكون لديهم اضطراب الاكتئاب ال أ ساسي.

يظهر اضطراب الاكتئاب الأساسي نتيجة لأمراض أخرى كالجلطة و الذهان و السكري و السرطان و أمراض الشريان الإكليلية. و التقدم في السن و تصلب الشرايين الدماغية الدموية الدقيقة أيضا تترافقان مع ظهور متأخر للاكتئاب لدى المسنين. بالاضافة إلى العوامل البيئية و الوراثية يوجد العديد من أصناف الأدوية التي تحرض الاكتئاب.

يتميز اضطراب الاكتئاب الأساسي بنوبات متكررة للمزاج الاكتئابي بالترافق مع زيادة في العزلة الاجتماعية (نقصان في الاهتمام و الشعور بالمتعة، و الشعور بانعدام القيمة) و أعراض جسدية مميزة (انخفاض الطاقة، تغيرات في الشهية و النوم، و آلام عضلية، و بطء في الحركة و اختفاء الكلام). قد ينتج اضطراب الاكتئاب الأساسي عن طريق ضغوطات اجتماعية هامة، أو قد يحدث تلقائياً بسبب استعداد بيولوجي. يجب أن تدوم النوبة الاكتئابية الواحدة لاسبوعين أو أكثر، و يجب أن تعترض الوظائف اليومية للمريض، كالعمل و العلاقات الشخصية.

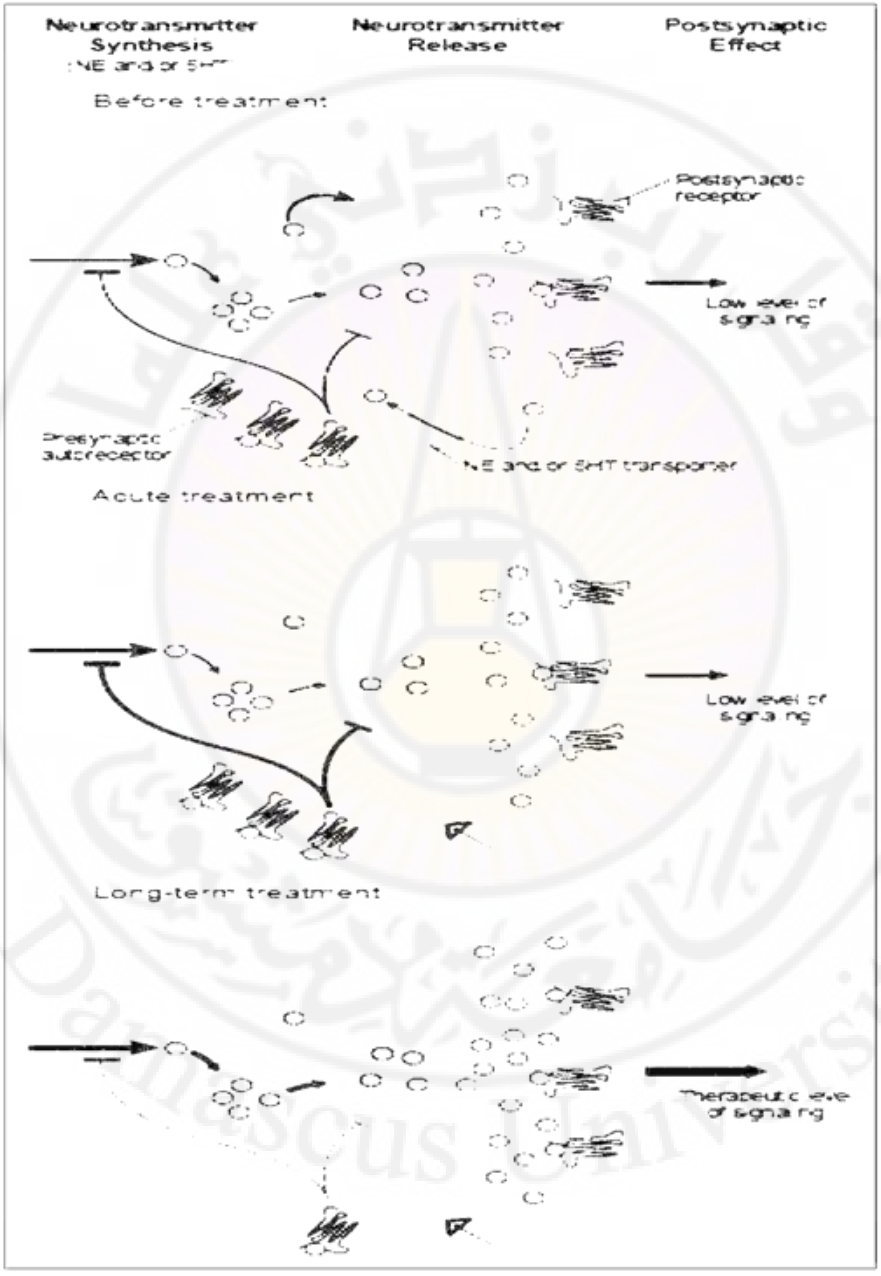
هناك ثلاثة أنواع سريرية فرعية للاكتئاب الأساسي : الاكتئاب النموذجي، الاكتئاب غير النموذجي، الاكتئاب السوداوي.

2- نظريات تفسير عمل الأدوية المضادة للاكتئاب :

نظرية أحادي الأمين : التي تفترض أن الاكتئاب ناشئ عن نقص في الأمينات الأحادية مثل النورابينفرين و السيرتونين في مواقع مختلفة من الدماغ.

إن الاساس البيولوجي للاكتئاب ابتدأ فهمه في الأربعينيات و الخمسينيات من القرن الماضي، عندما لاحظ مراقبون بارعون أن هذه الأدوية متنوعة الاستخدام الإيميبرامين و إيرونيازيد يملكون تأثيرا غير متوقع على المزاج، بزيادة تراكيز الناقلين السيرتونين و النورابينفرين في الفلج المشبكي. فالايميبرامين يفضل تثبيط ناقلات السيرتونين، أما مستقلبه الفعال فيفضل تثبيط نواقل النورابينفرين. و الإيرونيازيد يثبط إنزيم المونوأمين أوكسيداز، فيمنع تخرب الكاتيكولامينات. و هكذا تبقى النواقل العصبية ضمن المشبك و

بتركيز عالٍ و لمدة طويلة منتجة تفعيلاً أكبر لمستقبلات السيرتونين و النورابينفرين بعد المشبك. و لكن يبدو أن هذه النظرية ناقصة.



الشكل 17.2 : آلية عمل مضادات الاكتئاب العامة

فهي لم تستطع تفسير تأخر التأثير السريري لمضادات الاكتئاب التي تفعل دوائياً النقل العصبي بشكل فوري، بينما تحدث الاستجابة العلاجية بعد عدة أسابيع من العلاج المستمر.

النظرية الثانية : الفارق الزمني لظهور الفعالية السريرية لمضادات الاكتئاب ربما يفسر عن طريق آليات التنظيم التلقائي التي تؤثر على عصبونات أحادي الامين القبل مشبكية، لان زيادة النواقل الناتجة عن مضاد الاكتئاب تسبب تلقيماً راجعاً سلبياً مثبطاً للاطلاق العصبي عن طريق المستقبلات التلقائية $5\text{-}HT_{1D}$ للسيرتونين و α_2 للنورابينفرين.

فالاستخدام المزمن لمضادات الاكتئاب يؤدي لتثبيط ذاتي بنفسها للمستقبلات التلقائية لينخفض عددها مؤدياً إلى زيادة النقل العصبي. التغير في حساسية المستقبلات التلقائية يتطلب عدة أسابيع لكي يحدث هذا بالتناسق مع المدة الزمنية للاستجابة العلاجية عند المريض.

أي قبل استعمال الدواء يحدث عودة التقاط الناقل العصبي إلى العصبون بالشكل الطبيعي، و يتوضع الناقل على المستقبلات الذاتية المثبطة قبل المشبكية، فيثبط اصطناع و تحرره.

و بعد استعمال الدواء : تثبط الأدوية عودة التقاط الناقل العصبي فتزداد الكمية المرتبطة قبل المشبك وبعده مما ينقص تحرر الناقل و نحصل على استجابة بعد مشبكية بسيطة. ثم خلال 2-4 أسابيع من استعمال الدواء، تتناقص كثافة المستقبلات قبل المشبك لتؤدي إلى انخفاض الفعالية المثبطة للمستقبلات قبل المشبك؛ مما يسمح بزيادة اصطناع النواقل العصبية وتحررها ضمن الحيز المشبكي، هذا يعزز التأثير بعد المشبكي فتزداد فعالية المستقبل بعد المشبك لنحصل على الاستجابة العلاجية.

3- آلية عمل مضادات الاكتئاب العامة :

- تثبيط عودة التقاط الناقل العصبي النورأدرينالين و السيرتونين
- حجب المستقبلات قبل المشبكية كمستقبلات α_2 ؛ فيزيد تحرر الناقل مثل الميرتازابين
- تثبيط الإنزيمات التي تخرب الناقل العصبي مثبطات MAO

4- مضادات الاكتئاب Antidepressants Drugs

4-1- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Antidepressants (TACS) تضم:

الأمينات الثلاثية :

الإيميبرامين Imipramine
الأميتربتلين Amitriptyline
الكلوميبرامين Clomipramine
الدوكسيبين Doxepin
التري ميبرامين Trimipramine

الأمينات الثانوية :

النورتريبتيلين Nortriptyline
الديزيبرامين Desipramine
الأموكسابين Amoxapine
المابروتيلين Maprotiline
البروتربتيلين Protriptyline

آلية التأثير Mechnism of action :

1- تثبيط التقاط الناقل العصبي Inhibition of neurotransmitter uptake:

تثبط TCAs إعادة الالتقاط العصبوني للناقلين النورأدرينالين والسيروتونين إلى داخل النهايات العصبية قبل المشبكية؛ مما يؤدي إلى زيادة تركيز الأمينات الأحادية في الشق المشبكي؛ و بالتالي تقوية تأثيره في المستقبلات ما بعد المشبك.

2- حصر المستقبلات Blocking of receptors:

تحصر TCAs أيضاً المستقبلات السيروتونية و ألفا الأدرنرجية والهيستامينية والموسكارينية. ومن غير المعروف أي منها ذو أهمية في الفائدة العلاجية.

التأثيرات :

ترفع ال TCAs المزاج وتحسن الانتباه العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي وتكون بداية ارتفاع المزاج بطيئة تتطلب أسبوعين أو أكثر. لا تسبب هذه الأدوية تنبيهاً للـ CNS وارتفاع المزاج عند الأشخاص الأسوياء. ويتطور التحمل للخواص المضادة للكولين للـTCAs خلال زمن قصير. ويتطور بعض التحمل للتأثيرات الذاتية للـTCAs. وقد تم تسجيل حدوث اعتماد فيزيائي وفيزيولوجي. يمكن استخدام الأدوية لمعالجة طويلة الأمد للاكتئاب بدون فقدان تأثيرها فعاليتها. يجب سحب الدواء ببطء للإقلال من متلازمة

الانقطاع و التأثيرات الكولينرجية الارتدادية. أعراض متلازمة الانقطاع : صداع و تعب و أعراض الإنفلونزا و الهياج و الإثارة العصبية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

الامتصاص و التوزع Absorption and distribution: تمتص الـTCAs فموياً بشكل جيد بسبب طبيعتها المحبة للدسم، فإنها تعبر بسهولة إلى الـCNS.وبسبب الانحلالية في الدسم تمتلك هذه الأدوية أنصاف أعمار طويلة (على سبيل المثال: 4-17 ساعة نصف عمر الإيميبرامين). ونتيجة لاختلاف طور الاستقلاب الأولي في الكبد، فإن لهذه الأدوية فائدة حيوية قليلة ومتنافرة. لذلك تكون استجابة المريض معتمدة على الجرعة. إن الفترة البدئية النموذجية للمعالجة هي 4-8 أسابيع. ويمكن تقليل الجرعة تدريجياً ما لم يحدث النكس. تستقلب هذه الأدوية الميكرزومية الكبدية، و تقترن مع الحمض الغلوكورونى. وتطرح الـTCAs في النهاية كمستقلبات غير فعالة عن طريق الكلية.

التأثيرات الجانبية Adverse effects:

1- التأثيرات المضادة للموسكارين Antimuscarinic effects: يؤدي حصر مستقبلات الأستيل كولين إلى تشوش رؤية وجفاف الفم وانحباس البول وإمساك وصرع وتفاقم الزرق.

2- قلبية وعائية Cardiovascular: يسبب ازدياد فعالية الكاتيكولامين زيادة تنبيه القلب الذي قد يكون مهدداً للحياة إذا أعطيت جرعة زائدة من الأدوية المأخوذة.

3- هبوط الضغط الانتصابي Orthostatic hypotention: تحصر الـTCAs مستقبلات α الأدرنرجية مسببة هبوط توتر انتصابي وتسرع قلب انعكاسي. ويشكل هذا المشكلة الأخطر عند المسنين في الممارسة السريرية.

4- التركين Sedation: قد يكون التركين واضحاً وخاصة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، و يعزى هذا لحصر مستقبلات الهستامينية H_1.

5- اضطراب الوظيفة الجنسية Sexual dysfunction

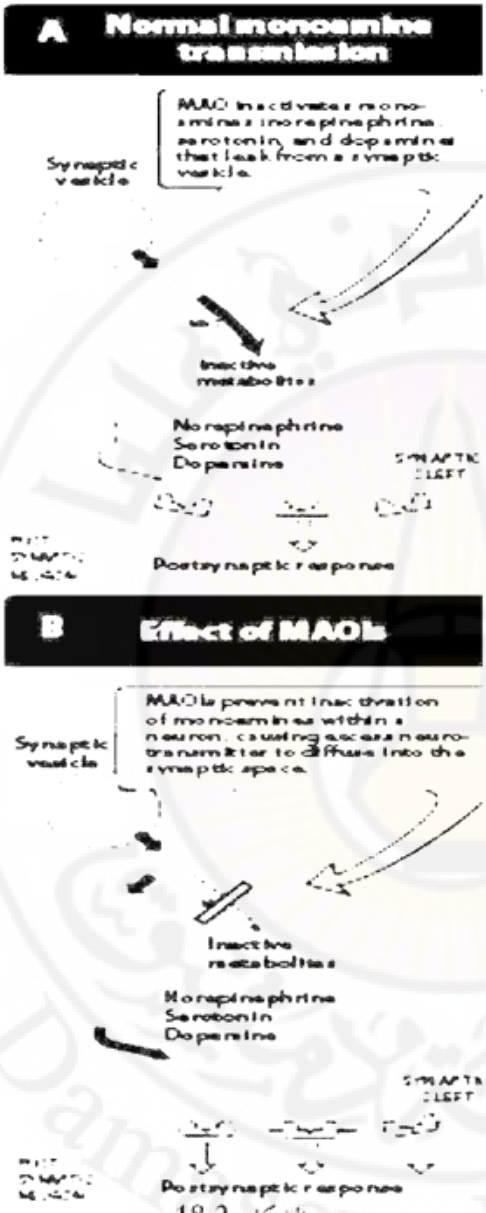
6- يعتبر كسب الوزن من التأثيرات الشائعة غير المرغوبة.

7- الجرعات الزائدة تسبب متلازمة السيرتونين : فرط حرارة – وصلابة عضلية – وتعرق – ونفضات عضلية- وتبدلات في الحالة النفسية

8- ذات الأعمار النصفية الأقصر لها خطورة عالية، ولكن الفلوكسيتين أقلها تأثيراً.

الاستخدامات العلاجية
:Therapeutic uses

مضـــادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة فعالة في علاج الاكتئاب الرئيســـي الشـــديد. كذلك قد تستجيب لبعض الاضـــطرابات الهلعية. ويســـتخدم الإيميبرامين للســـيطرة على بوال الفراش عند الأطفال(الأكبر من 6 ســـنوات) عن طريق تقليص المصـــرة الـداخلية للمثانة. وحديثاً يســـتعمل الإيميبرامين بحذر بسـبب تحريضـه لانظميات قلبية ومشـــاكل قلبية وعائية خطيرة أخرى. يســـتخدم الأميتريتلين لعلاج ألم الاعتلال العصـــبي المزمن مثل ألم الظهر و العضـــلات و اعتلال الأعصـــاب المحيطي السكري.



الشكل: 18.2

4-2- مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين
Mono Amine (MAOI) Oxidase Inhibitors

يتوفر حالياً 3 أدوية من مثبطات MAO لمعالجة الاكتئاب :

الفينيلزين
phenelzine

سيليجيلين
selegiline

الترانيل سيبرومين
tranylcypromine

الأوكســـيداز أحادي الأمين هو إنزيم ميتوكندري موجود في النســـيج العصـــبي و الأنســـجة الأخرى مثل المعي و الكبد . يؤكســـد الـــ MAO الكاتيكولامينات (نور إبينيفرين – دوبامين – سيروتونين) خارج الحويصـــلات المشـــبكية عبر نزع الأمين. يوجد

على الأقل شكلان للـMAO، الأول:MAO-A يستقلب (ينزع الأمين) النورأدرينالين والسيروتونين. والثاني: MAO-B يستقلب فينيل إتيل أمين؛ لذا يعتبر صمام أمان لإبطال فعالية الجزيئات الزائدة من الكاتيكولامينات المتسربة خارج الحويصل المشبكي في حالة الراحة.

تشكل معظم مثبطات الـ MAO معقدات مع الإنزيم مسببة عدم تفعيله بشكل غير عكوس مما يؤدي لعدم تدرك جزيئات الناقل العصبي، هذا يسمح بتراكم الكاتيكولامينات داخل العصبون ما قبل المشبك و تسريبها إلى المسافة المشبكية فيفعل المستقبلات السيروتونينية و النورأدرينيرجية ما بعد المشبك .

التأثيرات الجانبية adverse effects :

لها تأثيرات جانبية شديدة مما يحد من استعمالها : هبوط ضغط انتصابي، تشوش الرؤية و جفاف الفم و عسرة التبول و الإمساك و نعاس. يجب تجنب الاطعمة الحاوية على التيرامين الموجود في الجبن القديمة و كبد الدجاج و النبيذ الأحمر و البيرة. تثبط مثبطات الـ MAO الإنزيم الموجود في الكبد و الهضم، مما يؤدي لعدم نزع الأمين التأكسدي للأدوية و المواد محتملة السمية مثل التيرامين. يطلق التيرامين في الحالة الطبيعية كميات كبيرة من الكاتيكولامينات المختزنة في النهايات العصبية، هذا يحدث صداعاً و تسرع قلب و غثياناً و لانظميات قلبية و ارتفاع الضغط. و يثبط التيرامين في المعي بواسطة الـ MAO بالحالة الطبيعية. استخدم الفينتولامين أو البرازوسين في تدبير ارتفاع الضغط الناجم عن التيرامين.

الاستخدام العلاجي :

تستخدم للمرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو للذين يعانون من القلق الشديد. و لعلاج حالات الرهابية .Phobic states يستجيب لها الاكتئاب اللانموذجي لمثبطات الـ MAO يتميز بمزاج غير مستقر – واضطراب في الشهية. تعد الخط العلاجي الأخير للاكتئاب بسبب خطورة التداخلات الدوائية – الدوائية و التداخلات الدوائية الغذائية. يأخذ Selegiline كلصاقات جلدية يسبب تثبيطاً أقل للـ MAO الكبدي.

4-3- مضادات الاكتئاب اللانموذجية Antidepressants Atypical

هي مجموعة مختلطة من الأدوية التي تؤثر بعدة طرق مختلفة. و هي ليست أكثر نجاعة من مضادات الاكتئاب *ثلاثية الحلقة أو SSRIs* ولكن *التأثير الجانبي* مختلف، و تضم :

الترازودون	Trazodone
النيفازودون	Nefazodone
الميرتازابين	Mirtazapine
البوبروبيون	Bupropion

الميرتازابين MIRTAZAPINE

تعود فعاليته المضادة للاكتئاب إلى قدرته على حصر مستقبلات 5-HT2 و 2α الأدرنرجية. و يعد مركناً بسبب الفعالية المضادة للهيستامين، ولكن لا يسبب التأثيرات الجانبية المضادة للموسكارين التي تحدثها TCAs. ولا يتداخل بالوظيفة الجنسية كما تعمل SSRIs. يزيد الشهية ويكسب الوزن بالاستعمال المتواتر. يعد الميرتازابين مركناً ملحوظاً، قد تستعمل هذه الميزة عند مرضى الاكتئاب الذين يعانون من صعوبة في النوم.

النيفازودون NEFAZODONE و الترازودون TRAZODONE

يعد هذان الدواءان مثبطين ضعيفين لإعادة التقاط السيروتونين ومنفعتهما العلاجية مرتبطة بقدرتهما على حصر المستقبلات الذاتية قبل المشبكية 5-HT1A ؛ و لذلك يزداد إطلاق السيروتونين. والتي تسبب التركين لأنها تحصر مستقبلات الهيستامين H1. ويترافق النيفازودون مع سمية كبدية.

البوبروبيون BUPROPION

لا يزال يؤثر الدواء على مقر غير محدد لتخفيف أعراض الاكتئاب، يعتبر مثبطاً ضعيفاً لعودة التقاط دوبامين +نورابينفرين. قد يحتاج لأخذه أكثر من مرة يومياً بسبب عمره النصفي القصير أو إعطاء تركيبة ذات إطلاق مديد. فالبوبروبيون الفريد ينقص الرغبة تجاه النيكوتين عند مدمني التبغ. و تشمل تأثيراته الجانبية جفاف الفم والتعرق ورعاش واختلاجات بالجرعات العالية.

4-4- مثبطات عود التقاط السيرتونين الانتقائية
Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors(SSRIs)

إن مثبطات إعادة التقاط السيروتونين الانتقائية (SSRI) عبارة عن مجموعة جديدة من الأدوية المضادة للاكتئاب المتميزة كيميائياً حيث تثبط بشكل نوعي إعادة التقاط السيروتونين. تملك انتقائية تجاه السيرتونين أكثر بـ 3000 مرة منها تجاه النورأدرينالين. وهذا يتناقض مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة التي تثبط بشكل غير انتقائي التقاط الناقلين النورأدرينالين والسيروتونين وتحصر المستقبلات الموسكارينية والهيستامينية H_1 والأدرنرجية1α وتسبب الSSRI مقارنة مع TCAs تأثيرات مضادة للكولين قليلة وسمية قلبية أقل. تعد SSRI مأمونة نسبياً حتى في جرعتها المفرطة بسبب تأثيراتها الضائرة القليلة، لذلك تم استعاضة SSRI على نحو كبير بدلاً من TCAs و MAOI كأدوية مختارة في معالجة الاكتئاب.

تحصر SSRI استرداد السيروتونين مما يؤدي لازدياد تراكيز الناقل العصبي في الفلج المشبكي فتزيد الفعالية العصبونية بعد المشبكية. تحتاج مضادات الاكتئاب SSRI نموذجياً أسبوعين لتسبب تحسناً في المزاج وقد تتطلب المنفعة العظمى 12 أسبوعاً أو أكثر. لا تسبب هذه الأدوية تنبيهاً للجملة العصبية المركزية أو ارتفاعاً في المزاج عند الأشخاص الطبيعيين.

تضم :

الفلوكسيتين	Fluoxetine
السيتالوبرام	Citalopram
الإسيتالوبرام	Escitalopram
الفلوفوكسامين	Fluvoxamine
الباروكسيتين	Paroxetine
السيرترالين	Sertraline

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

تمتص جميع مركبات SSRI جيداً بعد الإعطاء الفموي. تشاهد المستويات الذروية في حوالي 5 ساعات وسطياً. يمتلك الطعام تأثيراً قليلاً على الامتصاص. يخضع الـSertraline فقط للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي على نحو هام. تمتلك أكثرية SSRI أعماراً نصفية بلاسمية يتراوح معدلها من 16-36 ساعة. و يمتلك الفلوكسيتين نصف العمر الأطول 50 ساعة. يتوفر بشكل مستحضر ذي تحرر مديد يسمح بإعطائه جرعة واحدة أسبوعياً. له مستقلب فعال س-نورفلوكسيتين S-norfluoxetine نصف عمره 10 أيام.

يحدث استقلاب معتمد على الإنزيمات السيتوكرومية P450 و الاقتران مع الغلوكورونيد والسلفا بدرجة كبيرة. يعد الفلوكسيتين والباروكسيتين مثبطين قويين لنظير إنزيم السيتوكروم P450 (CYP2D6) المسؤول عن إطراح الأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقة وأدوية الذهان وبعض الأدوية المضادة لاضطراب النظم وبعض الأدوية المضادة للمستقبلات الأدرنرجيةβ. [ملاحظة: يكون الإنزيم P-450 ناقصاً عند حوالي 7% من السكان البيض لذلك يستقلب الفلوكسيتين ببطء شديد لديهم]. تطرح مركبات SSRIعلى نحو أولي من الكليتين ما عدا الباروكسيتين والسيترالين يخضعان للإطراح البرازي (35% و50% على التوالي). يجب ضبط الجرعات حيث يجب إنقاصها عند المصابين بخلل كبدي.

التأثيرات الجانبية Adverse effects:

على الرغم من أن SSRI تمتلك تأثيرات ضائرة أقل وخامة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، فإن SSRI يمكن أن تسبب تأثيرات تتمثل بالغثيان والقلق واضطرابات النوم يسبب الباروكستين و الفلوتوكسيمين التركين، لذا تستخدم لمرضى الكآبة الذين يعانون من صعوبات النوم، و العكس مع الفلوكسيتين و السيرترالين (منشطة). كما تسبب خلل الوظيفة الجنسية والرعاش والقهم مسبباً خسارة في الوزن. لا تسبب الجرعات المفرطة من SSRI لانظميات قلبية، و لكن الفلوكسيتين قد تسبب اختلاجات و تبين في تقرير عن المرضى الذين يتناولون جرعة مفرطة من الفلوكسيتين(حتى 1200مغ مقارنة مع الجرعة العلاجية 20مغ/يوم) فإن حوالي نصف هؤلاء المرضى أصيبوا بتأثيرات ضائرة. تمتلك جميع SSRI احتمال التسبب بمتلازمة السيروتونين المتميزة بفرط حرارة ورمح عضلي (نفضات عضلية رمعية) وتغيرات في الحالة العقلية الحيوية عند استعمالها بحضور مثبط أكسيداز أحادي الأمين. لذلك يجب إعطاء فترات مديدة للتخلص(إطراح) من الصنف الدوائي قبل إعطاء الأدوية من صنف آخر. يجب استخدامها بحذر عند الأطفال و المراهقين خوفاً من تفاقم الاكتئاب و التفكير بالانتحار. الجرعة الزائدة تسبب نوب اختلاجية.

الاستخدامات العلاجية Therapeutic uses:

الاستطباب الأولي للـSSRI هو الاكتئاب حيث يكون فعالاً مثل TCAs. يستجيب عدد من الاضطرابات النفسية على نحو مفضل على SSRI متضمناً الوسواس القهري(الاستطباب الوحيد للفلوفوكزامين) واضطراب الهلع والقلق المعمم والاضطراب المزعج قبل الحيض والنهام العصبي Bulimia nervosa.

4-5- مثبطات إعادة التقاط النورابينفرين و السيرتونين
Serotonin/Nor Epinephrine Re-Uptake Inhibitors (SNRIs)

تضم : فينلافكسين VENLAFAXINE و دولوكسيتين DULOXETINE

يثبط كلاً من الفينلافاكسين Venlafaxine والدولوكسيتين Duloxetine انتقائياً استرداد كلٍّ من السيروتونين والنورأدرينالين، حيث قد تكون فعالة في معالجة الاكتئاب عند المرضى الذين لا تكون لديهم SSRIs فعالة، و كذلك في الاكتئاب الذي غالباً ما يترافق مع أعراض ألمية مزمنة (ألم عصبي) مثل ألم الظهر وألم العضلات حيث لا تكون هناك SSRIs فعالة نسبياً. يتعدل هذا الألم بجزء منه بالسبل السيروتونية والنورأدرينالية في الجملة العصبية المركزية. لا تمتلك SNRIs على نحو غير شبيه بمضادات الاكتئاب ثلاثية

الحلقة فعالية على المستقبلات الأدرنرجية أو الموسكارينية أو الهيستامينية ؛ لذلك فهي ذات تأثيرات ضائرة أقل من مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة.

الفينلافاكسين Venlafaxine:

مثبط قوي لإعادة التقاط السيروتونين، و يعد بجرعات عالية مثبط لاعادة التقاط النورأدرينالين. و مثبط ضعيف لإعادة التقاط الدوبامين. يمتلك تثبيطاً خفيفاً لنظائر إنزيم السيتوكروم p450. يتراوح العمر النصفي للدواء الأصلي مع مستقلبه حوالي 11 ساعة. تتضمن تأثيراته الجانبية الشائعة الغثيان والدوخة و الأرق و التركين والإمساك و خلل الوظيفة الجنسية. قد يزداد ضغط الدم بجرعاته العالية.

الدولوكسيتين Duloxetine:

يثبط استرداد السيروتونين والنورأدرينالين في جميع جرعاته. يستقلب على نحو كبير في الكبد إلى عدد من المستقلبات. يجب ألا يعطى للمصابين بقصور كبدي. تطرح المستقلبات في البول، ولا يحبذ إعطاؤه للمصابين بالداء الكلوي بالمرحلة النهائية. يؤخر الطعام امتصاص الدواء. يتراوح عمرد النصفي حوالي 12 ساعة. ويرتبط بدرجة عالية ببروتين البلازما. تعد التأثيرات المعدية شائعة وتتضمن الغثيان وجفاف الفم ويشاهد القيء والإمساك بدرجة أقل تواتراً. يشاهد أيضاً الأرق والدوخة والتعرق. قد يحدث خللاً وظيفياً جنسياً.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الرابع: الأمراض التنكسية العصبية
Neurodegenerative diseases

د. شذى اللحام

لمحة عامة

كقاعدة عامة لا يمكن للعصبونات الميتة في الجهاز العصبي المركزي central nervous system (CNS) أن تستبدل، أو تتجدد نهاياتها عندما تتأذى محاورها. لذلك أي عملية مرضية تسبب الموت العصبوني عموماً ذات عواقب غير عكوسة. من الوهلة الأولى قد يبدو هذا مجالاً غير واعد من أجل التدخل الدوائي، وبالواقع المعالجة الدوائية محدودة جداً حالياً، عدا في حالة داء باركنسون. إلا أن معدل حدوثه والأثر الاجتماعي لاضطرابات الدماغ التنكسية العصبية لدى المسنين أدت لجهد عظيم في السنوات الأخيرة.

يتصف كل من داء باركنسون Parkinson's disease (PD)، وداء هنتينغتون Huntington's disease (HD)، وداء الزهايمر Alzheimer's disease (AD)، والتصلب الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis (ALS) بفقد مترقٍ وغير عكوس للعصبونات من نواحٍ محددة في الدماغ. وتنحصر المعالجة الدوائية للاضطرابات التنكسية العصبية بالمعالجات العرضية التي لا تبدّل مساق المرض المستبطن.

المظهر المميز لهذه العمليات المرضية هو نوعيتها لأنماط خاصة من العصبونات. في الـPD يوجد تخرب شامل للعصبونات الدوبامينية في المادة السوداء substanita nigra، والعصبونات في القشرة، وكثير من المناطق الأخرى من الدماغ لا تتأثر. وبالعكس من ذلك، تكون الأذية العصبية في الـAD أكثر شدة في الحصين hippocampus والقشرة الحديثة neocortex، وحتى أنها تختلف بشكل معتبر في مناطق قشرية وظيفية مختلفة. في الـHD، الجين الطافر المسؤول عن الاضطراب يعبر عنه في كامل الدماغ وفي مناطق أخرى كثيرة، لكن التغيرات المرضية تكون أكثر وضوحاً في الجسم المخطط الحديث neostriatum. في الـALS، هنالك فقد للعصبونات الحركية النخاعية والعصبونات القشرية التي تزودها بالوارد النازل. ينظر حالياً لعمليات الأذية العصبية كتآثر التأثيرات الجينية والبيئية مع صفات فيزيولوجية داخلية المنشأ في الجمهرة المصابة من العصبونات.

داء باركنسون Parkinson's Disease (PD)

يعدّ داء باركنسون الـــPD اضطراباً متقدماً في الحركة يحدث بالدرجة الأولى لدى المسنين.

1- الأعراض الرئيسية :

بطء الحركة bradykinesia (بطء وضعف في الحركة)، والصمل العضلي muscular rigidity، ورعاش الراحة resting tremor (والذي يخف غالباً خلال الحركة الإرادية)، واعتلال توازن الوضعة postural balance؛ مما يؤدي لاضطرابات المشية والسقوط. يسير مرضى داء باركنسون بمشية جر قدمين مميزة. حيث يجدون صعوبة في البدء، وبعد البدء ليس بمقدورهم التوقف سريعاً أو تغيير الاتجاه.

يترافق المرض غالباً مع الخرف، والاكتئاب واعتلال مستقلي، ربما لأن العملية التنكسية ليست محصورة بالعقد القاعدية بل تؤثر أيضاً في أجزاء أخرى من الدماغ. وفي المراحل الأخيرة من المرض، تسيطر غالباً الأعراض غير الحركية.

2- الأسباب :

يحدث داء باركنسون غالباً دون سبب مستبطن واضح، لكن قد يكون بسبب إقفار دماغي، أو التهاب دماغ فيروسي، أو أنماط أخرى من الأذية المرضية. قد تكون الأعراض أيضاً محدثة بالدواء، والأدوية الرئيسية المسببة هي تلك التي تخفض كمية الدوبامين في الدماغ (مثل الريزربين) أو تحجب مستقبلات الدوبامين (مثل الأدوية المضادة للذهان مثل الكلوربرومازين). هنالك حالات نادرة من بداية مبكرة للمرض في بعض الأسر، وحددت طفرات جينية عديدة، من ضمنها تلك المرمزة للـsynuclein وparkin. منحت دراسة هذه الطفرات الجينية بعض الأدلة حول الآلية المستبطنة للعملية التنكسية العصبية.

3- الفيزيولوجيا المرضية pathophysiology

السمة المرضية الرئيسية لداء باركنسون هي فقد العصبونات المصطبغة الدوبامينية في الجزء المكتنز من المادة السوداء substantia nigra pars compacta (SNpc) التي تؤمن التعصيب الدوبامينيي للجسم المخطط striatum (المذنّب caudate و قشرة النواة العدسية putamen). يعتبر الفقد المترقي المستمر للعصبونات الدوبامينية مظهراً طبيعياً في كبر السن، لكن أعراض الـــPD تتظاهر مع الفقد المفرط (70 – 80%) لهذه العصبونات. يترقى الـــPD دون معالجة على مدى 5 – 10 سنوات إلى حالة صلبة متعذرة الحركة يكون فيها المرضى غير قادرين على الاعتناء بأنفسهم. يحدث الموت غالباً بسبب مضاعفات فقد الحركة؛ متضمنة الالتهاب الرئوي الشفطي aspiration

pneumonia أو الصـــمة الرئوية pulmonary embolism. توفر المعالجة الدوائية الفعالة تغيراً جذرياً من حالة المرض، حيث زادت مأمول الحياة جوهرياً في الحفاظ على الحركة الوظيفية الجيدة لسـنوات عديدة في معظم الحالات. الأدوية شـائعة الاسـتعمال سـريرياً والتي قد تسبب الباركنسونية تتضمن مضادات الذهان مثل haloperidol , thorazine ومضـادات الإقياء مثل metoclopramide , prochloperazine. تبقى الأعراض الباركنسونية الناشئة عن أسباب أخرى معندة لجميع أشكال العلاج.

4- الآلية العصبية الباركنسونية Neural mechanism of parkinsonism

يمكن اعتبار العقد القاعدية basal ganglia عروة جانبية تعديلية تنظم جريان المعلومات من القشرة المخية إلى العصبونات الحركية للحبل الشوكي. الأثر الكلي لتنبيه السبيل المباشر و هو من الجسم المخطط إلى الجزء الشبكي من المادة السوداء substantia nigra pars reticulate (SNpr) والكرة الشاحبة الغائرة (GPi)، والتي تستعمل الناقل التثبيطي GABA، يحصل زيادة الدفق الاستثاري من المهاد thalamus إلى القشرة. أما الأثر الكلي لتنبيه السبيل غير المباشر و هو من الجسم المخطط عبر الكرة الشاحبة الخارجية globus pallidus externa (GPe) والنواة تحت المهاد subthalamic nucleus (STN) إلى الـ SNpr، فيحصل خفض الدفق الاستثاري من المهاد إلى القشرة المخية.

تعبر العصبونات المخططية في السبيل المباشر بشكل رئيسي عن بروتين المستقبل الدوبامين D1 الاستثاري، بينما العصبونات المخططية المكونة للسبيل غير المباشر تعبر عن النمط D_2 التثبيطي بالدرجة الأولى. لذلك الدوبامين المتحرر من الجسم المخطط يميل لزيادة فاعلية السبيل المباشر ويخفض فاعلية السبيل غير المباشر. الأثر المباشر لانخفاض الوارد الدوبامين في PD هو زيادة الدفق التثبيطي بدرجة ملحوظة من الـSNpr والكرة الشاحبة الغائرة (GPi) globus pallidus interna إلى المهاد وخفض استثارة القشرة المحركة. وفي كلتا الحالتين، بسبب السبل المختلفة المكتنفة، تثبط فاعلية العصبونات GABA في المادة السوداء، مما يلغي القيد على المهاد thalamus والقشرة؛ مما يسبب تنبيهاً حركياً. كما تصاب أيضاً العصبونات المتوسطة الكولينية في الجسم المخطط في الـPD. يثبط تحرير الأستيل كولين من الجسم المخطط بواسطة الدوبامين، ويقترح بأن فرط نشاط هذه العصبونات الكولينية يسهم بأعراض الـPD. لذا تهدف المعالجة لتعديل التوازن بين العصبونات الدوبامينية و الكولينية حتى الوصول لنقطة مفيدة.

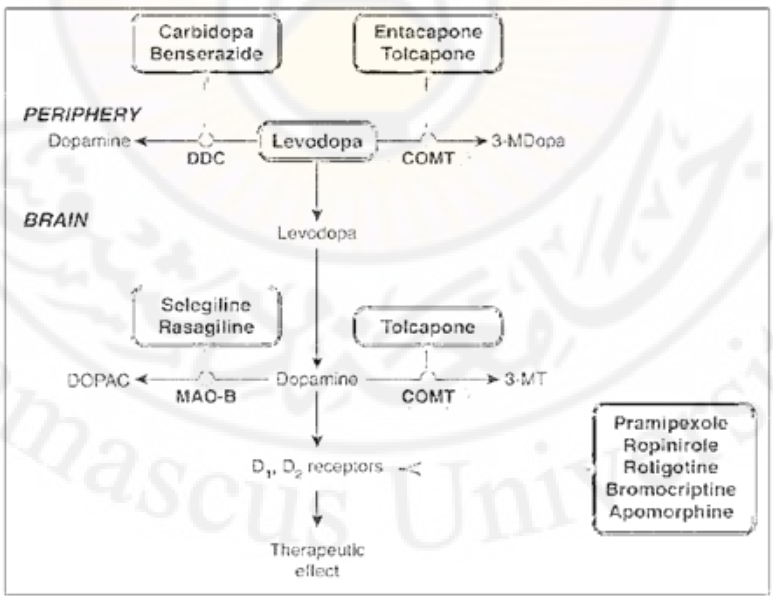
يحدث الفقد التدريجي للدوبامين على مدى سـنوات عدة، مع ظهور أعراض PD فقط عندما يهبط محتوى الدوبامين المخططي إلى 20 – 40% من الطبيعي. والأعراض

المتعلقة بأكبر درجة بعوز الدوبامين هي hypokinesia. أما اليبوسة والرعاش، فتتضمن اضطرابات عصبية كيميائية أكثر تعقيداً في النواقل الأخرى (خاصة الأستيل كولين، والنورأدرينالين، و5- هيدروكسي تريبتامين، والغابا) بالإضافة للدوبامين.

5- علاج داء باركنسون Treatment of Parkinson's Disease

الأدوية الرئيسية المستعملة حالياً، هي:

- ليفودوبا levodopa غالباً بالمشاركة مع كاربي دوبا carbidopa و الإنتاكابون entacapone.
- مقلدات الدوبامين : البراميبيكسول pramipexole، والروبينيرول ropinirole، والبروموكريبتين bromocriptine، و روتيغوتون rotigatone، و أبومرفين Apomorphine
- مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين-B MAO-B (مثل السيليجيلين selegiline و الراسيجيلين rasagiline).
- مثبطات COMT: التولكابون tolcapone و الإنتاكابون entacapone
- يستعمل أحياناً الأمانتادين amantadine يعتقد أنه يعمل بتحرير الدوبامين.
- مضادات المستقبلات الموسكارينية مثل البنزتروبين benztropine.



الشكل 19.2 : مواقع تأثير الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون

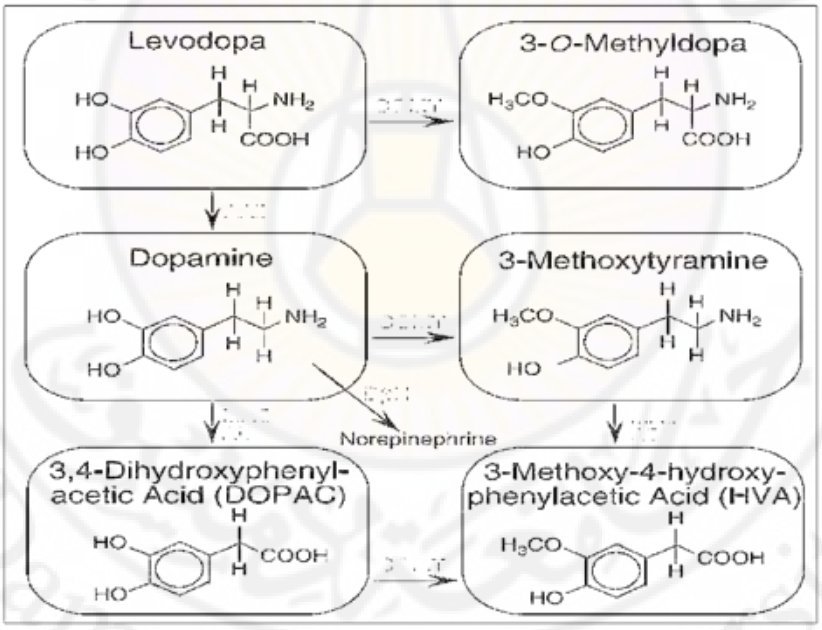
رغم التفاؤل السابق، لا يؤثر أي من الأدوية المستعملة في علاج PD في تقدم المرض.

3-MDopa، 3- ميثوكسيدوبا؛ 3-MT، 3- ميثوكسي تيروزين؛ COMT، كاتيكول-O- ميثيل ترانسفيراز؛ DDC، دوبا دي كربوكسيلاز؛ DOPAC، ديهيدروكسي حمض الفينيل أسيتيك؛ MAO-B، أوكسيداز أحادي الأمين B.

5-1- ليفودوبا Levodopa

يعتبر الليفودوبا (L-DOPA، LARODOPA، L-3،-4 dihydroxyphenylalanin) الطليعة الاستقلابية للدوبامين. العامل المفرد الأكثر فاعلية في علاج داء باركنسون. تنشأ التأثيرات العلاجية والضائرة لليفودوبا عن نزع الكربوكسيل decarboxylation متحولاً إلى دوبامي:

الحرائك الدوائية :



الشكل 20.2 : استقلاب الليفودوبا .(L-DOPA) levodopa

يمتص الليفودوبا سريعاً من الأمعاء الدقيقة بواسطة نظام نقل للحموض الأمينية الأروماتية. وتصل تراكيز الدواء في البلازما لقمتها بالعادة بين 0.5 ساعة وساعتين بعد الجرعة الفموية. عمرد النصفي $t_{1/2}$ في البلازما قصير (1 – 3 ساعات). وتعتمد سرعة ومدى امتصاص الليفودوبا على سرعة الإفراغ المعدي، ودرجة pH العصارة المعدية،

وطول فترة تعرض الدواء للإنزيمات التدركية في المخاطية المعدية والمعوية. إعطاء الليفودوبا مع الوجبات يؤخرالامتصاص، ويخفض قمة التراكيز البلازمية. يسهل ناقل غشائي للحموض الأمينية الأروماتية من دخول الدواء في الـCNS، والتنافس بين البروتينات الغذائية والليفودوبا قد يحدث عند هذا المستوى؛ مما يؤثر على الامتصاص. يتحول الليفودوبا في الدماغ إلى دوبامين بنزع الكربوكسيل، بالدرجة الأولى ضمن النهايات العصبية قبل مشبكية للعصبونات الدوبامينية في الجسم المخطط. لذلك الدوبامين المتشكل مسؤول عن الفاعلية العلاجية لليفودوبا في داء باركنسون. بعد تحرير الدوبامين إما أن ينقل رجوعاً إلى النهايات العصبية الدوبامينية أو الخلايا بعد مشبكية، حيث يمكن أن يخزن في حبيبات العصبونات أو يستقلب بواسطة الـMAO والـCOMT (في العصبونات وغير العصبونات).

التأثيرات الجانبية :

من المشاكل الشائعة هي تطور ظاهرة "الاختفاء wearing off": كل جرعة من الليفودوبا تحسن بفاعلية من القدرة الحركية لفترة من الزمن، ربما ساعة إلى ساعتين، لكن الصمل rigidity وتعذر الحركة akinesia يعودان سريعاً في نهاية فترة التجريع. يمكن أن تحسن زيادة الجرعة وتكرار الإعطاء من هذه الحالة، لكن هذا محدود غالباً بتطور خلل الحركة dyskinesia، وهو عبارة عن حركات شاذة ولا إرادية تحدث غالباً عندما يكون التركيز البلازمي لليفودوبا مرتفعاً. خلل الحركة أو خلل التوتر dystonia قد يتحرضان عندما يكون مستوى الدواء في ارتفاع وانخفاض، وهذه الحركات قد تكون مزعجة ومسببة للعجز بقدر سوء حالة الصمل وتعذر الحركة في داء باركنسون.

بالإضافة للتأرجحات الحركية والعشيان، قد تلاحظ تأثيرات ضائرة أخرى مع المعالجة بالليفودوبا. التأثير الضائر الشائع والمحدد للجرعة هو تحريض الهلوسات hallucinations والتخليط confusion، خاصة لدى المسنين والمصابين باعتلال معرفي سابق.

تعتبر العوامل المضادة للذهان الاعتيادية conventional antipsychotic agents، مثل الفينوثيازينات، فعالة ضد الذهان psychosis المحرض بالليفودوبا لكن قد تسبب سوءاً ملحوظاً للباركنسونية، ربما عبر تأثيراتها في المستقبل الدوبامين D_2. من الأساليب الحديثة استعمال عوامل مضادة للذهان لا نموذجية atypical (مثل الكلوزابين clozapine والكويتيابين quetiapine)، والتي تعتبر فعالة في علاج الذهان، لكنها لا تسبب الباركنسونية أو تسيء حالتها.

قد يؤدي نزع الكربوكسيل المحيطي لليفودوبا وتحرير الدوبامين في الدوران إلى تفعيل مستقبلات الدوبامين الوعائية ويحدث هبوط ضغط دم انتصابي orthostatic hypotension. قد تحرض تأثيرات الدوبامين على المستقبلات الأدرينيرجية α وβ

اضطرابات نظم قلبية cardiac arrhythmias، خاصة لدى مرضى اضطرابات التوصيل السابقة.

يعزز إعطاء الليفودوبا مع مثبطات لا نوعية للـMAO (مثل الفينيلزين phinylzine، والترانيل سيبرومين(tranylsipromine من تأثيرات الليفودوبا، وقد يؤهب لنوبة فرط ضغط دم، وفرط سخونة hyperpyrexia مهددين للحياة، حيث يجب إيقاف مثبطات MAO اللانوعية قبل 14 يوماً على الأقل من إعطاء الليفودوبا (لاحظ أن هذا الحظر لا يتضمن مثبط النمط الفرعي MAO-B النوعي السيليجينيل، والذي يعطى غالباً بمأمونية بالمشاركة مع الليفودوبا). السحب المفاجئ لليفودوبا أو الأدوية دوبامينية التأثير الأخرى قد يؤهب للمتلازمة الخبيثة لمضاد الذهان neuroleptic malignant syndrome والتي تشاهد غالباً بعد المعالجة بمضادات الدوبامين.

في الممارسة العملية، يعطى الليفودوبا عموماً مع مثبط محيطي التأثير لنازعة كربوكسيل الحمض الأميني Ll-amino acid decarboxylase (AAD) مثل الكاربيدوبا carbidopa والبينسيرازيدbenserazide والذي لا يعبر جيداً إلى داخل الCNS. في غياب تثبيط نازعة الكربوكسيل، ينزع كربوكسيل الليفودوبا في المخاطية المعوية وفي مواقع محيطية أخرى، وبذلك يصل قليل من الدواء الأم إلى الدوران الدموي الدماغي، وربما يعبر أقل من 1% منه إلى الCNS. يزيد تثبيط نازعة الكربوكسيل المحيطية بشكل ملحوظ من القسم المعطى من الليفودوبا والذي يبقى غير مستقلب ومتوفر لعبور الحاجز الدموي الدماغي، و يخفض من حدوث الغثيان والتأثيرات الجانبية GI الأخرى الناتجة عن التحول المحيطي للدواء إلى دوبامين.

تعدّ جرعة 75 ملغ/يوم عموماً كافية للوقاية من تطور الغثيان. ولهذا السبب الشكل الموصوف غالباً من الكاربيدوبا/ليفودوبا (SINEMET، ATAMET) هو الشكل 25/100، والذي يحتوي 25 ملغ من الكاربيدوبا و100 ملغ من الليفودوبا، 3 – 4 مرات يومياً. يمكن أن تؤثر المعالجة بالليفودوبا في جميع علامات وأعراض داء باركنسون.

5-2- مقلدات مستقبل الدوبامين Dopamine – receptor agonists

:

البروموكريبتين bromocriptine والبيرغوليد pergolide، دوائان قديمان، مشتقا إرغوت فعالان فموياً ويؤثران بشكل رئيسي في المستقبلات D1 وD2. قدم البروموكريبتين، الذي يثبط تحرير البرولاكتين من الغدة النخامية الأمامية، أول مرة في علاج ثر الحليب galactorrhoea وتثدي الرجل gynecomastia. ورغم فاعليته في ضبط أعراض الـPD، إلا أن فائدته محدودة بالتأثيرات الجانبية. يعتقد أيضاً أن

pergolide يسبب أمراضاً في الصمامات القلبية. ودفعت هذه المساوئ لاستبدال هذه الأدوية بالمركبات غير المنتمية للإرغوت، ومنها البراميبيكسول pramipexole والروبينيرول ropinirole، واللذان يعتبران انتقائيان لـ D_2، D_3 وأفضل تحملاً، ولا يظهران التبدلات في النجاعة التي ترافق المعالجة بالليفودوبا. لكن يمكن لهما التسبب بالنعاس وأحياناً هلوسات، وتقترح الأدلة الحديثة أنهما قد يؤهبان لسلوك قهري، مثل المقامرة المفرطة، وفرط الأكل والإفراط الجنسي، يتعلق بتأثيرات الثواب reward للدوبامين. تتمثل سيئة مقلدات الدوبامين الحالية في قصر مدة عمرها النصفي البلازمي (6 – 8 ساعات)، بالتالي تحتاج لتجريع 3 مرات يومياً، لكن يتوفر الآن تركيبات بطيئة التحرير تعطى مرة يومياً.

يعتبر الروتيغوتين rotigotine عاملاً حديثاً يقدم للجسم عبر لصاقة جلدية، مع نجاعة وتأثيرات جانبية مشابهة.

الأبومورفين apomorphine (APOKYN) من المقلدات الدوبامينية ويمكن أن يعطى بالحقن تحت الجلد subcutaneous. يمتلك ألفة عالية للمستقبلات D_4، وألفة متوسطة للمستقبلات D_2، D_3، D_5 والمستقبلات الأدرينية α_{1D}، وα_{2B}، وα_{2C}، وألفة منخفضة للمستقبلات D1. يستعمل أحياناً لضبط تأثير "الإيقاف off" مع الليفودوبا. وبسبب تأثيره المقيئ القوي، يجب أن يشارك مع دواء مضاد إقياء قموي. ويبدي تأثيرات ضائرة خطيرة أخرى كالتغيرات في المزاج والسلوك، واضطرابات النظم القلبية، ونقص ضغط الدم ويمثل الخيار الأخير إن فشلت الأدوية الأخرى.

3-5- مثبطات MAO-B :

إنزيمان من أوكسيداز أحادي الأمين MAO (الـ MAO-A و MAO-B) متواجدان في المخيط والسبيل المعدي المعوي، يعتبر الـ MAO-B الشكل الغالب في الجسم المخطط ويعد مسؤولاً عن معظم الاستقلاب التأكسدي للدوبامين في الدماغ.

يعتبر السيليجيلين selegiline مثبطاً انتقائياً للـ MAO-B، ويفتقد للتأثيرات المحيطية غير المرغوبة لمثبطات MAO غير الانتقائية المستعملة في علاج الاكتئاب. يحمي تثبيط MAO-B الدوبامين من تدرك الدوبامين خارج عصبوني واستعمل مبدئياً كمساعد لليفودوبا. السيليجيلين لا يثبط الاستقلاب المحيطي للكاتيكولامينات، ويمكن أخذه بمأمونية مع الليفودوبا. و قد أثبتت التجارب طويلة الأمد أن مشاركة السيليجيلين والليفودوبا كانت أعلى فاعلية من الليفودوبا بمفرده في تفريج الأعراض وإطالة الحياة. وأدت معرفة دور الـ MAO-B في السمية العصبية للاقتراح بأن السيليجيلين قد يكون واقياً عصبياً عوضاً عن كونه مجرد معزز لتأثير الليفودوبا، لكن الدراسات السريرية لا تدعم

هذا. الأثر المعتقد للسيليجيلين هو تأخير استقلاب الدوبامين، وخفض إنتاج الجذور الحرة والشدة التأكسدية، مما يمنحه خواصّ واقية عصبية.

يستقلب السيليجيلين إلى الأمفيتامين والميتأمفيتامين، الذي يسبب أحياناً استثارة وقلق وأرق. يعمل مركب شبيه آخر، الراساجيلين rasagiline، عبر تثبيط الـMAO-B لكنه لا يشكل هذه المستقلبات غير المرغوبة. واقترحت تجربة حديثة بأنه قد يؤخر قليلاً تقدم المرض، وكذلك تفريج الأعراض. من الممكن أن يؤدي السيليجيلين -كما في مثبطات MAO اللانوعية- إلى تطور ذهول stupor، وصمل، وهياج، وفرط الحرارة بعد إعطاء الميبريدين المسكن، وأساس هذا التداخل ليس مؤكد السبب. يوجد تقارير حول تأثيرات ضائرة تنشأ عن تداخلات بين السيليجيلين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وبين السيليجيلين ومثبطات إعادة التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs. المشاركة من السيليجيلين والـSSRIs تبدو جيدة التحمل لدى مرضى داء باركنسون، لكن الإعطاء المتزامن للسيليجيلين والأدوية السيروتونينية يجب أن يجرى بحذر.

5-4- مضادات المستقبل الموسكاريني Muscarinic receptor antagonists

استعملت مضادات مستقبل الأستيل كولين (ACh) الموسكاريني بشكل واسع في علاج داء باركنسون قبل اكتشاف الليفودوبا. الأساس البيولوجي للتأثيرات العلاجية للمضادات الكولينية ليس مفهوماً بالكامل. فهذه الأدوية قد تؤثر في الجسم المخطط الحديث neostriatum عبر المستقبلات التي تتواسط طبيعياً في الاستجابة للتعصيب الكوليني داخلي المنشأ لهذه البنية، والذي يصدر بشكل رئيسي من العصبونات المتوسطة المخططية الكولينية. العوامل المؤثرة كمضادات موسكارينية المستعملة حالياً في علاج داء باركنسون تتضمن trihexyphenidyl (ARTANE، 2 – 4 ملغ ثلاث مرات يومياً)، وميسيلات البينزتروبين benztropine mesylate (COGENTIN، 1 – 4 ملغ مرتين يومياً)، وديفينهيدرامين diphenhydramine الذي يعتبر أيضاً مضاد هيستامين H_1. جميعها ذات فاعلية مضادة للباركنسونية بسيطة والتي تعتبر مفيدة في علاج داء باركنسون المبكر أو كمساعدة للمعالجة المحاكية للدوبامين. التأثيرات الضائرة لهذه الأدوية هي نتيجة لخواصها المضادة للكولين بالدرجة الأولى التهدئة sedation والتخليط العقلي، لكن أيضاً الإمساك، واحتباس البول، وتغيم الرؤية بسبب شلل العضلة الهدبية cycloplegia، يجب أن تستعمل هذه الأدوية بحذر لدى مرضى الزرق ضيق الزاوية narrow-angle glaucoma.

5-5- الأمانتادين Amantadine

يعتبر الأمانتادين(SYMMETREL) عاملاً مضاداً للفيروسات يستعمل في الوقاية من الإنفلونزا A وعلاجها. يبدو أن هذا الدواء يعدل كذلك من تحرير الدوبامين في الجسم المخطط، وبمتلك خواصّ مضادة للكولين، ويحجب مستقبلات الغلوتامات NMDA. ربما عبر مجموعة من هذه الآليات، يبدي الأمانتادين فاعلية مضادة للباركنسونية بسيطة، ويستعمل في المعالجة البدئية لداء باركنسون الخفيف. قد يكون الأمانتادين مفيداً أيضاً كمساعد لدى المرضى المعالجين بالليفودوبا مع تأرجحات متعلقة بالجرعة وخلل حركة. يعطى الأمانتادين غالباً بجرعة 100 ملغ مرتين يومياً وهو جيد التحمل. لوحظ أحياناً حدوث دوخة، نوام lethargy، وتأثيرات مضادة كولينية، واضطرابات في النوم، وكذلك غثيان وإقياء، لكن هذه التأثيرات خفيفة وعكوسة.

داء الزهايمر Alzheimer's Disease

1- لمحة عامة سريرية

يحدث داء الزهايمر (AD) اعتلالاً في القدرات المعرفية ذا بدء تدريجي لكن يتقدم بشدة. يكون اعتلال الذاكرة قصير الأمد غالباً الملمح السريري الأول، ويحتفظ باستعادة الذكريات المميزة بشكل جيد نسبياً. ومع تقدم الحالة، تصاب قدرات معرفية إضافية كذلك، ومن بينها القدرة على الحساب، وممارسة المهارات الإبصارية الفراغية، واستعمال الأشياء والأدوات الشائعة (تعذر الأداء الافتكاري الحركي ideomotor apraxia). ولا تتأثر درجة تيقظ وتنبه المريض إلى أن تصبح الحالة متقدمة جداً، وكذلك الأمر مع الضعف الحركي، رغم أن التقلصات العضلية هي الملمح الشامل تقريباً في المراحل المتقدمة من المرض. والموت غالباً بسبب مضاعفات عدم الحركة مثل التهاب الرئة أو الانصمام الرئوي، غالباً ما يحدث خلال 6 – 12 سنة من بدء المرض. ويعتمد تشخيص AD على التقييم السريري الدقيق للمريض والفحوص المختبرية لاستبعاد الاضطرابات الأخرى التي قد تحاكي الAD، ولا يوجد حالياً اختبار تأكيدي مباشر قبل الموت.

2- الفيزيولوجيا المرضية

يتصف AD بضمور ملحوظ في القشرة المخية وفقد للعصبونات القشرية وتحت قشرية. والملامح المرضية الرئيسية للـAD تتمثل باللويحات الشيخوخية، وهي تراكمات كروية من البروتين أميلويد –β مصحوبة بتنكس في الاستطالات العصبونية، و وفرة في الحبائك العصبية الليفية neurofibrillary tangles، والتي تتألف من خيوط حلزونية مزدوجة وبروتينات أخرى. في AD المتقدم، تكون اللويحات الشيخوخية والحبائك العصبية

الليبغية أكثر وفرة في الحصين hippocampus والنواحي الترابطية للقشرة، بينما المناطق مثل القشرة البصرية والحركية مصونة نسبياً. ويوافق هذا الملامح السريرية للاعتلال الملحوظ في الذاكرة والمنطق المجرد، مع الحفاظ على البصر والحركة.

3- الكيمياء العصبية Neurochemistry

يظهر التحليل المباشر لمحتوى النواقل العصبية في القشرة المخية انخفاضاً في كثير من المواد الناقلة العصبية والذي يوازي الفقد العصبوني، مع عوز كبير وغير متناسب في الـACh بسبب الضمور وتنكس العصبونات الكولينية تحت القشرية، في الدماغ المقدم القاعدي basal forebrain (النواة القاعدية nucleus basalis لماينرت meynert) التي تقدم تعصيباً كولينياً لكامل القشرة المخية.

4- علاج داء الزهايمر

يشتمل علاج AD على محاولات تقوية الوظيفة الكولينية للدماغ. لا تحدث طلائع اصطناع الـACh، مثل كلوريد الكولين والفوسفاتيديل كولين (الليسيتين) تأثيرات معتبرة سريرياً، لكن مثبطات الأستيل كولين استراز (AChE) تبدي نجاعة.

صادقت الFDA على أربعة مثبطات للAChE في علاج الAD:

- التاكرين Tacrine (1.2.3.4- تيتراهيدرو -9- أمينوأكريدين، COGNEX)
- الدونيبيزيل Donepezil (ARICEPT)
- الريفاستيغمين Rivastigmine (EXCELON)
- الغالانتامين Galantamine (RAZADYNE)

يعتبر التاكرين مثبطاً فعالاً مركزياً للـAChE. يحدث التاكرين الغموي، بالمشاركة مع الليسيتين تأثيرات طفيفة في أداء الذاكرة، وتعتبر التأثيرات الجانبية للتاكرين غالباً معتبرة ومحددة للجرعة، حيث يمكن أن يلحظ حدوث تشنج بطني، وقهم، وغثيان، وإقياء، وإسهال لدى ما يصل لثلث المرضى المعالجين بجرعات علاجية، وتلحظ الزيادات في ناقلات الأمين المصلية لدى ما يصل لـ50% من المعالجين. وبسبب التأثيرات الجانبية المعتبرة، لا يستعمل التاكرين بشكل واسع سريرياً. الدونيبيزيل مثبط انتقائي للAChE في الـCNS مع أثر قليل في الـAChE المحيطي. ويحدث تحسنات بسيطة في الحرز المعرفي لدى مرضى الـAD، ويمتلك $t_{1/2}$ طويل؛ مما يسمح بإعطائه بجرعة واحدة يومياً. يعطى الريفاستيغمين والغالانتامين مرتين يومياً ويحدثان درجة مشابهة من التحسن المعرفي. تعتبر التأثيرات الضائرة المرافقة للدونيبيزيل، والريفاستيغمين، والغالانتامين مشابهة في صفتها، لكنها عموماً أقل تكراراً وأقل شدة من

الملاحظ مع التاكرين: الغثيان، الإســـهال، الإقياء، والأرق. لا يترافق الدونيبيزيل، والريفاستيغمين، والغالانتامين مع سمية كبدية والتي تحد من استعمال التاكرين.

تتضمن الاستراتيجية البديلة في علاج الـــAD استعمال مضاد مستقبل الغلوتامات NMDA الميمانتين memantine (NAMENDA). في حال المرضـــى المصـــابين بـAD متوسط إلى شديد، يترافق استعمال الميمانتين بانخفاض في سرعة التدهور السريرية. وسواء كان هذا بسبب تأثير معدل للمرض حقيقي، أو ربما انخفاض السمية الاستثارية، أو أثر عرضـــي للدواء فهذا غير واضـــح. تعتبر التأثيرات الضـــائرة للميمانتين غالباً طفيفة وعكوسة وقد تتضمن الصداع أو الدوخة.

الجدول 2- و -مثبطات الكولينسراز المستعملة في علاج داء الزهايمر

الدواء	نمط التثبيط	مدة التأثير والجرعة	التأثيرات الجانبية الرئيسية	ملاحظات
Tacrine	يؤثر في كل من AChE وBuCHE ليس انتقائياً للCNS	~ 6 ساعات 2 – 3 مرات يومياً جرعة فموية	تأثيرات جانبية كولينية (ألم بطني، غثيان، إسهال). سمية كبدية	أول مضاد كولينستراز أثبت فاعلية في الAD. مراقبة السمية الكبدية مطلوبة
Donepezil	AChE ،CNS انتقائي	~ 24 ساعة مرة يومياً جرعة فموية	تأثيرات جانبية كولينية طفيفة	
Rivastigmine	انتقائي للCNS	~ 8 ساعات مرتين يومياً جرعة فموية	تأثيرات جانبية كولينية تميل لتختفي مع استمرار المعالجة	رفع الجرعة التدريجي لتقليص التأثيرات الجانبية
Galantamine	يؤثر في كل من AChE وBuCHE يعزز أيضاً تفعيل المستقبل النيكوتيني بالفعل التفارغي allosteric	~ 8 ساعات مرتين يومياً جرعة فموية	تأثيرات جانبية كولينية طفيفة	

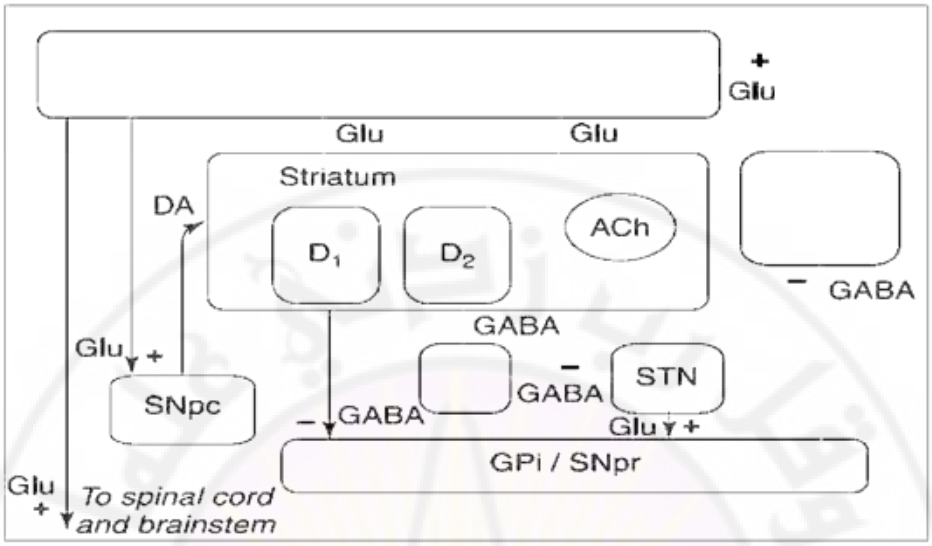
داء هنتينغتون Huntington's Disease

1- الملامح السريرية

يعتبر داء هنتينغتون HD اضطراباً موروثاً يتصف ببدء تدريجي لعدم تناسق حركي وتراجع معرفي في منتصف العمر. وتتطور الأعراض بطريقة مؤذية مخادعة، إما كاضطراب حركي يتجلى بحركات نفضية قصيرة للأطراف، والجذع، والوجه، والرقبة (رقص chorea) أو كتغيرات في الشخصية أو كلاهما. ويعتبر عدم التناسق الحركي الدقيق واعتلال حركات العين السريعة من الملامح المبكرة. وأحياناً تكون حركات الرقص أقل بروزاً ويكون بطء الحركة وخلل التوتر هما المسيطرين. ومع تقدم الاضطراب، تصبح الحركات غير الإرادية أكثر شدة، ويتطور عسر تلفظ dysarthria وعسر بلع dysphagia، ويختل التوازن. ويتجلى الاضطراب المعرفي أولاً ببطء في المعالجة الذهنية وصعوبة في تنظيم المهام المعقدة. تتأثر الذاكرة، لكن المرضى المصابين نادراً ما يفقدون الذاكرة المتعلقة بالعائلة، والأصدقاء، والحالة الآنية. ويصبح مثل هؤلاء المرضى غالباً سريعي التهيج وقلقين ومكتئبين. وبنسبة أقل يتجلى لدى المرضى جنون الشك paranoia وحالات الاوهام delusional states. محصلة الHD دائماً مميتة، فعلى مدى 15 – 30 سنة، يصبح الأفراد المصابين عاجزين كلياً وغير قادرين على التواصل ويحتاجون لرعاية لكامل الوقت، ويحدث الموت بسبب المضاعفات أو عدم الحركة.

2- الإمراضية والفيزيولوجيا المرضية

يتصف الHD بفقد عصبوني بارز في الجسم المخطط striatum (المذنب caudate/قشرة النواة العدسية putamen). ويواصل ضمور هذه البنى بأسلوب منتظم، أولاً يؤثر في ذيل النواة الذنبية caudate nucleus وبعدها يتقدم للأمام من الظهراني الناصفي mediodorsal إلى البطني الجانبي ventrolateral. وتتأثر أيضاً مناطق أخرى من الدماغ، رغم أنها بشدة أقل بكثير، ومن النتائج حدوث انخفاض بارز في تراكيز GABA المخططية، بينما يحافظ على تراكيز السوماتوستاتين والدوبامين نسبياً. الاعتلال غير المتكافئ في السبيل غير المباشر يزيد من الدفع الاستثاري نحو القشرة الحديثة neocortex، محدثة حركات رقصية الشكل لا إرادية. ولدى بعض الأفراد، تكون اليبوسة عوضاً عن الرقص هي الملمح السريري البارز، وهذا شائع خصيصاً في حالات البدء اليفعية. وفي هذه الحالات، تصاب العصبونات المخططية المؤدية للسبيلين المباشر وغير المباشر باعتلال بدرجة متقاربة.



الشكل 21.2 : العقد القاعدية في داء هنتينغتون

3- المعالجة العرضية لداء هنتينغتون

لا يقوم أي علاج حالياً بإبطاء تقدم الـــHD، وبإمكان علاجات كثيرة إضعاف الوظيفة بسبب التأثيرات الجانبية. وتعتبر المعالجة مطلوبة لدى المرضى المصابين بالاكتئاب، أو الهيوجية، أو الزورانية paranoid، أوالقلق المفرط، أو الذهانيين. يمكن علاج الاكتئاب بفاعلية بالأدوية المضادة للاكتئاب المعيارية مع التحذير بأن الأدوية ذات المرتسمات المضادة للكولين المعتبرة بمقدورها مفاقمة الرقص. يعتبر الفلوكسيتين fluoxetine فعالاً في علاج كل من الاكتئاب والهيوجية لدى مرضى HD العرضيين، والكاربامازيبين carbamazepine فعال أيضاً في الاكتئاب. وتحتاج أعراض جنون الشك وحالات الأوهام والذهان غالباً للمعالجة بالأدوية المضادة للذهان، لكن الجرعات المطلوبة غالباً أقل من المستعملة في الاضطرابات النفسية الأولية. وتخفض هذه العوامل أيضاً الوظيفة المعرفية وتسيء الحركة ؛ وبالتالي تستعمل بأقل جرعات ممكنة و يجب إيقافها عند شفاء الأعراض النفسية. ولدى الأفراد المصابين ببوسة مسيطرة، قد يكون الكلوزابين clozapine ، أو الكويتيابين quetiapine ، أو الكاربامازيبين carbamazepine أكثر فاعلية في علاج جنون الشك والذهان.

اضطراب الحركة في الـــHD بحد ذاته يتطلب المعالجة الدوائية. ولدى المصابين برقص عالي الدرجة المسبب لحالات سقوط وأذية متكررة، يمكن تجريب العوامل المستنفذة للدوبامين مثل التيترابينازين tetrabenazine والريزيربين reserpine ، لكن يجب

مراقبة المرضى من أجل هبوط ضغط الدم والاكتئاب. يمكن استعمال العوامل المضادة للذهان أيضاً، لكنها عموماً لا تحسن الوظيفة الكلية لأنها تخفض التناسق الدقيق وتزيد اليبوسة rigidity. يبدي كثير من مرضى الـHD تدهوراً في الحركات اللاإرادية كنتيجة للتوتر أو القلق. وفي هذه الحالات، قد يكون الاستعمال الحكيم للمهدئات ومضادات القلق anxiolytic من البنزوديازيبينات benzodiazepines مفيداً جداً. وفي حالات البدء اليفعي juvenileonset cases، حيث تكون اليبوسة عوضاً عن الرقص chorea هي المسيطرة، تحسن مقلدات الدوبامين اليبوسة بدرجة مختلفة. يتطور لدى هؤلاء المرضى أحياناً رمع عضلي myoclonus ونوبات صرعية قد تكون مستجيبة للكلونازيبام clonazepam ، وحمض الفالبروئيك valproic acid ومضادات الاختلاج anticonvulsants الأخرى.

التصلب الجانبي الضموري

Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)

يعتبر الـALS اضطراباً في العصبونات الحركية في القرن البطني للحبل الشوكي والعصبونات القشرية التي تقدم مدخولها الوارد الذي يوصف بضعف مترقٍ سريع، وضمور عضلي وتكوم حزمي fasciculations، وفرط توتر تشنجي spasticity، وعسر تلفظ dysarthria، وعسر بلع dysphagia وضعف تنفسي. ويحتفظ عموماً بالوظيفة الحسية، وكذلك الفاعلية المعرفية، والمستقلية، والمحركة للعين. يعتبر الـALS عموماً مرضاً مترقياً ومميتاً، مع موت معظم المرضى المصابين بسبب الضعف التنفسي والتهاب الرئة بعد 2 – 3 سنين. توافق إمراضية الـALS كثيراً الملامح السريرية: الفقد البارز للعصبونات الشوكية والحركية لجذع الدماغ التي تبرز إلى العضلات المخططة (رغم تجنب العصبونات المحركة للعين)، وكذلك فقد العصبونات الحركية الهرمية الكبيرة في الطبقة V للقشرة الحركية والتي تمثل أصل السبل القشرية النخاعية النازلة.

الريلوزول Riluzole

العلاج الوحيد المصادق عليه حالياً للـALS هو الريلوزول riluzole (2-amino-6-[trifluoromethoxy]benzothiazole) (RILUTEK)، وهو عامل ذو تأثيرات معقدة في الجهاز العصبي. يمتص الريلوزول فموياً وهو عالي الارتباط بالبروتين. ويخضع لاستقلاب شديد في الكبد بواسطة الهدركسلة المتواسطة بالـCYP والارتباط بالغلوكورونيد. وعمره النصفي $t_{1/2}$ يبلغ ~12 ساعة. وفي الزجاج in vito يثبط

الريلوزول تحرير الغلوتامات، ويحجب مستقبلات الغلوتامات من نمط NMDA وkinate، ويثبط قنوات Na^+ المعتمدة على الفولط. وفي التجارب السريرية يمتلك الريلوزول تأثيرات صغيرة لكن حقيقية في البقيا لدى مرضى الـALS. تبلغ الجرعة الموصى بها 50 ملغ كل 12 ساعة، وتؤخذ قبل ساعة أو بعد ساعتين من الوجبة. الريلوزول غالباً جيد التحمل، رغم إمكانية حدوث غثيان أو إسهال. ونادراً ما يحدث الريلوزول أذية كبدية مع ارتفاع ناقلات الأمين المصلية؛ بالتالي يوصى بالمراقبة الدورية. رغم صغر تأثيرات الريلوزول في الـALS (امتداد وسطي في البقيا ~ 60 يوماً)، إلا أنه يمثل تطوراً علاجياً معتبراً في علاج مرض معند لجميع الأدوية السابقة.

المعالجة العرضية للALS: فرط التوتر التشنجي (الشناج)

يمثل الشناج spasticity ملمحاً سريرياً للALS الذي يؤدي غالباً لألم معتبر وانزعاج وانخفاض في الحركة، والتي بالأصل متأثرة بسبب الضعف؛ فضلاً على ذلك، يعتبر الشناج صفة للـALS هي الأكثر تأثراً بأشكال المعالجة الحالية. الشناج عبارة عن زيادة في التوتر العضلي الذي يوصف بمقاومة مبدئية للإزاحة المنفعلة للطرف في المفصل، متبوعة بارتخاء مفاجئ (تسمى ظاهرة السكين المشبوكة clasped-knife). يحدث الشناج نتيجة لفقد الوارد النازل إلى العصبونات الحركية الشوكية، وتعتمد صفة الشناج على سبل الجهاز العصبي المصابة. يمكن توليد كامل ذخيرة الحركة مباشرة بمستوى الحبل الشوكي، ولن نصف هذه العملية بالتفصيل هنا. بالعموم، تصاب السبل الهرمية التي تستعمل الغلوتامات كناقل عصبي بالأذى، مع احتفاظ نسبي بالسبل النازلة الأخرى، مما يؤدي لمنعكسات وترية عميقة مفرطة النشاط، واعتلال التنسيق الحركي الدقيق، وزيادة توتر البسط في الساقين، وزيادة توتر الثني في الذراعين. كما يكون المنعكس البلعومي gag reflex مفرط النشاط أيضاً.

العامل الأكثر فائدة في العلاج العرضي للشناج في الـALS هو الباكلوفين baclofen (LIORESAL)، وهومقلد للمستقبل $GABA_B$. يوصى بجرعات مبدئية من 5 – 10 ملغ/يوم، لكن يمكن زيادة الجرعة حتى 200 ملغ/يوم عند الحاجة. في حال حدوث الضعف، يجب خفض الجرعة. بالإضافة للإعطاء الفموي، يمكن إعطاء الباكلوفين مباشرة في الحيز حول الحبل الشوكي باستعمال مضخة مزروعة جراحياً وقثطار داخل القراب. يقلص هذا الأسلوب التأثيرات الضائرة للدواء، خاصة التهدئة، لكنه يحمل خطر حدوث تثبيط CNS مهدد للحياة محتمل ويجب استعماله فقط من قبل طبيب متمرس في إيصال العلاج داخل القراب بشكل مزمن.

يخفض التيزانيدين tizanidine (ZANFLEX)، مقلداً للمستقبلات الأدرينية α_2 في الـCNS، الشناج العضلي ويفترض بأنه يعمل بزيادة التثبيط قبل مشبكي للعصبونات

الحركية. يستعمل التيزانيدين غالباً في علاج اليبوسة في التصلب المتعدد multiple sclerosis أو بعد السكتة الدماغية لكن قد يكون مفيداً لدى مرضى الـALS. يجب البدء بالعلاج بجرعة منخفضة تبلغ 2 – 4 ملغ قبل النوم وترفع تدريجياً. قد يحدد النعاس، والوهن asthenia، والدوخة الجرعة التي تعطى.

البنزوديازيبينات مثل الكلونازيبام (KLONIPIN) فعالة كمضادات تشنّج، لكن قد تسهم في حدوث تثبيط تنفسي لدى مرضى الـALS. صودق على الدانترولين dantrolene (DANTRIUM) في الولايات المتحدة في علاج التشنج العضلي، ويمكنه أن يفاقم الضعف العضلي وبالتالي لا يستعمل في الALS.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الخامس: مضادات الذهان أو الانفصام أو الشيزوفرينيا Antipsychotics أو Neuroleptics

د. شذى اللحام

1- الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

انفصام الشخصية (الفصام) هو اضطراب في التفكير، يتميز بحدث واحد أو أكثر من الأحداث النفسية (ضعف في اختبار الواقع). قد يظهر المريض اضطرابات في الإدراك الحسي والتفكير والكلام والعواطف والنشاطات الجسدية. والتوهمات الغريبة أو الهلوسات المترافقة مع تصرفات و أصوات.

تقسم الأعراض الفصامية إلى صنفين واسعين :

أعراض إيجابية تتضمن تطورا في الوظائف غير الطبيعية، وتشمل هذه الأعراض : الأوهام delusions (اعتقادات خاطئة أو مخالفة للحقيقة و تفسير خاطئ للإدراكات الحسية)، و الهلوسات hallucinations (إدراكات حسية غير طبيعية وخاصة السمعية) وكلام غير متناسق مضطرب، وسلوك متصلب catatonic behavior.

أعراض سلبية تتضمن فقد أو نقصان الوظائف الطبيعية، وتشمل هذه الأعراض : جمود بالعواطف affective flattening (انخفاض في مدى وشدة التعبير العاطفي)، وحبسة Alogia (تناقص في طلاقة الكلام)، انعدام الإرادة avolition (صعوبة البدء بتصرفات هادفة موجهة).

يصيب الفصام نموذجياً الأفراد بأواخر عقدهم الثاني وبدايات العشرينيات وهذا المرض يصيب الذكور والإناث بالتساوي. ولقد تم إثبات تدخل العامل الوراثي في المرض. ومع ذلك فإن التوافق بين التوائم الحقيقية هو 50% فقط. وبذلك يظهر أن أسباب الفصام متعددة العوامل وتتضمن عوامل وراثية وبيئية.

النموذج الأكثر شيوعا الوارد في شرح إمراضية الفصام هي فرضية الدوبامين، والمبنية على أن المرض يسبب بازدياد وعدم انتظام مستويات النقل العصبي للدوبامين في الدماغ، وتنشأ هذه النظرية من الملاحظة التجريبية والتي أظهرت بأن العلاج بمضادات مستقبلات الدوبامين (المضادات النوعية لـ D_2) تنقص عدد الأعراض عند عدد كبير من مرضى الفصام (وليس كلهم).

ونظرية الدوبامين هذه مدعومة بعدة مشاهدات سريرية إضافية، أولا : بعض المرضى الذين يتناولون الأدوية التي ترفع مستويات الدوبامين أو التي تفعل مستقبلاته في الجهاز العصبي المركزي، بما فيها الأمفيتامينات والكوكائين والأبومورفين، تتطور لديهم حالة مشابهة للفصام والتي تتراجع عندما تخفض جرعة الدواء. وثانياً : الهلوسة هو تأثير

ضـــار معروف للمعالجة بالليفودوبا في داء باركنســـون، وأخيراً، إن المعالجة بمضـــادات الذهان الحاصـرة لمستقبلات الدوبامين تغير مستويات مستقلب الدوبامين HVA في البلازما والبول والسائل الدماغي الشوكي، وبفضل ذلك استطاع الباحثون ربط الانخفاض في مستويات مستقلب الدوبامين والانخفاض الكبير في مستويات الدوبامين مع التحسن السريري للأعراض الفصامية.

يعتقد أن عدم انتظام النقل العصبي الدوباميني في الفصـام يحدث في منطقة تشريحية محددة في الدماغ. الجهاز الحوفي الأوسـط mesolimbic system هو سـبيل دوباميني ينشـــأ من المنطقة الســـقفية البطينية ventral tegmental area و يتجه إلى المركب النووي nucleus accumbens و الجســـم المخطط البطيني ventral striatum و أجزاء من اللوزة amygdala و الحصين hippocampus و مكونات أخرى من الجهاز الحوفي. يشـارك هذا الجهاز في تطوير المشـاعر والذاكرة وتقول بعض النظريات إن الجهاز الحوفي الأوسط مسؤول عن الأعراض الإيجابية في الفصـام. تنشأ العصبونات الدوباميينية في الجهاز القشـري الأوسـط mesocortical system من الباحة السـقفية البطينية و تتجه إلى مسـاحات في القشـرة الدماغية؛ وخاصـة القشـرة الأمامية الجبهية. بما أن القشـرة الأمامية الجبهية مسؤولة عن الانتباه والتخطيط و السلوك المحرض فقد ظهرت فرضية تقول بأن الجهاز القشري الأوسط يلعب دورا في الأعراض السلبية في الفصـام. إن جميع الأدلة التي تدخل الدوبامين في إمراضية الفصـام هي دلائل ظرفية وأغلبها متضـاربة. إن التغيرات في مستويات الدوبامين خاصـة في الجهازين الحوفي الأوسط والقشري الأوسط يمكنها أن تعكس ببسـاطة تسـلسـل العمليات المرضـية في السـبل غير المكتشـفة حتى الآن. تقترح إحدى الفرضيات التي تتضمن عمليات بالاتجاه المعاكس ان عدم التوازن في النقل العصبي الغلوتـامـاتي يلعـب دوراً مهمـاً في الفصـــــام وهـذا النموذج مـدعوم بملاحظـة أن الـphencyclidine (PCP) المضاد لمستقبلات الـNMDA يسبب أعراضاً مشابهة لأعراض الفصام. في الواقع فإن المتلازمة التي تشاهد عند المرضى الذين يتناولون الـ PCP بشكل مزمن والتي تتألف من أعراض نفسية و إهلاسات سمعية و بصرية و تفكير مشتت و مشاعر متبلدة و انسحاب و تخلف نفسي حركي و حالة عامة مثبطة تملك عناصر من كلا الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام.

2- الأصناف الدوائية Pharmacologic Classes

على الرغم من أن الأســـس الحيوية للفصـــام تبقى مثاراً للجدل فإن هناك عدداً من الأدوية الفعالة في علاج هذا المرض. وعند نجاح هذه الأدوية، فإنها ســـتؤدي إلى تراجع الذهان، و تسمح للمريض بالاندماج بالمجتمع. نادرا ما يعود المرضى إلى حالتهم السابقة للمرض بشكل كامل. تسمى الأدوية المستخدمة في ضبط الذهان neuroleptics أو

antipsychotics. و على الرغم من أن هذين المصطلحين يستخدمان بشكل متبادل ومتكرر فإنه يوجد بينهما فروقات صغيرة، لكنها مهمة في الفحوى. فالمصطلح neuroleptic يؤكد أن هذه الأدوية لها فعاليات على الجهاز العصبي تظهر غالبا بشكل تأثيرات ضارة للمعالجة. يطلق على هذه التأثيرات الضارة : التأثيرات خارج الهرمية extrapyramidal effects، وتنتج عن حجب مستقبلات الدوبامين في النوى القاعدية، وتشمل الأعراض الباركنسونية من بطء و صلابة و رعاش، أما المصطلح antipsychotic فيشير إلى قدرة هذه الأدوية على شفاء الذهان، وتخفيف اضطرابات التفكير عند مرضى الفصام. ويمكن أيضاً أن نقسم مضادات الذهان إلى مضادات الذهان النموذجية typical antipsychotics (وهي الأدوية الأقدم و التي تؤثر بشكل واضح في مستقبلات D2) و مضادات الذهان اللانموذجية atypical antipsychotics (وهي الجيل الجديد من الأدوية والتي يكون تأثيرها المضاد لمستقبلات D2 أقل وضوحاً؛ و بالتالي تأثيراتها خارج الهرمية أقل).

العوامل المضادة للذهان النموذجية Typical Antipsychotics

الفينوتيازينات و مشتقاتها Phenothiazines and derivative :

كلورپرومازين Chlorpromazine

تيوريدازين Thioridazine

ميسوريدازين Mesoridazine

پيرفينازين Perphenazine

فلوفينازين Fluphenazine

تيوتيكسين Thiothixine

تري فلوپيرازين Trifluoperazine

كلورپروتيكسين Chlorprothixene

البوتيروفينونات Butyrophenones:

هالوپيريدول Haloperidol

دروپيريدول Droperidol

مضادات الذهان النموذجية الأخرى Other typical antipsychotics :

لوكسابين Loxapine

موليدون Molidone

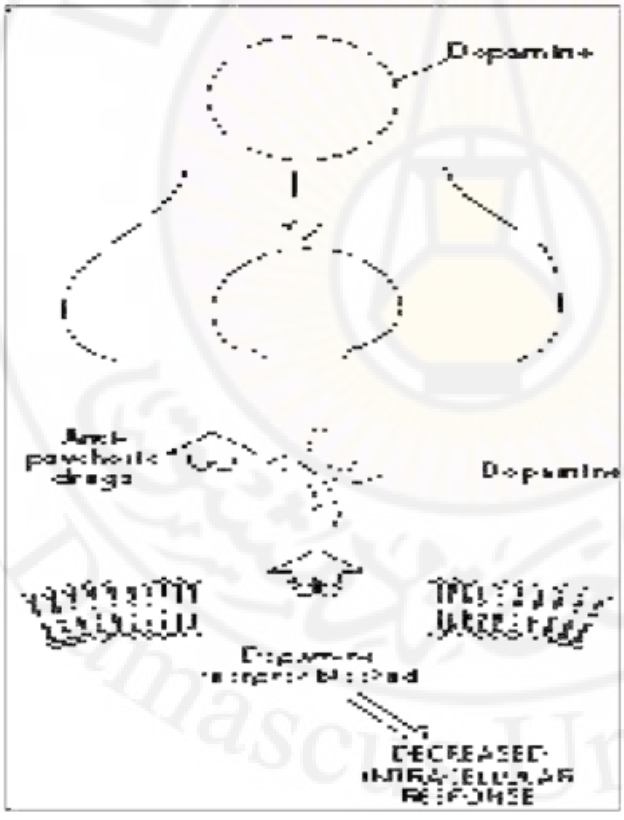
بيموزيد Pimozide

العوامل المضادة للذهان اللانموذجية atypical antipsychotics

ريزبيريدون Risperidone
كلوزابين Clozapine
أولانزابين Olanzapine
كيوتيابين Quetiapine
زيبراسيدون Ziprasidone
أريبيرازول Aripiprazole

2-1- العوامل المضادة للذهان النموذجية Typical Antipsychotic Agents

أوضحت الدراسات التي أجريت على ألفة الارتباط في الثمانينيات أن كلاً من الفعالية العلاجية والتأثيرات الضارة خارج الهرمية لمضادات الذهان النموذجية تتعلق مباشرة بألفة هذه الأدوية لمستقبلات D_2. وأن الأدوية التي لها ألفة عالية لمستقبلات D_2 (والممثلة بثابت انفصال أقل) تتطلب جرعا أقل لضبط أعراض الذهان و تخفيف الفصام.



الشكل 22.2 : آلية عمل مضادات الذهان

آلية التأثير Mechanism of Action

على الرغم من أن مضادات الذهان النموذجية تحجب مستقبلات D_2 في كل السبل الدوبامينرجية في الجهاز العصبي المركزي، فإنه يبدو أن آلية تأثيرها

كمضادات ذهان تتضمن مضادة مستقبلات D2 في الجهاز الحوفي الأوسط، ويحتمل عملها في الجهاز القشري الأوسط أيضاً. وكما شرح سابقاً فإن إحدى الفرضيات تقول إن الأعراض الإيجابية في الفصام تتعلق بفرط فعالية الجهاز الحوفي الأوسط وأن مضادة المستقبلات الدوبامينية في الجهاز الحوفي الأوسط يمكن أن تخفف هذه الأعراض. إن مضادات الذهان النموذجية هي أقل فعالية نسبيا في ضبط الأعراض السلبية للفصام. قد يرتبط هذا النقص النسبي في الفعالية في شفاء الأعراض السلبية بالفرضية التي تقول إن الأعراض السلبية تتعلق بنقص فعالية العصبونات في الجهاز القشري الأوسط، وذلك لأنه لا يتوقع من التأثير المضاد لمضادات الذهان أن يعدل نقص الفعالية الدوباميرجي. تحدث معظم التأثيرات الضارة لمضادات الذهان بسبب ارتباط هذه الأدوية بمستقبلات D_2 في النوى القاعدية (السبيل الأسود المخطط) و الغدة النخامية.

تصنف مضادات الذهان النموذجية إلى عدة أصناف مختلفة البنية وأكثرها شيوعاً الـ phenothiazines و الـ butyrophenones. إن الـ chlorpromazine هو الفينوتيازين النموذجي الأول، والـ haloperidol هو البوتيروفينون الأوسع استخداماً. وعلى الرغم من الاختلافات في البنية و الألفة لمستقبلات D_2، فإن جميع مضادات الذهان تملك فعالية سريرية متشابهة في الجرع المرجعية.

التأثيرات الجانبية Adverse Effects

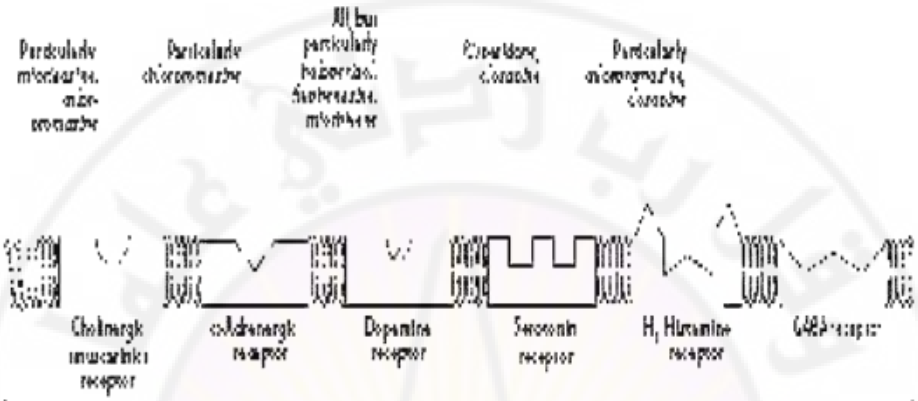
يمكن تقسيم التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للذهان النموذجية إلى مجموعتين كبيرتين: التأثيرات التي تنتج عن التأثير المضاد لمستقبلات الدوبامين D_2 خارج الأنظمة الحوفية المتوسطة والقشرية المتوسطة (تأثير على الهدف on-target effect) وتلك الناتجة عن التأثير المضاد اللانوعي على أنماط أخرى من المستقبلات (تأثير خارج الهدف off-target effect). أبرز هذه الآثار تأثيرات خارج هرمية extrapyramidal. يثبط التحريض الداخلي لمستقبلات الدوبامين السبيل غير المباشر في النوى القاعدية، ولذلك يمكن أن تزيل مضادات مستقبلات D_2 بالأدوية المضادة للذهان النموذجية تثبيط السبيل غير المباشر وأن تحرض المعالجة أعراضاً باركنسونية. يمكن أن تعالج هذه الأعراض أحياناً بالأدوية المضادة للباركنسون اللادوباميرجية مثل الأمانتادين ومضادات الكولين. غالباً ما تكون الأدوية الدوباميرجية غير مفيدة بسبب الإلفة العالية بين المستقبلات D2 ومضاداتها كما يمكن أن تسبب الأدوية الدوباميرجية في مثل هذه الحالة نكساً لأعراض الفصام.

تعد المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان neuroleptic malignant syndrome (NMS) الأثر الجانبي الأشد خطورة للأدوية المضادة للذهان النموذجية، تتصف هذه المتلازمة النادرة والمهددة للحياة بالجامود catatonia (فرط

مقوية عضلية)، الذهول stupor، الحمى وعدم الاستقرار ذاتي المنشأ autonomic instability، يظهر الميوغلوبين في الدم وتحدث الوفاة في 10% من هذه الحالات. تترافق الNMS بشكل أكثر شيوعا مع الأدوية المضادة للذهان النموذجية التي تملك ألفة عالية لمستقبلات D_2 كالهالوبوريدول. مع مرور بعض الوقت، تصبح المستقبلات D_2 في السبيل المخطط في حالة فوق التحسيس وبالتالي فإن معظم المرضى الذين يأخذون الأدوية المضادة للذهان النموذجية تتحسن لديهم الآثار الجانبية الباركنسونية. ومع ذلك، فبعد أشهر إلى سنوات من الاستخدام المزمن للأدوية المضادة للذهان النموذجية، يطور 20% من المرضى حالة تدعى بخلل الحركة المتأخر (خلل الحركة الشيخوخي) tardive dyskinesia. تتصف هذه المتلازمة بحركات متكررة لا إرادية نمطية في عضلات الوجه والذراعين والجذع. إن الآلية الدقيقة غير معروفة، ولكن يعتقد أن التكيف الناتج عن فرط الفعالية الدوبامينرجية يتدخل في هذه الآلية. تحاكي هذه الحالة رقص هانتنغتون Huntington's chorea وهو مرض يتصف بتخرب النوى القاعدية وبالتالي حركات رقصية لاإرادية. يمكن للأدوية المضادة لباركنسون أن تفاقم من خلل الحركة المتأخرة بينما إيقاف الأدوية المضادة لباركنسون يحسن الأعراض.

يعتقد أن بعض الآثار الجانبية لمضادات الذهان النموذجية ناتج عن حجب مستقبلات الدوبامين في الغدة النخامية، فيزداد إفراز البرولاكتين (حيث يثبط الدوبامين إفراز البرولاكتين)، مما يؤدي عند النساء إلى انقطاع الحيض وثر اللبن كما تعطي اختبارات الحمل نتائج إيجابية كاذبة، أما عند الرجال فيؤدي إلى تثدٍ وانخفاض الرغبة الجنسية.

تنتج التأثيرات الجانبية الأخرى لمضادات الذهان النموذجية من المضادة اللانوعية للمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينرجية. تشمل التأثيرات المضادة للكولين جفاف الفم والإمساك وصعوبة التبول وفقدان المطابقة. يمكن أن تسبب مضادة المستقبلات ألفا الأدرينرجية هبوط ضغط انتصابي، وفشل القذف عند الرجال.



الشكل 23.2 : الآثار الجانبية لمضادات الذهان

يمكن أن ينتج التركين عن تثبيط السـبيل ألفا الأدرينرجية المركزية في الجهاز المفعل الشبكي. يعتبر التركين أثرا جانبيا عندما يتداخل مع الوظيفة العصبية خلال الاستعمال المزمن لمضـادات الذهان. لكن قد يشـكل التركين جزءا من الطيف العلاجي المقصـود للدواء عند المصابين بمرض نفسي شديد.

الحرائك والتداخلات الدوائية Pharmacokinetic and Drug Interactions:

تعد مضادات الذهان النموذجية عالية الإلفة للدسم كما في العديد من الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية. تستقلب مضادات الذهان النموذجية في الكبد وتبدي ارتباطا كبيرا ببروتينات البلاسما . يستخدم الحقن العضلي لعلاج مرضى الذهان الحاد الذين قد يلحقون الأذى بأنفسهم أو بالآخرين بينما تستخدم الأشكال الفموية في المعالجة المزمنة. تعمل مضادات الذهان النموذجية كمضادات لمستقبلات الدوبامين ولذلك فمن المنطقي أن تتداخل مع الأدوية المضـادة للباركنسـون التي تعمل من خلال زيادة تراكيز الدوبامين المشبكية (الليفودوبا) أو التي تفعل مستقبلات الدوبامين بشكل مباشر (بروموكريبتين). تثبط مضـادات الذهان فعل الصـنفين الدوائيين المذكورين آنفا وبشـكل نوعي، ويؤدي إعطاء مضـادات الذهان النموذجية لمريض باركنسـون إلى تفاقم ملحوظ في أعراض داء باركنسـون. كما تقوي مضـادات الذهان النموذجية من الفعل المركن للبنزوديازيبينات

ومضـــادات الهيســـتامين الفعالة مركزياً. تنتج التأثيرات الســـابقة عن الارتباط اللانوعي لمضـادات الذهان بالمستقبلات الموسـكارينية والأدرينرجية ولذلك فإن مضـادات الذهان منخفضة الفعالية تبدي تأثيرات مركنة أكثر من نظيرتها عالية الفعالية.

2-2- مضادات الذهان اللانموذجية Atypical Antipsychotic Agents

تختلف مضادات الذهان اللانموذجية في فعاليتها وآثارها الجانبية عن مضادات الذهان النموذجية. تتميز هذه المركبات بأنها أكثر فعالية في علاج الأعراض السلبية للفصام. كما أبدت المقارنة المباشـرة بين الريسـبيريدون والهالوبيريدول، إن الريسـبيريدون أكثر فعالية في مكافحة الأعراض الموجبة للفصـام ومنع عودة الطور الفعال للمرض. تسـبب مضـادات الذهان اللانموذجية أعراضـــا خارج هرمية أخف بكثير مما تســـببه مضـــادات الذهان النموذجية، حيث لا تبدو هذه الأعراض إلا عند إعطاء الأدوية اللانموذجية بجرعات عالية.

تملك مضـادات الذهان اللانموذجية إلفة منخفضـة نسـبيا لمسـتقبلات D_2، وعلى عكس مضـــادات الذهان النموذجية لا ترتبط إلفتها لمســـتقبلات D_2 بجرعتها المؤثرة علاجيا. ظهرت ثلاث نظريات لتفسـير هذا الاختلاف. تنص نظرية الـــ $5\text{-}HT_2$ أن الفعل المضاد على مستقبلات السيروتونين أو الفعل المضاد على مستقبلات $5\text{-}HT_2$ و D_2 ضـــروري لتأثير مضـــادات الذهان اللانموذجية. إن هذه النظرية مبنية على أن جميع مضادات الذهان اللانموذجية الموافق عليها من قبل الـــ FDA لديها إلفة مضادة عالية لمستقبلات $5\text{-}HT_2$. على كل حال فمن غير الواضح كيفية ارتباط الفعل المضـاد على مستقبلات $5\text{-}HT_2$ بالتأثير المضاد للذهان. وعلى الرغم من أن بعض مضادات الذهان النموذجية لها فعل مضـاد على مسـتقبلات $5\text{-}HT_2$ فإنه يمكن تفسـير فعلها العلاجي بإلفتها لمستقبلات D_2.

يبنى النموذج الثاني، نظرية الـ D_4 على أن الكثير من مضادات الذهان اللانموذجية لها أيضا فعل مضاد على مستقبلات الـــ D_4. يقترح هذا النموذج أن الفعل المضاد الانتقائي على D_4 أو الفعل المضـاد على كلا المسـتقبلين D_2 و D_4 ضـروري لتأثير مضـادات الذهان اللانموذجية. تتوضـع مسـتقبلات الـــ D_4 في القشـرة الجبهية، البصـلة والدماغ المتوســط ويبدو أنها لا تتدخل في تنظيم الحركة. دعمت هذه الملاحظة بالخبرة الســريرية التي أظهرت أن مضـــادات الذهان اللانموذجية لها تأثيرات خارج هرمية قليلة نســـبيا. لا يمكن لنظرية الـــ D_4 أن تطبق على جميع مضادات الذهان اللانموجية حيث إن الكويتابين لا يعمل كمضاد لمستقبل D_4. تنص النظرية الأخيرة على أن قلة الآثار الجانبية لمضادات الذهان اللانموذجية ناتج عن انفصال هذه الأدوية بسرعة عن مستقبلات D_2.

تضم مضادات الذهان اللانموذجية مجموعة من الأدوية المختلفة بنيويا. كما تختلف في مرتسمات ارتباطها بالمستقبلات. يملك الريسبيريدون خواص مضادة لمستقبلات D_2 و $5\text{-}HT_2$ لكن خواصه المضادة للسيروتونين أكبر. كما يملك خواص مضادة للمستقبلات الأدرينرجية α_1 و α_2، ويقلد مستقبلات الهيستامين H_1 بألفة عالية نسبيا. يمكن توقع آثاره الجانبية من تأثيراته الفارماكولوجية الواسعة.

يرتبط الكلوازبين بالمستقبلات D_1 وD_3 و $5\text{-}HT_2$ و يحجب المستقبلات الأدرينرجية α_1 والهيستامينية H_1 والمستقبلات الموسكارينية. يستعمل الكلوازبين في علاج المرضى الذين فشلت عندهم مضادات الذهان الأخرى سواء لقلة فعاليتها أو لعدم احتمال آثارها الجانبية. ولا يستعمل كخط علاجي أول بسبب الخطر القليل ولكن المهم لحدوث ندرة المحببات (حوالي 0.8 % سنويا). ولذلك إعطاء الكلوازبين يتطلب المراقبة المتكررة لتعداد الكريات البيض. تعد الأولانزابين، الزيبراسيدون والكواتابين أيضا مضادات لمستقبلات D_2 و $5\text{-}HT_2$ و يربط كل منها عددا من المستقبلات الأخرى.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل السادس: الأدوية المضادة للصرع
Antiepileptic drugs
د. شذى اللحام

الصرع هو مرض يتصف بزيادة مفاجئة و عابرة بالشحنات الكهربائية الدماغية غير طبيعية، ويأتي بشكل نوبات مفاجئة ومعاودة (متكررة) من إحدى البؤر الدماغية، فيسبب بالنتيجة اختلاجات عضلية فيما إذا أصيب القشر الحركي، وقد تضم النوبات الصرعية هلاوس حسية (بصرية أو سمعية أو شمية) إذا كانت القشرة الدماغية الجدارية أو القذالية هي المصابة.

النوبات الصرعية سببها إفراغات عصبية متزامنة synchronous neuronal discharges داخل مجموعة محددة من العصبونات أو بؤرة النوبة التي غالباً تتوضع في القشرة الدماغية لكن يمكن وجودها في مناطق أخرى من الدماغ. بالماضي كان معروفاً أن الإفراغات غير الطبيعية تنتشر إلى أجزاء أخرى من الدماغ وتنتج حركات وإحساسات وأفكاراً غير طبيعية، آليات العمل العصبونية التي تبتدأ النوبة غير معروفة بشكل كامل لكن الأدلة النامية تشير إلى تورط الإثارة المفرطة للنقل العصبي المتواسط بالغلوتامات.

يعتقد الباحثون أن التفعيل المفرط بواسطة الغلوتامات لمستقبلات NMDA يخرج أيونات Mg^{+2} من القناة الشاردية للكالسيوم المرتبطة بمستقبل NMDA (NMDA receptor – calcium ion channel) و بذلك يسهل دخول الكالسيوم إلى داخل العصبونات. والكالسيوم يسهم في التقوية طويلة المدى long-term potentiation للنقل العصبي للغلوتامات المثير (المنبه) بواسطة تفعيل اصطناع أوكسيد النتريك Nitric oxide. إن أوكسيد النتريك هو غاز يستطيع الانتشار بشكل تراجعي إلى العصبون قبل المشبكي حيث يسهل تحرر الغلوتامات عن طريق تحفيز البروتين G الذي يفعل اصطناع الغوانيزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP. هذه الأفعال أيضاً تزيد من مفعلات مستقبلات NMDA ودخول الكالسيوم اللذين يعتقد أنهما يسهمان بانزياح زوال الاستقطاب depolarization shift الذي يلاحظ في النوبة البؤرية seizure foci.

إن انزياح زوال الاستقطاب يتألف من كمونات عمل مطولة غير طبيعية لها spikelets، الانزياح يقوي ويزامن زوال الاستقطاب عن طريق العصبونات المحيطة وبذلك تبدأ النوبة.

هناك آليات عمل أخرى متعددة مشـــتركة بالنوبات وإحدى هذه الآليات هي كبح النقل العصبي المثبط لـ γ-aminobutryic acid (GABA) والآلية الأخرى هي زيادة دخول الكالسيوم عن طريق قنوات الكالسيوم نمط T في العصبونات المهاديه.

1- أسباب الصرع :

1- أسباب وراثية : عند بعض المرضى يبدو للصرع أساس وراثي.

2- أسـباب ولادية : أثناء الولادة قد يتعرض الوليد لانضـغاط عظام الجمجمة بسـبب ضيق الحوض عند الأم مؤدياً لنقص أكسـجة. كما أن تأخر ولادة الطفل وبقاءه في الطرق التناسلية (بسبب ضيق الحوض) يزيد الفترة التي يتعرض لها الرأس للضـغط؛ الأمر الذي يؤدي إلى نقص الأكسـجة؛ مما يؤهب لحدوث الصـرع لدى هذا الوليد مستقبلاً.

3- دوائية : إن الحرمان الفجائي من بعض المركبات الدوائية تسـبب اختلاجات عضـلية مثل : الكحول، الباربيتورات، والمورفين و غيرها من الأدوية

4- مرضـية في الدماغ : تشـمل الالتهابات والإنتانات الدماغية بسـبب مختلف العوامل الممرضـــة، كما أن الإنتانات الســحائية على اختلاف أنواعها تســبب اختلاجات عضلية، وكذلك أورام الدماغ ؛ لذلك يجب التأكد من عدم وجود الأورام باستخدام التصوير الطبقي المحوري والتصوير بالمرنان المغناطيسي.

5- اسـتقلابية : نقص سـكر الدم أو نقص الأوكسـجين أو نقص الكالسـيوم أو نقص فيتامين B6 (بيريدوكسين) أو ارتفاع درجة الحرارة الشديد في الحمات وتظهر بشكل واضح عند الأطفال وعند البالغين أحياناً.

2- الأشكال السريرية للصرع :

التمييز بين النوبات الجزئية و النوبات المعممة من أهم ملامح نظام التصنيف الجديد. فإذا كان التفريغ الكهربي المتزايد في الدماغ محدوداً بمنطقة واحدة، فإن النوبة تكون جزئية (بؤرية)، أما إذا كان الدماغ كله متأثراً بالنوبة فإن النوبة تكون عامة (معممة).

وعموما فإن هنالك أكثر من (30) نوعا من النوبات. ولذلك فإن التصـنيف يضـع النوبات الصرعية الجزئية والعامة في فئات فرعية مختلفة.

2-1- النوبات الجزئية partial seizure أو النوبة البؤرية focal seizure :

تنشأ في أحد نصفي الكرة المخية والمريض لا يفقد وعيه خلال النوبة.و له نوعان :

النوبات الجزئية البسيطة **simple partial seizures** : لا يفقد المريض وعيه في هذا النمط من الصرع و غالباً يبدي فعالية شاذة في طرف وحيد أو عضلة مفردة و قد يعاني المريض أيضاً من تشوهات و انحرافات حسية. إن هذه النوب الحسية قد تحدث في أي عمر.

النوبات الجزئية المعقدة ***complex partial seizures*** : تبدي هذه النوب تغيرات حسية و عقلية و فقداناً للوعي؛ تشمل النوبة هزة عنيفة متكررة لمجموعة عضلية معينة تبدأ من جهة واحدة من الجسم غالباً في الإبهام أو إصبع القدم الكبير أو زاوية الفم ثم تنتشر و يمكن أن تشمل معظم الجسم خلال دقيقتين. وقد تشمل الاضطرابات الحركية حركات البلع و الإسهال والتبول، و يعاني معظم الأشخاص (80%) المصابين بالصرع الجزئي المعقد من نوبهم البدئية قبل عمر 20 عاماً.

2-2- الصرع المعمم generalized seizure:

يتميز بفقدان المريض الوعي فجأة و بشكل فوري. تكون النوبة في البداية موضعية، لكنها لا تلبث أن تنتشر مسببة تفريغاً كهربائياً شاذاً يشمل كامل نصفي الكرتين المخيتين. يقسم الصرع المعمم إلى عدة أنماط :

النوبة المعممة المقوية الخلجانية ***Generalized tonic-clonic seizure*** (نوبات الصرع الكبير grand mal seizures) : تبدأ النوبة بفقد الوعي يتبعها طور مقوي tonic وجيز يشمل تقلص مستمر يدوم دقيقة واحدة خلالها يصبح الوجه أزرق و منتفخاً، و من ثم يتبع بطور خلجاني clonic مع تشنج عضلي يستمر من 3 إلى 5 دقائق، و ارتخاء سريع، و ينتهي بالنعاس drowsiness و التخليط confusion ونظرة براقة في العينين glazed look in the eyes.

الحالة الصرعية ***status epilepticus*** : هي حالة يعاني فيها المريض من سلسلة أحداث episodes متكررة من النوبات المقوية الخلجانية دون استعادة الوعي أو الحركة العضلية الطبيعية بين هذه النوبات.

نوبة الغيبوبة (الداء الصغير) : تسبب هذه النوب فقداناً للوعي قصير الأمد و مفاجئاً و محدداً لذاته و يبدأ هذا المرض عند المرضى بعمر (3-5) سنوات و يستمر حتى البلوغ.

الصرع العضلي الخلجاني : تتألف هذه النوب من سلسلة تقلصات عضلية قصيرة و التي يمكن أن تعاود لعدة دقائق. إن هذه النوب نادرة و تحدث في أي عمر و تنتج غالباً عن أذية عصبية دائمة مكتسبة تالية لنقص الأكسجة أو تقلون الدم أو التهاب الدماغ أو الانسمام الدوائي.

النوب الحموية (حرورية) : تتطور هذه النوب عادة عند الأطفال الصغار 3 أشهر – 5 سنوات المصابين بمرض مترافق بحرارة عالية و تتألف النوب الحموية من اختلاجات مقوية خلجانية معممة قصيرة الأمد. و بالرغم من أن هذه النوب قد تكون مرعبة عند مراقبتها، فإنها غالباً تكون سليمة و لا تسبب الموت أو أذية عصبية أو رضاً أو اضطرابات معرفية و نادراً ما تتطلب معالجة دوائية.

3- العلاج الدوائي لداء الصرع:

3-1- آليات عمل مضادات الصرع:

يعتقد أن الأدوية المضادة للصرع تكبح تشكيل أو انتشار الكهربائية غير الطبيعية في الدماغ. يهدف العلاج إلى تثبيط الفعالية المفرطة التي يعاني منها المريض و ذلك إما بزيادة النواقل المثبطة أو إنقاص النواقل المنبهة أو التأثير على القنوات الشاردية التي تزيد أو تنقص التنبيه.

1- تعزيز فترة الخمود وإطالتها والعطالة في قنوات الصوديوم (حصر قنوات الصوديوم).
2- إغلاق قنوات الكالسيوم من النمط T
3- تعزيز كثافة الوسيط الكيماوي الحيوي GABA المثبط وزيادته.
4- تثبيط النقل العصبي للغلوتامات المثير (المنبه).

3-1-1- التأثير على قنوات الصوديوم :

وتشمل المركبات التالية :

- الفينيتوئين Phenytoine
- كاربامازبين Carbamazepine و الأكسكاربازبين Oxcarbazepine
- فالبروات الصوديوم Valproate – Na
- لاموترجين Lamotrigine وهو من المركبات الحديثة المستخدمة في علاج الصرع.

يعادل كمون الغشاء في حالة الراحة (في الألياف العصبية الكبيرة) – 90 ميلي فولط وتكون في هذه الحالة بوابة التفعيل لقنوات الصوديوم مغلقة بينما تكون بوابة التعطيل لقنوات الصوديوم مفتوحة (تتميز قنوات الصوديوم المبوبة بالفولتاج بوجود بوابتين واحدة قرب النهاية الخارجية للقنية تدعى بوابة التفعيل Activation Gate والثانية قرب النهاية الداخلية للقنية وتدعى بوابة التعطيل Inactivation Gate).تدعى الفترة اللازمة لعود انفتاح بوابة التعطيل ابتداء من لحظة انغلاقها بفترة العصيان، وفيها لا يمكن أن يحدث أي كمون فعل وبعدها تستعيد قنوات الصوديوم نشاطها وتصبح قادرة على إحداث

كمون الفعل من جديد. إن الكثير من الأدوية المضـــادة للصـــرع مثل الكاربامازبين و اللاموتريجين و الفينيتوئين و التوبيرامات تطيل زمن بقاء البوابة الغير فعالة لقناة الصـــوديوم مغلقة وتؤخر تشـــكيل كمون العمل التالي، هذه الأدوية ترتبط بهذه القناة عندما تفتح وبسبب أن عصبونات التأجيج السريعة rapidly firing neurons تفتح لفترة أطول من الوقت من عصبونات التأجيج البطيئة slowly firing neurons فإن الأدوية تقدم حجب معتمد على الاســتعمال Use-dependent blockat. ولهذا الســبب فإن الأدوية تكبح زوال الاســتقطاب المتكرر الغير طبيعي في بؤرة النوبة أكثر من كبحها للنشاط العصبوني الطبيعي و بهذه الأفعال فإن الكاربامازبين والأدوية الأخرى تمنع انتشار التفريغات غير الطبيعية في بؤرة النوبة إلى عصبونات أخرى.

3-1-2- التأثير على قنوات الكالسيوم نمط T المعتمدة على الفولتاج :

أدوية قليلة مثل الإيثوســوكســيميد والفالبروات تحجب قنوات الكالســيوم نمط T منخفضة العتبة low-threshold التي تتوضع في العصبونات المهاديه وتشارك في بدء نوبات الغيبوبة المعممة. و الأدوية التي تعمل بهذه الطريقة هي الأدوية المضـــادة للصـــرع الصغير خاصة :

- مشـــتقـــات الأوكســـــازوليـــدين Oxazolidine : مثـــل تري ميتـــاديون Trimethadione و دي ميتاديون Dimethadione.
- مشتقات السوكسينيميد Succinimide : إيثوسوكسيميد Ethosuximide – فينسوكسيميد Phensuximide – ميتوسكسيميد Methosuximide.
- الفالبروات Valproate.

تبين الدراسات أن العصبونات المتواجدة في مستوى السرير البصري يحدث فيها أثناء نوبة الصـــرع الصـــغير انفراغ للشـــحنات الكهربائية عبر قنوات الكالســـيوم المعتمدة على الفولتاج وتدفق شوارد الكالسيوم الأمر الذي يؤدي إلى زوال الاستقطاب وبالتالي حدوث نوبة الصـــرع الصـــغير. وتعلل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل على إعاقة تدفق الشحنات عبر قنوات الكالسيوم وذلك بإغلاق بوابة هذه القناة.

3-1-3- التأثيرات على نظام الغابا GABA ergic systems :

الأدوية التي تزيد الـ GABA قد تخدم في إعاقة النقل العصبي مفرط الإثارة المسؤول عن بدء التفريغات الكهربائية ونشرها. و هي تعمل بطرق عدة :

- البنزوديازبينات مثل الكلونازيبام، و الباربيتورات مثل الفينوباربيتال، و التوبيرامات تعمل على تعزيز فعالية GABA في مســـتقبلات $GABA_A$

المرتبطة بقناة الكلوريد الشاردية $GABA_A$ receptor-chloride ionchanale.

- مركب الغابابنتين Gabapentin: ويعمل على تنشيط الاصطناع الحيوي للوسيط GABA بمعدل 3 أمثال الاصطناع الطبيعي.
- مركب الفيغاباترين Vigabatrin : يعمل على تثبيط نشاط إنزيم GABA ترانس أميناز فيرتفع مستوى GABA.
- مركب الفالبروات : يثبط نوعين من الإنزيمات هما : GABA ترانس أميناز و GABA ألفا كيتوغلوتارياك أسيد ترانسفيراز.

3-1-4- التأثيرات على نظام الغلوتامات Glutaminergic systems :

هناك القليل من الأدوية المضادة للصرع مثل الفيلبامات و التوبيرامات و الفالبروات تثبط النقل العصبي للغلوتامات.أما الأدوية الأخرى التي تعمل بهذه الآلية فهي في طور التطوير. إن آلية العمل هذه مذهلة لأنه قد يؤثر على تشكيل بؤرة النوبة وبذلك تنهي النوبة في مرحلة مبكرة من تطورها.

3-2- استراتيجيات المعالجة :

ترتكز المعالجة الأولية على النموذج النوعي للنوبة لأن المعالجة تختلف بين الداء الكبير و الصغير

تشكل سمية الدواء اعتباراً هاماً و كبيراً في اختيار الدواء.تبدأ المعالجة بدواء وحيد، و إذا لم تتم السيطرة على النوبات نلجأ للبديل، و إذا لم تكن المعالجة مفيدة يشارك دواء آخر.

3-3- أدوية الصرع :

الأدوية الرئيسة المضادة للصرع :

فينوتوئين	Phenytoin
كاربامازيبين	Carbamazepin
حمض الفالوبرويك	Valproic acid
إيثوسوكسيميد	Ethosuximide

الأدوية الثانوية المضادة للصرع :

فينوباربيتال Phenobarbital

البنزوديازيبينات Benzodiazepins : كلونازيبين Clonazepine - ديازيبام Diazepam

الأدوية الحديثة المضادة للصرع :

فيجاباترين	Vigabatrin
لاموتريجين	Lamotrigine
فيلبامات	Felbamate
غاباببنتين	Gabapentin
ليفتيراسيتام	Lvetiracetam
تاياغابين	Tiagabine
توبيرامات	Topiramate
زونيساميد	Zonisamide
أوكساكاربازيبين	Oxcarbazepine
بيرغابالين	Pergabaline
بريميدون	primidone

3-3-1- حاجبات قنوات الصوديوم :

الفينيتوئين phenytoin الفوسفينيتوئين Fosphenytoin :

آلية التأثير :

يحصر الفينيتوئين قنوات الصوديوم الحساسة للفولتاج عن طريق إطالة مرحلة عدم التفعيل inactivation state لهذه القنوات. و هذا يمكن الفينيتوئين من تثبيط التأجيج المتكرر repetitive firing للعصبونات في البؤرة النوبية.

الحرائك الدوائية :

الفينيتوئين هو مشتق من الهيدانتوئين أطلق عليه سابقاً اسم دي فينيل هيدانتوئين diphenylhydantoin. و هو ضعيف الانحلال بالماء والصيغ الصيدلانية المختلفة منه قد يكون لها توافر حيوي مختلف لذلك من الحكمة أن نتجنب التحول من صيغة إلى أخرى. و إذا كان التحويل ضرورياً فإنه يجب مراقبة مستويات الدواء المصلية. يتحول الفينيتوئين إلى مستقلب هيدروكسيلي غير فعال عن طريق إنزيمات السيتوكروم P450. يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية تصل إلى 90% أو أكثر. يطرح أقل من 5% من الجرعة المعطاة بدون تغيرعن طريق البول. يتوفر منه عدة أشكال صيدلانية : فموي و حقن عضلي و وريدي وخاصة في الحالة الصرعية.

هناك صيغة جديدة هي الفوسفينيتوئين أصبحت متوفرة للإعطاء الحقني. وهو أكثر انحلالاً بالماء وهذا يمنع ترسب الدواء بعد الإعطاء العضلي أو الوريدي.

التأثيرات الجانبية :

1- على الجملة العصبية المركزية والمحيطية : يسبب اضطراباً في الجهاز الدهليزي المخيخي كما يترافق ذلك باضطراب التوازن وظهور الرنح وتلعثم الكلام والدوار والنعاس وغيره من الأعراض.

2- على اللثة : يسبب الفينيتوئين ضخامة اللثة Gingival Hyperplasia وفي بعض الحالات المتقدمة والخطرة قد ينطمر ميناء الأسنان داخل اللثة، يعلل السبب في ذلك أن الفينيتوئين ينطرح عن طريق الغدد اللعابية بتركيز عال ويقوم بتثبيط نشاط إنزيم كولاجيناز المسؤول عن تفكيك جزيئات الكولاجين (الغراء) إلى حموض أمينية أهمها البرولين والهيدروكسي برولين.

3- تأثيرات دموية : يسبب فقر دم بنقص حمض الفوليك الذي يتميز بأنه فقر دم كبير الخلايا حيث يحدث نقصاً في مستوى تتراهيدروفولات مونوغلوتامات tetrahydrofolate monoglutamate(THF) وهو الشكل الفعال من حمض الفوليك في الدم والسائل الدماغي الشوكي وذلك بتحريض الإنزيمات في الميكروزومات الكبدية لاستهلاك حمض الفوليك والـ T.H.F في مستوى العظام : يسبب نقصاً في مستوى فيتامين D ونقص الكالسيوم في تثبته على العظام والأسنان لذلك تدعم المعالجة بوصف فيتامين D وذلك إضافة إلى الكالسيوم.

4- كما يتعرض المريض عند المعالجة بالفينيتوئين إلى الرخد Rickets و لين العظام Osteomalacia وتخلخل العظام Osteoporosis نتيجة نقص الفيتامين D والكالسيوم.

5- التأثيرات المشوهة للجنين : يجتاز الفينيتوئين الحاجز المشيمي أثناء الحمل ويسبب التشوهات التالية

6- انثقاب سقف الحنك – شوك مشقوق – شفة الأرنب.

7- التأثيرات التحسسية : يسبب الفينيتوئين تأثيرات تحسسية واندفاعات جلدية وضخامة في العقد اللمفاوية ويمكن أن يؤهب لحدوث أورام لمفاوية خبيثة.

8- التأثيرات في مستوى جهاز الهضم : تتجلى بغثيان وآلام شرسوفية وعسر الهضم وهذه التأثيرات يتم التغلب عليها بتناوله بعد الطعام، بعض الدراسات بينت أنه يمكن أن يحدث التهاباً في الكبد.

9- تأثيرات هرمونية : يسبب نقصاً في نشاط الغدة الدرقية ونقصاً في مستوى اليود المرتبط مع البروتين PBI

10- على عضلة القلب : يثبط الفينيتوئين نشاط عضلة القلب عند إعطائه وريدياً مثله مثل البروكائين أميد والكينيدين ولذلك يستفاد من هذه الخاصة في معالجة تسرع البطينات الاشتدادي.

الاستخدامات العلاجية :

الفينيتوئين فعال في علاج جميع النوب الجزئية، و النوب المقوية الخلجانية (الصرع الكبير)، و الحالة الصرعية كحالة إسعافية . و لكنه غير فعال في علاج نوب الغيبوبة التي قد تسوء غالباً بإعطاء المرضى الفينيتوئين.

التداخلات الدوائية :

الفينيتوئين يحرض النظير الإنزيمي CYP3A4 و يسرع استقلاب الأدوية المضادة للصرع الأخرى مثل الفيلبامات و اللاموتريجين والتوبيرامات و الفالبروات. و يقلل أيضاً مستويات الديجوكسين والستيروئيدات وفيتامين K لمنع نقص بروترومبين الدم hypoprothrombinemia و النزف. و هناك أدوية أخرى تشمل موانع الحمل الفموية oral contraceptive – كينيدين quinidine – دوكسي سيكلين doxycycline- سيكلوسبورين cyclosporine – ميتادون methadone و الليفودوبا levodopa.

الكاربامازبين يحرض استقلاب الفينيتوئين و ينقص من مستوياته المصلية بينما السيميتيدين وأدوية أخرى التي تثبط السيتوكروم الكبدي P450 مثل الكلورامفينيكول chloramphenicol –السيميتيدين cimetidine- ديسولفيرام disulfiram و الايزونيازيد isoniazid فانها تثبط استقلاب الفينيتوئين و تزيد من تراكيز الفينتوئين phenytoin في البلازما.

الكاربامازبين Carbamazepine :

الآلية :

يحصر الكاربامازبين قنوات الصوديوم الحساسة للفولتاج في غشاء الخلية العصبونية، مما يثبط انتشار التفريغات الكهربائية غير الطبيعية من البؤرة النوبية إلى العصبونات الأخرى عن طريق منع تحرر النواقل العصبية المثيرة من النهايات العصبية. وللكاربامازبين آليات عمل إضافية لكن مساهمتها بالتأثيرات المضادة للصرع غير معروفة. وعلى سبيل المثال فإنه يحصر مستقبلات الأدينوزين بطريقة تؤدي إلى تنظيم عالٍ up-regulation لهذه المستقبلات، و يحصر إعادة التقاط النورابنفرين block norepinephrine reuptake بطريقة عمل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات نفسها. والتأثير المتأخر له من المحتمل أنه يكون المسؤول عن التأثير الرافع للمزاج mood-elevating effect..

الحرائك الدوائية :

يمتص الكاربامازبين بشكل كافٍ بعد الإعطاء الفموي و يتحول حيوياً إلى مستقلب فعال هو Carbamazepine epoxide، و تقريباً فإن كل الدواء يطرح بشكل مستقلبات في البول والبراز.

التداخلات الدوائية :

الكاربامازبين محرض قوي لإنزيمات السيتوكروم P450 التي تستقلب مجالاً واسعاً من الأدوية. مثل اللاموتريجين والفينيتوئين والتوبيرامات والفالبروات، و لهذا السبب فهو ينقص من المستوى المصلي والتأثيرات لهذه الأدوية. و الكاربامازبين قد يزيد من سمية الليثيوم. و بالمقابل العديد من الأدوية تسرع من استقلاب الكاربامازبين.

الاستخدامات العلاجية :

يستخدم في معالجة الصرع الكبير و الصرع الجزئي وفي معالجة التهاب وألم العصب مثلث التوائم وفي معالجة أعراض متلازمة الانسحاب الكحولي والبيلة التفهة وحيث يعمل في هذه الحالة على تنشيط تحرر هرمون الـ ADH من النخامى الخلفية.

التأثيرات الجانبية :

الإعطاء المزمن له يسبب خبلاً- سباتاً - تثبيطاً تنفسياً - ووسناً – ودواراً – وهزعاً - وتشوش رؤية- وطفحاً مميزاً. كما يسبب نقص صوديوم الدم عند المسنين. و يسبب مستقلبه سمية كبدية خطيرة و اعتلالات دموية كنقص الكريات البيض، و فقر دم لامصنع.

الأوكسكاربازبين Oxcarbazepine:

وهو مشتق 10 – كيتوكاربازبين. تعود الفعالية المضادة للاختلاج لمستقلبه الفعال 10- مونو هدروكسي كاربامازبين الذي يعمل على نحو مشابه للكاربامازبين بحصر قنوات الصوديوم. كما أن طيفه المضاد للاختلاج و سميته العصبية المركزية تشبه الكاربامازبين، حيث يمكن أن يسبب نقص صوديوم الدم و يعد أقل فاعلية كمحرض للإنزيمات الكبدية، و لكنه يمكن أن ينقص من فعالية مانعات الحمل.

اللاموتريجين Lamotrigine :

اللاموتريجين يحصر قنوات الصوديوم الحساسة للفولتاج و لذلك يتداخل مع سلوك الغشاء العصبوني و مع تحرر النواقل المنبهه مثل الغلوتامات. و يبدو أنه واحداً من الأدوية المساعدة الأكثر فعالية لعلاج النوبات الجزئية عند البالغين والأطفال. و يظهر أيضاً أنه مفيد في النوبات المقوية الخلجانية المعممة و نوبات الغيبوبة المعممة. و معالجة متلازمة Lennox-Gastaut و هي متلازمة تتميز بأنماط متعددة من النوبات عند مرضى التخلف العقلي والصفات العصبية غير السوية الأخرى.

التوافر الحيوي الفموي له ممتاز، وهو غالباً يرتبط مع الغلكورونات في الكبد، و يطرح عن طريق الكلية. إن مستوياته المصلية تنقص بواسطة الكاربامازبين والفينيتوئين و يزداد بواسطة الفالبروات، و مستويات الفالبروات المصلية تنقص بواسطة اللاموتريجين.

التأثيرات الجانبية الرئيسية للاموتريجين تتضمن سوء الوظيفة المخيخية ونعاساً وطفحاً rash. و يجب نصح المرضى بأن يخبروا طبيبهم عن العلامات المبكرة للتغيرات الجلدية

لأن الطفح يتطور إلى متلازمة ستيفن جونسون stevens-jonson syndrome وهي متلازمة من الممكن أن تكون مميتة وهي شكل شديد من تعدد الشكل الحمامي erythema الذي يتميز بآفات جلدية مخاطية وجهازية تتضمن التهابات عينية و معدية معوية وقلبية وكلوية ورئوية، وأيضاً نزف. المتلازمة تكون أكثر شيوعاً عند المرضى الذين تم علاجهم بتركيبة من اللاموتريجين والفالبروات، ربما لأن الفالبروات يزيد المستوى المصلي للاموتريجين.إذا عولج الأطفال بكلا الدواءين فإن جرعة اللاموتريجين يجب أن تكون أخفض مما هي عند المرضى الآخرين.

3-3-2- حاجبات قنوات الكالسيوم نمط T المعتمدة على الفولتاج :

الفالبروات Valproate :

آلية التأثير :

تعلل آلية تأثيره بالآليات الثلاث : يعيق انفراغ و عبور Ca^{++} من خلال حجب قنوات الكالسيوم نمط T. و يعمل على زيادة الوسيط الحيوي المثبط GABA وذلك بآلية تثبيط إنزيم α- كيتوغلوتاريك ترانسفيراز الذي يحول GABA إلى α- كيتوغلوتاريك أسيد، كما يثبط GABA-T غابا ترانس أميناز الذي يحول GABA إلى سوكسنيك سيمي ألدهيد. كما يعمل على تعزيز فترة الخمود وإطالتها في قنوات الصوديوم وبالتالي يعمل على زيادة فترة العصيان.

الحرائك الدوائية :

تتوفر صيغ عديدة للفالبروات تتضمن الشكل الحمضي الحرvalproic acid و الملح الصودي valproate sodium، و مزيج بنسبة 1:1 من الفالبروئيك أسيد و فالبروات الصوديوم هو divalproex sodium، الذي يمتص بشكل أكثر بطئاً من الصيغ الأخرى و له تأثيرات غير مرغوبة على الجهاز الهضمي بشكل أقل. و كذلك آثار جانبية على CNS بشكل أقل أيضاً. و الفالبروات تمتص من الأمعاء و تستقلب إلى مستقلبات فعالة و مستقلبات مقترنة غير فعالة قبل طرحها.

التأثيرات الجانبية :

تأثيرات كبدية حيث يؤهب لحدوث تأذ في وظيفة الخلية الكبدية و بداية قصور كبدي حيث تسبب السمية الكبدية للدواء ارتفاع الإنزيمات الكبدية في البلازما و التي يجب مراقبة مستواها بشكل متكرر. كما ينقص عدد الكريات المحببة و ينقص الصفيحات. و حيث يسبب حدوث تركين و رنح و رعاش بشكل شائع. و له تأثيرات هضمية : من غثيان و إقياء و غيرها من الأعراض. وقد ربط الفالبروات بحوادث متزايدة بتشوه الجنين من السنسنة المشقوقة spina bifida و عيوب خلقية أخرى في مواليد المرأة التي تم علاجها بهذا الدواء خلال الحمل.

التداخلات :

الفالبروات يثبط استقلاب أدوية أخرى و يزيد المستويات البلازمية للاموتريجين و الفينوبابيتال و البريميد، ويمكنه أن يزيد أو ينقص مستويات الكاربامازين و الفينتوئين، بينما هذان الدواءان ينقصان مستويات الفالبروات. وبسبب هذه التداخلات فإن مستوياته المصلية يجب أن تراقب دائماً عندما تضاف أو تحذف أدوية أخرى من نظام المعالجة لمرض الاضطرابات النوبية. ويجب على المرضى أن يكونوا حذرين حيث الساليسيلات تزيد المستويات المصلية للفالبروات.

الاستطبابات :

من بين الأدوية المضادة للصرع المختلفة فإن الفالبروات له طيف الفاعلية الأوسع وهوفعال في علاج النوبات الجزئية وكل أشكال النوبات المعممة، و يمكن أن تعطى بالمشاركة مع أدوية أخرى عندما تكون الجرعات من دواء واحد غير كافية للتحكم بالنوبات. و يستعمل الفالبروات كبديل لليثيوم في علاج الاضطراب ثنائي القطب disorder. dipolar

إيثوسوكسيميد Ethosuximide :

الآليات والتأثيرات : الإيثوسوكسيميد يثبط قنوات الكالسيوم نمط T في العصبونات المهادية.

الحرائك الدوائية : الإيثوسوكسيميد هو الأكثر فعالية والأقل سمية من بين مشتقات السوكسيميد المتعددة التي استخدمت لمعالجة الصرع على مدى 50سنة ماضية.يمتص من الأمعاء ويتوزع بشكل واسع إلى النسج ويستقلب إلى مركبات غير فعالة قبل أن يطرح بالبول. والإيثوسوكسيميد له عمر نصفي طويل حوالي 30 ساعة في الأطفال و 55 ساعة في البالغين.

التأثيرات الجانبية : يحدث الإيثوسوكسيميد سمية قليلة لكنه قد يسبب الدوخة والنعاس و هو مهيج معديّ Gastric distress ومسبب للغثيان. وهذه الأعراض يمكن التقليل منها عادة بالبدء بالمعالجة بجرعات منخفضة ثم جرعات متزايدة بالتدريج حتى المستوى المرغوب. كما يسبب نقص الكريات البيض و فقر الدم اللامصنع و نقص الصفيحات.

التداخلات : الفالبروات يثبط استقلاب الإيثوسوكسيميد ويزيد مستوياته المصلية.والهالوبيريدول Haloperidol (دواء مضاد للذهان عالي القدرة) يغير من نمط أو طراز النوبة في المرضى المعالجين بالإيثوسوكسيميد.

الاستطبابات : الإيثوسوكسيميد آمن و عالي الفعالية في علاج نوبات الغيبوبة المعممة في الأطفال وهو الدواء المختار لهذه المجموعة الخاصة من المرضى، وهو غيرفعال بشكل كبير في علاج النوبات عند البالغين أو مرضى النوبات الأخرى، لذلك الفالبروات يستخدم غالباً كبديل.

الغابابنتين Gabapentin :

الغابابنتين مشابه للـ GABA والذي يبدو أنه يؤثر عن طريق زيادة تحرر الـ GABA من العصبونات المركزية و ليس له تأثير مباشر على مستقبلات الـ GABA نفسها. التأثير الأساسي المضاد للاختلاج للغابابنتين بدى من خلال تثبيطه لقنوات الكالسيوم عالية الفولتاج والذي ينتج عنه تناقص إطلاق النواقل العصبية. إن امتصاصه من الأمعاء يتناسب عكسياً مع الجرعة. و بسبب عمره النصفي القصير نسبياً يجب إعطاؤه عدة مرات باليوم.

يستخدم الغابابنتين بالمشاركة مع أدوية أخرى لعلاج كل أشكال النوبات الجزئية كما تشير الدراسات إلى أنه فعال لدى استخدامه لوحده عند العديد من المرضى.

تأثيراته غير المرغوبة قليلة بالجرعات العلاجية لكن يمكن أن يسبب ترنحاً ataxia ودوخة ونعاس ورأرأة بالعينين nystagmus ورعاش tremor.

3-3-3- التأثيرات على نظام الغابا GABA ergic systems :

البنزوديازبينات Benzodiazipines

التأثير الأساسي لها بتحسين التأثيرات المثبطة للغابا. البنزوديازبينات هي الأدوية الأكثر أماناً و أكثرها خلواً من الآثار الجانبية. لها خصائص مركنة : تحدث نوماً – وسناً – تعباً – رنحاً – تغيرات سلوكية – تثبيطاً تنفسياً – تثبيطاً قلبياً . يستخدم منها فقط :

الكلورازيبات فعال في النوبات الجزئية بالمشاركة مع أدوية أخرى.

الكلونازيبام يثبط انتشار النوبة من البؤرة الصرعية فعال في النوبات العضلية الخلجانية و نوبات الغيبوبة.

الديازيبام الدواء المختار إسعافياً للحالة الصرعية فعال في النوبات المعاودة من الحالة الصرعية.

الفينوباربيتال Phenobarbital و البريميدون primidone :

الفينوباربيتال و البريميدون كلاهما أدوية خط ثانٍ Second- line drugs للنوبات الجزئية و النوبات المقوية الخلجانية المعممة. الفينوباربيتال (من الباربيتورات) هو الأقدم في الاستخدام الحالي للأدوية المضادة للصرع. للبريميدون مستقبلان فعالان هما: الفينوباربيتال و الفينيل إيتيل مالوناميد phenylethylmalonamid (PEMA)، من المحتمل أن

يكون لها مساهمة في التأثيرات المضادة للصرع. يعزز الفينوباربيتال من الـ GABA المتواسط بتدفق الكلوريد الذي يسبب فرط استقطاب الغشاء.

البريميدون يؤثر مبدئياً عن طريق حصر قنوات الصوديوم ومنع زوال استقطاب الغشاء، وهو يستطيع أيضاً أن يفعل الـ GABA عن طريق تشكيل الفينوباربيتال.

وكلاهما يمتص من الأمعاء لكن البريميدون عمره النصفي أقل لذلك يصل إلى مستوى حالة الثبات بسرعة أكبر. و كلا الدواءين يسبب ترنحاً ataxia ودواراً dizziness ونعاساً واختلالاً معرفياً coginitve impairment. وفي الجرعات المفرطة تخفض التنفس. وعند بعض المرضى تتطور لديهم حساسية مفرطة hypersensitivity لهذين الدوائين ومعظم الحالات المتكررة تظهر كطفح جلدي rash.

التاياغابين Taiagabine

هو دواء مماثل للغابا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي . يحصر التقاط GABA إلى العصبونات قبل المشبك، مما يزيد تركيز GABA في الفجوة المشبكية الذي يسمح بارتباط المزيد من GABA مع مستقبلاتها مما ينشط و يطيل التأثير المثبط. فعال في انقاص عدد نوبات الصرع في الحالات المعندة للمرضى المصابين بالاضطرابات الصرعية الجزئية. يتم امتصاص هذا الدواء بشكل جيد فموياً 90 % و الطعام يبطئ من سرعة امتصاصه. يرتبط مع بروتينات البلاسما بنسبة 95 %. يطرح 25 % في البول + 65 % عن طريق الصفراء. يتم الاستقلاب بطريقين أكسدة حلقة التيوفين و الاقتران بالغلوكورونيل. نصف عمره 7-9 ساعات ينقص إلى النصف بالأدوية المحرضة للإنزيم مثل الكاربامازيبين أو الفينيتوئين. يجب إنقاص الجرعة للمرضى المصابين بقصور كبدي. تشمل الآثار الجانبية له : تعب – دوخة – انزعاج هضمي.

الفيجاباترين Vigabatrin

الفيغاباترين هو الاسم التجاري لمركب غاما فينيل غابا.. هو مثبط نوعي خاص جداً لإنزيم GABA Transaminase (الذي يستقلب الـ GABA) ؛ يعمل الفيجاباترين عبر تشكيل رابطة تساهمية غير قابلة للعكس مع إنزيم GABA Transaminase، مما يزيد تركيز GABA في الفجوة المشبكية، و هذا يطيل التأثير المثبط للـ GABA. العائق الرئيسي لاستعماله هو حدوث الكآبة و اضطرابات ذهانية من حين لآخر عند القليل من المرضى. ما عدا ذلك هو خالٍ نسبياً من الآثار الجانبية.

التوبيرامات Topiramate

آلية التأثير : يحصر قنوات الكالسيوم و قنوات الصوديوم. كما يعزز تأثير GABA بالارتباط مع مستقبلات GABA، وحصر نوعين من مستقبلات الغلوتامات Kainate و AMPA.

فعال في علاج نوبات الصرع الجزئية المعندة و نوبات الصرع المعممة الثانوية، و له استخدام آخر في تخفيف ألم الشقيقة. الامتصاص الفموي جيد، و يبلغ توافره الحيوي 100 % عند أخذه فموياً. يطرح في البول. يستقلب 30 % من الجرعة إلى مستقلبات غير فعالة. نصف عمره 20-25 ساعة. ينقص التركيز إلى النصف إذا تشارك مع الأدوية المحرضة لإنزيم الفينوتوئين أو الكاربامازيبين. ينقص تركيز الايتنيل استراديول في مانعات الحمل الفموية.

تشمل تأثيراته الجانبية : صداعاً و رنحاً و ضعفاً في التركيز و تخليطاً ذهنياً، كما له تأثير مشوه للجنين. و قد ذكر أنه يشكل حصيات كلوية، و قد يؤدي لحدوث الزرق و فقدان الوزن، كما يحدث قلة تعرق و فرط حرارة.

الزونيساميد Zonisamide

هو مشتق من السلفاميد (مضاد جرثومي). و يملك فعالية في علاج نوبات الصرع الجزئية و المعممة. تشمل آلية التأثير : حصر قنوات الكالسيوم من النمط T و حصر قنوات الصوديوم، و يعزز تأثير GABA بالارتباط مع مستقبل الـ GABA. يتوزع في كافة أنحاء الجسم. و يطرح في البول مع مستقلباته يستقلب 20 % منه بعملية الأسيتلة + 50 % باقترانه بالغلوكورونيل + 30 % بدون استقلاب . نصف عمره 50-60 ساعة، يقصر إلى النصف إذا تشارك مع الأدوية المحرضة للإنزيم. له عدة تأثيرات جانبية تشمل تشكل حصيات كلوية. و يحدث قلة التعرق عند الأطفال ؛ لذا يجب مراقبتهم خوفاً من ارتفاع الحرارة خاصة في الصيف.

ليفيتيراسيتام Levetiracetam

استخدم كعلاج مساعد في : النوبات الجزئية المعندة و النوبات العضلية الخلجانية المعممة. و الصرع الكبير و الصرع الصغير. آليته غير معروفة. امتصاصه فموياً جيد. يطرح بالبول. لا يحدث تداخلات دوائية؛ لذا يعتبر خياراً جيداً كعلاج مساعد . تأثيراته الجانبية : صداع – وهن – اضطرابات النوم.

بريغابالين Pregabalin

لم يعرف دوره بدقة، و لكن يعتقد أنه يحصر قنوات الكالسيوم ؛ مما يثبط تحرر الناقل المنبه. يفيد في الصرع الجزئي partial onset seizures، و له استخدامات أخرى فينفع في ألم اعتلال الأعصاب السكري و الألم العصبي التالي للحلأ postherpetic neuralgia و الآلام العضلية fibromyalgia. تأثيراته الجانبية : تغيم الرؤيا، و زيادة الوزن، و يسبب النعاس، مع وذمة محيطية.

3-3-4- التأثيرات على نظام الغلوتامات Glutaminergic systems :

الفيلبامات Felbamate

له عدة آليات تأثير تشمل : حصر قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، و حصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج. و حصر مستقبل الغلوتامات NMDA بمنافسة الغليسين على المستقبل و تعزيز عمل الغابا. يقتصر استعماله على معالجة نوبات الصرع المعندة خصوصاً متلازمة Lennox-Gestaut، و السبب خطر إحداثه فقر الدم اللامصنع و القصور الكبدي. يطرح 50 % من الجرعة على شكل مستقلبات بالبول. يستقلب بواسطة جملة السيتوكروم P450. أحد مستقلباته فعال كيميائياً، و يرتبط مع البروتينات بروابط تساهمية. يسبب هذا المستقلب انسماماً في الكبد و في نقي العظام . و بمشاركته مع الأدوية المعرضة للـ P450 تنقص مستواه البلاسمي.

4- الصرع والحمل

تحريض الإنزيمات الكبدية الناجم عن الكاربامازبين والفينيتوئين والتوبيرامات والباربيتورات يسرع استقلاب الإستروجين مما يسبب فشل منع الحمل. وإن أكثر السياسات أماناً هي استخدام طريقة أخرى لمنع الحمل لكن يمكن أحياناً التغلب على المشكلة بإعطاء مستحضرات ذات جرعة أعلى من الإستروجين. إن فالبروات الصوديوم يتداخل بشكل قليل مع مانعات الحمل الفموية لذا يستخدم بشكل أساسي أثناء الحمل.

كل الأدوية المضادة للاختلاج الرئيسية تقريباً ترافق مع زيادة حدوث التشوهات الخلقية الجنينية مثل الشفة المشقوقة (شفة الأرنب) والحبل الشوكي المشقوق Spinal Bifidaوالعيوب القلبية، لكن ذلك لم يتم إثباته بعد مع اللاموتريجين أو الغابابنتين. إن خطر التشوهات الجنينية والذي يكون أعظمياً إذا حدث التعرض خلال الثلث الأول من الحمل يرتفع من الخطر القاعدي الذي يبلغ حوالي 1-3% إلى حوالي 7% عند استخدام دواء واحد مضاد للصرع وإلى 15% إذا تم استخدام دواءين أو أكثر . حيث تزيد الأدوية المضادة للصرع من خطورة التعرض للتشوهات الخلقية الثانوية والأولية.

فالتشوهات الثانوية : قد تكون في شكل الطفل (تشوهات شكلية) مثل الفم الواسع والشفاه البارزة، أظافر يدين وقدمين صغيرة وأنف قصير. هذه التشوهات الخلقية لا تتطلب عناية طبية خاصة أو تدخلاً جراحياً ولا تؤثر على قدرات الطفل العقلية والوظيفية.

أما التشوهات الخلقية الأولية : أكثر خطورة وتتطلب عناية خاصة ويدخل ضمنها الشفاه المنقسمة وتشوه القلب و تشوهات الجهاز العصبي. هذه التشوهات تتطلب عادة تدخلاً جراحياً كلما نما الطفل.

كما أن انقسام العمود الفقري هو أحد التشوهات الخلقية، وهو تشوه يحدث في الجزء السفلي من الحبل الشوكي ؛ويمكن أن ينتج عنه شلل للأرجل و تشوه في العمود الفقري و تضخم في الجمجمة وأحيانا تخلف عقلي. كما أن الولادة المبكرة و انخفاض وزن الجنين و صغر حجم الرأس هي من الأعراض التي تحدث للأطفال الذين تعاني أمهاتهم من الصرع. لذلك فيجب متابعتها بعناية من قبل طبيب النساء والولادة. يحدث الكاريامازين عيوباً قحفية وجهية و نقص تنسج في الأصابع و الأظافر و تأخراً تطورياً. كما يمكن أن يترافق استخدام الديازيبام مع تسرع القلب الجنيني و غياب التغيرية **Variability** من ضربة لأخرى في قلب الجنين و متلازمة السحب عند الوليد و نقص مقويته و فشل النمو إذا أعطي بجرعات كبيرة عند اقتراب موعد الولادة. وقد تؤدي مضادات الاختلاج من فئة الـ **Hydantoin** كالفينيتوئين إلى خفض مستوى الفولات في المصل ؛ لذا يعطى يومياً 5 ملغ من الفولات للوقاية من تشوهات الأنبوب العصبي، و قد يحدث النزف عند الوليد بسبب عوز عوامل التخثر المعتمدة على **Vit K** و هناك خطر لحدوث التشوهات الخلقية؛ و بصورة خاصة نقص تنسج اللثة و نقص تنسج السلاميات القاصية و انشقاق الشفة و التشوهات القلبية الوعائية و الفتق الحجابي. و قد يزداد حدوث الداء النزفي عند الوليد الناجم عن عوز فيتامين K بسبب استخدام الأم لمضادات الاختلاج المحرضة لإنزيمات الكبد. ولهذا السبب ينصح بشكل كبير باستخدام الفيتامين K عند الأم (20 ملغ/اليوم فموياً) في الشهر الأخير من الحمل وإعطاء فيتامين Kعضلياً (1 ملغ) للرضيع عند الولادة.

أما الفالبروات فقد تسبب تشوهات في الأنبوب العصبي، و في الجهاز القلبي، و شذوذات صغرى في العظم، و الأنسجة الرخوة، و ضعف في الوظيفة الكبدية، و زيادة في معدل حدوث اليرقان عند الوليد. قد ينقص خطر بعض الشذوذات الجنينية تناول حمض الفوليك (5 ملغ يومياً) قبل شهرين من الحمل. ويمكن أحياناً عند المريضة المضبوطة بشكل جيد أن تسحب مضادات الاختلاج قبل الحمل، لكن إذا حدثت اختلاجات كبرى في السنة السابقة فإنه من غير الحكمة سحب مضادات الاختلاج، لأن الخطر على الجنين الناجم عن الاختلاجات الكبرى عند الأم غير المسيطر عليها

يفوق على الأرجح الخطر الناجم عن التأثيرات الماسخة Teratogenic . الاختلاجات الجزئية تحمل على الأرجح خطراً قليلاً على الجنين.

الفصل السابع: الكحول الإيتيلي Ethanol

د. شذى اللحام

الإيتانول دواء منوم مركن. له بعض التطبيقات العلاجية الطبية، ولكن إساءة استعماله كدواء منعش مسؤول عن أغلب المشاكل الطبية و الاجتماعية و الاقتصادية.

1- آلية التأثير:

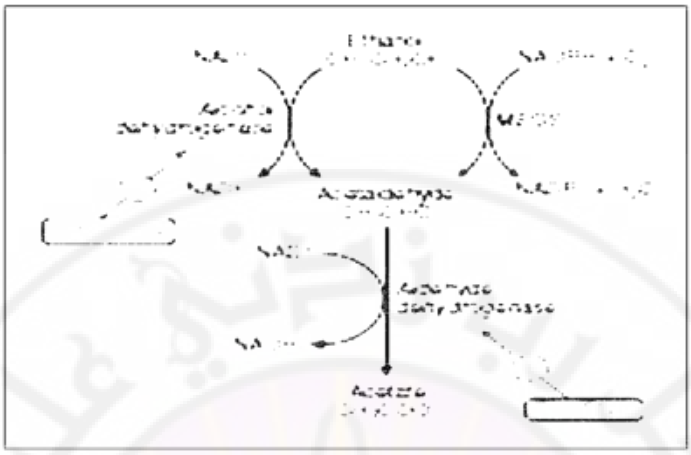
الآلية الجزيئية المستبطنة لتأثير الإيتانول المركب على الجملة المركزية ليس مفهوماً بشكل كامل. لم تحدد بعد مستقبلات نوعية للإيتانول. و لكن يبدو أن الإيتانول يسهل تأثير الغابا على مستقبلات $GABA_A$ الذي يسمح بدخول شوارد الكلور، فيحدث فرط استقطاب العصب. كما يثبط القدرة على تفعيل مستقبلات الغلوتامات NMDA. و يقترح أن الكحول يسبب فقدان الذاكرة نتيجة آلية التأثير الأخيرة.

يزيد الإيتانول من فعالية بعض النواقل العصبية مثل الأستيل كولين و السيرتونين و الدوبامين، و مع الاستخدام المطول للكحول ينقص من فعالية السيرتونين. و يعتقد أن النشوة و الاعتماد اللذين يحدثان عند تناول الكحول ناتجان عن زيادة تراكيز الدوبامين.

2- الحرائك الدوائية:

الامتصاص سريع من الجهاز الهضمي و بشكل كامل ثم يتوزع في غالبية أنسجة الجسم، ويعادل حجم توزعه حجم الماء الكلي (0.5-0.7 ل/كغ).

يتشكل الأسيتألدهيد acetaldehyde من أكسدة الإيثانول بواسطة إنزيم الكحول ديهيدروجيناز alcohol dehydrogenase ثم يستقلب بسرعة إلى الخلات acetate بواسطة إنزيم ديهيدروجينازألدهيد acetaldehyde dehydrogenase ADH، و الذي هو إنزيم متقدري موجود في الكبد و العديد من النسج الأخرى. ثم تدخل الخلات الناتجة إلى حلقة حمض الستريك لتتأكسد إلى أوكسيد الكربون و الماء. أكسدة الإيثانول تستخدم كميات كبيرة من ثنائي نوكليوتيد الأدينين نيكوتيناميد nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)، واستنفاد NAD هي المسؤولة عن بعض الآثار من الإيثانول . و الجرعات العالية من الإيثانول أو المزمنة تخضع أيضا للأكسدة بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 ، واسمه CYP2E1 isozume الذي يتحرض بالاستخدام طويل الأجل للكحول مساهماً في تحمل الكحول عند مدمني الكحول .



الشكل 24.2 استقلاب الكحول.

يثبط إنزيم ألدهيد ديهيدروجيانز بواسطة disulfiram . و بأدوية أخرى تشمل metronidazol و خافضات السكر الدم الفموية و بعض السيفالوسبورينات. بعض الأشخاص المنحدرين من السلالة الأسيوية المصابين بعوز إنزيم ألدهيددييهيدروجيناز ربما يعانون من توهج نتيجة تراكم الأستيل ألدهيد بعد تناول كمية قليلة من الايثانول.

3- التأثيرات الحادة:

الجهاز العصبي المركزي : تشمل التأثيرات الرئيسية الحادة للايتانول على CNS كلا من التركين، و نقص التثبيط، و ضعف المحاكمة، و تداخل و عدم وضوح الكلام و هزع. يعتقد أن القدرة على قيادة السيارة تضعف عندما يكون تركيز الإيتانول ما بين 60-80ملغ/دل. إن التعاطي المزمن للكحول يكون فيها الشخص ذا وظيفة طبيعية مع مستويات دموية أعلى مما هوعليه عند الأشخاص الذين يشربون أحياناً. يحدث تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية عند ترافقه مع المنومات المركنة و الفينوتيازين و مثبطات الكآبة ثلاثية الحلقة.

الأجهزة العضوية الأخرى : إن الإيثانول حتى بتراكيزه الدموية القليلة، يثبط بشكل هام القلب، و يرخي العضلات الملساء الوعائية الذي يؤدي إلى توسع وعائي، و أحياناً إلى هبوط ضغط شرياني ملحوظ. يرخي الايثانول عضلة الرحم و يعزز التأثيرات الخافضة لسكر الدم لمركبات السلفونيل يوريا، و له تأثيرات مضادة للصفيحات الدموية مثل الأسبرين.

4- التأثيرات المزمنة:

الجهاز الهضمي : يحدث الاستعمال المزمن الشديد للايتانول تخرشاً، والتهاباً، و نزفاً.

الجهاز العصبي المركزي : اعتلال الأعصاب المحيطي هو من الشذوذات العصبية الاكثر شيوعا في الكحولية المزمنة. و بشكل نادر عوز التيامين.

الجهاز الغدي : تثدٍ، وضمور خصية، و احتباس أملاح، كل ذلك قد يحدث نتيجة تبدل استقلاب الستيروئيدات في حال تشمع الكبد.

الجهاز القلبي الوعائي : يترافق الاستعمال الزائد للإيتانول مع ازدياد حدوث ارتفاع الضغط الشرياني، وفقر الدم، واحتشاء العضلة القلبية، و لكن تناول كميات معتدلة من الإيتانول (15-10 غ/ملم)، ربما يحمي من مرض القلب الإكليلي.

متلازمة الجنين الكحولي: يترافق استعمال الكحول في أثناء الحمل مع تأثيرات مشوهة و تشمل تأخراً عقلياً و نقص نمو و صغر حجم الرأس.

5- التحمل و الاعتماد :

يحدث التحمل بشكل رئيس نتيجة تكيف CNS، و لكن ربما ينجم جزئياً عن زيادة نسبة استقلاب الإيثانول. و هناك تحمل متصالب مع الأدوية المنومة المركنة الأخرى. إن كلاً من الاعتماد النفسي و الفيزيائي يكون بشكل ملحوظ. و الأخير يتظاهر بمتلازمة السحب التي تحدث عند المستعمل المزمن الذي توقف فجأة عن تناول الإيتانول.

الكبد : ينقص استحداث الغلوكوز، و هبوط سكر الدم، و تتراكم الدسم. كل ذلك قد يكون ناجماً عن استنزاف NAD. قد يسهم العوز الغذائي في هذه التأثيرات. تحدث نقص وظيفة الكبد المتطورة مع التهاب الكبد و التشمع. إن سوء وظيفة الكبد هي غالباً أكثر شدة عند النساء منها عند الرجال. و ربما يكون ذلك ناجماً عن تراكيز الكحول العالية في الكبد عند النساء، قد يحرض الكحول على زيادة فعالية الميكروزومات الكبدية للإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء، إن الاستقلاب الهضمي للإيتانول يكون منخفضا عند النساء، مما هو عند الرجال. يوجد شكل من السيتوكروم P450 يتحرض بالإيتانول مسؤول عن تحويل الـacetaminophen لمستقلب سام للكبد.

6- متلازمة سحب الكحول :

يمكن أن يسبب إيقاف تناول الكحول متلازمة السحب التي تتميز بالارق و الرجفان و القلق و في الحالات الشديدة هذياناً ارتعاشياً و اختلاجات مهددة للحياة. تشمل التأثيرات المحيطية غثياناً و إقياء و اسهالاً و اضطراب نظم قلبي. يتم تدبير متلازمة الانقطاع باعطاء التيامين(فيتامين B1). و تصحيح اضطراب للشوارد، و المنومات المركنة طويلة التأثير مثل:

diazepam , chlordiazepoxide مع تناقص تدريجي للجرعة. و الحالة الشديدة من السحب تنقص باستعمال الكلونيدين و البروبرانولول.

وقل رب زدني علما
Damascus University

الفصل الثامن: المخدرات العامة و الموضعية
Local and General Anesthetics

د. شذى اللحام

مقدمة :

التخدير Anesthesia هو فقدان الإحساس بينما التسكين Analgesia هو فقدان انتقالي للإحساس بالألم. المخدرات الموضعية Local anesthetics تحصر توصيل أو نقل الدفعات العصبية في الأعصاب المحيطية والحبل الشوكي. المخدرات العامة General anesthetics تحصر النشاط العصبوني القشري الأساسي للوعي وكل الإحساس.

المخدرات الموضعية : التي تستخدم لتخدير جزء معين أو جهاز من أجهزة الجسم تعطى للمرضى الذين يخضعون لجراحة في الجلد والأنسجة تحت الجلد والأذن والعين والحوض. وتستخدم أيضا للتخدير أثناء الولادة والإجراءات التشخيصية مثل التنظير الباطني المعدي المعوي. وتستخدم المخدرات الموضعية للتخلص من الآلام المرافقة لبعض الحالات المرضية.

المخدرات العامة : تستخدم لإيقاف الوعي أثناء الإجراءات الجراحية الكبرى. بخلاف المخدرات الموضعية فإن المخدرات العامة تسبب فقدان وعي ونسياناً (فقدان ذاكرة amnesia) لذلك تمنع المريض المخدر من تذكر العمل الجراحي.

المخدرات العامة General Anesthetics

المخدرات الاستنشاقية Inhalational Anesthetics

أكسيد الأزوت Nitrous oxide

هالوثان Halothane (FLUOTHANE)

ديسفلوران Desflurane (SUPRANE)

إيزوفلوران Isoflurane (FORANE)

سيفوفلوران Sevoflurane (ULTANE)

إنفلوران enflurane (ETHRANE)

المخدرات الوريدية Interavenous Anesthetics

تيوبنتال Thiopental (PENTOTHAL)

ميتوهيكسيتال Methohexital (BREVITAL)

ميدازولام Midazolam (VERSED)
كيتامين Ketamine (KETAIAR)
بروبوفول Propofol (DIPRIVAN)
فينتانيل Fentanyl (SUBLIMAZE)
سوفينتانيل sufentanil (SUFENTA)
ألفينتانيل alfentanil (ALFENTA)
ريميفينتانيل remifentanil (ULTIVA)
إيتوميدات Etomidate (AMIDATE)

المخدرات العامة هي مواد مثبطة للجملة العصبية المركزية بحيث تزول كل أنواع الاحساسات

1- أهداف التخدير العام General anesthesia :

1. إحداث التسكين analgesia
2. إحداث فقدان الوعي unconscious
3. النساوة (amnesia فقدان ذاكرة مؤقت)
4. ارتخاء عضلي muscle relaxation
5. تثبيط للمنعكسات غير المرغوبة suppression of undesirable reflexes

2- العوامل المؤثرة على اختيار المخدر

Patient Factors in Selection of Anesthesia

تعود لحالة الأجهزة العضوية:

I. الكبد و الكلية : يجب الانتباه للحالة الوظيفية ؛ لأنها مسؤولة عن التوزع و التصفية و هي هدف للتأثيرات السمية من تراكم المستقلبات نتيجة الإدخال التخديري المتكرر.

II. جهاز التنفس : استخدام المخدرات الاستنشاقية يثبط الجهاز التنفسي و توسع القصبات ؛ لذا يجب الانتباه في حالة الربو أو نقص التهوية أو نقص التروية.

III. الجهاز القلبي الوعائي : معظم المخدرات تسبب انخفاض الضغط الدموي مما يؤدي لانخفاض ضغط الإرواء الذي يسبب أذية نسيجية لاحقاً من نقص التروية ؛ لذا يجب معالجة نوبة هبوط الضغط في أثناء الجراحة بانتقاء مادة مقبضة وعائية.

IV. الجهاز العصبي : في حالة الاضطرابات العصبية (الصرع epilepsy – الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis) يجب الإشارة لوجود حساسية وراثية لفرط الحرارة الخبيث المحرض بمائيات الفحم الهالوجينية.

V. حالة الحمل : ذكر حدوث شقوق فموية لأجنة أمهات تناولوا البنزوديازيبينات ؛ لذا يجب عدم استخدام الديازيبام بشكل روتيني في أثناء المخاض، لأنه يؤدي لحدوث نقص في المقوية و تغير التنظيم الحروري للوليد

VI. يجب الانتباه للمرضى المزمنين أو الكحوليين أو المدمنين على المورفين؛ لأنها تؤثر على جرعة المخدر.

3- مراحل التخدير anesthesia stages :

1. البدايةinduction : هي الفترة الزمنية التي تبدأ من وقت إدخال الدواء المخدر حتى تطور التخدير الجراحي الفعال في المريض.يبدأ التخدير العام في الحالة الطبيعية بمخدر وريدي مثل الثيوبنتال يحدث فقدان الوعي خلال 25 ثانية بعد الحقن. ثم تعطى الأدوية المرافقة، و يعتمد اختيارها على طبيعة و نوعية العمل الجراحي إضافة لحالة المريض الصحية و الفيزيولوجية.
2. المحافظة على التخدير: maintenance of the anesthesia : هي الزمن الذي يكون خلاله المريض مخدرا جراحياً. يراقب الطبيب المخدر : العلامات الحيوية للمريض والاستجابة للمنبهات المختلفة خلال العمل الجراحي. تتم المحافظة على التخدير عادة بإدخال مخدرات غازية أو طيارة.
3. الصحو recovery : الصحو هو الزمن الممتد من إيقاف المخدر حتى استعادة الوعي. فبعد انتهاء العمل الجراحي يسحب المخدر، و يراقب استرداد الوعي مع وظائف فيزيولوجية طبيعية. يحصل إعادة توزع الدواء المخدر من مكان التأثير (عكس مرحلة البداية). تتم المراقبة للتأكد من عدم وجود ارتكاسات سمية متأخرة مثل السمية الكبدية الناجمة عن مائيات الفحم الهالوجينية.
4. عمق التخدير Depth of anesthesia : قسمت إلى 4مراحل متتالية بازدياد تثبيط الـ CNS بسبب تراكم المخدر في الدماغ. في الايتر تظهر المراحل بوضوح ؛ لأن بدء التخدير بطيء، بينما في الهالوثان halothane و العديد من المخدرات لا يظهر التمييز بين المراحل.

المرحلةI– Stage I : التسكين Analgesia :

التداخل على النقل الحسي في السبيل الشوكي المهادي يؤدي لفقدان الحس بالألم عند اقتراب

المرحلة. المريض واع و متجاوب. النسـاوة، و نقص الإدراك و الألم يحدث عند اقتراب المرحلةII . المرحلة الثانيةII Stage II – الاثارة: Excitement

11- يكون المريض فاقدا للوعي، و يعاني من الهذيان و السلوك العدواني العنيف و ارتفاع

الضـغط الدموي و عدم انتظامه و يزداد عدد مرات التنفس. لتجنب هذه المرحلة تعطى الباربيتوريات قصيرة أمد التأثير مثل التيوبنتال thiopental وريدياً قبل إعطاء المخدرات إنشاقاً.

المرحلة الثالثة Stage III : التخدير الجراحي. Surgical anesthesia

يحدث فقدان وعي كامل مع تنفس منتظم و ارتخاء العضـلات الهيكلية و نقص المنعكسـات القرنية بشـكل مترق حتى تتوقف حركات العين و تثبت الحدقة .و يمكن مواصلة الجراحة.

المرحلة الرابعة : Stage IV : الشلل البصلي. Medullary paralysis

يحدث تثبيط شـديد لمركز التنفس، و المركز الحركي الوعائي، يمكن ان ينتهي بالموت السريع ما لم يحافظ على الدوران و التنفس.

4- آلية التأثير العامة:

لا يوجد مستقبل نوعي للمخدرات

الآليات المقترحة:

1.تفعيل مستقبل $GABA_A$ يؤدي لزيادة حساسية المستقبل للناقل GABA غابا الذي يرتبط

مع مسـتقبله مما يفتح قناة الكلور؛ و بالتالي دخول شـاردة الكلور التي تؤدي إلى تثبيط العصبون.

2.تفعيل مستقبلات الغليسين المثبطة في العصبونات المحركة الشوكية.

3.حصر المستقبلات النيكوتينية بعد المشبك.

4.تثبيط مستقبل الغلوتاماتNMDA .

5.تنشيط قنوات البوتاسيوم.

5- التأثيرات العامة للمخدرات:

بالإضـافة إلى التأثير المخدر لها فهي تحدث تأثيرات على معظم الأجهزة الحيوية في الجسم .من هذه

التأثيرات :

1-التأثيرات التنفسـية : تثبط هذه الأدوية التنفس، كما تثبط الاسـتجابة لزيادة تراكيزCO2 .

2-الكلية : تسبب المخدرات العامة تثبيط التدفق الدموي الكلوي و النتاج البولي.
3-العضلات : تحدث الجرعات المتوسطة من المخدرات العامة ارتخاء العضلات الهيكلية.
4-الجهاز القلبي الوعائي : يحدثُ انخفاضٌ عامٌ في الضغط الشرياني و المقاومة الوعائية المحيطية عند اعطاء المخدرات.
5-الجهاز العصبي المركزي : تزيد تدفق الدم في المخ.
6-الجهاز الهضمي : تثبط المخدرات العامة حركة الأمعاء و تحرض الغثيان و الإقياء.
7-خفض الحرارة : يحدث انخفاض في حرارة الجسم إلى أقل من 36 درجة.

6- الأدوية المرافقة قبل التخدير:

1.البنزوديازبينات : benzodiazepines (midazolam or diazepam) لإزالة القلق و
تسهيل فقدان الذاكرة amnesia .
2.الباربيتوريات barbiturates : بهدف التركين sedation مثل pentobarbital.
3.مضادات الهيستامين antihistamines : diphenhydramine للوقاية من الارتكاسات التحسسية و الرانتيدين ranitidine لتقليل حموضة المعدة.
4.مضادات القيء antiemetics : مثل الاوندانستيرون ondansetron لمنع حدوث استنشاق محتويات المعدة و الغثيان و الاقياء بعد العمل الجراحي.
5.الأفيونيات opioids مثل الفينتانيل fentanyl لأجل التسكين analgesia.
6.مضادات الكولين anticholinergics : مثل السكوبولامين scopolamine لمنع تسرع القلب و إفراز السوائل داخل السبيل التنفسي.
7.تسهل مرخيات العضلات الهيكلية muscle relaxants التنبيب intubationو تثبط المقوية العضلية إلى درجة متناسبة مع الجراحة، منها pancuronium, doxacurium, rocuronium vecuronium, : cisatricurium, atracurium, mevacurium and succinylcholine
تعمل الأدوية المستخدمة قبل التخدير على :
تهدئة المريض، و إزالة الألم، و لوقاية المريض من التأثيرات غير المرغوب بها الناجمة عن المخدر المعطى لاحقاً و لاحداث العمق المرغوب للتخدير الجراحي.

7- أدوية التخدير:

المخدرات العامة عبارة عن مجموعة من الأدوية تختلف عن بعضها بالتركيب الكيميائي و تقسم حسب طريق الإعطاء إلى مخدرات استنشاقية و مخدرات وريدية.

7-1- المخدرات الاستنشاقية Inhalational anetics :

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics :

المخدرات الاستنشاقية تقسم إلى أدوية لاهالوجينية nonhalogenated وأدوية هالوجينية halogenated. وهذه المخدرات إما أن تكون غازات أو سوائل طيارة يستنشق طورها الغازي. إن قوة المخدرات الاستنشاقية يعبر عنها بالتركيز الاستنشاقي inspired concentration للمخدر المطلوب لإعطاء التخدير عند نصف الخاضعين للتخدير وهذا يسمى التركيز السنخي الأصغري minimal alveolar concentration(MAC). إن قيمة التركيز السنخي الأصغري يستخدم للمقارنة بين قوة العوامل الاستنشاقية المختلفة المشابهة للجرعة الفعالة الوسطية للأدوية الأخرى.

تختلف الحرائك الدوائية للمخدرات الاستنشاقية عن الأدوية الأخرى ؛ وذلك لأن المخدرات الغازية تمتص وتطرح عبر نفس العضو (الرئتين). وأيضا لأن فعالية العوامل الاستنشاقية الناتجة عن الجزيئات المخدرة في الطور الغازي فإن الجزيئات التي تدخل إلى الطور السائل وتصبح منحلة في الدم تنقص من بدء التخدير، يتم تحديد حركة الجزيئات المخدرة بين الرئتين والأنسجة الأخرى من خلال الضغط الجزئي partial pressure للمخدر (باعتبار أن الضغط الجزئي للمخدر في الدم يزداد) وجزيئات المخدر تعبر الحاجز الدماغي الدموي إلى الدماغ وتنتج التخدير.

سرعة التأثير في التخدير تحدد بثلاثة عوامل أولية :

1. الضغط الجزئي السنخي للمخدر في هواء الشهيق.
2. نسبة التهوية.
3. الدرجة التي يزداد عندها الضغط الجزئي للمخدر في الدم عندما يعطى المخدر.

هذا العامل الثالث يعتمد بشكل كبير على معامل الفصل دم :غاز blood:gas partition coefficient وبسبب تحرك جزيئات المخدر من منطقة الضغط الجزئي العالي إلى منطقة الضغط الجزئي المنخفض فإن كلا من سرعة التأثير وعمق التخدير يضبطان بسرعة عن طريق زيادة أو نقصان الضغط الجزئي للمخدر في الهواء المستنشق للمريض. وبعد أن يزداد التركيز في الهواء المستنشق أو ينقص فإن التركيز في الدم و الدماغ سوف يزداد أو ينقص. إن القدرة على التحكم بسرعة وعمق التخدير تزيد من أمان المخدرات الاستنشاقية.



الشكل: 25.2

معامل الفصل دم : غاز هو قياس لانحلالية المخدر في الدم. في المثال الموضح هنا معامل أكسيد الآزوت 0.47 بينما معامل الهالوثان 2.3.

إن معامل الفصل دم : غاز العالي يتناسب مع درجة عالية من الانحلالية في الدم ومع معدل منخفض من ارتفاع الضغط الجزئي للمخدر في الدم خلال التأثير. المخدرات ذات المعامل المنخفض (مثل أكسيد الآزوت) لها سرعة تحريض سريعة لأنها تشبع الدم بسرعة، وضغطها الجزئي يرتفع بسرعة. أما المخدرات ذات المعامل المرتفع (مثل الهالوثان) لها سرعة تحريض بطيئة ؛ وذلك لأنها تنحل ببطء في الدم، وتأخذ وقتاً طويلاً ليرتفع ضغطها الجزئي في الدم.

آلية العمل :

كان يعتقد أن عمل المخدرات الاستنشاقية ينتج عن تفاعل غير نوعي للجزيئات المخدرة داخل الطبقة الليبيدية (الدسمة) للأغشية العصبونية، وهذا يسبب اضطراباً في التدفق الشاردي، وتثبيط للفعالية العصبونية. هذه الفرضية كانت مدعومة من قبل العلاقة المشتركة للقوة المخدرة مع ألفتها للدسم المعروفة بمبدأ Meyer-Overton.

تم تفسير الأفعال الجزئية للمخدرات الاستنشاقية حديثا. ترتبط هذه العوامل مع ثمالات الحمض الأميني النوعي في أجزاء عبر الغشاء لمستقبل $GABA_A$.

يبدو أن المخدرات الاستنشاقية تزيد من تدفق الكلوريد نحو الداخل والبوتاسيوم نحو الخارج للعصبونات وكلا هذين الفعلين يسببان فرط استقطاب للأغشية العصبونية ونقصاً في قابلية استثارة الأغشية. ويبدو أن تأثير المخدرات على تدفق الكلوريد ينتج عن كمون العمل لـ GABA في المستقبل $GABA_A$. إن المخدرات الاستنشاقية أيضاً تنقص من تدفق الصوديوم والكالسيوم نحو الداخل وهذا يمنع تأجيج العصب وتحرر النواقل العصبية.

إن قوة المخدر الاستنشاقي (المعبر عنها بعبارات للتركيز السنخي الأصغري) ترتبط بقوة مع الانحلالية بالدسم للمخدر (معامل فصل زيت : غاز). هذا الارتباط يقترح أن المخدرات تتفاعل مع الجزء الكاره للماء في الأغشية العصبونية.

يعتقد أن المخدرات الاستنشاقية ترتبط بشكل انتقائي فراغي stereoselective مع المناطق الكارهة للماء في بروتينات الغشاء العصبوني التي تشكل سطحاً فاصلاً مع ليبيدات الغشاء. إن المخدرات تقوي فعالية الـ GABA في الـ $GABA_A$ chloride ionophore ولذلك يزيد تدفق الكلوريد عبرها. ويمكن أيضا أن يثبط تدفق الكالسيوم والصوديوم للداخل عبر قنوات الغشاء. تؤدي هذه الأفعال إلى فرط استقطاب الغشاء العصبوني، وتثبط تأجيج العصبون وتحرر النواقل العصبية.

وبسبب تأثيراتها على بروتينات الغشاء العصبوني، فإن المخدرات تحطم التأجيج العصبوني والعمل الحسي في المهاد ولذلك يسبب فقدان الوعي وتسكيناً للألم. المخدرات أيضا تثبط النتاج العصبوني من الطبقة V (طبقة العظم الهرمي الداخلية) للقشرة الدماغية وهذا يقلل الفعالية الحركية.

التأثيرات الدوائية :

يتميز التأثر بالمخدرات العامة بأربع مراحل :

في المرحلة الأولى : منع تأجيج العصبونات في الحبل الشوكي، ويحدث تسكيناً للألم analgesia والتركين الواعي (المدرك) Conscious sedation.

في المرحلة الثانية : يتثبط التأجيج في العصبونات المثبطة الصغيرة، ويسبب إثارة متناقضة paradoxical excitation وعلى الرغم من التخدير المتوازن الحديث، فإن هذه المرحلة غالباً غير ملاحظة.

المرحلة الثالثة : هي هدف التخدير الجراحي مع كبت لجهاز التنشيط الشبكي reticular activating system وفقد للوعي وتثبيط للمنعكسات الشوكية. وهذا التأثير الأخير يسهم بالاسترخاء العضلي المطلوب للعمل الجراحي. وعلى كل حال، فإن العوامل المرخية العضلية الإضافية تستخدم بشكل شائع.

المرحلة الرابعة : يجب تجنبها ؛ لأنها تؤدي إلى وهط قلبي وعائي cardiovascular collapse وهذه المرحلة تلاحظ بهبوط تنفسي وهبوط في النواة المحركة الوعائية vasomotor nuclei في ساق الدماغ.

التأثيرات غير المرغوبة :

إن الاهتمام الخاص يكون بالهالوثان halothane بسبب سميته الكبدية التي تدعى التهاب كبد هالوثاني halothane hepatitis الناتجة عن المستقلبات الوسيطية النشيطة التي تؤستل بروتينات الكبد وينتج رد فعل مناعي يكون مميتاً عند حوالي نصف الحالات.

الهالوثان والمخدرات الهالوجينية الأخرى تطلق العنان أيضاً لفرط الحرارة الخبيث malignant hyperthermia وهي حالة نادرة تؤدي إلى تحطم الليف العضلي وانحلال العضلات المخططة (البروتينات العضلية التي تتحرر إلى الدم) وفشل كلوي. الانقطاع الفوري للمخدر والمعالجة بالدانترولين dantrolene الذي يمنع تحرر شوارد

الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية تكون ضرورية لمنع الهلاك. يستخدم أيضاً الدانترولين في تدبير المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان neuroleptic malignant syndrome.

وبسبب انضمام مجموعة الفلوريد النشيطة كواحدة من الهالوجينات في الميتوكسيفلوران Methoxyflurane يحدث سمية كلوية لشاردة الفلوريد؛ ولهذا سحب الـ Methoxyflurane حديثاً من السوق.

الجدول 2- ز - خصائص المخدرات الاستنشاقية

المخدر	معامل توزع غاز:دم	معامل توزع دم:دماغ	MACالتركيز السنخي الأصغري2(%)	الاستقلاب	ملاحظات
أوكسيد النتروز	0.47	1.1	100<	لا يوجد	تخدير غير تام، بداية وشفاء سريعان
ديسفلوران	0.42	1.3	7_6	> %0.05	قليل التطاير، عامل حث ضعيف، شفاء سريع.
سيفوفلوران	0.69	1.7	2	%5_2 فلوريد	بدية وشفاء سريعين غير ثابت في كلس الصودا(NaOH+Cao).
إنزوفلوران	1.40	2.6	1.4	%2 >	سرعة متوسطة للبداية والشفاء.
إنفلوران	1.80	1.4	1.7	%8	سرعة متوسطة للبداية والشفاء.
هالوثان	2.30	2.9	0.75	%40 <	سرعة متوسطة للبداية والشفاء.
ميتوكسيفلوران	12	2	0.16	%70 < فلوريد	بداية وشفاء بطيئين.

[2] التركيز السنخي الأصغري (MAC) هو التركيز الذي تحتاجه لإعطاء التخدير عند نصف الخاضعين للتخدير.

7-1-1- المخدرات غير الهالوجينية Nonhalogenated drugs :

أكسيد الآزوت هو الغاز المخدر غير الهالوجيني الوحيد المستخدم اليوم، وهو الأقل قوة من بين المخدرات الاستنشاقية وجرعته لا تقلل الوعي إلى الدرجة المطلوبة للإجراءات الجراحية الكبرى. وعلى كل حال، فإن أكسيد الآزوت يعطي تسكيناً للألم أكثر من المخدرات الاستنشاقية الأخرى، ويستخدم عادة للجراحة الصغرى والإجراءات السنية التي لا تتطلب فقداناً للوعي. ويستخدم أكثر الأحيان كجزء من التخدير المتوازن balanced anesthesia بالتشارك مع عوامل مخدرة أخرى وأدوية أخرى. وأكسيد الآزوت في التخدير المتوازن يقدم تسكيناً للألم بشكل أكبر. ويمكننا من استخدام تركيز أقل من العوامل المخدرة الأخرى.

وبسبب أن لأكسيد الآزوت معامل فصل دم : غاز منخفض فإن التحريض والإفاقة (استعادة الوعي) يكونان سريعين عندما يستخدم. لا يسبب هبوطاً تنفسياً أو هبوطاً قلبياً وعائياً. وبشكل عام يعتبر آمناً تماماً. وهو يؤكسد نصف كمية الكوبالت الموجودة في فيتامين B12 ؛ ولذلك يثبط أمثلة methylation الحموض النووية والبروتينات. وعلى الرغم من أن هذه التأثيرات ضئيلة خلال التعرض الحاد، فإن التعرض المزمن لأكسيد الآزوت قد يسبب عادة نشوة خفيفة mild euphoria عند إعطائه ؛ ولهذا السبب يحدث استخدام للدواء من أجل الترفيه recreational use of the drug .

7-1-2- المخدرات الهالوجينية Halogenated Anesthetics :

في معظم مناطق العالم المخدرات الهالوجينية حلت محل مخدرات السوائل الطيارة الأقدم، مثل: diethyl ether ؛ بسبب العديد من المميزات. فالأدوية الهالوجينية لها معدل سرعة أكبر في التحريض والإفاقة، وتسبب خفضاً كبيراً للأحداث التي تحدث عقب الجراحة من غثيان وإقياء. وكما أنها غير قابلة للاشتعال. وعلى كل حال، فإنها تسبب هبوطاً قلبياً وعائياً وهبوطاً تنفسياً معتمدين على الجرعة ولهذا السبب فإن الوظائف التنفسية والقلبية الوعائية يجب مراقبتها خلال استعمال المخدرات الهالوجينية، وعادة يكون من المتطلب استعمال تهوية صناعية ودعم دوراني.

كما أن المخدرات الهالوجينية تسبب ارتخاءً رحمياً، وهذا يحد من استعمالها في طب التوليد في العملية القيصرية. ولأن المخدرات الهالوجينية تسبب تسكين ألم خفيف أو ارتخاء العضلات الهيكلية، فإنها تعطى بالمشاركة مع أكسيد الآزوت والأفيونات opioids والمرخيات العضلية والأدوية الإضافية الأخرى، فيما يسمى التخدير المتوازن balance anesthesia.

الهالوثان Halothane مخدر هالوجيني من نمط أولي، أما الديسفلوران desflurane والإنفلوران enflurane و الإيزوفلوران isoflurane والسيفوفلوران sevoflurane فهي مخدرات هالوجينية أحدث. الهالوثان هو العامل الاستنشاقي الأكثر قوة لكن له مساوئ عديدة. و بسبب امتلاكه معامل فصل دم : غاز مرتفع نسبياً، فإن سرعة تحريضه والإفاقة منه تكون أبطأ من المخدرات الهالوجينية الأخرى. كما أنه يجعل القلب يتحسس للكاتيكولأمينات بشكل أكبر مما تسببه المخدرات الأخرى. وهذا يضع المريض في مخاطر أكبر لاضطرابات نظم قلبية؛ ولذلك فإن الفائدة من الابنفرين في وقف النزف يجب أن تكون محددة بدقة عند المرضى الذين يتلقون الهالوثان.

يخضع الهالوثان بشكل ملموس للاستقلاب الكبدي، وينقلب إلى مستقلبات وسطية نشيطة تعطي تفاعلات فرط حساسية والتهاب كبد. ولهذا السبب فإن المريض الذي يتم

تحذيره بالهالوثان يجب ألا يتعرض مرة أخرى للهالوثان لمدة 6 إلى 12 شهراً. والهالوثان لم يستخدم طويلا في USA.

يقدم Enflurane و isoflurane تأثير وإفاقة أكثر سرعة من تلك التي يقدمها الهالوثان وهما يخضعان لتدرك استقلابي أقل ويسبب اضطراب نظم قلبي أقل، كما أنهما يسببان ارتخاء عضلياً أكبر وهذا يقلل من الحاجة لمرخيات عضلية خلال الجراحة. ويسبب هبوط تنفس أكثر من الأدوية الهالوجينية الأخرى. وفي التراكيز العالية، فإن الإينفلوران ينتج إثارة لـ CNS يقود إلى نوبات صرعية.

إن Desflurane و sevoflurane لهما معدل سرعة أكبر في التأثير والإفاقة من المخدرات الهالوجينية الأخرى لكن Desflurane يخرش السبل التنفسية، وهذا يحدد التراكيز لهذا الدواء التي تعطى خلال التأثير. أما sevoflurane قريب من المخدر المثالي، فهو يقدم تأثيراً وإفاقة سريعين وسلسين ويسبب بشكل أقل سمية جهازية قلبية وعائية أو سمية جهازية لأعضاء أخرى.

الجدول 2- ح التأثيرات غير المرغوبة للمخدرات الاستنشاقية

الدواء	تخريش الطرق الهوائية	هبوط تنفسي	توسع قصبات	تأثر خافض للضغط	جهد لانظمي Arhythmia potential
أكسيد الآزوت	منخفض	لايوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد
ديسفلوران	متوسط	منخفض	لا يوجد	يقلل المقاومة الوعائية الجهازية.	منخفضة
إنفلوران	منخفض	متوسط	متوسط	يقلل التاج القلبي.	منخفض
هالوثان	متوسط	منخفض	متوسط	يقلل التاج القلبي.	متوسط
إيزوفلوران	متوسط	متوسط	متوسط	يقلل المقاومة الوعائية الجهازية.	منخفض
سيفوفلوران	منخفض	منخفض	لا يوجد	يقلل المقاومة الوعائية الجهازية.	منخفض

7-2- المخدرات الوريدية Interavenous Anesthetics

المخدرات الوريدية تتضمن الباربيتورات barbiturates، والبنزوديازبينات benzodiazepines الأفيونات opiods ومركبات أخرى مثل بروبوفول propofol. هذه الأدوية تستخدم لأهداف متنوعة تتضمن تركيزاً قبل التخدير، تحريض التخدير induction of anesthesia، تسكين الألم حول العمل الجراحي perioperative analgesia، والتخدير من أجل العمل الجراحي الصغير والإجراءات التشخيصية.

التيوبنتال Thiopental من التيوباربيتورات بينما propofol هو مركب دي إيزوبروبيل فينول disopropyl phenol وهذان الدواءان يقويان فعالية الـ GABA في مستقبل الـ $GABA_A$ المرتبطة بقناة شاردة الكلور، و يستخدم مبدئياً في تحريض التخدير. استخدامها يتبع بإعطاء مخدر استنشاقي للمحافظة على التخدير. كلا الدواءين لهما بدء سريع في العمل مسبباً فقد الوعي في حوالي 20 ثانية. ومدة عملها قصيرة 5-10 دقائق، وذلك لأنه يعاد توزيعهما من الدماغ إلى الأنسجة المحيطية بينما تراكيزهما الدموية تنخفض.

الـ propofol له محاسن كونه يستقلب ويطرح من الجسم بسرعة، كما أنه يسبب سكراً أو خماراً قليلاً little hangover. التيوبنتال Thiopental يتراكم في الدهون والعضلات وهو يطرح من الجسم بشكل أكثر بطئا وممكن أن يحدث بعض الخمار some hangover. وأي من هذين الدواءين يخفض الوظيفة التنفسية والقلبية الوعائية. Methohexital هو أيضاً من الباربيتورات يستخدم للتحريض السريع على التخدير، وله نفس خواص التيوبنتال.

الإيتوميدات Etomidate يختلف بنيوياً عن المخدرات الوريدية الأخرى، ويستخدم بشكل شائع في غرفة الطوارئ للتأثير السريع في تحريض التخدير أو من أجل تركيز الإدراك Conscious sedation له بدء عمل سريع مع مخاطر قلبية وعائية منخفضة، ويسبب بشكل أقل هبوط ضغط الدم من العوامل المحرضة الأخرى.

الفينتانيل Fentanyl هو مقلد أفيوني قوي، يستخدم لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد. وبسبب خواصه المسكنة القوية فإنه أيضاً يعطى وريدياً أو فوق الجافية بالتشارك مع أدوية أخرى من أجل التسكين والتخدير في العمل الجراحي والتوليدي، وعلى سبيل المثال فهو يستخدم ليقدم التخدير خلال الجراحة القلبية (مثل ترقيع مجازة الشريان الإكليلي Cornary artery bypass grafting) وذلك لأنه لايسبب سمية قلبية وعائية. وهو أيضا لا يسبب نسياناً amnesia أو فقداناً كاملاً للوعي ؛ لذلك يشارك عادة مع البنزوديازبين (مثل ديازيام) ليحدث نسياناً ويزيد التركيز.

ويستخد بالمشاركة مع droperidol وهو أحد العوامل المصنفة كمضادات ذهان، الذي تنتج حالة تسمى تخدير تسكيني تطميني neuroleptanesthesia (نوم غلسي twilight sleep). إن droperidol هو مركب بوتيروفينون butyrophenone، خواصه شبيهة بخواص الهالوبيريدول haloperidol. وميزة التخدير التسكيني التطميني هي أنه يقدم تسكيناً وتركيناً كافياً خلال الجراحة، بينما يحافظ على مستوى كافٍ من الوعي ليسمح للمريض بالاستجابة للأسئلة خلال الإجراء الجراحي. أما مساوئه تتضمن تيبس جدار الصدر chest wall rigidity الذي ينتج عن تأثيرات fentanyl و droperidol على العقد الأساسية.

الفينتانيل له نصف عمر أقصر بكثير من الدروبيريدول. والجرعات الإضافية منه قد تحتاجها في الإجراءات الجراحية الطويلة. الـ fentanyl و الـ sufentanil يستخدمان أيضاً مع أو بدون مخدر موضعي للإعطاء عن طريق فوق الجافية أو بالطريق الداخل الغمدي للنخاع spinal intrathecal route وذلك خلال الولادة أو لتقديم تسكين للألم بعد العمل الجراحي. المركبات الأفيونية opioids الأقصر عمراً الأخرى مثل alfentanil و remifentanil تستخدم وريدياً للتحريض أو من أجل الجراحة المتنقلة ambulatory surgery. و يعتبر remifentanil فريداً لكونه يستقلب بشدة وبسرعة بواسطة الإستيراز esterases في الدم والأنسجة.

الكيتامين Ketamine كيميائيا ودوائيا يرتبط بالفينسيكليدين phencyclidine (PCP) وهو دواء شائع الاستعمال street drug، يساء استعماله بسبب تأثيراته الواضحة على الإدراك الحسي. إن كلا من الكيتامين و الـ PCP يعملان عن طريق حصر عمل الحموض الأمينية المثيرة مثل الغلوتامات في مستقبلات NMDA. إن الكيتامين يسبب انحرافاً حسياً sensory distortion ونشوة euphoria بشكل أقل من PCP ولذلك فهو أكثر ملاءمة للاستخدام كمخدر.

وعند الإعطاء الوريدي فإن الكيتامين يسبب تخديراً تفارقياً dissociative anesthesiaوهي حالة عقلية يبدو فيها الشخص منعزلاً عن المحيط ولكن دون فقدان كامل للوعي. وهذا النمط من التخدير يتصف بتسكين للألم وتخفيض الإدراك الحسي وعدم حركة (ثبات) immobility ونسيان. وبخلاف العديد من المخدرات الاستنشاقية، فإن الكيتامين عادة يزيد الضغط الدموي لكن له تأثيرات أقل على التنفس في الجرعات الاعتيادية. والعيب الرئيس للكيتامين هو ميله لإحداث تأثيرات غير جيدة خلال الإفاقة متضمنة هذيان delirium وهلوسات hallucinations وسلوكاً غير عقلاني irrational behavior. ولأن الأطفال أقل من البالغين من حيث المعاناة من هذه التأثيرات غير المرغوبة فإن الكيتامين غالبا يستخدم عند مرضى طب الأطفال، ويعطى بالمشاركة مع البنزوديازبين للتخدير خلال الجراحة الكبرى أو للإجراءات التشخيصية.

الميدازولام Medazolam هو بنزوديازبين قصير العمل، يستخدم للتركين قبل الجراحة preoperative sedation كما يستخدم في التنظير الداخلي وإجراءات تشخيصية أخرى لا تتطلب مستوى عالياً من التسكين للألم. وعلى الرغم من أن بدء عمله أبطأ من تلك التي للتيوبنتال أو البروبوفول إلا أنه يتميز بإحداثه هبوطاً قلبياً وعائياً وهبوطاً تنفسياً بشكل أقل. وإذا تم أخذ جرعة مفرطة من الميدازولام، فإن تأثيرات الدواء يتم معاكستها بإعطاء فلومازينيل flumazenil (مضاد للبنزوديازبين).

المخدرات الموضعية Local anesthetics

أدوية من نمط الإستر Ester-Type Drugs

كوكائين Cocaine.
بروكائين procaine (NOVOCAIN)
بنزوكائين Benzocaine (AMERICAINE)
كلوروبروكائين chloroprocaine (NESACAINE)
تتراكائين Tetracaine (PONTOCAINE)
بروباراكائين Proparacaine (OPHTHAINE)
ديبوكائين Dibucaine (NUPERCAINAL)

أدوية من نمط الأميد Amide-Type Drugs

ليدوكائين Lidocaine (XYLOCAINE)
بوبيفاكائين Bupivacaine (MARCAINE)
إيتيدوكائين Etidocaine (DURANEST)
بريلوكائين Prilocaine (CITANEST)
روبيفاكائين Ropivacaine (NAROPIN)
ليفوبوبيفاكائين Levobupivacain (CHIROCAINE)
ميبيفاكائين mepivacaine (CARBOCAIN)

1- الكيمياء والحرائك الدوائية :

بالاعتماد على البيئة الكيميائية، فإن المخدرات الموضعية يمكن تقسيمها إلى أدوية من نمط الإستر ester-type drugs وأدوية من نمط الأميد amide-type drugs. و لكل مخدر موضعي قسم محب للدسم كاره للماء hydrophopic وقسم محب للماء hydrophilic. القسم المحب للماء هو عبارة عن أمين وهو أساس ضعيف موجود في الأشكال المتشردة وغير المتشردة. الشكل المتشرد (الشكل البروتوني) يكون هو الغالب في مستويات الـ pH المنخفضة والشكل غير المتشرد (الشكل الغير بروتوني) يكون الغالب في مستويات الـ pH المرتفعة. فقط الشكل غير المتشرد يستطيع أن يخترق الغشاء العصبوني ليصل لمواقع الارتباط على السطح الداخلي لقنوات الصوديوم. إن الالتهاب Inflammation والحماض acidosis ينقصان الـ pH في الأنسجة ؛ لذلك يزداد تشرد المخدرات الموضعية ولهذا السبب فإن المخدرات الموضعية أقل تأثيراً عند وجود هذه الحالات. ويتطلب ذلك جرعات أكبر. المخدرات الموضعية تصاغ كأملاح هيدروكلوريد مع pH أقل من 7 لأن الجزيء المتشرد أكثر انحلالاً وأكثر ثباتاً من

الأساس الحر. وإن محلول التخدير الموضعي المحقون يدرئ بسرعة ليصبح معادلاً لـ pH النسيج.

مدة فعل المخدرات الموضعية قد تكون قصيرة أو متوسطة أو طويلة. وبسبب كون المخدرات الموضعية تؤثر مباشرة في موقع الإعطاء، فإن مدة عمل هذه المخدرات تحدد بشكل أساسي بواسطة سرعة الانتشار والامتصاص بعيدا عن موقع الإعطاء.

الانتشار والامتصاص Diffusion and absorption بدورهما يعتمدان على الخواص الكيميائية للمخدرات وعلى عوامل مثل الـ pH الموضعي والجريان الدموي. وفي بعض الصيغ يضاف الإبنفرين epinephrine لإطالة مدة عمل المخدر الموضعي عن طريق تضييقه للأوعية وإبطاء سرعة امتصاصه. وبسبب مخاطر حدوث إقفار ischemia وتنخر necrosis. إن المخدرات الموضعية مع الإبنفرين لا تستخدم لتخدير أنسجة فيها شرايين انتهائية end arteries مثل أنسجة أصابع اليد وأصابع القدم والأذنيين والأنف والقضيب.

وفي الامتصاص الجهازي التالي تستقلب المخدرات الموضعية نمط الإستر في البلازما بواسطة butyrylcholinesterases إلى مشتقات بارا أمينو بنزوئيك أسيد PABA. أما المخدرات الموضعية نمط الأميد تعاني من استقلاب بواسطة إنزيمات P450 الكبدية لينتج مستقلبات قطبية. وفي كلا الحالتين فإن المستقلبات ستطرح في البول.

2- آلية العمل :

المخدرات الموضعية تسبب تثبيط عكوس لنقل كمون العمل action potential عن طريق الارتباط بقناة الصوديوم وإنقاص نفوذية الغشاء العصبي للصوديوم. الشكل غير القطبي المحب للدسم لجزيء المخدر يعبر خلال الغشاء العصبوني، ويتحول إلى شكل قطبي محب للماء في سيتوبلازما العصبون. هذا الشكل الشاردي السلبي cationic form للمخدر يرتبط مع الجانب السيتوبلازمي لبروتين قناة الصوديوم، و يطول مرحلة عدم التفعيل inactivation state لقناة الصوديوم. وعن طريق حجب قنوات الصوديوم فإن كمونات العمل لا تستطيع أن تنتشر على طول الليف العصبوني، ويفقد المدخول الحسي sensory input.

3- التأثيرات الدوائية :

المخدرات الموضعية لها ألفة لقنوات الصوديوم ذات الشكل عديم الاستقطاب المفتوحة open أكثر من إلفتها للقنوات المغلقة close . الألياف العصبية المتأججة firing أكثر حساسية لحصر قناة الصوديوم. هذا الحصر المعتمد على الاستخدام Use dependent blockade -يسبب تثبيطاً انتقائياً للألياف العصبية التي حرضت بواسطة الإجراء الجراحي مثل ألياف الألم pain fibers في أثناء خياطة الجرح. الحصر

معتمد الحجم Size - dependent blockade يشير إلى وجود ألياف صغيرة القطر تحصر بسهولة أكثر من الألياف الأكبر قطرا. لذلك ألياف الألم غير النخاعية الصغيرة C و ألياف الألم النخاعية الصغيرة A تتخدر بسهولة أكثر من الألياف اللمسية النخاعية الكبيرة Large myelinated touch fibers. والأعصاب الحسية والتلقائية تحصر بسهولة أكثر من الأعصاب الحركية. والأعصاب تسترد عملها بعد أن كانت محصورة بأمر معاكس.

4- التأثيرات غير المرغوبة والتداخلات :

التأثيرات غير المرغوبة للمخدرات الموضعية تنتج بشكل أساسي عن امتصاصها إلى داخل الدوران الجهازي والتغير اللاحق للجهاز العصبي المركزي (CNS) والجهاز القلبي الوعائي ووظائف أجهزة عضوية أخرى. والمخدرات الموضعية عادة تؤدي إلى تنبه أو إثارة لـ CNS تململ restlessness- رعاش tremor- نشوة euphoria، ثم يتبع ذلك بتثبيط للـ CNS نعاس drowsiness و تركين sedation . والأعراض الأخرى السمية للمخدر الموضعي تتضمن الصداع و التنمل أو الحس المشوش paresthesias و الغثيان nausea. كما أن التركيزات المرتفعة تستطيع أن تسبب نوبات تتبع بغيبوبة. ويحدث الموت عادة عن طريق فشل الجهاز التنفسي.

إن التأثيرات القلبية الوعائية غير المرغوبة تتضمن انخفاض ضغط الدم وهموداً قلبياً. ومعظم المخدرات الموضعية موسعات وعائية وأيضاً تحصر التضيق الوعائي المحرض بواسطة الجهاز العصبي الودي. كما أن معظمها له فعالية مضادة للأنظمية antiarrhythmic activity لكن المستويات السمية للمخدرات الموضعية تكبح التوصيل القلبي وتستطيع أن تسبب إسراعاً للنظم tachyrrhythmia.

إن المخدر الموضعي الذي يحصر العقد التلقائية والنقل العصبي العضلي يستطيع أن يؤدي إلى فقدان توتر العضلة الهيكلية والحشوية. ولهذا السبب فإن المخدرات الموضعية تقوي من تأثير الأدوية حاصرة العصبية العضلية مثل التوبوكورارين tubocurarine و يجب أن تستخدم بحذر كبير عند مرضى الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis.

أما ردود الفعل التحسسية للمخدرات الموضعية، فهي شائعة بشكل لابأس به. إن المرضى الذين لديهم تطبيقات متكررة للمخدرات الموضعية سيكونون سريعي التأثير بشكل خاص للتأق sensitization.

المخدرات من نمط الإستر تسبب تفاعلات فرط حساسية بشكل أكثر تواتراً من التي تحدثها المخدرات من نمط الأميد. وذلك لأن المخدرات من نمط الإستر مثل البروكائين تستقلب إلى PABA الذي يسبب تفاعلات تحسسية بنسبة مئوية صغيرة عند

الأشخاص. المرضى الذين يتحسسون من المخدر الإستري عادة سوف يتحملون مخدراً أميدياً.

5- الاستطبابات :

المخدرات الموضعية تعطى عادة حقناً، لكن في بعض الأوقات تطبق موضعياً. وطريق الإعطاء يعتمد على عوامل عدة مثل موقع المخدر. التطبيق الموضعي للمخدرات الموضعية يستخدم لتخدير الجلد والأغشية المخاطية أو القرنية. وقد يطبق المخدر الموضعي على الجلد لعلاج الحراش pruritus (الحكة itching) المسبب بواسطة سم اللبلاب poisonivy ولسع الحشرات والإكزيما أو الظواهر الجلدية لأمراض جهازية مثل جدري الماء chickenpox (الحماق varicella). كما يستخدم في بعض الأوقات لتخدير الجلد قبل نزل الوريد أو الجراحة الصغرى مزيج سهل الانصهار للمخدرات الموضعية EMLA) Eutectic Mixture of Local Anesthetics) (المكون من اثنين أو أكثر من المركبات الصلبة التي تشكل سائل عندما يمزج) التطبيق الموضعي للمخدر الموضعي على الأغشية المخاطية يستطيع أن يزيل الألم المسبب بواسطة الاضطرابات الفموية أو الأنفية أو الحنجرية أو المستقيمية أو الجراحة. على سبيل المثال المرهم المخدر يستخدم ليخفف من عدم الارتياح في البواسير. التطبيق العيني الموضعي للمخدرات الموضعية يستخدم لتخدير القرنية قبل الإجراءات التشخيصية أو الجراحية مثل شق القرنية الشعاعي radial keratotomy أو في إزالة الأجسام الغريبة وجراحة الساد cataract.

6- المخدرات الموضعية نمط الإستر Ester-type local anesthetics :

الكوكائين Cocaine :

هو قلويد نباتي موجود طبيعيا. كان أول مخدر موضعي تم اكتشاف خصائصه المخدرة الموضعية والمنبهة للـ CNS وهو المخدر الموضعي الوحيد الذي يسبب تضيقاً وعائياً كبيراً نتيجة لتأثيره المحاكي للودي sympathomimetic effect. وبسبب تأثيراته على الـ CNS واحتمال إساءة استخدامه abuse فإن الكوكائين نادرا ما يستخدم كمخدر موضعي. وعلى كل حال فهو يستخدم من حين لآخر لتخدير البنى الداخلية للأنف حيث يساعد عمله المضيق للأوعية على منع النزيف بعد الجراحة الأنفية. ومن أجل هذا الهدف فإن محلوله يطبق على الشاش، ويدخل داخل الأنف.

البروكائين Prpcaine:

هو أول مخدر موضعي صنعي حضر بعد اكتشاف الكوكائين، وأصبح مقياساً معيارياً للمقارنة لعدة سنوات. إن البروكائين والكلوروبروكائين Chloroprocaine لهما قدرة منخفضة، وفترة عمل قصيرة نسبياً. وهما غير فعالين بعد الإعطاء الموضعي، ويجب أن يتم إعطاؤهما حقنا. كلا الدواءين يستقلبا إلى PABA بارا أمينوبوتيرئيك أسيد ؛ ولهذا السبب فهما يسببان ردود فعل تحسسية أكثر من المخدرات الموضعية الأميدية.

التتراكائين Tetracaine :

هو مخدر موضعي من نمط الإستر له مدة عمل أطول من البروكائين، وهو يستخدم في التخدير الارتشاحي، وهو متوفر أيضاً بشكل بخاخ موضعي وهلامة gel مخلوطا مع البوتامين butamben (butyl aminobenzoate) والبنزوكائين benzocaine في صيغة تسمى CETACAINE.

البنزوكائين Benzocaine :

هو المخدر الموضعي المستخدم في أكثر الأحيان وهو متوفر في عدد من المنتجات المتوفرة بدون وصفة طبية لعلاج الحروق الشمسية sunburn والحكة pruritus وحالات جلدية أخرى. ويسبب عند بعض المرضى تفاعلات فرط حساسية تهيج التهاباً جلدياً موجوداً سابقاً. ويستخدم أيضا لتخدير الأغشية المخاطية وهو متوفر في حبوب المص للسعال cough-lozenges وبخاخات للتخلص من السعال.

البروباراكائين proparacaine :

وهو متوفر في محلول 0.5 % للإدخال التدريجي خلال جراحة العين وفي الإجراءات العينية الأخرى.

الديبوكائين Dibucaine :

يصاغ صيدلانياً في المرهم المستخدم لإزالة الألم والحكة المصاحبة للبواسير piles ومشاكل أخرى في منطقة المستقيم.

7- المخدرات الموضعية من نمط الأميدAmide-type Local Anesthetics

الليدوكائين Lidocaine

يعطى كمخدر موضعي بعد الإعطاء الموضعي أو الحقني. وهو الأكثر استخداما كمخدر موضعي وهو متوفر في عدد من الصيغ الصيدلانية. وهذا يتضمن محاليل موضعية ومراهم وبخاخاً فموياً وهلامات لزجة للتطبيقات الفموية والحنجرية وصيغاً حقنية

مختلفة. إن مزيجاً سهل الانصهار (eutectic mixture) من الليدوكائين والبريلوكائين prilocaine متوفر بشكل كريم لتخدير الجلد السليم إلى عمق 5 ملم وفي مرضى عيادة الأطفال فإن كريم EMLA يستخدم للتخدير الموضعي قبل بزل الوريد والإقناء الوريدي intravenous cannulation أو في الختان. والليدوكائين أيضا يستخدم في التخدير الارتشاحي وتخدير الإحصار العصبي والتخدير فوق الجافية والتخدير النخاعي.

الإيتيدوكائين Etidocaine

له خواص مشابهة لليدوكائين، لكن مدة عمله أطول، وهو يستخدم في التخدير الارتشاحي وتخدير الإحصار العصبي.

البوبيفاكائين Bupivacaine، ميبيفاكائين Mepivacaine، روبيفاكائين Ropivacaine

لها نفس الاستخدامات السريرية، لكن تختلف في مدة عملها. كما هو موضح بالجدول.

البوبيفاكائين :

هو الأكثر استخداماً كمخدر موضعي للتخدير التوليدي obstetnical anesthesia، لكنه يسبب هموداً قلبياً بشكل أكثر تواترا من العديد من المخدرات الموضعية الأخرى.

الروبيفاكائين :

هو الدواء الأحدث الذي قد يسبب حالات أقل من السمية القلبية.

الليفوبوبيفاكائين Levobupivacaine :

هو المماكب الفراغي المعزول من البوبيفاكائين، وهو الشكل الفعال من المزيج الدوائي المرآتي chiral و يستخدم في التخدير فوق الجافية للولادة.

البريلوكائين Prilocaine :

هو جنيس congener لليدوكائين، وهو يتحول إلى o-toluidine الذي هو مستقلب سام يسبب خضاب دم متبدل methemoglobinema إذا سمح له بالتراكم ؛ ولهذا السبب فإن استخدامه يحدد للتخدير الموضعي والارتشاحي فقط.

الجدول 2- ط خصائص المخدرات الموضعية المختارة

الدواء		القوة	مدة التأثير	الاستخدامات الحقنية	الاستخدامات الموضعية
أدوية من نمط الإستر	بروكائين	منخفضة	قصيرة	تخدير ارتشاحي، تخدير الإحصار العصبي، التخدير النخاعي.	لا يوجد.
	بنزوكائين	منخفضة	متوسطة	لا يوجد.	جلدي، حنجري، فموي.
	كلوروبروكائين	منخفضة	قصيرة	تخدير فوق الجافية، التخدير الارتشاحي، تخدير الإحصار العصبي، التخدير النخاعي.	لا يوجد.
	كوكائين	منخفضة	متوسطة	لا يوجد.	حنجري، أنفي، بولي تناسلي.
أدوية من نمط الأميد	ليدوكائين	متوسطة	قصيرة	تخدير فوق الجافية، تخدير ارتشاحي، تخدير الإحصار العصبي، التخدير النخاعي.	جلدي، حنجري، فموي.
	بوبيفاكائين	عالية	متوسطة	تخدير فوق الجافية، تخدير ارتشاحي، تخدير الإحصار العصبي، التخدير النخاعي.	لا يوجد.
	إبنيدوكائين	متوسطة	طويلة	تخدير ارتشاحي و تخدير الإحصار العصبي.	لا يوجد.
	ميبيفاكائين	متوسطة	قصيرة	تخدير فوق الجافية، تخدير ارتشاحي، تخدير الإحصار العصبي، التخدير النخاعي.	لا يوجد.
	بريلوكائين	متوسطة	قصيرة	تخدير ارتشاحي.	جلدي.
	روبيفاكائين	عالية	طويلة	تخدير فوق الجافية، تخدير ارتشاحي، تخدير الإحصار العصبي.	لا يوجد.

Damascus University

الفصل التاسع: منبهات الجملة العصبية المركزية
Central Nervous System Stimulants

د. شذى اللحام

المنبهات النفسية الحركية Psychomotor Stimulants

تحدث إثارة و نشوة إضافة إلى تحسين الشعور بالتعب و تنشيط الفعالية الحركية.

تشمل المنبهات النفسية الحركية المجموعات التالية:

- Methyxanthines : Theophyllin و Theobromine و Caffeine
- Nicotine
- cocaine
- amphetamin

الميتيل كزانتينات Methyxanthines :

تضم هذه المجموعة التيوفيللين Theophyllin الموجود في الشاي، و التيوبرومين Theobromin الموجود في الكاكاو، و الكافئين Caffeine.

آلية التأثير:

بعدة آليات حيث تثبط إنزيم الفوسفودي إستيراز phosphodiesterase الذي يحول cAMP إلى AMP غير الفعال، مما يؤدي إلى زيادة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP و الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP. و تعمل على حصر مستقبلات الأدينوزين A1 فتمنع تقبض القصبات، و يمنع تحرر الهستامين و يسبب توسع الأوعية. كما يثبط دخول الكالسيوم إلى الخلية البدينة.

التأثيرات actions :

تنبيه الجملة العصبية المركزية يسبب زيادة في الانتباه العقلي و إنقاص التعب نتيجة لتنبيه القشر و مناطق الدماغ الأخرى. الجرعات العالية تؤثر على الجهاز القلبي الوعائي و تؤدي لزيادة معدل ضربات القلب و نتاجه. لها تأثير مدر خفيف إذ يزيد إطراح الصوديوم و الكلور و البوتاسيوم. تنبه إفراز حمض كلور الماء من المخاطية المعدية. يرخي العضلات الملساء في القصبات. يحدث التحمل تجاه تأثيرات الكافئين بشكل سريع، أما أعراض السحب، فتشمل الشعور بالتعب و التركين.

الحركية الدوائية pharmacokinetic :

تمتص بشكل جيد فموياً. تتوزع في كامل الجسم بما فيه الدماغ. تعبر المشيمة و تفرغ في حليب الأم. تستقلب في الكبد. تطرح في البول.

التأثيرات الجانبية : adverse effects

الجرعات المعتدلة : تحدث أرقاً و قلقاً و هياجاً. أما الجرعات العالية، فتحدث تسمماً يتظاهر بقيء و اختلاجات. الجرعات القاتلة من الكافئين 10 غ (100 فنجان قهوة) تحرض لانظميات قلبية، نادراً جداً ما يحدث الموت بسبب الكافئين. يحدث تناول 6 فناجين قهوة يومياً ما يعادل 600 مغ وسناً و هياجاً وصداعاً. وتناول استهلاك 1.5 غ (15-12 فنجان) يسبب قلقاً وارتعاشاً.

النيكوتين Nicotine :

النيكوتين هو المادة الفعالة في التبغ. منبه للجملة العصبية المركزية في المرتبة الثانية بعد الكافئين و الثاني بعد الكحول كدواء يساء استخدامه.

آلية التأثير:

1- بالجرعات الصغيرة ينبه العقد بوساطة زوال الاستقطاب depolarization.

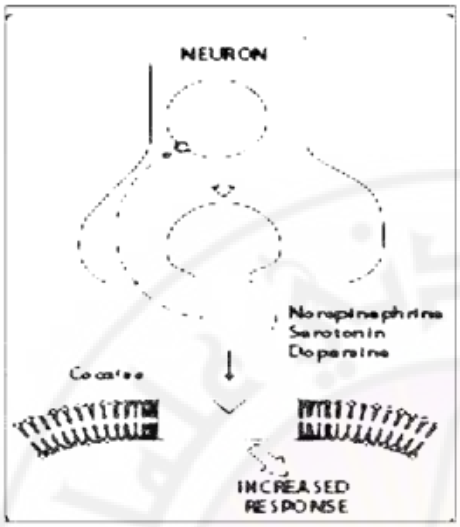
2- بالجرعات العالية يحصر العقد ganglionic blockers بالاستقطاب المستمر.

التأثيرات :

على الجملة العصبية المركزية: النيكوتين ذو حلولية عالية في الدسم يعبر الحاجز الدموي الدماغي. الجرعات القليلة تحدث درجة خفيفة من النشوة و الإثارة و الاسترخاء و التعلم و تحسن الانتباه. بينما الجرعات العالية من النيكوتين تسبب شللاً تنفسياً مركزياً، و هبوطاً شديداً في الضغط ناجماً عن الشلل البصلي. وسن و هياج وصداع.

التأثيرات المحيطية : ينبه العقد الودية و لب الكظر فيؤدي إلى زيادة الضغط الدموي، و زيادة معدل ضربات القلب، أي التبغ ضار لمرضى الضغط. يمكن أن ينقص التقبض الوعائي الجريان الإكليلي.و بالتالي ذو تأثير سلبي على مريض الذبحة الصدرية.

تنبيه العقد نظيرة الودية يزيد حركية الأمعاء.



الحركية الدوائية :

تمتص بسهولة عبر مخاطية الفم و الرئتين و المخاطية المعدية و المعوية و الجلد، لأنه ذو انحلالية عالية بالدسم. و يعبر المشيمة، و يفرز في حليب الأم المرضع. الجرعة القاتلة الحادة 60 مغ. يتطور التحمل بسرعة للتاثيرات السمية للنيكوتين.

التأثيرات الجانبية :

تشمل تأثيراته على الجملة العصبية المركزية الهياج و الرعشات. قد يسبب النيكوتين مغصاً معوياً و اسهالاً و زيادة في معدل ضربات القلب. النيكوتين مادة مدمنة حيث يتطور الاعتماد الفيزيائي بسرعة، و يكون شديداً. يتميز السحب بالقلق و الهياج و عدم الراحة و صعوبة التركيز و الصداع و الأرق.

الكوكائين cocaine

آلية التأثير:

حصر إعادة التقاط النورإبي نيفرين و السيرتونين و الدوبامين إلى داخل النهايات قبل المشبكية مركزياً و محيطياً، هذا يطيل التأثيرات المركزية و المحيطية لأحاديات الأمين الهكتو.

ينبه الكوكائين القشر و جذع الدماغ، و هذا يؤدي إلى تنشيط الإدراك الفكري و الشعور بالنشوة، و يستمر التأثير المنبه لفترة عدة ساعات ثم يتبعه إحباط و قلق، كما يسبب الإهلاس و الأوهام. إطالة تأثير الدوبامين في الجهاز اللمبي يحدث النشوة. الأدوية التي تؤثر على المنطقة النفسية تسبب الادمان.

زيادة تأثير النورإبينيفرين محيطياً ينتج تسرع قلب، و ارتفاع ضغط و توسع حدقة و تقبضاً وعائياً محيطياً. يسبب فرط ارتفاع حرارة بسبب زيادة النشاط الحركي مع نقص بفقدان الحرارة بالتعرق و يسبب توسع الأوعية الجلدية و تنقص الادراك بالانزعاج الحروري. له تأثير مخدر موضعي بسبب حصر أقنية الصوديوم، يستخدم مخدراً موضعياً للعين و الأنف و الحنجرة أثناء الجراحة.

الحركية الدوائية :

يؤخذ ذاتياً عن طريق المضغ و الاستنشاق إلى داخل الأنف و التدخين و الحقن الوريدي. ذروة تأثيره بعد 15-20 دقيقة من استنشاقه بالأنف، و تختفي بعد 1-1.5 ساعة. فترة تأثيره أقصر من الإمفيتامين.

التأثيرات الجانبية:

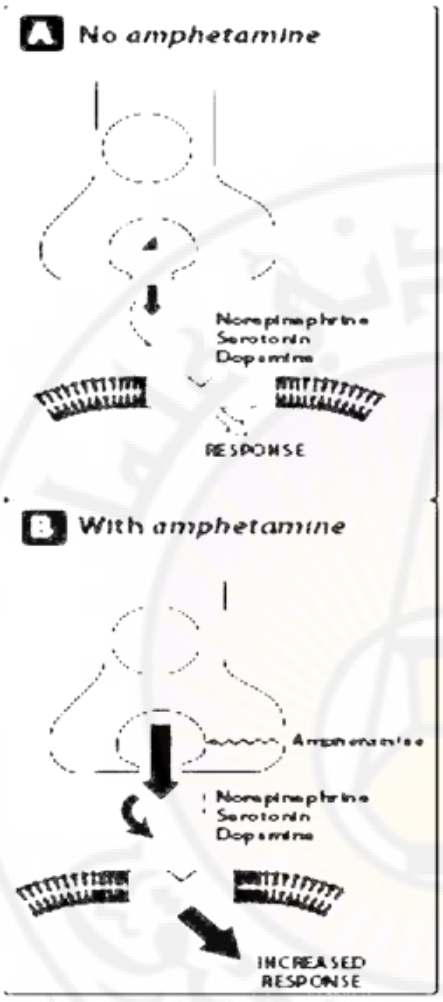
قلق و ارتفاع ضغط و تسرع قلب و هيجان. بعد تنبيه الجملة العصبية المركزية تحصل فترة همود عقلي. الانقطاع عن الكوكائين عند المدمنين يسبب تثبيطاً عاطفياً و فيزيائياً. يسبب نوبات اختلاجية صرعية إضافة إلى لانظميات قلبية مميتة.

الأمفيتامين amphetamine

عبارة عن أمين ودي غير كاتيكولاميني و يسبب تأثيرات عصبية و سريرية تماثل تماما تأثير الكوكائين.

آلية التأثير:

يثبط إعادة التقاط النورابي نيفرين و الدوبامين مركزياً و محيطياً. و يعمل على زيادة تحرر الكاتيكولامينات في المشابك الودية. كما يثبط الأوكسيداز أحادي الأمين MAO. نتيجة هذه الآليات تزداد كمية الكاتيكولامينات في المسافات المشبكية فيزداد تفعيل المستقبلات الأدرنرجية و الدوباميزرجية.



الشكل 27.2 : آلية عمل الامفيتامين

التأثيرات :

ينبه المحور الدماغي الشوكي كاملاً و القشر و جذع الدماغ و البصلة، هذا يؤدي إلى:

نقص الإحساس بالتعب، وتثبيط مركز الشهية، أرق و مرح. زيادة في النشاط العقلي والفيزيائي. يمكن أن تحدث اختلاجات بالجرعات العالية.

الاستخدام العلاجي:

يستخدم لمعالجة الاكتئاب. و بشكل متناقض لمعالجة اضطراب مفرط الحركة عند الأطفال hyperkinetic children المترافق مع قلة الانتباه و في حالة النعاس الشديد narcolepsy النوم الانتيابي. و لمعالجة في زيادة الوزن .

التأثيرات الجانبية:

تسبب الأمفيتامينات الإدمان و الاعتماد و يتطور التحمل ضد التأثيرات المنبهة بسرعة .

1- تأثيرها على الجملة العصبية المركزية : يتبع تنبيه الجملة العصبية المركزية همود عقلي. و تسبب أرقاً و استثارة و ضعفاً و رعاشاً و منعكسات مفرطة النشاط.

2- تأثيرات قلبية تسرع قلب – ارتفاع ضغط – تقبض أوعية.

3- تأثيرات معدية معوية : غثيان – مغص بطني – إسهال.

المهلسات allucinogens

تنتج المهلسات hallucinogenic drugs أو المخلة بالنفس psychedelic أو الأدوية المحاكية للذهان Psychotomimetic drugs تغيرات عميقة في نماذج التفكير و المزاج مع تأثير خفيف على جذع الدماغ و الحبل الشوكي. لها القدرة على تحريض تبدلات في الحالات الادراكية و احداث هلوسات بصرية و سمعية، و يترافق العديد من هذه الحالات المتبدلة بريق و تبدلات غنية بالالوان في البيئة المحيطة. الاشخاص الخاضعون لهذه الأدوية غير قادرين على اتخاذ القرارات الطبيعية.

دي ايتيل حمض الليزرجيك Lysergic Acid Diethylamide (LSD)

من أقوى المنبهات النفسية. تشتق البنية الكيميائية للدي إيتيل حمض الليزرجيك من السيرتونين. له فعالية مقلدة للسيرتونين في المستقبلات $5\text{-}HT_1$ و $5\text{-}HT_2$ ما قبل المشبكية في الدماغ المتوسط، و شاد قوي على $5\text{-}HT_{2A}$ حيث يعزى لها التأثير المحاكي للذهان. و له تأثيرات السيرتونين على كل مستقبلاته باستثناء $5\text{-}HT_3$ أو 5-

HT_4. يفعل الجملة العصبية الودية فيؤدي إلى: توسع حدقة، و زيادة الضغط الدموي، و زيادة حرارة الجسم، و انتصاب الشعر، و تقبض عضلات الرحم، و زيادة إفراز اللعاب، و فرط تراكيز الغلوكوز بالدم. تناول جرعات قليلة منه تحدث إهلاسات مع ألوان متألقة و تغيراً في المزاج.

التأثيرات الجانبية: فرط منعكسات و الضعف عضلي و الغثيان. و تناول جرعات عالية منه تسبب أعراضاً فصامية. يسبب الـ LSD تحملاً و اعتماداً فيزيائياً.

يخفض الهالوبيريدول و المنعشات العصبية الأخرى الفعل المهلس للـ LSD بسرعة.

تتراهيدروكانبينول (THC) Tetrahydrocannabinol

القلويد الرئيسي الموجود في الماريجوانا marijuana (الحشيش أو cannabis هو Dronabinol و يدعى THC تتراهيدروكانبينول.

المستقبلات :

توجد لجائن داخلية المنشأ endocannabinoid في CNS ترتبط مع المستقبلات الكانابينويدية.

مستقبلات THC هي مستقبلات كانابينويدي (القنبيه cannabinoid) من نمط المرتبطة مع البروتين G، و هي مستقبلات CB_1 في النهايات العصبية قبل المشبك و مستقبلات CB_2 في الجهاز المناعي.

آلية التأثير:

يتحرر الغلوتامات من العصب ليرتبط مع مستقبله NMDA بعد المشبك، فيفتح قناة الكالسيوم، و يسمح بدخول الكالسيوم إلى داخل الخلية الذي يحرض تحرير endocannabinoid من غشاء الخلية ما بعد المشبك. ثم تتجه الكانابينويد الداخلية المنشأ إلى قبل المشبك لترتبط مع المستقبل CB_1 قبل المشبك و تفعله. فتعمل على تثبيط cAMP عبر تثبيط إنزيم الأدنيليل سيكلاز، كما تثبط قنوات الكالسيوم فتمنع دخول الكالسيوم الذي يثبط بدوره تحرير النواقل : الغابا و الإستيل كولين و الغلوتامات. ثم تعود الكانابينويد الداخلية إلى مكانها في غشاء الخلية بعد المشبك. يعمل التتراهيدروكانبينول على مستقبلات CB_1 في النهايات العصبية قبل المشبك .



الشكل 28.2 : آلية عمل مستقبلات CB1

التأثيرات :

الدرونابينول DRONABINOL :

يحدث نشـــوة و مرح تنتجان عن تنبيه العصـــبونات الدوباميني mesolimbic، يتبعها نعاس و ارتخاء. يضـعف الذاكرة القريبة و النشـاط الذهني و التعليم، عبر تأثيره على قرن آمون ؛ لأنها غنية بالمستقبلات. و ينقص القوة العضـلية و يضـعف النشـاط الحركي عالي الدقة و المهارة. و يعمل على تنبيه الشهية يستمر التأثير 24 ساعة. يحدث إهلاسات بصرية و توهمات.

الحرائك الدوائية :

تظهر تأثيراته مباشـرة بعد تدخين العقار، ولكن يسـتغرق الوصـول إلى التأثيرات الأعظمية حوالي 20 دقيقة، و تزول بعد 3 سـاعات. يعطى فموياً و يبلغ ذروة تأثيره بفترة زمنية تتراوح ما بين 2-4 ساعات. شديد الانحلال بالدسم. حجم توزعه كبير . يستقلب بشدة، و يطرح بالطريق الصفراوي بشكل كبير.

التأثيرات الجانبية : زيادة سـرعة القلب، و جفاف الفم، و انخفاض الضـغط الشرياني، و احمرار الملتحمة

الاستخدام العلاجي :

يستخدم لمرض متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDSs الذين لديهم خسارة في الوزن. و يعطى في الإقياءات الشديدة الناجمة عن بعض أدوية المعالجة الكيماوية للسرطان. و لإنقاص ضغط باطن العين.

Rimonabant

حاصر لمستقبلات CB_1 . وفعال في علاج السمنة حيث ينقص الشهية فيؤدي لخسارة في الوزن. و يسبب اضطرابات نفسية مثل القلق و الاكتئاب.

فينسكليدين Phencyclidine (PCP) "Angel Dust" غبار الزاوية

أحد الأدوية المهلوسة و السامة عصبياً.

آلية التأثير:

يثبط عودة التقاط الدوبامين و السيرتونين و النورابينفرين. و التأثير الرئيسي له حصر القناة الشاردية ضمن المستقبلات الغلوتاميرجية NMDA حيث يرتبط بموقع خاص داخل قناة الصوديوم، و هذا يؤدي إلى منع مرور الشوارد المهمة مثل الكالسيوم. و يملك أيضاً تأثيرات مضادة للكولين و لكنه يسبب فرطاً شديداً للعاب.

التأثيرات:

يسبب الفينسكليدين التسكين، و خدر بالاطراف، و ترنح بالمشي. و صلابة عضلية (صمل عضلي)، و تلعثم في الكلام و يحدث احياناً سلوكاً عدائياً. تأثيره يدوم ساعات و لكن طرحه يستمر أيام. يتطور التحمل غالبا باستمرار الاستخدام. تدوم تأثيراته العصبية المركزية بضعة أسابيع.

الفصل العاشر: الأدوية الأفيونية
Opioid Drugs

د. شذى اللحام

1- الألم :

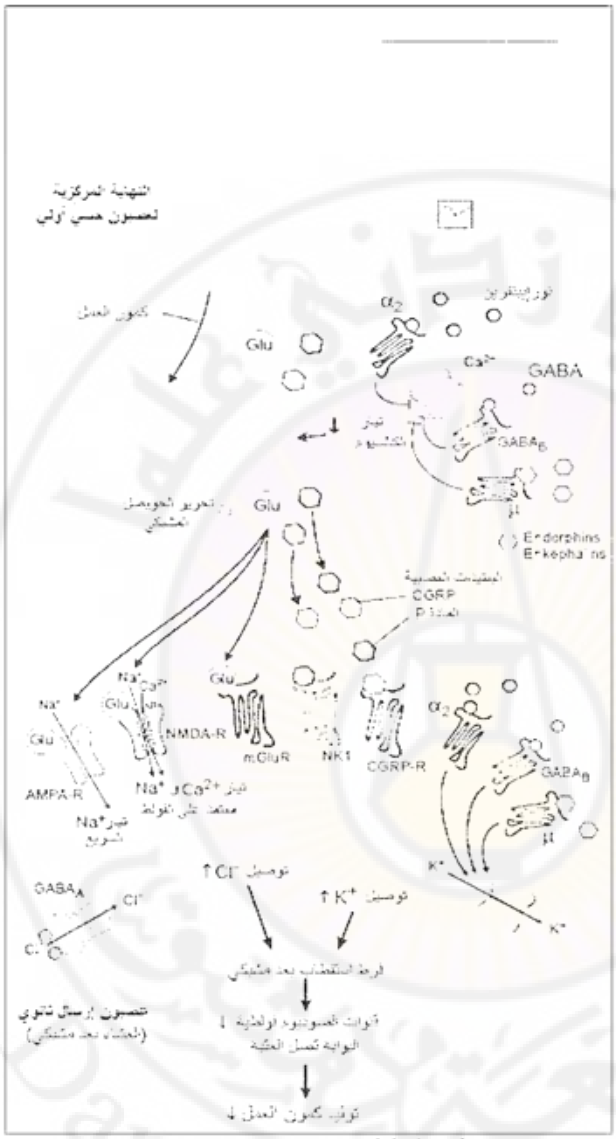


الشكل 29.2 : دارة حس الاذية

الألم هو النتيجة الإدراكية النهائية للمعالجة العصبية لمعلومات حسية معينة. ينشأ المنبه عادة في المحيط، وينقل تحت ضوابط متعددة عبر عدة مسالك حسية في الجهاز العصبي المركزي central nervous system (CNS) إلى القشرة. المواقع التي تتدخل بها الأدوية المنتجة للتسكين: أولاً تحويل (تنبيغ) transduction المنبهات الخارجية الضارة التي تسبب نزع استقطاب في النهايات المحيطية للعصبونات الحسية الأولية التي تدعى بمستقبلات الأذية nociceptors ؛ لأنها تستجيب للمنبهات الضارة، هي ذات عتبة عالية ؛ لأنها تحتاج منبه قوي يمكن ان يكون مخرباً للنسيج لنزع استقطاب نهاياتها. تنقل كوامن العمل الناتجة إلى الـCNS بمحاور العصبونات الحسية الواردة الأولية التي تجري أولاً في الأعصاب المحيطية وبعدها في الجذور الظهرانية، والتي تتوضع مشابك عصبوناتها في الحبل الشوكي. تنقل العصبونات الإسقاطية الثانوية secondary projection neuronsالمعلومات إلى جذع الدماغ والمهاد، والذي ينقل بعدها الإشارات إلى القشرة، الوطاء، والجهاز الحوفي limbic system.

يعدل النقل في جميع مستويات الجهاز العصبي بعصبونات متوسطة مثبطة واستثارية بعيدة ضمن الدائرة الموضعية. تستجيب النهايات المحيطية للمنبهات الحرارية، الميكانيكية،

والكيميائية، عبر عصبونات مستقبلة الأذية nociceptor neurons. تثير بعض العوامل الكيميائية مباشرة النهايات العصبية (مفعلات كيميائية chemical activators)، بينما تزيد أخرى حساسية النهايات المحيطية (عوامل محسسة sensitizing agents). تترافق معظم اللجائن الكيميائية ligands المعروفة التي تثير استجابة حسية جسدية somatosensory تترافق مع أذية أو التهاب خلوي. تتضمن هذه اللجائن الكيميائية البروتونات protons، وأيونات البوتاسيوم، ATP، والأمينات، والسيتوكينات cytokines، وعامل نمو العصب nerve growth factor، والبراديكينين bradykinin.

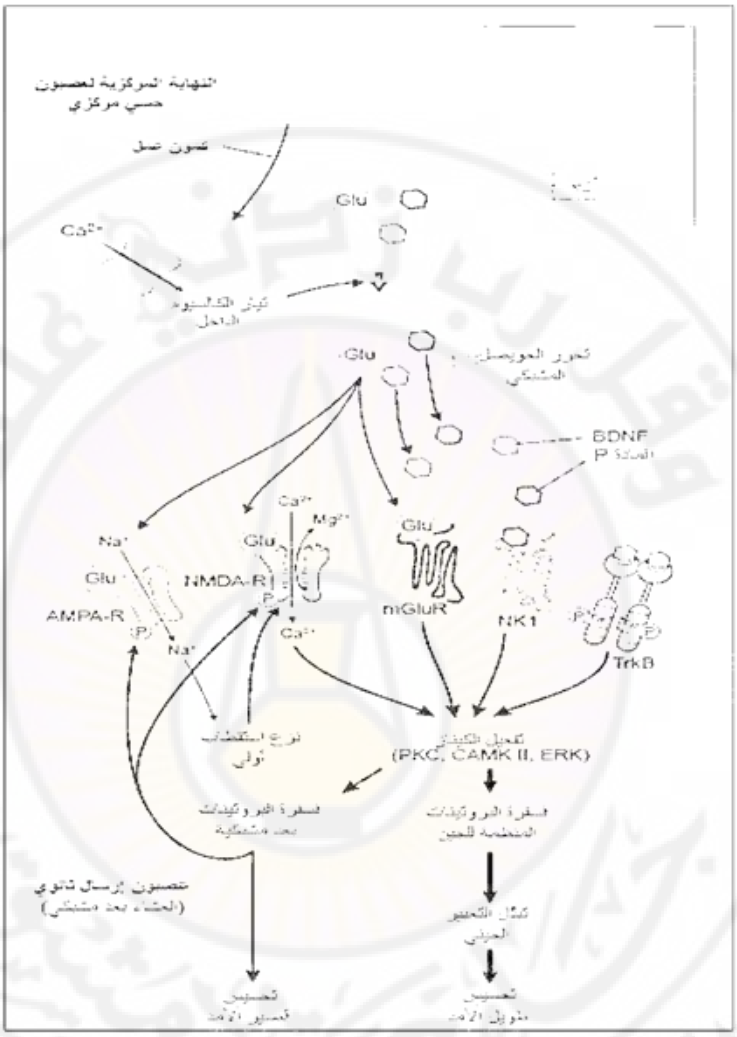


الشكل 30.2 : التنظيم الشبيطي للنقل العصبي.

ينظم النقل المشبكي في الحبل الشوكي بتأثير كل من عصبونات تثبيطية موضعية وإسقاطات تنزل من جذع الدماغ إلى القرن الظهراني ؛ لأن هذه النظم بإمكانها أن تحد من نقل المعلومات الحسية القادمة إلى الدماغ، فهي تمثل موضعاً مهماً للتدخل الدوائي. النواقل العصبية المثبطة الرئيسة في القرن الظهراني هي الببتيدات الأفيونية، والنورإبينفرين، السيروتونين (5-HT)، وغليسين، والGABA.

تحرض كوامن العمل المتولدة في العصبونات الواردة الرئيسة تحرر الناقل العصبي عند وصولها لنهايات المحور المركزي في القرن الظهراني للحبل الشوكي. تمتلك قنوات الكالسيوم فولطية البوابة من النمط N دوراً أساسياً في ضبط تحرر الناقل العصبي من الحويصلات المشبكية. يبدي النقل المشبكي في القرن الظهراني، بين العصبونات الواردة الأولية للألياف C والعصبونات الإسقاطية الثانوية، مكونين سريع وبطيء. تتواسط الغلوتامات النقل الاستثاري السريع بين العصبونات الحسية الأولية والثانوية. تتحرر بالمشاركة مع الغلوتامات الببتيدات العصبية، مثل التاكيكينينات tachykinins و المادة P والببتيد المتعلق بجين الكالسيتونين calcitonin gene-related peptide (CGRP)، وكذلك معدلات عصبية مشبكية أخرى، من ضمنها نيوروتروفين العامل العصبي التغذوي المشتق من الدماغ brain-derived neurotrophic factor (BDNF)، التي تنتج تأثيرات مشبكية أبطأ بالعمل على المستقبلات المرتبطة بالبروتين G metabotropic وكينازات تيروزين المستقبل.

يتدخل العديد من المستقبلات بعد مشبكية المعبر عنها في عصبونات القرن الظهراني في إحداث التحسيس المركزي. تتضمن هذه المستقبلات الـ AMPA، NMDA، ومستقبلات الغلوتامات metabotropic، وكذلك مستقبل المادة P (النيوروكينين NK1 neurokinin) ومستقبل الـ BDNF (النيوروتروفين neurotrophin TrkB). عند تفعيل المستقبلات metabotropic أو تدفق الكالسيوم الداخل عبر قنوات NMDA، تتفعل البروتين كينازات داخل خلوية، مثل الكالسيوم/كالمودولين/كيناز calcium/calmodulin kinase (PKC) والبروتين كيناز المتعلق بالإشارة خارج خلوية extracellular signal-related protein kinase (ERK). بدورها، هذه المستفعلات بإمكانها تعديل وظيفة البروتينات الغشائية المتواجدة بعمليات تالية للترجمة، غالباً بالفسفرة.



شكل 31.2 : التحسيس المركزي

2- المستقبلات الأفونية Opioid Receptors :

تقع المستقبلات الأفيونية ضمن ثلاثة أصناف، أعطيت الرموز μ ميو Mu ، δ دلتا Delta، κ كابا Kappa، وجميعها عبارة عن مستقبلات مرتبطة بالبروتين المثبط G سباعية عابرة للغشاء، تثبط الأدينيليل سيكلاز فيؤدي لفتح قنوات البوتاسيوم، و خروج K^+ الذي يسبب فرط الاستقطاب بعد المشبك يؤدي إلى تثبيط العصبونات أي التسكين أو التهدئة.

كما تنقص دخول الكالسيوم عبر تفعيل المستقبلات الأفيونية قبل المشبك ؛ مما يؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم الذي يسبب فرط استقطاب ؛ و يغلق قنوات الكالسيوم فينقص دخول الكالسيوم؛ مما يثبط تحرر النواقل العصبية المحرضة مثل الغلوتامات.

تتواسط المستقبلات الأفيونية μ التسكين المحرض بالمورفين. أما مستقبلات دلتا δ فهي أكثر أهمية في المحيط و لكنها تساهم أيضاً في تسكين الألم، ومستقبلات كابا κ موجودة في القرن الخلفي للنخاع الشوكي، تساهم أيضاً في تسكين الألم.

تقع المستقبلات في خلايا معينة في الجملة العصبية المركزية CNS، ونهايات الأعصاب في المحيط، وخلايا في السبيل المعدي المعوي. تتواجد المستقبلات بكثافات عالية في الدماغ: جذع الدماغ Brain stem ، و الحبل الشوكي spinal cord ، تحت المهادHypothalamus ، المهاد المتوسط medial thalamus ، والجملة اللمبية Limbic System، والجملة المحيطيةPeriphery ، و الخلايا المناعية Immune Cells

3- البتيدات الأفيونية داخلية المنشأ (الافيونيات الدماغية) :

تثبط البتيدات الأفيونية النقل المشبكي، وتتحرر في مواقع مختلفة في الـCNS استجابة للمنبهات الضارة. جميع البتيدات الأفيونية داخلية المنشأ، والتي تتضمن ثلاث عائلات β-endorphin، الـenkephalins، والـdynorphins، تشترك بالتتالي في النهاية tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu N. تتحرر الأفيونات بالحلمهة البروتينية من بروتينات طليعية أكبر pro-opiomelanocortin، proenkephalin، وprodynorphin. ببتيدات الأفيون داخلية المنشأ هي انتقائية للمستقبل؛ تعمل الدينورفينات dynorphins بشكل رئيسي على المستقبلات كابا κ، بينما كل من الإنكافالينات endaphalins وبيتا إندورفين β-endorphin فتعمل على المستقبلات μ و δ.

4- الأفيونيات Opiates

هي مركبات طبيعية من نبات الخشخاش أو صنعية تنتج تأثيرات مشابهة للمورفين. تؤثر الأفيونيات بوساطة الارتباط بمستقبلات أفيونية نوعية في CNS محدثةً تأثيرات مقلدة لتأثيرات النواقل العصبية الببتيدية داخلية المنشأ.

5- تصنيف الأدوية المورفينية:

تصنف حسب التأثير:

الأفيونيات : المقلدات agonist، مضادات anatgonist، مقلدات ومضادات مختلطة. و تقسم

المقلدات إلى قوية - و معتدلة - و ضعيفة.

المقلدات القوية strong agonists :

Morphine	المورفين
Heroin	الهيروئين
Alfentanil	ألفانتيل
Meperidine	ميبيريدين
Fentanyl	فينتانيل
Methadone	ميتادون
Remifentanil	ريميفينتانيل
Sufentanil	سوفينتانيل

المقلدات المعتدلة moderate agonists:

Codeine	الكودئين
Oxycodone	أوكسيكودون
Propoxyphene	بروبوكسيفين

المقلدات و المضادات المختلطة :

Buprenorphine	بوبرينورفين
Pentazocine	بنتازوسين
Butorphanol	بوتروفانول
Nalbuphine	نالبوفين

المضادات Antagonists :

Naloxone	نالكسون
Naltrexone	نالتريكسون

5-1- مقلدات المستقبل الأفيوني Opioid Receptor Agonists

5-1-1- المقلدات القو ية strong agonists :

المورفين MORPHINE:

آلية التأثير Mechanism of Action:

تنتج تأثيراته الرئيسة بواسطة التفاعل مع لالمستقبلات الأفيونية في الجملة العصبية المركزية، وفي السبيل المعدي المعوي و المثانة. تسبب الأفيونيات فرط استقطاب في الخلايا العصبية و تثبيط إطلاق التنبيهات العصبية في العصبون بعد المشبك، و التثبيط

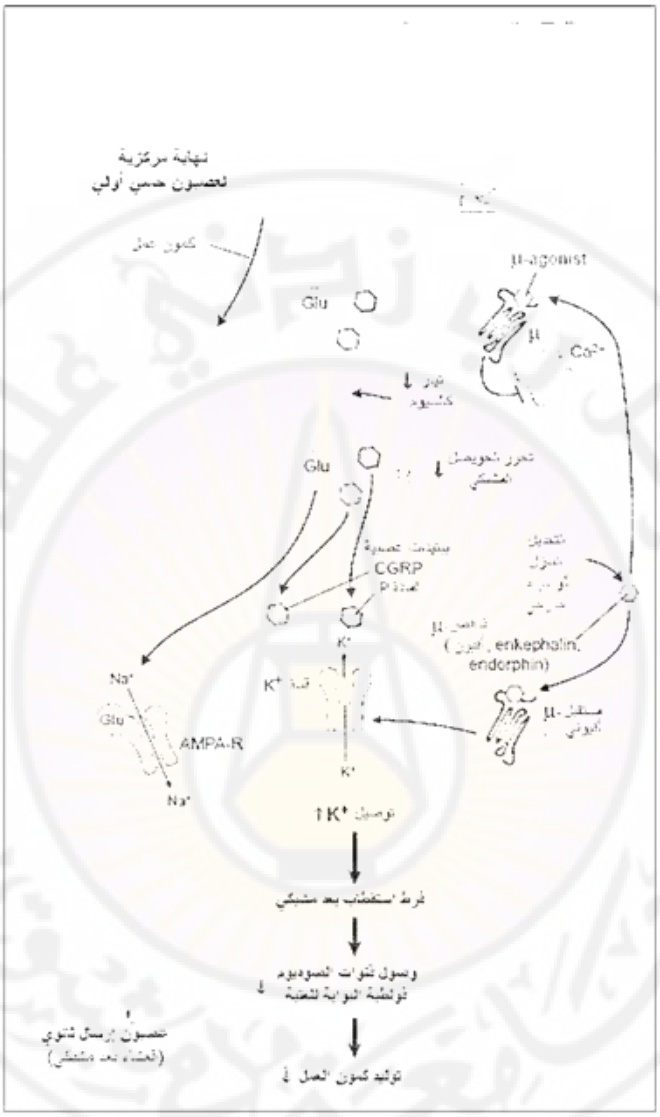
قبل المشبكي لتحرر العديد من النواقل العصبية المثارة من النهايات العصبية الحاملة للمنبهات المستقبلة للألم كالغلوتامات – الحموض الأمينية المنبهة – الأستيل كولين– النورأدرينالين – السيرتونين. و ينقص اطلاق المادة P التي تعدل استقبال الالم في الحبل الشوكي. يؤثر على مستقبلات كابا في الصحيفتين الخلامية في الحبل الشوكي.

التأثيرات الفيزيولوجية :

1- التسكين Analgesia : تنتج مقلدات المستقبل الأفيوني كلاً من التسكين والتأثيرات الأخرى بالتأثير في المستقبلات الأفيونية μ. تتضمن مناطق التأثير المسكن الدماغ، وجذع الدماغ، والحبل الشوكي، والنهايات المحيطية الواردة الأولية. يحدث المورفين التسكين (إزالة الألم بدون فقدان الوعي(عبر رفع عتبة الألم في مستوى الحبل الشوكي، و تثبيط مركز الألم في الدماغ.

2- النشوة Euphoria : شعور بالنشاط والخفة نتيجة : تفعيل الغابا الذي يثبط الخلايا الدوباميينية في الباحة البطنية السقيفية ventral tegmental area (VTA) في الدماغ.من جهة أخرى تتوضع مستقبلات المورفين في النهايات المشبكية للأعصاب الغابانيرجية، لذا فإن تفعيل المستقبلات قبل المشبكية يؤدي إلى تثبيط تحرر الغابا، و هذا التثبيط يؤدي إلى كبح التأثير المثبط على تحرر الدوبامين من VTA إلى النواة المتكئة nucleus accumbance (نواتان في دائرة مكافئة-عقاب) أي يزداد تحرر الدوبامين الذي يترافق مع الشعور بالنشوة و السعادة.

3- تثبيط منعكس السعال Depression of cough reflex : يملك كلٌ من المورفين و الكودئين خصائص مضادة للسعال، و المستقبلات المسؤولة عن تثبيط السعال مختلفة عن المسؤولة عن التأثير المسكن.



الشكل 32.2 : آلية تأثير مقلدات المستقبل μ الأفيوني في الحبل الشوكي.

4- التنفس Respiration: بالجرعة العادية يسبب المورفين تثبيطاً تنفسياً بسبب إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس لثاني أوكسيد الكربون Co2 ، و يزداد هذا التثبيط بزيادة الجرعة، حتى يقف التنفس بالنهاية، فبالجرعات العالية المفرطة يتوقف التنفس و يعتبر السبب الأكثر شيوعاً للوفاة.

5- تقبض الحدقة Miosis : إن الحدقة الدبوسية(النقطية)علامة مميزة للمورفين.و تنتج عن تنبيه مستقبلات ميو و كاپا، و يعزز تنبيه نظير الودي للعين عبر تحريض نواة إدنجر- ويستفال للعصب المحرك للعين. هناك تحمل قليل تجاه هذا التأثير.

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

7- السبيل المعدي المعوي Gastrointestinal tract : يخفف الاسهال و الزحار، و ينقص حركية العضلات الملساء، و يزيد المقوية. كما يزيد الضغط في الطريق الصفراوي بسبب تقلص المرارة و انسداد المعصرة الصفراوية، و يزيد مقوية المعصرة الشرجية.لذلك فإن المورفين يسبب الإمساك.

8- الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular: ليس له تأثيرات سوى بالجرعات العالية ؛ إذ يثبط المركز الحركي الوعائي في جذع الدماغ، مما يوسع الأوعية المحيطية منتجاً هبوطاً في الضغط و بطء القلب. كما يوسع الأوعية الدماغية، و يزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي ؛ لذا يعتبر المورفين مضاد استطباب للمرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد.

9- إطلاق و تحرر الهيستامين : يحرر المورفين الهستامين من الخلايا البدينة، فيحدث :شرى و تعرقاً و توسعاً وعائياً و تقباضاً قصبياً، لذا يعتبر مضاد استطباب لمرضى الربو.

10- المخاض: يسبب تناقص قوة التقلصات الرحمية و مدتها و تواترها يسهم في إطالة مدة المخاض

11- التأثيرات الهرمونية: يثبط إفراز هرمون الحاثة للغدد الجنسية gonadotropin، و يثبط إفراز هرمون الحاثة للقشر الكظريcorticotropin، و ينقص تركيز الهرمون الملوتن LH، و ينقص تركيز الهرمون المنبه الجريبي FSH، و ينقص تركيز الهرمون ACTH الحاث لقشر الكظر، و ينخفض مستوى هرمون التستوستيرون و الكورتيزول. بينما يزيد إطلاق و تحرر البرولاكتين، وهرمون النمو بإنقاص التثبيط الدوبامين، ويزيد تركيز الهرمون المضاد للإدرار ADH مؤدياً لاحتباس بولي.

الاستخدامات العلاجية :

تحريض النوم و التسكين، و معالجة الاسهال، و إزالة السعال.

الحرائك الدوائية :

الامتصاص الفموي للمورفين بطيء وشاذ، استعملت الحبوب الفموية ذات التحرر البطيء أو المضخات في حالات الألم المزمن المرافق للأمراض الخبيثة.التوزع سريع في جميع الأنسجة بما فيهاالأجنة، و يجب عدم استعماله بغرض تسكين آلام الولادة، و يظهر

الأطفال المولودون من أمهات مدمنات اعتماداً فيزيائياً على الأفيونيات، و تظهر لديهم أعراض سحب عند إعطائهم هذه المواد . يستقلب في الكبد الاستقلاب الأول المهم. يخضع المورفين في الكبد للاقتران بحمض الغلوكورونيك إما في الموقع 3 (M3G) أو الموقع 6 (M6G). يعتبر M3G غير فعال، لكن يمتلك مورفين - 6 -غلوكورونيد M6G فاعلية مسكنة. تطرح المقترنات في البول و كمية قليلة في الصفراء، و يتراكم الM6G في الجسم لدى المصابين بمرض كلوي مزمن. وهذا قد يسهم في سمية الأفيونات. لا يعطى فموياً، أما الحقن الوريدي و العضلي و تحت الجلد فتعطي الاستجابات المطلوبة. يعطى المورفين الوريدي أو تحت جلدي بالعادة في أجهزة التسكين المتحكمة من قبل المريض، والتي تستعمل في علاج ألم السرطان والآلام الشديدة الحادة في الرضح، والحرق، والعمل الجراحي، ونوبة الانسداد الوعائي في داء الكريات المنجلية. فترة تأثيره 4-6 ساعات عند إعطائه جهازياً.

التأثيرات الضائرة Adverse Effects :

يحدث تثبيط تنفسي شديد يؤدي إلى الموت في حالة التسمم الحاد، و التأثير الخطير هو توقف المبادلات التنفسية عند المرضى المصابين بانتفاخ الرئة أو القلب الرئوي. تشمل التأثيرات الاخرى الإقياء و القلق و تأثيرات خافضة للضغط، و يعزز نقص التروية الدماغية و الشوكية. عند المصابين بضخامة البروستات يسبب احتباساً بولياً حاداً. يعطى بحذر لمرضى قصور الكظر أو وذمة مخاطية.وهو مضاد استطباب للمرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد بسبب ارتفاع التوتر داخل القحف. و مضاد استطباب لمرضى الربو أو القصور الكبدي.

التداخلات الدوائية interactions:

تتعزز التأثيرات المثبطة للمورفين بوساطة الفينوتيازينات و مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة و مثبطاتMAO . تقوي الجرعات المنخفضة من الأمفيتامين التأثير المسكن للمورفين.

التحمل و الاعتماد الفيزيائي Tolerance & Physical dependence:

يسبب الاستعمال المتكرر تحملاً للتثبيط التنفسي و النشوة و التسكين و التركين. بينما لا يتطور التحمل تجاه تأثيرات المورفين التي تشمل تقبض الحدقة و الإمساك. يحصل الاعتماد النفسي و الفيزيائي بسهولة. و يسبب الانقطاع عن المورفين سلسلة استجابات ذاتية و نفسية و حركية تضعف الشخص وتسبب أعراضاً خطيرةً.

الميبريدين meperidine :

هو أفيون صنعي ذو بنية لا ترتبط بالمورفين. و يستعمل في حالات الألم الحادة. يرتبط إلى المستقبلات الأفيونية خصوصاً الميو، كما يرتبط مع الكابا بشكل جيد. يسبب تثبيطاً

تنفسياً مماثلا للمورفين. ليس له تأثير قلبي وعائي مهم إذا أخذ فموياً. يعطى زرقاً وريدياً ؛ فيسبب هبوطاً في المقاومة المحيطية و زيادة في جريان الدم المحيطي و زيادة في عدد ضربات القلب. يوسع الأوعية الدماغية، و بذلك يزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي. و يقلص العضلات الملساء. لا يسبب الحدقات الدبوسية بسبب فعاليته المشابهة للأتروبين؛ بل يحدث توسعاً في الحدقة. يستعمل لتسكين أي نموذج من نماذج الألم الشديد. غير مفيد سريرياً لعلاج الإسهال أو السعال. كما يستعمل بشكل واسع في طب التوليد بغرض التسكين أثناء الولادة. الجرعات الكبيرة أو المتكررة تحدث رعاشاً و قلقاً و نفضات عضلية بسبب تراكم مستقلبه النور ميبيريدين. الجرعات العالية منه تسبب توسع الحدقة و فرط نشاط المنعكسات. قد يحدث هبوط ضغط شديد عندما يعطى بعد العمليات الجراحية. و بسبب تأثيراته المضادة للموسكارين يحدث جفاف الفم و تشوش الرؤية . يمتص من السبيل المعدي المعوي بشكل جيد فموياً، و رغم ذلك يعطى غالباً حقناً عضلياً. يتم الاستقلاب في الكبد بنزع جذر المتيل و يطرح في البول. فترة تأثيره تمتد من 2-4 ساعات. تتعزز التأثيرات المثبطة عند استخدامه مع المهدئات العصبية. و مع مثبطات MAO يسبب الميبيريدين ارتكاسات شديدة مثل الاختلاجات و فرط ارتفاع الحرارة. يسبب الاعتماد.

الميثادون Methadone :

هو دواء تركيبي تعادل فعاليته تقريباً فعالية المورفين، لكنه يحدث نشوة أقل، و يملك فترة تأثير أطول. يعطى فموياً. يظهر تأثيراً مسكناً قوياً. يؤثر على المستقبلات ميو. له تأثير مسكن قوي. تملك التأثيرات المقبضة للحدقة و المثبطة للتنفس أنصاف أعمار وسطية تعادل 24 ساعة. يزيد الضغط الصفراوي، و يسبب حدوث الإمساك. تأثيراته المسكنة تستمر نموذجياً لـ 4 إلى 8 ساعات. كنتيجة لفترة التأثير الطويلة لهذا الدواء، يستعمل الميثادون غالباً للحصول على تفريج طويل التأثير للألم المزمن لدى مرضى السرطان الانتهائي. يمتلك الميثادون فاعلية قليلة مضادة للمستقبل NMDA كذلك، لكن هذه الآلية من غير المحتمل أن تكون ذات أهمية سريرية. يمتص بشكل جيد فموياً. يتراكم في الأنسجة حيث يبقى مرتبطاً مع البروتينات و يتحرر منها ببطء. يستقلب بالكبد و يطرح في البول كمستقلبات غير فعالة. يحدث الاعتماد. يستخدم للسيطرة على أعراض الانقطاع عند المدمنين على الهيروئين و المورفين. يعطى عن طريق الفم، و يستبدل الميثادرون بالأفيون المخقون، و من ثم يتخلص المرضى منه ببطء. يسبب تناذر سحب معتدل.

فينتانيل Fentanyl :

الفينتانيل fentanyl مثال لمقلد أفيوني صنعي قصير، مدة التأثير مع عمر نصف إطراح مقارب للمورفين، يبدي فاعلية أعلى بـ 75 إلى 100 مرة من المورفين. يؤثر على

المستقبلات ميو. بسبب ألفته العالية للدسم، يعتبر الفينتانيل متوفراً حيوياً عبر سبل مميزة عديدة. على سبيل المثال، تمت صياغة الفينتانيل كأقراص مص lozenge للإعطاء عبر المخاطية الشدقيةbuccal transmucosal ، والذي يعتبر ذا قيمة كبيرة في تجنب المعالجة الحقنية لدى المرضى الأطفال. من الممكن إعطاء الفينتانيل أيضاً عبر الجلد بشكل لصاقة تحرر الدواء ببطء عبر الزمن لتوفير تسكين جهازي طويل الأمد. يستخدم في التخدير و يعطى وريدياً، بدء تأثيره سريع و فترة تأثيره قصيرة 15- 30 دقيقة. يستخدم للتسكين بعد العمل الجراحي أو أثناء المخاض. يسبب تقبضاً في الحدقة. يستقلب إلى مستقلبات غير فعالة، و يتم إطراحه بالبول مع مستقلباته. تأثيراته الجانبية مماثلة لمقويات المستقبل ميو.

ألفينتانيل Alfentanil و سوفينتانيل Sufentanil و ريميفينتانيل Remifentanil:

من المركبات قريبة الصلة بنيوياً للفينتانيل الـalfentanil، والذي يمتلك فاعلية أعلى من الفينتانيل، والـsufentanil، والذي يمتلك فاعلية أقل. و الريميفينتانيل remifentanil، الفينيل بيبردين المطور حديثاً، يبدي سلوكاً مميزاً من الناحية الحركية الدوائية. يمتلك الريميفينتانيل قسم إستر ميثيلي يعتبر أساسياً في الفاعلية، لكنه أيضاً ركيزة لتأثير لإسترات نسيجية لا نوعية كثيرة. لذلك، يمتلك استقلاباً وإطراحاً سريعاً غير اعتيادي. عند إعطائه كتسريب مستمر خلال التسكين، يسمح الريميفينتانيل بمطابقة دقيقة لجرعة الدواء مع الرد السريري. لكن الإلغاء السريع للتأثير يتطلب أن يرافق استعمال الريميفينتانيل خلال التسكين إعطاء دواء أطول تأثيراً للحفاظ على التسكين بعد الجراحة.

الهيروئين Heroin :

لا يوجد بشكل طبيعي، ولكنه ينتج عن طريق أستلة المورفين التي تزيد قوته 3 أضعاف عن المورفين. الخلاليته الكبيرة في الدسم تسمح له بعبور الحاجز الوعائي الدماغي بسرعة أكبر من المورفين. هذا يسبب زيادة أكبر في النشاط عندما يؤخذ حقناً. ينقلب الهيروئين في الجسم إلى المورفين. و لكن تأثيره يدوم لمدة تساوي نصف مدة المورفين.

5-1-2- المقلدات المعتدلة moderate agonists

البروبوكسيفين Propoxyphene

هو مشتق من الميثادون. يستعمل المماثل الأيمن منه كمسكن للألم الخفيف، أما المماثل الأيسر يستعمل كمضاد سعال فقط. يستعمل غالبا بالاشتراك مع الأسبرين أو الأسيتامينوفين للحصول على درجة أكبر من التسكين. يمتص فموياً بشكل جيد.

يستقلب في الكبد. يسبب غثياناً و قمهاً و إمساكاً. الجرعة السمية تسبب تثبيطاً تنفسياً و اختلاجات و إهلاســـات و تخليط ذهني و سمية قلبية و وذمة رئوية. إذا أخذ مع الكحول و المركنات الأخرى يحدث تثبيطاً شـديداً في الجملة العصبية المركزية و قد يحدث الموت بسبب التثبيط التنفسي و السمية القلبية.

الكودئين codeine:

مثل المورفين، هو مركب متكون في الطبيعة ذو تأثير مقلد أفيوني. رغم أنه أقل فاعلية بكثير من المورفين في علاج الألم، لكن الكودئين يستعمل بالعادة لتأثيراته المضادة للسعال antitussive والمضـاد للإســهال antidiarrheal ؛ لأنه ذو توافر حيوي فموي أكبر بدرجة معتبرة عن المورفين. التأثير المســكن للكودئين ينشــأ بدرجة كبيرة عن عملية نزع الميثيل الكبدية التي يخضــع لها، وتحوله إلى مورفين، والذي يمتلك فاعلية مقلدة للمســتقبل μ أعلى بشكل جوهري.

المركبات نصــف الصــنعية oxycodone و hydrocodone هما مضــاهئان أكثر فاعلية للكودئين واللذان يستعملان فموياً أيضاً وهما واسعا الانتشار، غالباً بالمشاركة مع الأسيتامينوفين acetaminophen.

5-1-3- المقلدات و المضادات المختلطة Mixed Agonist-Antagonists

على الرغم من أن مقلدات المستقبل الأفيوني هي مقلدة لــ μ بشكل رئيسي، إلا أن عدداً من الأدوية قد طورت كمقلدات جزئية أو مختلطة μ أو κ. هذه الأدوية تحصــر المســتقبل و تنبه الآخر. تعتمد تأثيراتها على التعرض الســابق للأفيونات، فالأشــخاص الذين لم يتناولوا الأفيونات تظهر هذه الأدوية لديهم فعالية مقلدة، و تستعمل لتخفيف الألم، أما الأشخاص المعتمدين على الأفيون، فتظهر لديهم تأثيرات حاصرة و أعراض الانقطاع.

تتضمن هذه الأدوية البوتورفانول butorphanol والبوبرينورفين buprenorphine المقلدة الجزئية لــ μ. وكذلك النالبوفين nalbuphine، مقلد κ وذو فاعلية مضادة لــ μ. ينتج كل من البوتورفانول والبوبرينورفين تســكيناً شــبيهاً بالمورفين، لكن مع أعراض شمق أخف. النالبوفين ومركبات شبيهة تعد مسكنات فعالة ؛ لأن تأثيرها في المستقبلات κ، لكن تترافق مع انزعاج نفسي غير مرغوب. الميل المنخفض لهذه العوامل لإنتاج الشمق قد يلغي احتمالية سلوك معاقرة المواد لدى الأفراد المستعدين.

البوبرينوفين Buprenorphine

يؤثر على المســتقبل ميو كمقلد جزئي. يملك تأثيراً أطول بســبب ارتباطه القوي مع المستقبل . يعطى تحت اللسان أو زرقاً. استعماله الرئيسي لإزالة الإدمان بالأفيونيات ؛

لأنه يسبب أعراض سحب أقل شدة. يسبب غثياناً و تثبيطاً تنفسياً و انخفاض الضغط و تركيناً. يستقلب في الكبد و يطرح بالبول و الصفراء.

البنتازوسين Pentazocine

يعمل كمقلد على المستقبلات كابا و مضاداً ضعيفاً للمستقبلات ميو و دلتا. يفعل المستقبلات في الحبل الشوكي فيعزز التسكين. يستخدم لإزالة الألم المعتدل. يعطى فموياً أو حقناً. بالجرعات العالية يحدث تثبيطاً تنفسياً و ينقص فعالية السبيل المعدي المعوي و يمكن ان تسبب إهلاسات و كوابيس، و يزداد الضغط الدموي و تسرع القلب. يتطور التحمل و الاعتماد. يسبب نشوة أقل من المورفين. لكنه لا يعاكس التثبيط التنفسي للمورفين. و يجب عدم استخدامه مع المقلدات مثل المورفين، إذ قد يحصر الفعل المضاد للبنتازوسين التاثيرات المسكنة للمورفين.

5-1-4- مضادات المستقبل الأفيوني Opioid Receptor Antagonists

تستعمل مضادات المستقبل الأفيوني μ لمعاكسة التأثيرات الجانبية المهددة للحياة الناجمة عن جرعة زائدة من الأفيونات، خاصة التثبيط التنفسي و السبات. حيث تحل بسرعة محل جميع الجزيئات الأفيونية المرتبطة بالمستقبل.

النالوكسون Naloxone:

من أحد هذه المضادات، عبارة عن مشتق صنعي للأوكسي مورفون يعطى حقناً، تأثيره سريع جداً خلال 30 ثانية من الحقن الوريدي يعاكس التثبيط التنفسي. ولأن العمر النصفي للنالوكسون أقصر من المورفين، نصف عمر النالوكسون 60-100 دقيقة، فليس من الآمن ترك المريض غير مراقب فوراً بعد نجاح المعالجة. من الممكن تخفيض المراقبة فقط بعد التأكد من أن المورفين لمن يعد متواجداً في الجسم. لا يحدث تأثيرات دوائية في الأشخاص الطبيعيين، لكنه يعجل ظهور أعراض الانقطاع عند مفرطي تناول المورفين و الهيروئين.

نالتريكسون Naltrexone

المضاد المعطى فموياً النالتريكسون naltrexone يستعمل رئيسياً في حالات المرضى خارج المستشفى، نموذجياً لنزع السمية لدى الأفراد المدمنين على الأفيونات. تأثيراته مشابهة للنالوكسون. ولكنه ذو مدة تأثير أطول، فجرعة مفردة وحيدة منه تحصر تأثير الهيروئين المحقون لمدة تصل إلى 48 ساعة. مشاركة النالتريكسون والكلونيدين clonidine و أحياناً مع البيوبرينورفين buprenorphine يؤدي لإزالة الانسمام الأفيوني بسرعة. يفيد في علاج الكحولية المزمنة بآلية غير معروفة. و يسبب سمية كبدية.

المشاركة بين المقلدات والمضادات الأفيونية يتم تطويره لتخفيض استعمال الأدوية غير الشـــرعي. المضـــادات المحدودة بالمحيط، مثل الألفيموبان alvimopan، قد طورت لتخفيض العلوص (انســـداد الأمعاء) التالي للجراحة، ولتخفيف التأثيرات المعدية المعوية لاستعمال الأفيونات المزمن.

ترامادول Tramadol

هو مسـكن ألم مركزي، ولكنه لا يصـنف مع المورفينات. يرتبط مع المسـتقبل ميو. يثبط بشـكل ضـعيف إعادة التقاط النورابينفرين و السـيرتونين. يسـتخدم لتدبير الألم المتوسـط إلى الشـديد المعتدل. فعاليته المثبطة للتنفس أقل من المورفين. يسـبب غثياناً، دوخة، وإمساكاً. يخضع لاستقلاب واسع و يتشكل مستقلب فعال. مشاركته مع الكاربامازيبين تؤدي لزيادة استقلابه و ذلك بتحريض جملة السيتوكروم P450 2D6 . إعطاء الدواء بالمشاركة مع الأسـيتامينوفين يحسـن فاعليته المسـكنة. أما مشـاركته مع الكينيدين quinidine تزيد من مسـتوى الترامادول. و المشـاركة مع مثبطات إعادة التقاط السـيرتونين الانتقائية أو مضـادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة تؤدي لحدوث نوبات اختلاجية. و يجب عدم استعماله مع مثبطات MAO.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الثالث
الأدوية الذاتية Autacoids

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الأدوية الذاتية Autacoids

د. شذى اللحام

الإكوزانويدات و العامل المفعل للصفيحات

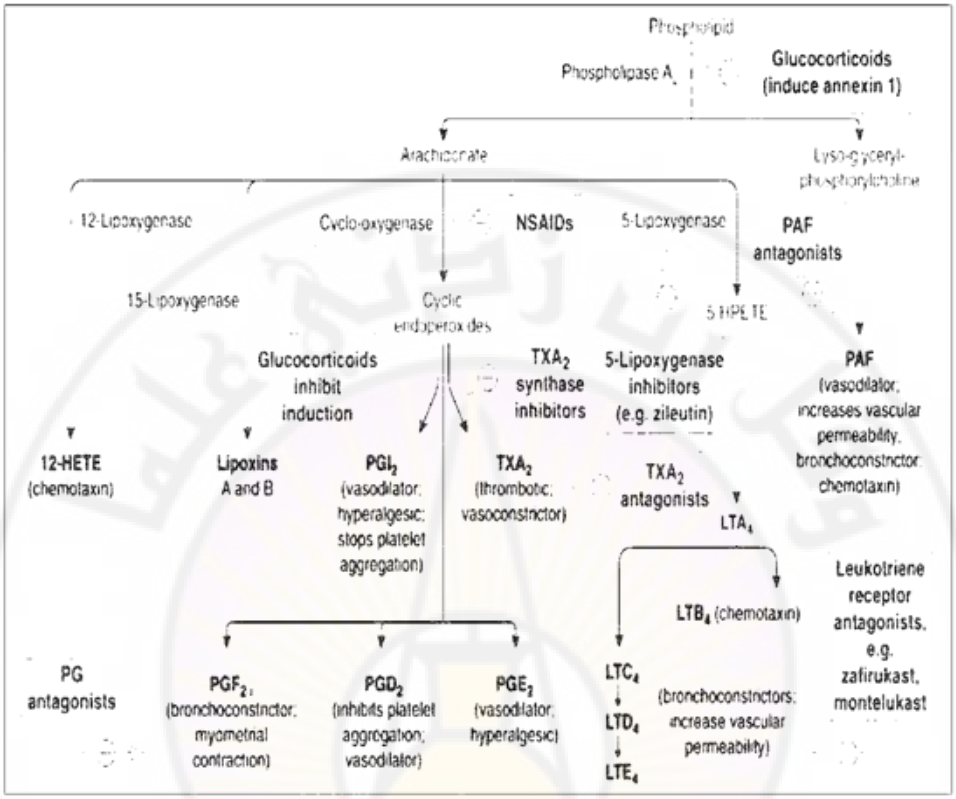
Eicosanoids And Platelet-Activating Factor

هي من الهرمونات التلقائية المشتقة من الدسم Lipid-Derived Autacoids. تزود الدسم الغشائية بالركيزة لاصطناع الإكوزانويدات، والعامل المفعل للصفيحات (PAF). تشمل الإيكوزانويدات مستقلبات الأراشيدونات arachidonate، من ضمنها البروستاغلاندينات prostaglandins والبروستاسيكلين prostacyclines والثرومبوكسانات thromboxanes و اللوكوترينات leukotrienes و الليبوكسينات lipoxines و الهيبوكزيلينات .hipoxilinates وهي لا تخزن لكن تنتج من قبل معظم الخلايا عند تفعل مجموعة متنوعة من المنبهات الفيزيائية والكيميائية والهرمونية إنزيمات أسيل هيدرولاز Acetyl hydrolase التي تولد الأراشيدونات. يمكن أن تتعدل مشتقات الغليسيروفوسفوكولين الغشائية إنزيمياً لإنتاج الـPAF. ويتشكل الـPAF من قبل عدد أصغر من أنماط الخلايا، رئيسياً الكريات البيض والصفيحات والخلايا البطانية. وتسهم الإكوزانويدات و الـPAF في الالتهاب وتوتر العضلة الملساء والإرقاء hemostasis والخثار thrombosis و المخاض parturition و الإفراز المعدي المعوي gastrointestinal (GI)، وعدد من أصناف الأدوية أبرزها الأسبرين aspirin والعوامل المضادة للالتهاب اللاستيرويدية التقليدية NSAIDsومثبطات نوعية للسيكلوأوكسيجيناز -2 (COX-2).

الإيكوزانويدات EICOSANOIDS

1- مقدمة

الأدوية التلقائية autacoids عبارة عن مواد تصنع سريعاً بالاستجابة لمنبهات نوعية، تعمل سريعاً في موضعها المباشر، وتبقى فعالة لفترة قصيرة فقط قبل تدركها. تمثل الإيكوزانويدات eicosanoids عائلة كيميائية متنوعة من الأدوية التلقائية المشتقة من حمض الأراكيدونيك arachidonic acid.



الشكل 1.3 : مخطط موجز للوسائط الالتهابية المشتقة من الفوسفوليبيدات، مع خلاصة لتأثيراتها ومواقع تأثير الأدوية المضادة للالتهاب.

يعرف الحمض الأراكيدونيك باسم الحمض الدهني أوميغا-6. omega-6 في الأنظمة الغذائية الغنية بأسماك ونباتات المياه الباردة، يحتوي غشاء الخلية على الحمض الدهني أوميغا-3 omega-3، وهو حمض إيكوزابينتاأيونيك eicosapentaenoic acid، ذو خمسة روابط مزدوجة تبدأ عند موقع الكربون الثالث. حمض إيكوزابينتاأيونيك هو أيضا سلف لمنتجات الإيكوزانويد لكن هذه المنتجات تتحلى بنشاطات حيوية مختلفة عن الإيكوزانويدات المتولدة عن الحمض الأراكيدونيك. فعلى سبيل المثال، البروستاغلاندينات المشتقة عن الأحماض الدهنية أوميغا-6 لديها نشاط في الأوعية وخصائص تكدس صفيحات مختلفة عما تفعله البروستاغلاندينات المشتقة عن الأحماض الدهنية أوميغا-3.

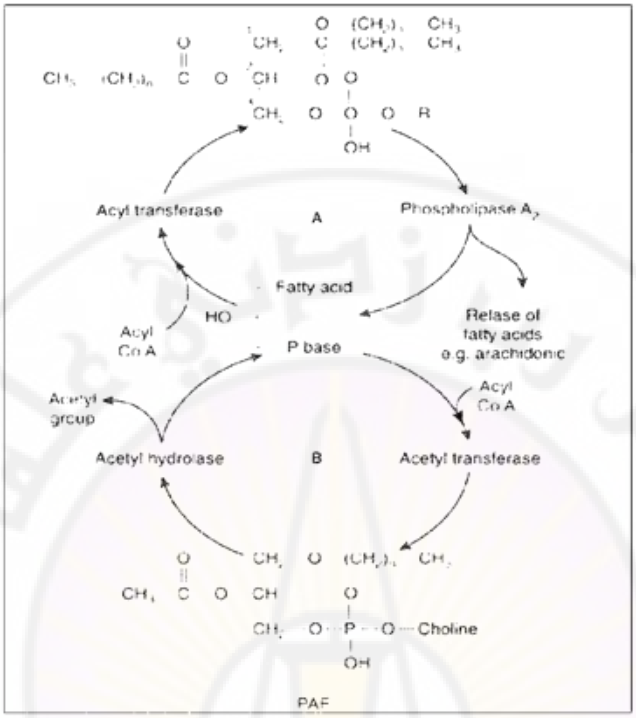
تتدخل الإيكوزانويدات بشكل حاسم في عدد من السبل الاستقلابية التي تمتلك أدواراً متنوعة في الالتهاب والإشارة الخلوية. ترتكزجميع هذه السبل على تفاعلات

تكتنف استقلاب حمض الأراكيدونيك. و يستمر البحث في الإيكوزانويدات للكشف عن أدوار حرجة في الفيزيولوجيا القلبية الوعائية و الالتهابية والتناسلية.

2- البنية والاصطناع الحيوي Structure And Biosynthesis

يعد حمض الأراشيدونيك arachidonic acid (5، 8، 11، 14 – إكوزاتترانويك أسيد eicosatetraenoic acid)، طليعة الإكوزانويدات Eicosanoids الرئيسية لدى الثديات، وهو حمض دسم غير مشبع مكون من 20 ذرة كربون ويحتوي أربعة روابط مضاعفة (ومنها جاء الاسم إكوزا eicosa الذي يشير للـ20 ذرة كربون، وترانويك tetraenoic، الذي يشير للروابط المضاعفة الأربعة). في معظم أنماط الخلايا يؤستر حمض الأراشيدونيك في تجمع الفوسفوليبيد، ويكون تركيز الحمض الحر منخفضاً. الإكوزانويدات Eicosanoids الرئيسية هي البروستانويدات prostanoids و تشمل البروستاغلاندينات prostaglandins، والثرومبوكسانات thromboxanes، واللوكوترئينات leukotrienes .

في معظم الحالات الخطوة الأولية والمحددة لسرعة اصطناع الإيكوزانويد هي تحرير الأراشيدونات، غالباً بعملية وحيدة الخطوة محفزة بالإنزيم الفوسفوليباز A_2 phospholipase A2(PLA_2)، رغم أنه قد تستخدم أحياناً عملية متعددة الخطوات تشتمل الفوسفوليباز C أو D بالاقتران مع الدي أسيل غليسيرول ليباز diacylglycerol libase . تتواجد عدة أنواع من الـPLA_2، لكن أهمها هو الـPLA_2 السيتوزولي cytosolic عالي التنظيم. لا يولد هذا الإنزيم حمض الأراكيدونيك فحسب (وبالتالي الإكوزانويدات Eicosanoids) ؛ بل أيضاً الليزوغليسريل – فوسفوريلكولين lysoglyceryl phosphorylcholine (lyso-PAF)، وهو طليعة للعامل المفعل للصفيحات، وهو وسيط التهابي آخر.



الشكل 2.3 : بنية الفوسفوليبيدات، وتحرير الحموض الدسمة وطلائع العامل المفعل للصفيحات (PAF).

يفعل الـــPLA السيتوزولي (بالتالي تحرير حمض الأراكيدونيك) بواسطة الفسفرة phosphorylationيحدث هذا بالاستجابة لأحداث تنبيغ الإشارة المحفزة بعديد من المنبهات، مثل فعل الثرومبين على الصفيحات، وC5a على العدلات، والبراديكينين على الأورمات الليفية وتفاعلات ضد – مستضد على خلايا البدينة. يحفز ضرر الخلية العام أيضاً من عملية التفعيل.

2-1- سبيل السيكلوأكسيجيناز Cyclooxygenase Pathway

يتحول حمض الأراكيدونيك داخل خلوي غير المؤستر سريعاً بإنزيمات السيكلوأكسيجيناز، الليبوأكسيجيناز، أو الإبوكسيجيناز الحاوية على السيتوكروم. يؤدي سبيل السيكلوأكسيجيناز لتكوين البروستاغلاندينات، البروستاسيكلين، والثرومبوكسانات ؛ بينما سبيل الليبوأكسيجيناز فيشكل اللوكوتريئينات والليبوكسينات ؛ ويؤدي سبيل الإيبوكسيجيناز epoxygenase pathways لحموض الإيبوكسي إيكوزاتيترانويك epoxyeicosatetraenoic . السيكلوأكسيجينات (أيضاً تدعى بالبروستاغلاندين سينثازات (prostaglandin H synthases هي إنزيمات مرتبطة

بالغليكوزيل glycosylated ، مثنوية متجانسة، مرتبطة بالغشاء، وحاوية على الهيم وهي واسعة الانتشار في الخلايا الحيوانية من اللافقاريات إلى البشر. يتواجد شكلان نظيران من السيكلوأكسيجيناز، يرمز لهما بالـ COX-1 و COX-2 لدى البشر. على الرغم من أن COX-1 و COX-2 يشتركان بـ 60% من تماثل التتالي وبنى متراكبة قريبة ثلاثية الأبعاد، لكن الجنينين يقعان في كروموسومين مختلفين، وتختلف الإنزيمات في المرتسمات الخلوية، الجينية، المرضية، والدوائية. كل سيكلوأكسيجيناز يحفز تفاعلين متسلسلين. الأول تفاعل السيكلوأكسيجيناز وهو حلقنة cyclizationمعتمدة على الأكسجين لحمض الأراكيدونيك إلى بروستاغلاندين G_2 PGG_2؛ الثاني البيروكسيداز وهو إرجاع PGG_2 إلى PGH_2.

ينتج الـCOX-1 والـCOX-2 بالنهاية كنتيجة للاختلاف في التموضع الخلوي، التعبير النسيجي، ومتطلبات الركيزة، مجموعات مختلفة من منتجات الإيكوزانويدات التي تتدخل في سبيلين مختلفين. يعتقد أن الـCOX-1 المعبر عنه بشكل بنيوي يعمل على الفاعليات الفيزيولوجية أو التدبير المنزلي Housekeeping مثل الاستتباب الوعائي و المحافظة على الجريان الدموي الكلوي والمعدي والمعوي و الوظيفة الكلوية و تضاعف المخاطية المعوية و وظيفة الصفيحات ومنع التخثر.

عدد من الوظائف تعزى للإنزيم COX-2 التحريضي، ومن ضمنها أدوار في الالتهاب و الحمى و الألم و تنبيغ منبهات الألم في الحبل الشوكي والانقسام الفتيلي (خاصة في الظهارة المعدية المعوية) والتأقلم الكلوي مع الشدة و ترسب العظم التربيقي والإباضة و تكون المشيمة و التقلصات الرحمية خلال المخاض.و لا يزال دور التعبير البنيوي للـCOX-2 في مناطق من الجهاز العصبي المركزي مثل الحصين hippocampus، الوطاء hypothalamus، واللوزة amygdale غير مفسر بعد.

2-1-1- البروستاغلاندينات Prostaglandins

تعد البروستاغلاندينات عائلة كبيرة من المركبات المتشابهة بنيوياً يمتلك كل منها فاعليات بيولوجية نوعية. تشترك البروستاغلاندينات بالبنية الكيميائية والتي تدعى البروستانويد prostanoid، المؤلفة من حمض كاربوكسيلي من 20 ذرة كربون، ويحوي حلقة سيكلوبنتان ومجموعة 15 – هيدروكسيل.

تقسم البروستاغلاندينات إلى ثلاث سلاسل فرعية رئيسية : الـPG_1، PG_2، و PG_3. العدد المذكور أسفل اسمها يشير لعدد الروابط المضاعفة المتواجدة في الجزيء. تعد سلسلة الـPG_2 هي الأكثر انتشاراً ؛ لأنها مشتقات مباشرة من حمض الأراشيدونيك، هو حمض إيكوزاتيترانويك. تشتق سلسلة الـPG_1 من طليعة حمض الأراكيدونيك، وهي

dihomo-y-linolenic acid(DHGLA)، وهو حمض إكوزاترينويك، بينما سلسلة الـPG$_3$ فتشتق من حمض إيكوزابنتانويك (EPA).

يمثل البروستاغلاندين PGH_2 المرحلة الحرجة في سبيل السيكلوأكسيجيناز لأنه يمثل طليعة للـPGD_2، PGE_2، PGF_{2a}، الثرومبوكسان A_2 (TxA_2)، والبروستاسيكلين PGI_2. يحدد توزع هذه الإيكوزانويدات في نسج مختلفة بمرتسمات التعبير لإنزيمات مختلفة لاصطناع البروستاغلاندين (أي سينثازات الـPG).

تعد البروستاغلاندينات مهمة في عديد من العمليات الفيزيولوجية، معظمها لا تتعلق مباشرة بالالتهاب. لاحظ بشكل خاص الوظائف البنيوية الهامة للـPGE_2 التي يشار إليها بشكل عام بالأدوار الواقية خلوياً حيث أعضاء مثل مخاطية المعدة و العضلة القلبية والنسيج الحشوي الكلوي renal parenchyma تحمى من تأثيرات الإقفار بواسطة التوسع الوعائي، وتنظيم جريان الدم المتواسط بالـPGE. يتدخل الـPGE_2 أيضاً في تفعيل الخلية الالتهابي، ويبدو أن الـPGE_2 المصنع حيوياً من قبل الـCOX-2 والـPGE سينثاز synthase في الخلايا قرب الوطاء يمتلك دوراً في حدوث الحمى.

2-1-2- الثرومبوكسان Thromboxane و البروستاسيكلين Prostacyclin

تعبر الصفيحات عن مستويات عالية من إنزيم الثرومبوكسان سينثاز thrompoxan synthase لكن لا تحتوي على البروستاسيكلين سينثاز prostacyclin synthase. لذلك يعد الـTxA_2 الإيكوزانويد المنتج الرئيسي في الصفيحات. يمتلك الـTxA_2 عمر نصفي يبلغ 10 إلى 20 ثانية قبل تحلمهه الإنزيمي إلى TxB_2 غير الفعال. يعتبر الـTxA_2، والذي ينقل الإشارة عبر آلية G_q مرتبطة ببروتين G، مقبض وعائي قوي ومعزز لالتصاق الصفيحات وتكدسها. بالمقابل، تفتقد البطانة الوعائية للثرومبوكسان سينثاز لكن تعبر عن البروستاسيكلين سينثاز. لذلك، يعد الـPGI_2 ناتج الإكوزانويد الرئيسي في البطانة الوعائية. يعمل الـPGI_2 والذي ينقل الإشارة عبر الـG_s، كموسع وعائي، موسع وريدي، ومثبط لتكدس الصفيحات. و بصيغة أخرى، يعد الـPGI_2 مضاداً فيزيولوجياً للـTxA_2. تحمل التأثيرات الموسعة للأوعية للـPGI_2، كالتي في الـPGE، أيضاً خواص واقية خلوية.

2-2-3- مستقبلات البروستانويد Prostanoid Receptors

هنالك خمسة أصناف رئيسية من مستقبلات البروستانويد، وجميعها مستقبلات نمطية مرتبطة بالبروتين G وتسمى بالمستقبلات DP، FP، IP، EP وTP، على

التوالي، اعتماداً على لجائنها PGD، GPF، PGI، PGE أو TXA. بعضـــها لديه أنماط فرعية؛ على سبيل المثال، تقسم المستقبلات EP إلى أربع مجموعات فرعية.

الجدول 3- أ منتجات البروستاغلاندين، اصطناعه، مستقبلاته، و وظائفه:

البروستاغلاندين	الإنزيم المصنع	النسيج المعبر عن الإنزيم المصطنع	نمط المستقبل وآلية الإشارة	الوظائف
PGD_2	PGD_2 إيزومراز	خلايا البدينة العصبونات	DP G_s	تقبض قصبي (ربو) وظائف التحكم بالنوم داء الزهايمر.
PGE_2	PGE_2 إيزومراز	كثير من النسج، من ضمنها البالعات وخلايا البدينة.	EP1 G_q EP2 G_s EP3 G_i EP4 G_s أخرى	تقوية استجابات منبهات الألم توسع وعائي. تقبض قصبي. واق خلوي : تنظيم إفراز الحمض من المخاطية المعدية، المخاط، وجريان الدم. توسع وعائي. تقبض قصبي. تفعيل الخلايا الالتهابية. الحمى. إنتاج المخاط. اعتلال نعوظ محتمل.
$PGF_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$ ريدكتاز	العضلة الملساء الرئوية عضلة الرحم الملساء.	FP G_q	التوترية الوعائية. الفيزيولوجيا التناسلية (مجهض). تقبض قصبي.

2-1-4- تأثيرات البروستانويدات Actions of the Prostanoids

تؤثر البروســـتانويدات Prostanoids في معظم النســـج، وتمارس تأثيرات متنوعة مذهلة.

- يسبب الـــ PGD_2 توسعاً وعائياً، وتثبيطاً لتكدس الصفيحات، وارتخاء للعضلات المعدية المعوية والرحمية، وتعديلاً لتحرير الهرمونات الوطائية/النخامية. وله تأثير مقبض قصبي عبر مستقبلات TP.

- يسبب الـــ $PGF_{2\alpha}$ تقلصاً لعضلة الرحم لدى البشر، وانحلالاً للجسم الأصفر luteolysis لدى بعض الأنواع (مثل المواشي) وتقبضاً قصبياً في بعض الأنواع (القطط والكلاب).

- يسبب الـ PGI_2 توسعاً وعائياً، وتثبيطاً لتكدس الصفيحات، وتحريراً للرنين وبيلة صوديوم عبر تأثيرات على عودة امتصاص الصوديوم في النبيبات الكلوية.
- يسبب الـ TXA_2 تقلصاً وعائياً، وتكدساً للصفيحات وتقبضاً قصبياً (ملحوظ أكثر في خنزير غينيا من البشر).

يمتلك الـ PGE_2 التأثيرات التالية: على المستقبلات EP_1، يسبب تقلصاً للعضلة الملساء القصبية والمعدية المعوية. و على المستقبلات EP_2، يسبب توسعاً قصبياً، توسعاً وعائياً، تنبيهاً لإفراز السائل المعوي واسترخاء للعضلات الملساء المعدية المعوية. وعلى المستقبلات EP_3، يسبب تقلصاً للعضلة الملساء المعوية، وتثبيطاً لإفراز الحمض المعدي، و زيادة في إفراز المخاط المعدي، وتثبيطاً لتحلل الدسم، وتثبيطاً لتحرير الناقل العصبي الذاتي وتنبيهاً لتقلص رحم المرأة الحامل.

2-2- سبل الليبوأكسيجيناز Lipoxygenase Pathway

تمثل سبل الليبوأكسيجيناز السبيل الرئيسي الثاني لحمض الأراكيدونيك. تؤدي هذه السبل لتكوين اللوكوتريئينات و الليبوكسينات. تعتبر الليبوأكسيجينازات إنزيمات تحفز إدخال الأكسجين الجزيئي في حمض الأراكيدونيك، باستعمال حديد لا هيمي nonheme iron لتوليد هيدروبيروكسيدات hydropyroxidate نوعية. ثلاثة ليبوأكسيجينازات، 5-، 12- ، 15- ليبوأكسيجيناز (5-LOX)، هي الأشكال النظيرة الرئيسية للLOX المتواجدة لدى البشر. تسمى الليبوأكسيجينازات وفق الموقع في حمض الأراكيدونيك الذي يتحفز فيه إدخال الـ O_2 الجزيئي .المنتجات المباشرة لتفاعلات الليبوأكسيجيناز هي حموض هيدروبيروكسي اكوزاتترانوئيك
hydroperoxyeicosatetraenoic acids.(HPETEs) من الممكن أن ترجع الـHPETEs إلى حموض هيدروكسي إيكوزاتترانوئيك
hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) الموافقة لها بإنزيمات تستعمل الغلوتاثيون بيروكسيداز glutathione peroxidase.(GSP) الـ5-HPETE هو الطليعة المباشرة للـ LTA_4 والذي بدوره هو ركيزة لجميع الليكوتريئينات الفعالة حيوياً. تتدخل الليبوأكسيجينازات أيضاً في تحويل 15-HETE و LTA_4 إلى ليبوكزيئينات .

يحتاج الـ5-LOX للانتقال إلى الغشاء النووي لتفعيله. يساعد في انتقال الـ5-LOX إلى الغشاء النووي البروتين الذي يدعى بالبروتين المفعل للـ 5- ليبوأكسيجيناز (FLAP)، فيتشكل معقد إنزيمي فعال، ويقبل ركيزة حمض الأراكيدونيك من الفوسفوليباز A_2.

2-2-1- اللوكوترينات Leukotrienes

تصنع اللوكوترئينات (لوكو leuko – لأنها تصنع من قبل الكريات البيض، وترئينات trienes – لأنها تحتوي على نظام ترئين متقارن من الروابط المضاعفة) من حمض الأراشيدونيك بواسطة سبل محفزة بالليبوأكسيجيناز. هذه الإنزيمات السيتوزولية الذوابة متواجدة بشكل رئيسي في الرئة، والصفيحات، وخلايا البدينة وكريات الدم البيض. الإنزيم الرئيسي في هذه المجموعة هو 5 – ليبوأكسيجيناز. عند تفعيل الخلية، ينتقل هذا الإنزيم إلى الغشاء النووي، حيث يرتبط مع بروتين إضافي حاسم يسمى بالـFLAP (البروتين المفعل لل5 – ليبوأكسيجيناز). يعمل 5 – ليبوأكسيجيناز على إدخال مجموعة هيدروبيروكسيد في الكربون C5 في حمض الأراكيدونيك لتشكيل 5 – هيدروبيروكسي ترانويك أسيد 5-HPETE؛ مما يؤدي لإنتاج المركب غير المشبع لوكوترئين leukotriene (LT)A_4. من الممكن أن يتحول هذا المركب إنزيمياً إلى LTB_4 وباستعمال سبيل منفصل يمثل أيضاً طليعة للوكوترئينات الحاوية على السيستئينيل LTC_4، LTD_4، LTE_4 وLTF_4

(يشار لها أيضاً باللوكوترئينات سلفيدوبيبتيد). تمثل أمزجة المعقدات الإضافية السيستئينيلية هذه مادة التأق بطيئة التفاعل slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)، وهي مادة تبين منذ سنوات عديدة أنها تتولد في رئة حنزير غينيا خلال التأق، ويعتقد أنها مهمة في الربو. ينتج الـLTB_4 بشكل رئيسي من قبل العدلات، والسيستئينيل لوكوترئين بشكل رئيسي من قبل الحمضات، خلايا البدينة، الأسسات والبلاعم. كما ينتج هذا السبيل الليبوكزينات lipoxins ونواتج فعالة أخرى، بعضها يمتلك خواص مضادة للالتهاب، من حمض الأراكيدونيك.

يستقلب الـLTB_4 بواسطة إنزيم P450 فريد مرتبط بالغشاء في العدلات، ويؤكسد بعدها إلى 20 – carboxy – LTB_4. يستقلب الـLTC_4 وLTD_4 إلى LTE_4، والذي يطرح في البول.

مستقبلات اللوكوترئين Leukotriene Receptors

تسمى مستقبلات اللوكوترئين BLT إن كان اللجين هو LTB_4، وCysLT للسيستئينيل لوكوترئينات. يعمل الـLTB_4 على مستقبلات LTB_4 نوعية وفق ما حدد بواسطة مقلدات ومضادات انتقائية. يستعمل في آلية التنبيغ ثلاثي فوسفات الإنوزيتول وزيادة الـCa^{2+} السيتوزولي.

تأثيرات اللوكوترئينات Leukotriene Actions

تمتلك السيستئيل لوكوترئينات تأثيرات مهمة في الجهازين التنفسي والقلبي الوعائي، وحددت مستقبلات نوعية للـLTD_4 وفق أساس المضادات الانتقائية الهائلة. يستعمل الآن مضادات المستقبل – CysLT الزافيرلوكاست zafirlukast والمونتيلوكاست

montelukast في علاج الربو. قد تتواسط السيستنيل – لوكوترئينات في التغيرات القلبية الوعائية في التأق الحاد. ويتم الآن تطوير عوامل تثبط الإنزيم 5 – ليبوأكسيجيناز كعوامل مضادة للربو، وعوامل مضادة للالتهاب. من هذه الأدوية الزيلوتون zileuton.

2-2-2- الليبوكزينات Lipoxins

الليبوكزينات نواتج تداخل الليبوأكسيجيناز هي مشتقات من حموض الأراكيدونيك تحوي أربع روابط مضاعفة مقترنة وثلاث مجموعات هيدروكسيل. المركبان الرئيسيان من الليبوكزينات هما، LXA_4 و LXB_4، يعملان على تعديل تأثير اللوكوترينات والسيتوكينات وهما مهمان في شفاء الالتهاب.

في مواقع الالتهاب، يوجد نموذجياً علاقة عكسية بين كميات الليبوكزين واللوكوترين المتواجد. أدت هذه الملاحظة إلى اقتراح أن الليبوكزينات تعمل كإشارات تنظيمية معاكسة أو منظمات سلبية لفعل اللوكوترينين. تتواجد مستقبلات LXA_4 على العدلات وفي الرئتين، والطحال، والأوعية الدموية. تثبط الليبوكزينات الجذب الكيميائي للعدلات، والتصاقها، وهجرتها عبر البطانة (بتخفيض التعبير عن الـP-selectin)، تثبط توظيف الحمضات، تنبه التوسع الوعائي (بتحريض اصطناع الـPGI_2 و PGE_2)، تثبط التقبض الوعائي المحرض بالـLTC_4 و LTD_4، تثبط التأثيرات الالتهابية للـLTB_4، وتثبط وظيفة الخلايا NK. تنبه الليبوكزينات قبط وإطراح العدلات الخاضعة للاستماتة بواسطة البلاعم وبالتالي تتواسط في شفاء الرد الالتهابي. لأن إنتاج الليبوكزين يبدو أنه مهم في شفاء الالتهاب، فخلل التوازن في استتباب الليبوكزين –لوكوترئين قد يكون عاملاً رئيسياً في إمراضية المرض الالتهابي.

2-3- سبيل الإيبوكسيجيناز Epoxygenase Pathway

تعمل إنزيمات إيبوكسيجيناز السيتوكروم P450 على أكسجة حمض الأراكيدونيك ؛ مما يؤدي لتكوين إيبوكسيايكوزاتترانوئيك (EET) ومشتقات الحمض الهيدروكسي. يعد سبيل الإيبوكسيجيناز مهماً في النسج التي لا تعبر عن الـCOX أو LOX، مثلاً خلايا معينة في الكلية. توليد إيبوكسي من حمض الأراكيدونيك ينتج أربع EETs مختلفة، اعتماداً على أي رابط مضاعف يتم تعديله في حمض الأراكيدونيك. مشتقات الديهيدروكسي للـEETs، التي تتكون بالحلمهة، قد تنظم المقوية الوعائية بتثبيط إنزيم NA^+ / K^+ -ATPase في خلايا العضلات الملساء الوعائية وقد تؤثر في الوظيفة الكلوية بتنظيم امتصاص الأيون وإفرازه. فيما يخص الالتهاب، تثبط مشتقات ديهيدروكسي EET سيكلوأوكسيجيناز الصفيحات وتثبط التعبير عن جزيئات الالتصاق بين الخلايا intercellular adhesion molecules (ICAMs). يؤدي هبوط

التنظيم down regulation للـ ICAMs لتثبيط تكدس الصفيحات والخلايا الالتهابية. لذلك، كما في الليبوكزينات، قد تلعب جزيئات EETs نوعية (مثل 11,12-EET) دوراً في تنظيم الالتهاب في مواقع معينة وضمن نسج مختارة. قد يكشف البحث المستقبلي عن وظائف محددة أكثر للEETs في الفيزيولوجيا البشرية.

2-4- الإيزوبروستانات Isoprostanes

يعد حمض الأراكيدونيك المؤستر بالشحوم الفوسفورية عرضة لفوق الأكسدة المتواسطة بالجذور الحرة، شطر هذه الدسم المعدلة عن الشحم الفوسفوري بواسطة الفوسفوليباز A_2 يولد ما يدعى بالإيزوبروستانات. خلال الشدة التأكسدية، وجدت الإيزوبروستانات في الدم بمستويات أعلى بكثير من تلك لمنتجات السيكلوأكسيجيناز. الإيزوبروستانات بشكل خاص 8-epi-PGF_{2a} و 8-epi-PGE_2، هما مقبضان وعائيان فاعلان. بإمكان الإيزوبروستانات أن تعمل على تفعيل $NF-_KB$، فوسفوليباز C، و البروتين كيناز C و تيار الكالسيوم. لأن سرعة تكوين الإيزوبروستانات تعتمد على ظروف التأكسد الخلوي، قد تكون مستويات الإيزوبروستان دلالية على الشدة التأكسدية ومجال واسع من الأمراض. تستعمل مستويات الإيزوبروستان البولية كواسمات للشدة التأكسدية في متلازمات الإقفار و إصابة إعادة الإرواء و التصلب العصيدي و الأمراض الكبدية. لكن لا يعرف امتلاك الإيزوبروستانات لدور في الالتهاب أو دفاعات المضيف.

3- استقلاب الإيكوزانويدات

يتم تعطيل كل من البروستاغلاندينات، واللوكوتريئينات، والثرومبوكسانات، والليبوكزينات بالهدركسلة، الأكسدة β (مما يؤدي لفقد ذرتي كربون)، أو الأكسدة ω (إلى مشتقات ثنائية الحمض الكربوكسيلي. عمليات التدرك هذه تجعل الجزيئات أكثر حباً للماء وقابلة للطرح في البول.

4- دور الإكوزانويدات في الالتهاب

الالتهاب الحاد هو نتيجة شبكة معقدة من التداخلات الجزيئية والخلوية المحرضة باستجابات لمنبهات متنوعة، مثل الرضح، والإقفار، والعوامل الخمجية، أو تفاعلات الأضداد. يولد الالتهاب السطحي الحاد ألماً، وذمة و حمامى و حرارة موضعية. أما الالتهاب في الأعضاء الحشوية قد يبدي أعراضاً مشابهة ويؤدي لاعتلال شديد في وظيفة الأعضاء.

تعتبر اللوكوتريئينات، والليبوكزينات، وكذلك الثرومبوكسانات، البروستاغلاندينات، والبروستاسيكلينات حاسمة في التوليد و المحافظة و التواسط في الردود الالتهابية. يبتدأ

شـــلال الالتهاب عندما تتعرض خلايا في منطقة معينة لمادة غريبة أو لأذية. هذه الأذية تحرض شلال سيتوكين موضعي من ضمنه الإنترلوكين أو الـTNF، والذي يزيد مستويات mRNA ومستويات الإنزيم الـــCOX-2. يسهل بعدها الـــCOX-2 من إنتاج الإيكوزانويدات المحرضة للالتهاب والفعالة وعائياً.

التراكيز العالية موضعياً من الـPGE_2، LTB_4، والسيستنيل لوكوترين تحرض تراكم وارتشاح الخلايا الالتهابية بزيادة الجريان الدموي والنفوذية الوعائية. كما أن الـــLTB_4 و 5-HETE مهمان كذلك في جذب العدلات المفعلة. الـــــLTB_4 المكون بواســطة العدلات المفعلة في موقع الالتهاب، يوظف ويفعل عدلات ولمفاويات إضـــافية وبالتالي تلتصـــق هذه الخلايا على الســـطوح البطانية وتعبرها إلى الحيز الخلالي. زيادة النفوذية الوعائية أيضاً تؤدي لتسريب السوائل وارتشاح الخلايا ؛ مما يسبب الوذمة.

الجدول 3- ب أدوار الإيكوزانويدات في مراحل الالتهاب :

التأثير	الإكوزانويدات المتضمنة
النقبض الوعائي.	PGF_2 . TxA_2 . LTC_4 . LTD_4 .LTE_4
التوسع الوعائي (الحمامى).	PGI_2 . PGE_1 . PGE_2 . PGD_2 . LxA_4 . LxB_4 . LTB_4
الوذمة (الانتفاخ).	PGE_2 . LTB_4 . LTC_4 . LTD_4 . LTE_4
الجذب الكيميائي، التصاق الكريات البيض.	LTB_4 . HETE . LxA_4 . LxB_4
زيادة النفوذية الوعائية.	LTC_4 . LTD_4 . LTB_4
الألم وفرط التألم.	PGE_2 . PGI_2 . LTB_4
الحرارة الموضعية والحمى الجهازية.	PGE_2 . PGI_2 . LxA_4

مع تكدس خلايا التهابية متعددة، تستغل حينها سبل اصطناع حيوي بين الخلايا لتوليد الإيكوزانويدات. في الاصطناع بين الخلايا، تمنح وسائط الإيكوزانويدات من نمط خلوي واحد إلى الآخر لتوليد تنوع أكبر بالغيكوزانويدات. يوضـح هذا أهمية الالتصـاق الخلوي والتداخلات بين الخلية والأخرى في الردود الالتهابية والمناعية.

يحاول الجســم تأمين أن الرد المناعي ليس بمقدورد الاســتمرار دون رقيب. تســاعد الليبوكرينات في شـفاء الالتهاب وتعزز عودة النسـيج للاسـتتباب. من الممكن أن تعمل الإيكوزانويدات المشـتقة من الـــCOX-2 في شـفاء الجروح. لذلك، التعاقب الزمني للأحداث مهم في الرد الالتهابي المنظم. يثبط الـــــPGE_2 وظائف اللمفاويات B و T

وخلايا NK، بينما ينظم الـLTB_4 والسيستينيل لوكوترينات تضاعف اللمفاويات T. يعتبر الـPGE_2 و PGI_2 محسنين فاعلين للألم، وتخفض الليبوكزينات من حس الأذية. تتواسط هذه العوامل بالتساوي وتنظم الانتقال من الالتهاب الحاد إلى المزمن.

5- أدوية إيكوزانويد Eicosanoid Drugs

5-1- مثبطات تخليق الإيكوزانويد

من بين المجموعات الدوائية التي تثبط تخليق الإيكوزانويد هي مثبطات الليوكوترين، ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية، والقشرانيات السكرية. مثبطات الليوكوترين إما أن تؤثر بوساطة تثبيط 5-الليبوأكسيجيناز أو بوساطة حصر مستقبلات الليوكوترين، و هي تستخدم حالياً في تدبير الربو. كما مضادات الالتهاب اللاستيرويدية فتؤثر بوساطة تثبيط السيكلوأوكسيجيناز، و تستخدم بشكل رئيس لتخفيف الألم والالتهاب. أما الستيروئيدات القشرانية فتحصر تشكل جميع الإيكوزانويدات، بشكل جزئي بوساطة تثبيط الفوسفوليبازA_2، و لديها تأثيرات مضادة للالتهاب ومضادة للأرجية ومضادة للورم.

5-2- أدوية البروستاغلاندين Prostaglandin Drugs

البروستاغلاندين E_1 Prostaglandin E_1 و مشتقات البروستاغلاندين E_1

ألبروستاديل Alprostadil هو مثيل للـ PGE_1 و هو متوفر على شكل تركيبات عديدة من أجل استخدامات سريرية معينة. يعطى الألبروستاديل بالتسريب المستمر داخل الوريد للمحافظة على سالكية patency القناة الشريانية لدى الوالدين، الذين ينتظرون جراحة من أجل بعض أنواع الأمراض القلبية الخلقية. يتوفر ألبروستاديل على شكل تركيبات حقنية، وحبيبات، ومرهم لمعالجة خلل وظيفة النعوظ لدى الرجال. لهذا الغرض، يحقن الدواء في كهف القضيب أو غرز حبيبات بطيئة التحرر أو قطرات أو مرهم في تجويف الإحليل.

ميزوبروستول Misoprostol هو مضاد PGE_1 تخليقي متوفر على شكل تركيبات تعطى فموياً من أجل الوقاية من القرحات المعدية وقرحات الإثني عشرية المحرضة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. يؤثر ميزوبروستول محلياً على المخاطية المعدية المعوية ؛ ليمارس تأثير حماية خلوية بوساطة تثبيط إفراز الحمض المعدي و بوساطة زيادة إفراز بيكربونات من الخلايا المخاطية. مثبت أيضا استخدامه بوصفه مجهض بالتوليف مع ضاد مستقبلة البروجيستيرون، ميفيبريستون mifepristone (mifeprex, Ru86).

بروستاغلاندينات E_2 prostaglandin E_2 و
مشتقات بروستاغلاندينات $F_{2\alpha}$ prostaglandin $F_{2\alpha}$

دينوبروستون dinoprostone تركيبة طبيعية للـ PGE_2، في حين أن كاربوبروست تروميثامين carboprost tromethamine مشتق تخليقي للـ $PGF_{2\alpha}$. وهما دواءان ذوا فاعلية محرضة للولادة ويزيدان التقلصات الرحمية للمرأة الحامل. يتوفر دينوبروستون على شكل غرز vaginal insert أو هلام gel أو تحاميل مهبلية. تستخدم التحاميل لتفريغ المحتويات الرحمية في حالات الموت الجنيني داخل الرحم، أو لإنهاء الأثلوث الثاني من الحمل. يعطى كاربوبروست داخل العضل لضبط النزف بعد الوضع عندما تفشل الإجراءات الأخرى، ولإنهاء الحمل (مجهض).

استطب اللاتانوبروست lantanaprost كأول دواء بروستاغلاندين من أجل معالجة الزرق. يعطى موضعياً على شكل قطرات عينية، و يستخدم لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية الذي يكون مقاوماً للمعالجات الدوائية الأخرى. لاتانوبروست هو مضاد $PGF_{2\alpha}$ يؤثر على مستقبلات FP لزيادة تدفق الخلط المائي. يمكن أن يبدل لون القزحية وأن يسبب تغير لون العين الدائم بوساطة زيادة كمية الميلانين في الخلايا الميلانية. تطورت مقلدات المستقبلة FP التخليقية الأخرى من أجل إنقاص ضغط باطن العين لدى مرضى مصابين بزرق مفتوح الزاوية أو فرط توتر العين وهما بيماتوبروست Bimatoprost و ترافوبروست Travoprost.

بروستاغلاندينات I_2 Prostaglandins I_2 و مشتقات بروستاغلاندينات
Prostaglandin I^2

إيبوبروستينول Epoprostenol هو تركيبة طبيعية من PGI_2 بروستاسيكلين Prostacyclin والذي يستخدم لمعالجة فرط الضغط الشرياني الرئوي، حيث يؤثر الإيبوبروستينول على مستقبلات Ip ليوسع الأوعية الدموية الرئوية وليزيد جريان الدم الرئوي، بذلك يبطل العاقبة الفيزيولوجية المرضية لفرط ضغط الرئة. يعطى الدواء بالتسريب المستمر الوريدي. تشتمل التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً على تسرع القلب وانخفاض الضغط وإسهال وغثيان وإقياء، وأعراض تشبه الزكام.

تريبروستينيل Treprostinil هو مضاهئ Analogue للبروستاسيكلين ذو عمر نصفي يتراوح بين 2-4 ساعات، و يمكن أن يعطى بأمان بوساطة التسريب المستمر داخل الوريد، عبر قنطرة تحت الجلد تغرز ذاتيا عبر استخدام مضخة غرز مجهرية صممت خصيصاً من أجل توصيل الدواء تحت الجلد. والمثبت أنه ينقص الأعراض مثل قصر النفس المترافق مع فعالية فيزيائية لدى المرضى المصابين بفرط ضغط شرياني رئوي.

الجدول 3- ج : مقلدات و معاكسات الايكوزانوئيدت

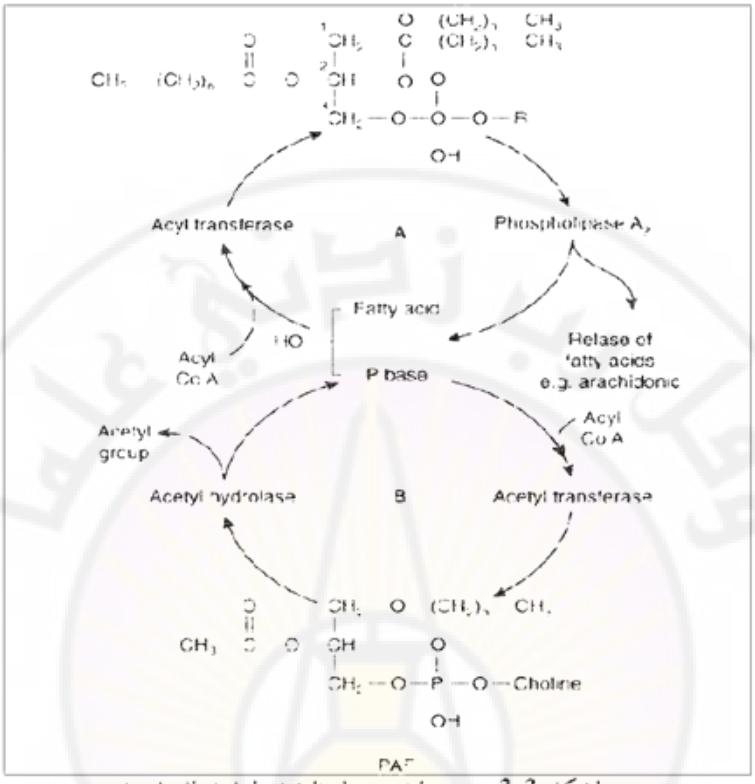
الايكوزانويد	الدواء
PGE_1 مشابه	Misoprostol
PGE_2 مشابه	Dinoprostone
PGE_1 مشابه	Alprostadil
PGI_2 مشابه	Epoprostenol
$PGF_2\alpha$ مشابه	Latanoprost
LTD_4 مثبط	Montelukast
LTD_4 مثبط	Zafirlukast
LOX مثبط	Zileuton
COX مثبط	NSAIDs

العامل المفعل للصفيحات Platelet-Activating Factor

يعد العامل المفعل للصفيحات، ويسمى كذلك PAF-acether و AGEPC (أسيتيل – غليسيريل – إيثر – فوسفوريل كولين)، مركباً دسماً فعالاً بيولوجياً من الممكن أن ينتج تأثيرات بتراكيز منخفضة للغاية (أقل من 10^{-10} مول/ل). و يعتقد أنه وسيط مهم في كل من الظواهر الأرجية الحادة والمزمنة والالتهابية.

1- الاصطناع الحيوي و التعطيل :

بنية PAF هي 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine و كما في الإكوزانويدات، لا يخزن الـPAF في الخلايا لكنه يصنع استجابة للتنبيه. يشتمل السبيل الرئيسي الذي يتولد به الـPAF الطليعة 1-O-alkyl-2-acyl-glycerophosphocholine، وهو دسم يتواجد بتراكيز عالية في أغشية كثيرة من أنماط الخلايا. يصنع الـPAF حيوياً من الـacyl-PAF في عملية ثنائية الخطوة.



الشكل 3.3 : اصطناع وتدرك العامل المفعل للصفيحات

تشتمل الأولى تأثير الفوسفوليباز A_2 (PLA2)، مع تشكيل 1-O-alkyl-2-lyso-glycerophosphocholine(lyso-PAF) وحمض دسم حر (غالباً AA). لذلك يعتبر الاصطناع الحيوي للإكوزانويد والPAF قريبي الاتصال. وتحدث الخطوة الثانية المحددة للسرعة بواسطة الإنزيم acetylcoenzyme-A-lyso-PAF acetyltransferase. ويمكن أن يحدث اصطناع الـPAF أيضاً بشكل متجدد، حيث ينقل متبادل فوسفاتيديل كولين إلى ألكيل أسيتيل غليسيرول بواسطة lysoglycerophosphate acetylcoenzyme-A transferase مميز. وقد يسهم هذا السبيل في المستويات الفيزيولوجية للـPAF في الوظائف الخلوية الطبيعية. وقد يتنبه اصطناع الـPAF خلال التفاعلات مستضد – ضد أو بعوامل مختلفة، من ضمنها البيتيدات الجاذبة الكيميائية، والثرومبين، والكولاجين، وهرمونات تلقائية أخرى، كما يمكن للـPAF أن ينبه أيضاً تشكيله بذاته. ويعتبر كل من الفوسفوليباز والأستيل ترانسفيراز إنزيمين معتمدين على الـCa^{2+}؛ لذلك ينتظم اصطناع الPAF بتوفر الكالسيوم.

يصنع الـPAF بواسطة الصفيحات، والعدلات، والوحيدات، وخلايا البدينة، والحمضات، والخلايا المراقية الكبيبية الكلوية، والخلايا اللبية الكلوية، والخلايا البطانية

الوعائية. ويتحرر الـPAF من الوحيدات لكن يحتفظ به من قبل الكريات البيض والخلايا البطانية.

يحدث تعطيل الـPAF كذلك بخطوتين: أولاً تزال مجموعة الأستيل في PAF بواسطة أسيتيل هيدرولاز الـــPAF لتشكيل lyso-PAF، الذي يتحول بعدها إلى 1-O-ألكيل-2-أسيل-غليسيروفوسفوكولين بواسطة أسيل ترنسفيراز.

2- آلية تأثير الPAF

يرتبط مستقبل الـPAF مع الـ G_q لتفعيل سبيل $PLC-IP_3-Ca^{2+}$ والفوسفوليباز A_2 و D بحيث ينقل الـAA من الدي أسيل غليسيرول، مما يؤدي لاصطناع الـPGs، أو TxA_2، أو LTs، والتي قد تعمل كوسائط خارج خلوية لتأثيرات الـــPAF. قد يمارس الـــPAF أيضاً تأثيرات دون تركه الخلية التي تشكل فيها. مثلاً يصنع الـــPAF بأسلوب منظم من قبل الخلايا البطانية المحرضة بالوسائط الالتهابية. ويعرض هذا الـــPAF على سطح البطانة، حيث يفعل مستقبل الـــPAF على الخلايا المجاورة، من ضمنها الصفيحات، والكريات البيض مفصصة النوى، والوحيدات، ويعمل بالتعاون مع الـــP-selectin لتعزيز الالتصاق.

3- التأثيرات ودوره في الالتهاب Actions and Role in Inflammation

عبر تأثيره على مستقبلات نوعية، يعد الPAF قادراً على إنتاج العديد من علامات وأعراض الالتهاب. عبر حقنه موضعياً، يسبب توسعاً وعائياً و بالتالي حمامى erythema، وزيادة في النفوذية الوعائية وتشكيل انتبار. تنتج الجرعات الأعلى فرط تألم hyperalgesia. وهو جاذب كيميائي فعال للعدلات والوحيدات، ويفعل الحمضات في المخاطية القصبية في الطور المتأخر من الربو. بمقدوره تفعيل الـــPLA$_2$ وإحداث اصطناع الإكوزانويد ecosanoids.

ينبه الـــPAF تقلب الأراشيدونات وتوليد الـــTXA$_2$ من قبل الصفيحات، مما ينتج تبدلاً في شكل الصفيحات وتحرير محتواها من الحبيبات. هذا هام في الاستتباب والخثار. يمتلك الPAF تأثيرات تشنجية في كل من العضلات الملساء القصبية واللفائفية.

قد تحدث التأثيرات المضادة للالتهاب للقشرانيات السكرية، على الأقل، بتثبيط اصطناع الـــPAF. من الممكن أن تكون المضادات التنافسية للـــPAF و/أو المثبطات النوعية للـــlyso-PAF أسيتيل ترانسفيراز أدوية مضادة للالتهاب مفيدة و/أو عوامل مضادة للربو. مضاد الPAF الليكزيبافانت lexipafant هو ضمن التجارب السريرية في علاج التهاب البنكرياس الحاد. ويعتبر الروباتيدين rupatidine مضاداً مشتركاً للـــH_1 وPAF متوفراً في بعض أجزاء العالم في علاج الأعراض الأرجية.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الرابع
الهيستامين و البراديكينين و مضاداتهما
Histamine, Bradykinin and their Anatgonists

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الهيستامين و البراديكينين و مضاداتهما
Histamine, Bradykinin and their Anatgonists
د. شذى اللحام

الهيستامين HISTAMINE

1- التوزع Distribution

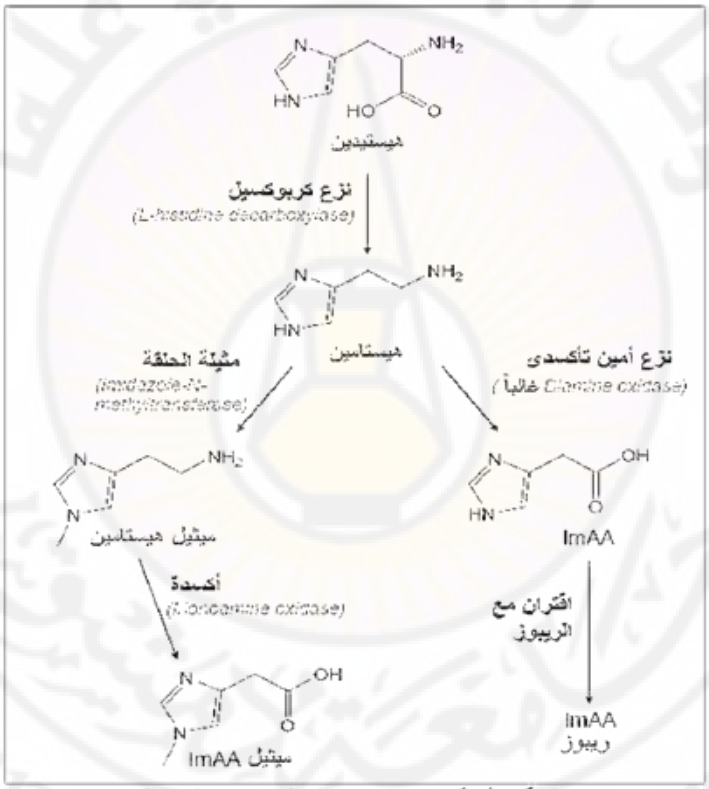
تحتوي جميع النسج لدى الثدييات تقريباً على الهيستامين بكميات تتراوح من < 1 إلى < 100 مكغ/غ. وتكون تراكيزه في البلازما وسوائل الجسم الأخرى عموماً منخفضة جداً، لكن يحتوي السائل الدماغي الشوكي (CSF) لدى البشر على كميات معتبرة منه. تعتبر خلية البدينة mast cell المخزن الرئيسي للهيستامين في معظم النسج؛ وفي الدم تكون على شكل خلايا الأسسات basophils. يعتبر تركيز الهيستامين مرتفعاً خصيصاً في النسج الحاوية على أعداد كبيرة من خلايا البدينة، مثل الجلد، ومخاطية الشجرة القصبية، والمخاطية المعوية.

2- الاصطناع، والتخزين، والاستقلاب

يتشكل الهيستامين بنزع كربوكسيل الحمض الأميني الهيستيدين histidine بواسطة الإنزيم L – هيستيدين ديكربوكسيلاز. تصنع خلايا البدينة والأسسات الهيستامين وتخزنه في حبيبات إفرازية. وفي درجة الـpH ~ 5.5 للحبيبات الإفرازية، يكون الهيستامين مشحوناً إيجابياً ويشكل معقداً مع المجموعات المشحونة سلبياً على البروتيازات والهيبارين أو بروتيوغليكان الكوندرويتين سلفات. إن معدل تقلب الهيستامين في الحبيبات الإفرازية منخفض؛ عندما تستنفد النسج الغنية بخلايا البدينة من مخازن الهيستامين، قد تحتاج لأسابيع قبل عودة التراكيز للمستويات الطبيعية. تشمل مواقع تشكيل أو تخزين الهيستامين التي لا تحوي خلايا البدينة: البشرة، والمخاطية المعدية، والعصبونات ضمن الجهاز العصبي المركزي CNS، والخلايا في النسج المتجددة أو سريعة النمو، حيث يكون معدل التقلب فيها سريعاً لأن الهيستامين هنا يتحرر باستمرار عوضاً عن تخزينه.

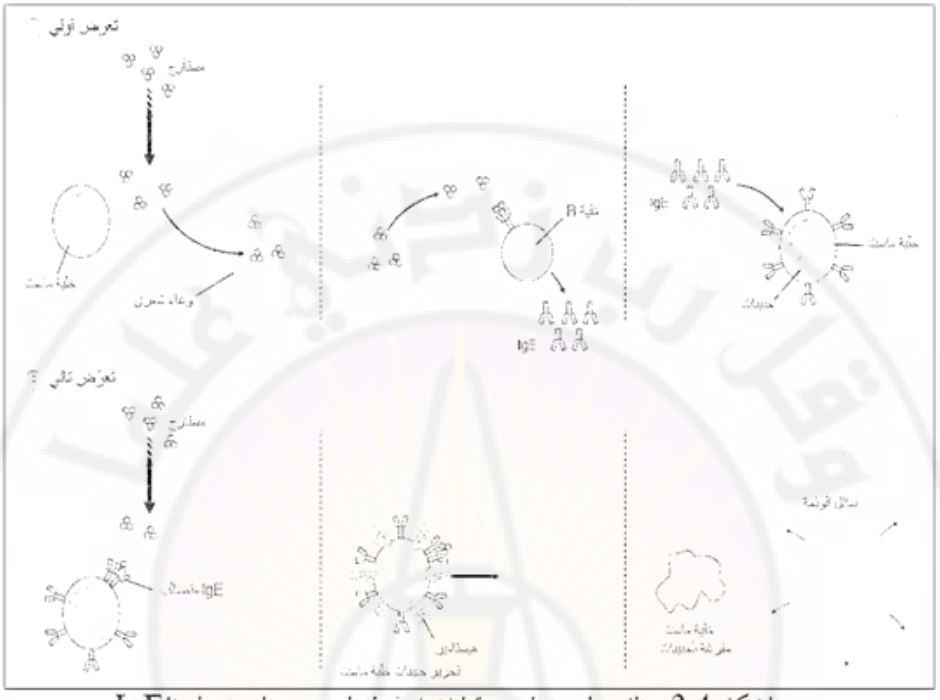
يستقلب الهيستامين، بالكميات المتناولة طبيعياً أو المتشكلة من قبل بكتيريا السبيل الهضمي GI، سريعاً ويطرح في البول. هنالك سبيلان رئيسان لاستقلاب الهيستامين لدى البشر. أهمهما يشتمل على أمتلة الحلقة لتشكيل N- ميثيل هيستامين، ويتحفز بالإنزيم هيستامين – N – ميثيل ترانسفيراز، والذي يعد واسع الانتشار. يتحول معظم N – ميثيل هيستامين المتشكل إلى N – ميثيل إيميدازول حمض الأسيتيك بواسطة

أوكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase (MAO). وعوضاً عن هذا، يمكن للهيستامين أن يخضع لنزع أمين تأكسدي محفز رئيسياً بالإنزيم غير النوعي دي أمين أوكسيداز DAO، معطياً إيميدازول حمض الأسيتيك، والذي يتحول بعدها إلى إيميدازول حمض الأسيتيك ريبوزيد. لا تمتلك هذه المستقلبات فاعلية أو فاعلية صغيرة وتطرح في البول. يمثل قياس الـ N- ميثيل هيستامين في البول منسباً معولاً عليه أكثر لإنتاج الهيستامين من تقييم الهيستامين بحد ذاته. وتنشأ المستويات المرتفعة صنعياً من الهيستامين في البول من البكتيريا في السبيل التناسلي البولي التي يمتلكها نزع كربوكسيل الهيستيدين.



الشكل 1.4 : سبل استقلاب الهيستامين لدى البشر.

3- دور الهيستامين في الاستجابات الأرجية :



الشكل 2.4 : الفيزيولوجيا المرضية لتفاعل فرط التحسس المتواسط بالIgE.

يعتبر الهيستامين وسيطاً أساسياً في الاستجابات المناعية والالتهابية، حيث يؤدي دوراً بارزاً في تفاعلات فرط الحساسية المتواسطة بالـ IgE، والمعروفة أيضاً بالتفاعل الأرجي allergic reaction. في التفاعل الأرجي الموضعي، يخترق أولاً مستأرج allergen (مستضد) السطح الظهاري (مثل الجلد، مخاطية الأنف)، بمقدور المستأرج كذلك أن يصل جهازياً كما في حالة الاستجابة الأرجية للبنسيلين. مع مساعدة من الخلايا T المساعدة T-helper (T_H). ينبه المستأرج اللمفاويات B لإنتاج الأضداد IgE النوعية لذلك المستأرج. يرتبط بعدها الـIgE بمستقبلات F_c على خلايا البدينة والأسسات، بعملية تعرف بالتحسيس sensitization. بمجرد "تحسيس" هذه الخلايا المناعية بأضداد IgE، تصبح قادرة على اكتشاف و الاستجابة سريعاً للتعرض التالي للمستأرج. عند مثل هذا التعرض، يرتبط المستأرج بالـIgE ويسبب ارتباطاً تصالبياً على شكل معقد IgE/ مستقبل Fc، مما يقدح زناد تحرير الحبيبات degranulation.

4- تحرير الهرمونات التلقائية الأخرى

يفسر تحرير الهيستامين فقط جزئياً التأثيرات البيولوجية التي تنتج عن تفاعلات فرط التحسس الفوري. هذا بسبب الطيف الواسع للوسائط الالتهابية الأخرى المحررة عند تفعيل خلية البدينة.

يفعل تنبيه مستقبلات IgE أيضاً الفوسفوليباز A_2 (PLA_2)، مما يؤدي لإنتاج مجموعة من الوسائط، من ضمنها العامل المفعل للصفيحات (PAF) ومستقلبات حمض الأراشيدونيك. ويعتبر اللوكوترئين D_4، الذي يتكون بهذا السبيل مقبضاً فعالاً للعضلات الملساء في الشجرة القصبية. الكينينات Kinins أيضاً من المركبات المتشكلة خلال بعض الاستجابات الأرجية. لذلك تفرز خلايا البدينة وسائط التهابية مختلفة بالإضافة للهيستامين، وتسهم كل منها بالأعراض الرئيسية للاستجابة الأرجية.

5- تحرير الهيستامين بواسطة الأدوية، والببتيدات، والسموم، والعوامل الأخرى

كثير من المركبات، من ضمنها عدد كبير من العوامل العلاجية، تنبه تحرير الهيستامين من خلايا البدينة مباشرة ودون تحسيس مسبق. ومن الأرجح أن تحدث الاستجابات من هذا النمط بعد الحقن الوريدي لمواد معينة. قد يحرض كل من التوبوكورارين tubocurarine، والسوكسينيل كولين succinylcholine ، والمورفين morphine ، وبعض الصادات الحيوية، والأوساط الظليلة للأشعة، وموسعات بلازما كربوهيدراتية معينة هذه الاستجابة. وقد تفسر الظاهرة بتفاعلات شبيهة بالتأق غير متوقعة. قد تتواسط متلازمة الرجل الأحمر red-man syndrome المحدثة بالفانكومايسين vancomycin المشتملة توهجاً في أعلى الجسم والوجه وهبوط ضغط الدم عبر تحرير الهيستامين.

تحتوي بعض السموم، مثل سم الدبور، على ببتيدات محررة للهيستامين عالية الفاعلية. ولأن عديدات الببتيد القاعدية تتحرر نتيجة لأذية النسج، فهي تمثل منبهات فيزيولوجية مرضية للإفراز من قبل خلايا البدينة والأسسات.

خلال ثوانٍ من الحقن الوريدي لمطلق هيستامين، يعاني المتطوعون البشر من حس حرق وحكة. يكون هذا الحس أكثر وضوحاً في راحة اليدين والوجه، وفروة الرأس، والأذنين، ويتبعه سريعاً شعور بدفء شديد. ويصبح الجلد أحمر اللون، وينتشر اللون سريعاً على كامل الجذع. وينهبط ضغط الدم، ويتسرع القلب، ويشتكي الفرد من صداع. وبعد بضع دقائق، يعود ضغط الدم لطبيعته، وتظهر غالباً حويصلات من الشرى على الجلد. ويحدث غالباً مغص، وفرط إفراز للحمض، وتضيق قصبي متوسط.

6- مستقبلات الهيستامين :

يتواسط الهيستامين في مجموعة متنوعة من العمليات تتراوح من التوسع الوعائي إلى إفراز الحمض المعدي. وينتج تأثيراته بارتباطه وتفعيله لمستقبلات على سطح الخلايا القلبية، والعضلية الملساء والبطانية والعصبونية وخلايا أخرى.

تتم أفعال الهيستامين عبر ارتباطه بأحد أربعة أنماط جزئية من المستقبلات: H1، H2، H3، H4. جميع هذه الأنماط الجزئية هي من المستقبلات السباعية العابرة للغشاء المرتبطة بالبروتين G. تختلف الأشكال النظيرة للمستقبل في سبل المرسال الثانوي والتوزع في النسج (جدول 4- أ).

يفعل **المستقبل H_1** الحلمهة المتواسطة بالبروتين G للفوسفاتيديل إنوزيتول؛ مما يؤدي لزيادة الإينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP_3) وثنائي أسيل الغليسيرول (DAG). يحرض الـIP_3 تحرير الـCa^{2+} من مخازنه داخل خلوية، ما يزيد تراكيز الـCa^{2+} السيتوزولية. يفعل الـDAG البروتين كيناز C؛ مما يؤدي لفسفرة بروتينات هدف سيتوزولية كثيرة، في بعض النسج مثل العضلات الملساء القصبية. تسبب الزيادة في الـCa^{2+} السيتوزولية لتقبض العضلات الملساء بواسطة الفسفرة المتواسطة بالـCa^{2+} /كالمودولين لسلسلة الميوزين الخفيفة. و في نسج أخرى، خاصة مصرات الشرينات قبل شعرية والوريدات بعد شعرية، الزيادة في الـCa^{2+} السيتوزولي تسبب ارتخاءً في العضلات الملساء بتحريض اصطناع أكسيد النتريك. و يؤدي تنبيه مستقبلات H_1 أيضاً لتفعيل الـNF-κB، وهو عامل انتساخ مهم وواسع الانتشار، يعمل على تحريض التعبير عن جزيئيات الالتصاق والسيتوكينات المحرضة للالتهاب.

يعبر عن المستقبل H_1 بشكل رئيسي على خلايا البطانة الوعائية والخلايا العضلية الملساء. هذه المستقبلات تتواسط في التفاعلات الالتهابية والأرجية. تتضمن الاستجابات نوعية النسيج لتنبيه المستقبل H_1 (1) الوذمة، (2) التقبض القصبي وتقبض الأمعاء، و(3) تحسيس النهايات العصبية الواردة الأولية. يعبر أيضاً عن المستقبلات H_1 في العصبونات هيستامينية الفعل قبل مشبكية في النواة الحليمية المحدبة tuberomammillary nucleus في الوطاء، حيث تعمل كمستقبلات ذاتية لتثبيط تحرر الهيستامين الإضافي. قد تتدخل هذه العصبونات في ضبط النظم اليوماوي circadian rhythms واليقظة wakefulness.

تكمن الوظيفة الرئيسية **للمستقبل H_2** في التواسط في إفراز الحمض المعدي في المعدة. يعبر عن هذا النمط الجزئي من المستقبل على الخلايا الجدارية في مخاطية المعدة، حيث يعمل الهيستامين بالتآزر مع الغاسترين والأستيل كولين في تنظيم إفراز الحمض. يعبر كذلك عن المستقبلات H_2 على خلايا عضلة القلب، على بعض الخلايا المناعية، وعلى عصبونات قبل مشبكية معينة. تفعل المستقبلات H_2 على الخلايا الجدارية شلال

الـــAMP الحلقي المعتمد على البروتين G، مما يؤدي لتعزيز إيصال البروتونات المتواسط بمضخة البروتون إلى السائل المعدي.

بينما وصف جيداً نمطي المستقبل الجزئيين H_1 وH_2، إلا أنه لا تزال أفعال النمطين الجزئيين H_3 وH_4 مجالاً لمزيد من البحث. يبدو أن **مستقبلات H_3** تتيح تثبيطاً بالتلقيم الراجع لتأثيرات معينة للهيستامين. وجد أن المستقبلات H_3 متوضعة على عدة أنماط خلوية، من ضمنها العصبونات هيستامينية الفعل قبل مشبكية في الـــCNS خاصة في العقد القاعدية basal ganglia، والحصين hippocampus، والقشرة. وخلايا الكرومافينية enterochromaffin-like(ECL) في المعدة. في النهايات العصبية قبل مشبكية، تكبت المستقبلات H_3 المفعلة الإطلاق العصبوني وتحرر الهيستامين. يبدو أيضاً أن مستقبلات H_3 تحد من الأفعال الهيستامينية في المخاطية المعدية والعضلات الملساء القصبية. يتواسط تفعيل التأثيرات للمستقبل H3 عبر انخفاض دخول الـــCa^{2+}. وتعزز مضادات H_3 اليقظة، وبالعكس من هذا، تعزز محاكيات H_3 النوم.

تتوضع **المستقبلات H_4** على الخلايا النشطة مناعياً ذات أصل مكون للدم، بشكل رئيسي خلايا البدينة، الحمضات، والأسسات، وكذلك في السبيل الهضمي GI والـCNS. تشترك المستقبلات H_4 بـ40% من التماثل مع مستقبلات H_3، و ترتبط مع مقلدات عديدة للمستقبل H_3، لكن بألفة أقل. يؤدي ارتباط المستقبل H_4 مع $G_{i/o}$ لانخفاض في الـcAMP و تفعيل الفوسفوليباز Cβ، مما يؤدي لزيادة الـCa^{2+} داخل خلوي. يوجد اهتمام خاص بالمستقبلات H_4 للاعتقاد بأنها تلعب دوراً مهماً في الالتهاب، فتفعيل مستقبلات H_4 قد تبين أنه يتواسط في الانجذاب الكيميائي لخلايا البدينة المتواسط بالهيستامين، و كذلك إنتاج اللوكوترئين B_4. مضادات المستقبل H_4 هي تحت التطوير من أجل معالجة الأمراض الالتهابية المتضمنة خلايا البدينة والحمضات.

الجدول4-أ مستقبلات الهيستامين

المستقبل	البروتين G	الإشارة داخل خلوية	التوزع النسيجي	المقلدات الانتقائية	المضادات الانتقائية
H_1	$G_{q/11}$	تحريك الـCa^{2+} المتواسطة بالفوسفوليباز C.	الدماغ، والعضلات الملساء، والقلب، والبطانة الوعائية	2-(3-trifluoromethylphenyl histamine	Mepyramine. Chlorpheniramine.triplodine
H_2	G_s	إنتاج cAMP المحفز بالأدينيليل سيكلاز.	الدماغ، والمعدية، والعضلات الملساء، القلب، وخلايا البدينة	Arpromidin. impromidin. amthamine. dimaprit	Cimetidine. rantidine. famotidine

H_3	$G_{i\,o}$	انخفاض دخول Ca^{++} عبر قنوات Ca^{++} النمط N المرتبطة بالبروتين G	الدماغ، والنهايات العصبية المستقلية، وبعض البطائن الوعائية	Imetit. immepip. R-α-methylhistamine	Thioperamide. iodophenpropit clobenpropit
H_4	$G_{i\,o}$	انخفاض دخول Ca^{++} عبر قنوات Ca^{++} النمط N المرتبطة بالبروتين G		-	-

7- التأثيرات الفيزيولوجية للهيستامين:

7-1- الجهاز القلبي الوعائي

يحدث الحقن الوريدي البطيء للهيستامين توسعاً وعائياً ملحوظاً للشرينات والشعيرات والوريدات. ويسبب هذا هبوطاً في ضغط الدم والذي تعتمد درجته على تركيز الهيستامين المحقون، ودرجة معاوضة منعكس مستقبل الضغط، ومدى تحرير الكاتيكولامينات الكظرية المحدث بالهيستامين. يؤدي التوسع الوعائي للأوعية الدموية الجلدية لاحمرار الجلد في الوجه، بينما الصداع النابض قد يكون نتيجة للتوسع الوعائي لشرينات الدماغ. ويتواسط التوسع الوعائي عبر المستقبلات H_1 وH_2 على العضلات الملساء الوعائية. ويحدث تنبيه المستقبلات H_1 استجابة سريعة قصيرة الأجل، بينما تنبيه المستقبلات H_2 يحدث استجابة مستديمة أكثر وأبطأ في بدء التأثير. يثبط تنبيه المستقبلات H_3 على النهايات العصبية الودية تحرير النورإبينيفرين والتقبض الوعائي المرافق له. يزيد الهيستامين نفوذية الشعيرات والأوعية بعد شعرية؛ مما يؤدي لمرور السوائل والبروتين إلى الحيز خارج خلوي وبالنهاية تشكيل وذمة. تعتبر هذه العملية المتواسطة بالمستقبل H_1 مسؤولة عن التأثير الشروي للهيستامين على الجلد (الانتبار hives).

بالإضافة لتأثيراته على الجملة الوعائية، يمارس الهيستامين تأثيراً إيجابياً في التقلص العضلي inotropic والميقاتية chronotropic على القلب عبر تنبيه المستقبلات H_2. تخفض المستقبلات H_3 على النهايات العصبية الودية في القلب من تحرير النورإبينفرين؛ لكن هذا التأثير يبدو أنه معتبر فقط خلال حالات الشدة مثل الإقفار ischemia.

7-2- العضلات الملساء

ينبه الهيستامين تقبض العضلات الملساء القصبية عبر تفعيل المستقبلات H_1. وتتحرض استجابة موسعة قصبية أصغر بكثير بتنبيه المستقبلات H_2. مرضى الربو عموماً أكثر حساسية لتأثيرات الهيستامين من غير المصابين بالربو.

يعتبر الهيستامين قادراً على إحداث تقبض للرحم. ورغم أن درجة هذا التأثير لدى البشر صغيرة عموماً، إلا أن الكميات الكبيرة من الهيستامين المحررة خلال التفاعلات التأقية يمكنها إحداث إجهاض لدى النساء الحوامل. يمكن للهيستامين كذلك تنبيه تقلص العضلات الملساء المعدية المعوية، مع إحداث الجرعات الكبيرة للإسهال.

7-3- النسيج الغدي

ينبه الهيستامين إفراز الحمض المعدي والببسين عبر التأثير في المستقبلات H_2 في الخلايا الجدارية للمخاطية المعدية. ويعتبر إفراز الحمض عملية معقدة تتنبه بالهيستامين، والأستيل كولين، والغاسترين وتتثبط بالسوماتوستاتين. ينبه الهيستامين كذلك الإفراز من الغدد اللعابية وغدد الأمعاء الدقيقة والغليظة. وتعزز التراكيز العالية من الهيستامين تحرير الكاتيكولامينات من غدة الكظر.

7-4- إفراز الحمض المعدي

يعتبر الهيستامين محدث إفراز معدي قوي، ويحرض إفرازاً غزيراً للحمض من الخلايا الجدارية بتأثيره في المستقبلات H_2؛ كما يزيد نتاج الببسين والعامل الداخلي. يتحرض إفراز الحمض المعدي بتنبيه العصب المبهم وبالهرمون المعوي الغاسترين، عبر تفعيل المستقبلات M_3 وCCK_2 على الخلايا الجدارية. كما ينبه الأستيل كولين والغاسترين أيضاً تحرير الهيستامين من الخلايا الكرومافينية المعوية. ولا شك من أن الهيستامين هو الوسيط الفيزيولوجي السائد في إفراز الحمض: فحجب المستقبلات H_2 لا يلغي فقط إفراز الحمض بالاستجابة للهيستامين بل يسبب أيضاً تثبيطاً كلياً تقريباً للاستجابات للغاسترين والتنبيه المبهمي.

7-5- الجهاز العصبي المركزي

هنالك أدلة جوهرية بأن الهيستامين يعمل كناقل عصبي في الـCNS. حيث يتوزع الهيستامين، والهيستيدين ديكربوكسيلاز، والإنزيمات التي تحفز تدرك الهيستامين بشكل غير متجانس في الـCNS وتتركز في أقسام الأجسام المشبكية لجناسات الدماغ. تتواجد المستقبلات H_1 في كامل الـCNS وتتركز بكثافة في الوطاء، و يزيد الهيستامين اليقظة عبر المستقبلات H_1، مما يفسر إمكانية التهدئة بواسطة مضادات الهيستامين التقليدية.

كما يثبط الهيستامين الشهية بتأثيره في المستقبلات H_1. وقد تشارك العصبونات الحاوية على الهيستامين في تنظيم الشرب، ودرجة حرارة الجسم، وإفراز الفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار)، وكذلك ضبط ضغط الدم وإدراك الألم.

7-6- الاستجابة الثلاثية حسب Lewis

يؤدي حقن الهيستامين داخل الأدمة لإطلاق ظاهرة مميزة تسمى بالاستجابة الثلاثية. وهي تتألف من (1) نقطة محمرة موضعية تمتد لبضعة ميليمترات حول موقع الحقن، وتظهر خلال ثوانٍ قليلة وتصل لأقصاها خلال دقيقة (2) بيغ أحمر أخف أو "وهيج flare" يمتد حوالي 1 سم أو أكثر لأبعد من النقطة المحمرة وتتطور ببطء أكبر، و(3) انتبار wheal قابل للإدراك لمدة دقيقة إلى دقيقتين، ويحتل المنطقة ذاتها للنقطة المحمرة الصغيرة الأصلية لمنطقة الحقن. تنتج النقطة المحمرة المبدئية عن الأثر الموسع الوعائي المباشر للهيستامين (إنتاج NO متواسط بالمستقبل H_1)، ويحدث الوهيج بسبب تنبيه منعكسات المحور المحدثة بالهيستامين التي تسبب توسعاً وعائياً بشكل غير مباشر، ويعكس الانتبار سعة الهيستامين على زيادة النفوذية الشعرية (تشكيل وذمة).

7-7- الهستامين و التأق Histamine and Anaphylaxis

بإمكان تحرر حبيبات خلايا البدينة الجهازي أن يسبب حالة مهددة للحياة تعرف بالتأق anaphylaxis. نموذجياً، الصدمة التأقية تحدث لدى شخص محسس مسبقاً بتفاعل فرط تحسس لقرصة حشرة، صاد حيوي مثل البنسلين، أو تناول أطعمة معينة مؤرجة عالية (مثل المكسرات). المستأرج الذي يتوزع جهازياً، إما بالحقن الوريدي أو بالامتصاص إلى الدوران الجهازي بإمكانه أن ينبه خلايا البدينة والأسات لتحرر الهيستامين في كامل الجسم. يسبب التوسع الوعائي الجهازي انخفاضاً كبيراً في ضغط الدم؛ كما ينشأ انخفاض ضغط الدم عن التجمع الجهازي للسوائل بسبب تسرب البلازما من الأوعية إلى النسيج الخلالي. كما يحرض التقبض القصبي وتوذم لسان المزمار الشديدين بواسطة تحرر الهيستامين الشامل. هذه الحالة من الصدمة التأقية قد تكون مميتة خلال دقائق إن لم يعالج المصاب سريعاً بإعطاء الإيبينفرين.

8- مضادات الهيستامين Histamine Anatagonists

يمكن أن يلغى تأثير الهيستامين في نسج وأعضاء الجسم بأربعة أساليب: تثبيط اصطناع الهيستامين، وتثبيط تحرير الهيستامين من حبيبات التخزين، وحجب مستقبلات الهيستامين، والمعاكسة الفيزيولوجية لتأثيرات الهيستامين. ومن بين هذه الطرق، فقط تثبيط اصطناع الهيستامين لم يطبق سريرياً.

8-1- مضادات مستقبل H1 H1-Receptor Antagonists

البنية الأساسية لمضادات الهيستامين H_1 من الجيل الأول تتألف من حلقتين عطريتين متصلتين بهيكل إيثيلامين متبادل. تقسم هذه الأدوية إلى ست مجموعات جزئية رئيسية اعتماداً على السلاسل الجانبية – الإيثانولامينات، الإيثيلين دي أمينات، ألكيلامينات، البيبيرازينات، الفينوثيازينات، والبيبريدينات

الجدول 4- ب مستحضرات وجرعات مضادات مستقبل H_1

الفئة و الاسم العلمي	الاسم التجاري	فترة التأثير، ساعات	المستحضرات†	جرعة مفردة (بالغ)
الجيل الأول First-Generation Agents				
Tricyclic Dibenzoxepines				
Doxepin Hcl	Sinequan	6 – 24	O.L.T	Mg 10–150
Ethanolamines				
Carbinoxamine Maleate	Rondec	3 – 6	O.L	Mg 4–8
Clemastine Fumarte	Tavist	12	O.L	Mg 1.34–2.68
Diphenhydramine Hcl	Benadryl	12	O.L.I.T	Mg 25–50
Dimenhydrinate	Dramamine	4 – 6	O.L.T	Mg 50–100
Ethylenediamines				
Pyrilamine Maleate	Poly-Histine-D	4 – 6	O.L.T	Mg 25–50
Tripelennamine Hcl	Pbz	4 – 6	O	Mg 25–50
Tripelennamine Citrate	Pbz	4 – 6	L	Mg 37.5–75
Alkylamines				
Chlorpheniramine Maleate	Chlor-Trimeton	24	O.L.T	Mg 4 Mg12–8 Mg 20–5
Brompheniramine Maleate	Bromphen	4 – 6	O.L.I	Mg 4 Mg12–8 Mg 20–5
Piperazines				
Hydroxyzine Hcl	Atarax	6 – 24	O.L.I	Mg 5–20
Hydroxyzine Pamoate	Vistaril	6 – 24	O.L	Mg 25–100
Cyclizine Hcl	Marezine	4 – 6	O	Mg 50
Cyclizine Lactate	Marezine	4 – 6	I	Mg 50
Meclizine Hcl	Antivert	12 – 24	O	Mg 12.5–50
Phenothiazines				
Promethazine	Phenergan	4 – 6	O.L.I.S	Mg 12.5–50
Piperidines				
Cyproheptadine Hcl§	Periactin	4 – 6	O.L	Mg 4
Phenindamine Tartrate	Nolahist	4 – 6	O	Mg 25
الجيل الثاني Second-Generation Agents				
Alkylamines				
Acrivastine‡	Semprex-D	6 – 8	O	Mg 8
Piperazines				
Cetirizine Hcl‡	Zyrtec	12 – 24	O	Mg 5–10

				Phthalazinones
Sprays Per 2 Nostril	T	24 – 12	Astelin	Azelastine Hcl‡
				Piperidines
One Drop	T	12 – 6	Livostin	Levocabastine Hcl
Mg 10	O.L	24	Claritin	Loratadine
Mg 5	O	24	Clarinex. Aerius	Desloratadine
Mg 20–10	O	24	Ebastel	Ebastine
Mg 10	O	24	Mizollen	Mizolastine
Mg60	O	24 – 12	Allegra. Teltast	Fexotenadine

† سميت التركيبات كالتالي: O، صلبة فموية؛ L، شرابات فموية؛ I، حقنية؛ S، تحاميل؛ T، موضعية. كثير من مضادات المستقبل H1 تتوفر بمحضرات تحتوي على أدوية متعددة.

‡ ذات تأثير مهدئ طفيف.

§ ذو خواص مضادة للسيروتونين.

البنية الكيميائية:

جميع مضادات H_1 المتوفرة هي من المشبطات التنافسية العكوسة لتأثر الهيستامين مع المستقبلات H_1. وكما في الهيستامين، تحتوي كثيراً من مضادات H_1 على قسم إيثيلامين متبادل.

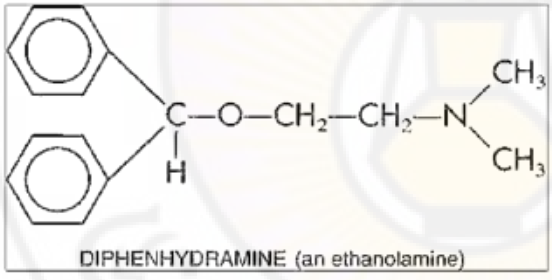
لكن بعكس الهيستامين والذي يمتلك مجموعة أمينو أولية وحلقة عطرية مفردة، معظم مضادات H_1 لديها مجموعة أمينو ثالثية متصلة بسلسلة من ذرتين أو ثلاث ذرات بمتبادلات أروماتية (مثل الديفينهيدرامين).

تصنف مضادات H_1 إما من الجيل الأول أو الجيل الثاني. تمتلك مضادات الهيستامين من الجيل الثاني ألفة للدسم ومرتسمات تأين تجعلها أقل قابلية لعبور الحاجز الدموي الدماغي؛ لذلك تحدث تحدثة أقل شدة من الأدوية من الجيل الأول.

الحرائك الدوائية :

تمتص مضادات الهيستامين من الجيل الأول، جيداً بعد الإعطاء الفموي، مع قمة مستويات دموية تحدث خلال ساعة إلى ساعتين؛ وتستمر التأثيرات العلاجية مدة 4 – 6 ساعات غالباً، رغم أن بعض الأدوية تتميز بفترة تأثير أطول. تستقلب هذه المضادات عموماً في الكبد عبر الهدركسلة. وتطرح المستقلبات وكمية صغيرة من المركب الأم في البول.

تمتص كذلك مضادات المستقبل H_1 من الجيل الثاني سريعاً، مع وصول التراكيز البلازمية لقمتها خلال ساعة إلى 3 ساعات. وتتراوح مدة تأثيرها عموماً بين 4 و24 ساعة. يخضع اللوراتادين (Claritin) ومستقلبه الفعال، الديسلوراتادين (Clarinex)، لاستقلاب شديد بالمرور الأول ويتحول بواسطة النظير الإنزيمي CYP3A4 إلى مستقلب فعال. و بالعكس من هذا، لا يخضع السيتريزين (Zyrtec) والفيكسوفينادين (Allegra) سوى لاستقلاب كبدي صغير ويطرحان رئيسياً بشكل غير متبدل في البول والبراز على التوالي. قد يتعلق انخفاض الفاعلية العلاجية لمضادات الهيستامين عند إعطائها لفترات طويلة بتحريض إنزيمات استقلاب الدواء الكبدية. يميل الأطفال لإطراح مضادات الهيستامين أسرع من البالغين، بينما الأفراد المصابين باعتلال كبدي قد يطرحونه بسرعة أبطأ. تستقلب كثير من مضادات الهيستامين H_1 بواسطة الـCYPs. لذلك مثبطات فاعلية الـCYP مثل الصادات الحيوية من الماكروليدات (مثل الإريثرومايسين) أو مضادات الفطور الإيميدازول (مثل الكيتوكونازول) يمكنها زيادة مستويات مضادات الهيستامين H_1، مما يؤدي للسمية. لا تعتبر بعض مضادات الهيستامين الحديثة مثل السيتريزين، والفيكسوفينادين والليفوكاباستين والأكريفاستين معرضة لهذه التداخلات الدوائية. يمتص مضاد H_1 من الجيل الثاني اللوراتادين سريعاً من السبيل GI. ويستقلب في الكبد إلى مستقلب فعال بواسطة الـCYPs الكبدية. بالتالي يمكن أن يتأثر استقلاب اللوراتادين بأدوية أخرى تتنافس على الاستقلاب بواسطة هذه الإنزيمات.



DIPHENHYDRAMINE (an ethanolamine)

آلية التأثير:

بالجرعات العلاجية، تعتبر مضادات الهيستامين من الجيل الأول والثاني مثبطات تنافسية للاستجابات المتواسطة بالمستقبل H_1. بينما أدوية معينة من الجيل الثاني ليست تنافسية بالتراكيز العالية. تمتلك كل من المركبات من الجيل الأول والثاني قدرات مهملة على حجب المستقبلات H_2، أو H_3، أو H_4. وتنشأ الفاعلية العلاجية لهذه الأدوية عن قدرتها على حجب التقبض الوعائي، وتعزيز نفوذية الأوعية الدقيقة، وتنبيه النهايات العصبية الحسية المتواسطة جميعاً بالهيستامين. تحدث مضادات H_1 عموماً تهدئة عبر التأثير في الـCNS؛ لكن قد تحدث استثارة عند تناول جرعات سمية.

تبدي كثير من هذه الأدوية تأثيرات لا تتواسط بالمستقبلات H_1. قد تكون الفاعلية المضادة للموسكارين لحاجبات H_1 من الجيل الأول عديدة مسؤولة عن فاعليتها في

علاج داء الحركة وقدرتها المحدودة في كبت الأعراض الباركنسونية. تبدي الفينوثيازينات بعض القدرة على حجب المستقبلات الأدرينية α، بينما يعتبر السيبروهيبتادين (Periactin) مضاداً لمستقبلات السيروتونين. يعتبر الديفينهيدرامين (Benadryl)، البيريلامين (Ryna)، والبروميثازين (Phenergan) مخدرات موضعية فعالة. وجد أن عديد من مضادات الهيستامين من الجيل الثاني تثبط التحرير غير المتواسط بالهيستامين لمواد التهابية مختلفة؛ قد يعزى هذا لبعض فاعليتها في الحالات الأرجية.

التأثيرات الجانبية:

تأثيرات ضائرة شائعة التأثير الجانبي الأكثر تكراراً مع مضادات H_1 من الجيل الأول هو التهدئة. ورغم أن التهدئة قد تكون مرغوبة في علاج بعض المرضى، إلا أنها قد تؤثر في نشاطات المريض خلال النهار. وتناول الكحول أو مثبطات CNS أخرى معها تحدث تأثيراً مضافاً يعيق المهارات الحركية. تتضمن التأثيرات المركزية غير المحبذة الأخرى الدوخة، والطنين، والإنهاك، وعدم التناسق، والتعب، وتغيم الرؤية، وازدواج الرؤية، والشمق euphoria، والعصبية، والأرق، والرعاش.

تشتمل التأثيرات الجانبية الأكثر تكراراً الإضافية السبيل الهضمي، وتتضمن فقد الشهية، والغثيان، والإقياء، والانزعاج الشرسوفي، والإمساك أو الإسهال. يمكن لتناول الدواء مع الوجبات أن يخفض من حدوث هذه التأثيرات. ويبدو أن مضادات H_1 تزيد الشهية وتسبب زيادة وزن لدى بعض المرضى. بعض التأثيرات الجانبية الأخرى ناتجة عن التأثيرات المضادة للموسكارين لبعض مضادات مستقبل H_1 من الجيل الأول، وتتضمن جفاف الفم والمسالك التنفسية (أحياناً تحرض سعال)، واحتباس أو تكرار بولي، وتسر تبول dysuria. لا تلاحظ هذه التأثيرات مع مضادات H_1 من الجيل الثاني.

تأثيرات ضائرة أخرى قد تتطور أرجية دوائية عندما تعطى مضادات H_1 فموياً، لكن تحدث غالباً نتيجة للتطبيق الموضعي. لا يعتبر التهاب الجلد الأرجي نادراً؛ حيث تتضمن تفاعلات فرط الحساسة الأخرى الحمى الدوائية والتحسس الضوئي. لكن الاختلاطات الدموية مثل قلة الكريات البيض leukopenia، وندرة المحببات agranulocytosis، وفقر الدم الانحلالي نادرة جداً. ولأن مضادات الهيستامين H_1 تعبر المشيمة، لذلك يجب الحذر عند استعمالها لدى النساء الحوامل أو اللواتي يتوقعن الحمل. أثبتت مضادات هيستامين عديدة (مثل الأزيلاستين azelastine، والهيدروكسيزين hydroxyzine ، والفيكسوفينادين fexofenadine) حدوث تأثيرات ماسخة teratogenic في الدراسات على الحيوانات، بينما لم يثبت هذا مع مضادات أخرى (مثل الكلورفينيرامين chlorpheniramine ، والديفينهيدرامين diphenhydramine، والسيتريزين cetirizine ، واللوراتادين loratadine) . يمكن لمضادات الهيستامين أن تطرح بكميات صغيرة في حليب الثدي، وقد تسبب مضادات

الهيستامين من الجيل الأول التي تأخذها الأمهات المرضعات أعراضاً لدى الرضع مثل التهيجية، أو النعاس، أو التثبيط التنفسي. وبما أن مضادات H_1 تتداخل مع الاختبارات الجلدية للأرجية، يجب لذلك أن تسحب قبل فترة جيدة من إجراء هذه الاختبارات.

الاستخدامات العلاجية:

تحظى مضادات H_1 بمكانة مثبتة وقيمة في المعالجة العرضية لتفاعلات فرط حساسية فورية مختلفة؛ فضلاً على هذا، تعتبر الخواص المركزية لبعض مجموعاتها ذات أهمية علاجية في كبح دوار الحركة أو للتهدئة.

الأمراض الأرجية

تعتبر مضادات H_1 أكثر فائدة في الأنماط الحادة من الأرجية التي تتجلى مع أعراض التهاب أنف rhinitis، وشرى urticaria، والتهاب ملتحمة conjunctivitis. وتأثيراتها مقتصرة بكبح الأعراض الناتجة عن تحرير الهيستامين بواسطة تفاعل ضد – مستضد. في الربو القصبي، والتأق الجهازي systemic anaphylaxis والوذمة الوعائية angioedema، تمتلك مضادات الهيستامين نجاعة محدودة ولا تستعمل كمعالجة مفردة.

الأرجيات الأخرى أكثر قابلية للعلاج بمضادات H_1. يحصل على أفضل نتائج في التهاب الأنف الموسمي والتهاب الملتحمة (حمى القش hay fever، الأرجية الطلعية pollinosis)، حيث تفرج هذه الأدوية فيها العطاس، والثر الأنفي rhinorrhea، وحكة العينين، والأنف، والحنجرة. وتحدث استجابة مرضية لدى معظم المرضى، خاصة في بدء الفصل عندما تكون كميات غبار الطلع منخفضة؛ لكن تكون الأدوية أقل فاعلية عند أعلى وفرة للمستأرجات allergens، وعند التعرض لها لفترة مطولة، وعندما يكون الاحتقان الأنفي بارزاً. ثبت أن المحضرات الموضعية، أو البخاخات الأنفية، أو المحضرات العينية الموضعية لمضادات الهيستامين فعالة في التهاب الملتحمة الأرجي والتهاب الأنف الأرجي.

تمتلك مضادات H_1 موضعاً في علاج الحكة. حيث قد يحدث بعض التفريج لدى كثير من المرضى المصابين بالتهاب جلد تأتبي atopic dermatitis والتهاب الجلد التماسي contact dermatitis (رغم أن القشرانيات السكرية glucocorticoids الموضعية أكثر فعالية) وفي حالات مختلفة مثل قرصات الحشرات واللبلاب السام poison ivy. لا تمتلك مضادات H_1 فائدة في مواجهة الزكام الشائع، رغم الاعتقاد الشائع المستمر.

داء الحركة motion sickness، الدوار، والتهدئة :

يعتبر السكوبولامين scopolamine، بإعطائه فموياً، أو حقناً، أو عبر الجلد، الأكثر فاعلية من جميع الأدوية في الوقاية من داء الحركة وعلاجه. وقدر الإمكان، يجب

أن يعطى السكوبولامين قبل ساعة تقريباً من الحركة المتوقعة. نادراً ما تكون المعالجة بعد بدء الغثيان والإقياء مفيدة.

تبدي بعض مضادات H_1، أبرزها الديمينهيدرينات والميكليزين، فائدة في الاضطرابات الدهليزية مثل داء مينيير Meniere's disease وفي أنماط أخرى من الدوار الحقيقي. يمتلك البروميثازين فقط فائدة في علاج الغثيان والإقياء التالي للمعالجة الكيميائية أو الإشعاع في علاج الخباثات؛ لكن تتوفر أدوية أخرى مضادة للإقياء فعالة.

8-2- مضادات المستقبل H2 H2-Receptor Antaagonists

تتضمن حاجبات المستقبل H_2 السيميتيدين، والفاموتيدين، والرانيتيدين. وتستعمل هذه الأدوية لخفض إفراز الحمض المعدي في علاج القرحة الهضمية، واضطراب الجزر المعدي المريئي gastroesophageal reflux disorder، والحالات مفرطة الإفراز مثل متلازمة زولينجر إليسيون.

7-3- المستقبل H3 ولجائنه

تتواجد المستقبلات H_3 على النهايات العصبية، وكذلك على أجسام الخلايا/التغصنات في النواة الحليمية المحدبة الوطائية hypothalamic tuberomammillary nucleus على العصبونات الهيستامينية. وبتثبيط توصيل الـ Ca^{2+}، يثبط المستقبل H_3 مفعل الإطلاق العصبوني على مستوى أجسام/تغصنات الخلايا ويخفض تحرير الهيستامين من النهايات منزوعة الاستقطاب. لذلك تعتبر لجائن ligands المستقبل H_3 عواملاً فريدة في تعديل النقل العصبي الهيستاميني في الدماغ؛ حيث تخفضه المقلدات، وتزيده المضادات. تعتبر لجائن المستقبل H_3 أدوات بحثية لرسم الدور الوظيفي للهيستامين الدماغي وهي أدوية مرشحة في الطب النفسي العصبي. تتضمن مضادات المستقبل H3 التي طورت للاستعمال السريري thioperamide، clobenpropit، ciproxifan، proxyfan.

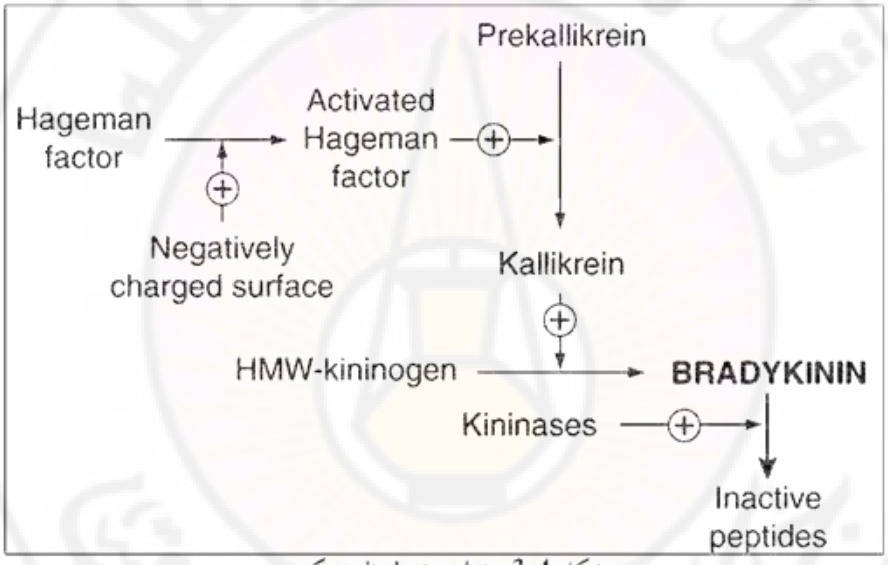
7-4- المستقبل H4 ولجائنه

يمتلك المستقبل H_4 تشابهاً في التتالي معتبراً مع المستقبل H_3، ويربط كثيراً من محاكيات H_3، لكن بألفة أقل. يمتلك المحاكي H_3 الثيوبيراميد thioperamide فاعلية معاكسة الـ H_4 معتبرة، بينما مشابهات H_3 الكلوبينبروبيت clobenpropit والبوريماميد burimamide هما شادان جزئيان للمستقبل H_4. ولأن المستقبل H_4 يعبر عنه رئيسياً على الخلايا من أصل دموي (خاصة خلايا البدينة، والأسسات، والخمضات) وبدرجة أقل في الأمعاء، فهنالك اهتمام كبير في الدور المحتمل للمستقبلات H_4 في

العمليات الالتهابية. تعتبر مضـــادات H_1 مرشـــحات دوائية واعدة لعلاج الحالات الالتهابية المشـتملة على خلايا البدينة والخمضـات، مثل التهاب الأنف الأرجي، والربو، والتهاب المفاصل الروماتويدي.

البراديكينين Bradykinin

البراديكينين bradykinin والليزيل براديكينين lysyl bradykinin (كـاليـدين kallidin) هما ببتيدان فعالان يتشـكلان بواسـطة الانشـطار الحال للبروتين للبروتينات الدورانية التي تسمى مولدات الكينين kininogens عبر سبيل شلال بروتياز.



شكل 3.4 : توليد وتدرك البراديكينين.

1- اصطناع البراديكينين :

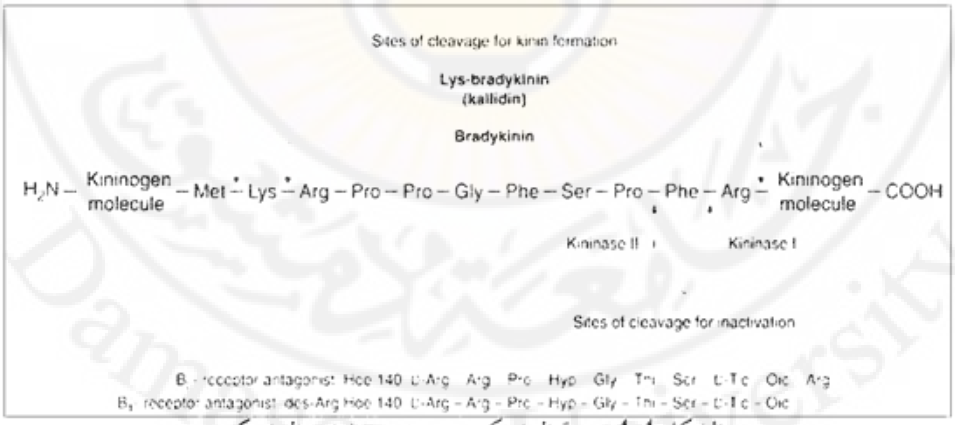
يشـــتق الكاليكرين من طليعة الكاليكرين غير الفعالة بواســـطة تأثير عامل هاغمان (العامل XII). يتفعل عامل هاغمان بواسطة التماس مع السطوح المشحونة سلباً مثل الكولاجين،و الغشـــاء القاعدي، وعديدات الســـكاريد الشـــحمي البكتيرية،و بلورات اليورات وغيرها. يتسرب عامل هاغمان، وطليعة الكاليكرين ومولدات الكينين من الأوعية خلال الالتهاب بسبب زيادة النفوذية الوعائية، والتعرض للسطوح المشحونة سلبياً يعزز تأثر عامل هاغمان مع طليعة الكاليكرين. والإنزيم المفعل بعدها يقطع clips البراديكينين من طليعته مولد الكينين. بمقدور الكاليكرين أن يفعل أيضاً جهاز المتممة وبمقدوره تحويل البلازمينوجين إلى بلازمين.

بالإضـــافة للكاليكرين البلازمي، هنالك نظائر إنزيمية مولدة للكينين متواجدة في البنكرياس، الغدد اللعابية، القولون والجلد. تعمل الكاليكرينات النســـيجية هذه على مولدات الكينين مرتفعة ومنخفضـــة الوزن الجزيئي وتولد بشـــكل رئيســـي الكاليدين، وهو ببتيد ذو تأثيرات شبيهة للبراديكينين.

2- استقلاب وتعطيل البراديكينين :

تسمى الإنزيمات النوعية التي تعطل البراديكينين والكينينات ذات الصلة بها بالكينيناز kininases و من بينها الكينيناز II وهو ببتديل ببتيداز peptidyl dipeptidase الذي يعطل الكينينات بإزالة حمضـــين أمينيين في النهاية C. هذا الإنزيم الذي يرتبط بالســـطح اللمعي في الخلايا البطانية، مماثل للإنزيم المحول للأنجيوتنســـين angiotensin-converting enzyme (ACE)، والذي يشـطر ثمالتين في النهائية C من الببتيد غير الفعال الأنجيوتنســـين I؛ مما يحوله إلى الببتيد المقبض الوعائي الفعال الأنجيوتنســـين II. لذلك يعطل الكينيناز II موسـعاً وعائياً ويفعل مقبضـاً وعائياً. قد يسـهم تقوية تأثيرات البراديكينين بواســطة مثبطات الـــACE في بعض التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية (مثل السـعال). تسـتقلب الكينينات أيضـاً بواسـطة ببتيدازات أقل نوعية أخرى، من ضـمنها الكاربوكســـي ببتيداز المصـــلي الذي يزيل الآرجنين في النهائية C، مما يولد des-Arg-bradykinin، وهو مقلد نوعي لأحد صنفي المستقبلات الرئيسية للبراديكينين.

3- مستقبلات البراديكينين Bradykinin Receptors



الشكل 4.4 : بنية البراديكينين وبعض مضادات البراديكينين.

يوجد نمطان من مســـتقبلات البراديكينين، وتســـمى B_1 وB_2. وكلاهما مســـتقبلان مرتبطان بالبروتين G ويتواسطان في تأثيرات شبيهة كثيرة. يعبر عن المستقبلات B_1 طبيعياً

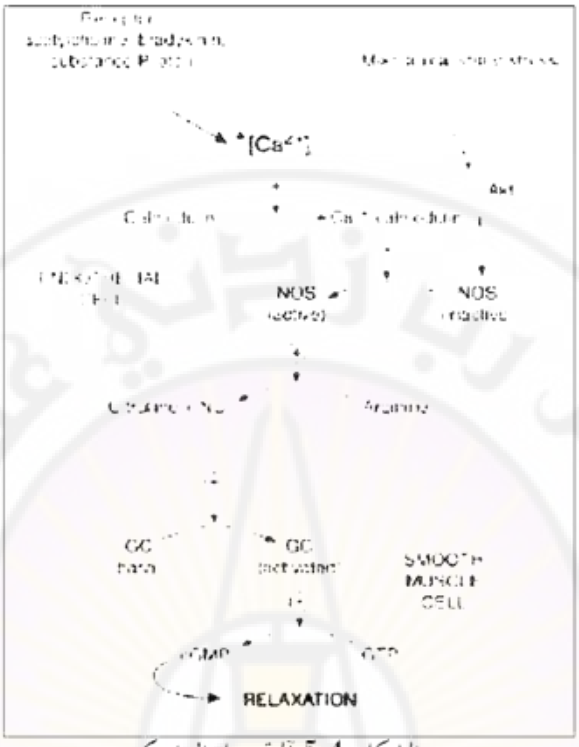
بمستويات منخفضة جداً، لكن تحرض بقوة في النسج الملتهبة أو المتضررة بواسطة السيتوكينات مثل الIL-1.

تستجيب المستقبلات B_1 بالـdes- Arg^9-bradykinin، لكن ليس للبراديكينين بحد ذاته. عرف عدد من مضادات البيتيد الانتقائية وغير الانتقائية. من المحتمل أن المستقبلات B_1 تلعب دوراً معتبراً في الالتهاب وفرط التألم، ومن الممكن تطوير مضادات لاستعمالها في السعال والاضطرابات العصبية.

تتواجد المستقبلات B_2 بنيوياً في عديد من الخلايا الطبيعية وتتفعل بواسطة البراديكينين والكاليدين، ولكن ليس الـdys-Arg^9-bradykinin. طورت مضادات بيتيدية وغير بيتيدية، وأشهرها مضاهي البراديكينين **الإكاتيبانت icatibant**، والذي صودق عليه مؤخراً من قبل وكالة الأدوية الأوروبية European Medicines Agency لعلاج النوبات الحادة لدى مرضى الوذمة الوعائية الوراثية (وهو اضطراب غير شائع يحدث بسبب عوز في مثبط الإستراز - C1 الذي يكبح طبيعياً تفعيل المتممة).

4- التأثيرات ودوره في الالتهاب:

يسبب البراديكينين توسعاً وعائياً وزيادة في النفوذية الوعائية. يحدث تأثيره الموسع للأوعية جزئياً كنتيجة لتوليد الPGI2 وتحرير أكسيد النتريك (NO). وهو عامل مسبب للألم فعال في العصبونات الحسية، ويتعزز تأثيره هنا بواسطة البروستاغلاندينات والتي تتحرر بواسطة البراديكينين. يمتلك البراديكينين كذلك تأثيرات تشنجية في العضلات الملساء في الأمعاء، والرحم، والقصبات (في بعض الأنواع). يحدث التقلص ببطء وبشكل مديد بالمقارنة مع تأثير الهيستامين (ومنه جاء الاسم برادي brady، الذي يعني : بطيء).



الشكل 5.4 آلية عمل البراديكينين.

رغم أن البراديكينين يعيد حدوث علامات وأعراض الالتهاب، إلا أن دوره في الالتهاب والأرجية جزئي، و لكنه لم يحدد بوضوح؛ لأن تأثيراته هي غالباً جزء من شلال معقد من الأحداث المحرضة بواسطة وسائط أخرى. على أي حال، يسهم إنتاج البراديكينين المفرط بحدوث الإسهال في الاضطرابات المعدية المعوية، وفي التهاب الأنف الأرجي حيث يعمل على تنبيه الإفراز البلعومي الأنفي. يسهم البراديكينين أيضاً في الصورة السريرية لالتهاب البنكرياس. فيزيولوجياً، قد ينظم تحرير البراديكينين بواسطة الكاليكرين النسيجي جريان الدم نحو غدد خارجية الإفراز معينة، ويعزز الإفرازات. كما ينبه نقل الأيون وإفراز السوائل بواسطة بعض النسج الظهارية، من ضمنها الأمعاء، والسبل الهوائية والمرارة.

5- استعمالات علاجية محتملة:

يسهم البراديكينين في كثير من تأثيرات مثبطات الـACE. يعطى الأبروتينين aprotinin، مثبط كاليكرين، للمرضى الخاضعين لمجازة إكليلية coronary bypass لتقليل النزف والحاجة لنقل الدم. قد تسهم مشابهات الكينين في زيادة إيصال عوامل

العلاج الكيميائي عبر الحاجز الدموي الدماغي. واعتماداً على بعض التأثيرات التي ذكرت سابقاً، تختبر معاكسات الكينين في الحالات الالتهابية.

5-1- مثبطات الكاليكرين:

يعتبر الأبروتينين (TRASYLOL) مثبطاً طبيعياً للبروتيناز والذي يثبط وسائط الاستجابة الالتهابية، وانحلال الفيبرين، وتوليد الثرومبين بعد جراحة المجازة قلبية الرئوية. وفي دراسات سريرية عديدة، خفض إعطاء الأبروتينين متطلبات منتجات الدم لدى المرضى الخاضعين لطعم مجازة الشريان الإكليلي. واعتماداً على عوامل الخطورة لدى المريض، يعطى الأبروتينين بجرعة تحميل إما مليون أو 2 مليون وحدة مثبط كاليكرين (kallikrein inhibitor units (KIU، متبوعة بتسريب مستمر لـ250000 أو 500000 KIU/ساعة خلال الجراحة. وقد تحدث تفاعلات فرط التحسس مع الأبروتينين، من ضمنها التفاعلات المأقية أو شبه تأقية.

5-2- البراديكينين و تأثيرات مثبطات الACE

تستعمل مثبطات ACE بشكل واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم، وتخفض من نسبة الوفاة لدى مرضى الاعتلال الكلوي السكري، أو الخلل الوظيفي البطيني الأيسر، أو احتشاء العضلة القلبية السابق، أو المرض الشرياني الإكليلي. تحجب مثبطات ACE تحول الـ Ang I إلى Ang II، وهو مقبض وعائي فعال ومعزز نمو. وتثبت الدراسات باستعمال مضاد البراديكينين B_2 النوعي HOE-140 أن البراديكينين يسهم أيضاً في كثير من التأثيرات الوقائية لمثبطات الـACE. وقد لا تكون مشاركة البراديكينين في تأثيرات مثبطات الـACE نتيجة فقط لانخفاض تدرك البراديكينين ؛ بل أيضاً لتحريض حساسية المستقبل المعززة.

تقترح البيانات التمهيدية أن البراديكينين قد يسهم أيضاً في تأثيرات مضادات المستقبل AT_1. خلال حجب المستقبل AT_1، تزداد تراكيز الـAng II. وتزداد أيضاً تراكيز البراديكينين الكلوي عبر تأثيرات الـAng II على المستقبل من النمط الفرعي AT_2 غير المعاكس. ولم يحدد بعد إن كان البراديكينين يسهم في التأثيرات السريرية لمضادات المستقبل AT_1.

الباب الخامس
الأدوية المؤثرة على العظم
Drug Affecting Bone

Damascus University

وقل رب زدني علما
Damascus University

الأدوية المؤثرة على العظم
Drug Affecting Bone

د. شذى اللحام

1- بنية العظم و تركيبه :

يتكون الهيكل العظمي للإنسان من 80% عظام قشرية و 20% عظام إسفنجية. العظم القشري cortical bone هو الجزء الخارجي الكثيف المتراص وهو السائد في أعمدة العظام الطويلة، أما العظم الإسفنجي trabecular bone فهو الشبكة الداخلية، ويتواجد في الفقرات، ومشاشات العظم، والعرف الحرقفي . يملك العظم الإسفنجي مساحة سطح واسعة مما يجعله أكثر نشاطاً استقلابياً، وأشد تأثراً بالعوامل التي تؤدي إلى فقدان العظم.

المعادن الأساسية في العظم هي الكالسيوم والفوسفات، فالكالسيوم الموجود في الهيكل العظمي يشكل 99% من كالسيوم الجسم، ويكون معظمه بشكل بلوري هو الهيدروكسي أباتيت hydroxyapatite، في حين يوجد بعضه بشكل فوسفات أو كربونات غير بلورية، وكلاهما (البلوري وغير البلوري) يكونان نصف كتلة العظم.

الخلايا الأساسية في استتباب العظم هي : الخلايا البانية للعظم، الخلايا الناقضة للعظم، والخلايا العظمية.

الخلايا البانية للعظم Osteoblast : هي خلايا تشكيل العظم (المشتقة من خلايا طليعية في نقي العظم والسمحاق)، والتي تفرز مكونات مهمة للقالب matrix خارج الخلوية (العظمين osteoid) وخاصة الكولاجين. وتلعب أيضاً دوراً في تنشيط ناقضات العظم.

الخلايا الناقضة للعظم Osteoclast : هي خلايا ارتشاف العظم متعددة النوى تشتق من خلايا طليعية لسلالة البالعات والوحيدات.

الخلايا العظمية Osteocytes : تشتق من الخلايا البانية للعظم التي تنطمر في القالب العظمية أثناء تشكيل عظم جديد، وتتمايز إلى خلايا عظمية، وهذه الأخيرة تشكل شبكة خلوية متصلة ببعضها تملك و بالتوازي مع الألياف العصبية في العظم دوراً في الاستجابة للتحميل الميكانيكي.

خلايا أخرى Other cells :

تعتبر الوحيدات والبالعات واللمفاويات والخلايا البطانية الوعائية ذات أهمية بالغة، فهي تفرز السيتوكينات Cytokines و وسائط أخرى ضرورية لإعادة بناء العظم.

العظمين *osteoid* : هو القالب العضوي للعظم، مكونه الأساسي هو الكولاجين، لكنه يحوي أيضاً مكونات أخرى هامة مثل بروتيو غليكان، وبروتينات فوسفاتية متنوعة منها الذي يرتبط مع كل من الكالسيوم والكولاجين، وبذلك يربط هاتين البنيتين الأساسيتين لقالب العظم. تتوضع بلورات فوسفات الكالسيوم ضمن العظمين على شكل هيدروكسي أباتيت، لتحوله بذلك إلى قالب عظمي صلب ومتين.

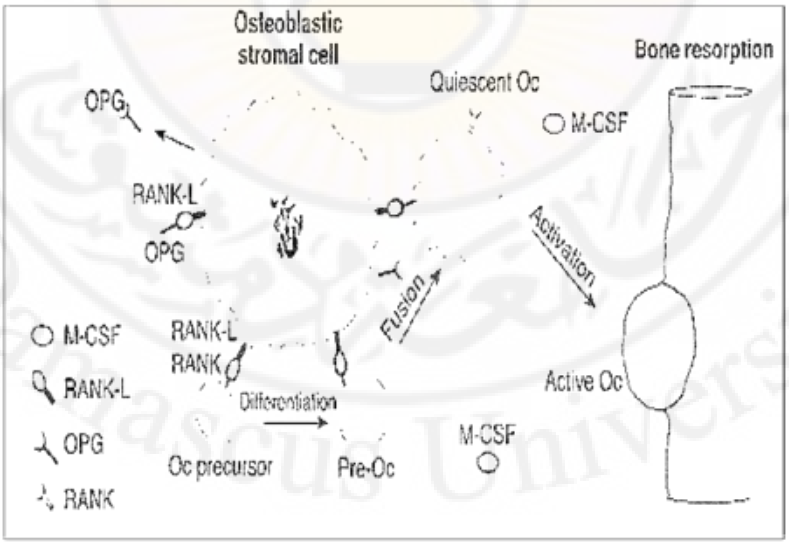
بالإضافة إلى وظيفتها البنيوية فإن العظام تلعب دوراً رئيسياً في الاستتباب الكلي للكالسيوم في الجسم.

2- إعادة تشكيل العظم Bone remodeling

تتضمن عملية إعادة بناء العظم مايلي :

- تفعيل نوعين أساسيين من الخلايا : الخلايا البانية للعظم OBs والخلايا الناقضة OCs.

تأثير سيتوكينات cytokines متنوعة: إضافة إلى IGF-1 و TGF-β يوجد cytokines أخرى من عائلة TGF-β تدخل في إعادة تشكيل العظم، مثل: Bone morphogenic proteins (BMPs) بروتينات تخليق العظم، سلسلة من interleukins، هرمونات متنوعة وأفراد من عائلة عامل النخر الورمي tumour necrosis factor (TNF).



الشكل 1.5 : تمايز و تفعيل الخلية الناقضة للعظم.

وكل عامل من هذه العائلة الأخيرة هو عبارة عن ركيزة ligand عالية الأهمية لمستقبل موجود على طلائع OCs يدعى RANK الذي ينوب عن مفعل المستقبل nuclear factor kappa B (NFkB) الذي يعد عاملاً أساسياً في تمايز OCs و نشاطها، أما الركيزة فتدعى RANK ligand (RANKL).

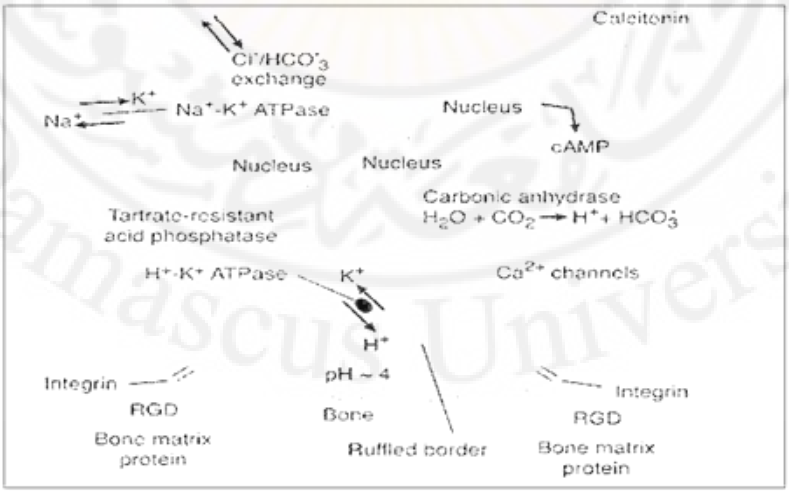
تقوم البانيات أيضاً بإنتاج osteoprotegrin وهو عبارة عن طعم decoy يثبط تمايز الناقضات بحجبه لمستقبلاتRANK .

يحرض الإستروجين osteoprotegrin وهذا ما يعتبر واحداً من الآليات التي من خلالها يثبط عمل الناقضات ؛ وبالتالي ارتشاف العظم عند السيدات اللواتي تجاوزن سن اليأس.

- انقلاب معادن العظم، خصوصاً الكالسيوم والفوسفات.
- تأثير هرمونات عديدة : هرمون جارات الدرق PTH، عائلة فيتامين د، الإستروجين، وهرمون النمو GH، الستيروئيدات، و الكالسيتونين .
- يعتبر الغذاء و الأدوية والعوامل الفيزيائية (التمارين، الحمولة) من أهم المؤثرات على إعادة تشكيل العظم.

تنظيم إعادة بناء العظام:

يمكن النظر إلى توازن العظام على أنه توازن ديناميكي بين العملية الابتنائية (تشكيل العظام) والعملية التقويضية (ارتشاف العظام Bone resorption). بانيات العظام هي الخلايا المسؤولة بصورة أساسية عن النشاط الابتنائي، بينما ناقضات العظام هي المسؤولة عن النشاط التقويضي. وتنظيم هذين النوعين من الخلايا بواسطة الهرمونات والعوامل



الشكل 2.5 : خلية ناقضة العظم نشطة.

الميكانيكية والسيتوكينات يحدد التوازن بين تشكيل العظام وارتشافها. وللحفاظ على قوتها مع مرور الزمن واستجابتها بصورة تكيفية للضغوط الجسدية يتم ارتشاف العظام البشرية وإعادة تشكيلها بصورة مستمرة. وهذه العملية تدعى إعادة البناء. جزئياً وبسبب مساحتها الكبيرة التي تجري عليها إعادة البناء، فإن25% من العظم التربيقي يعاد بناؤه كل عام عند البالغين.

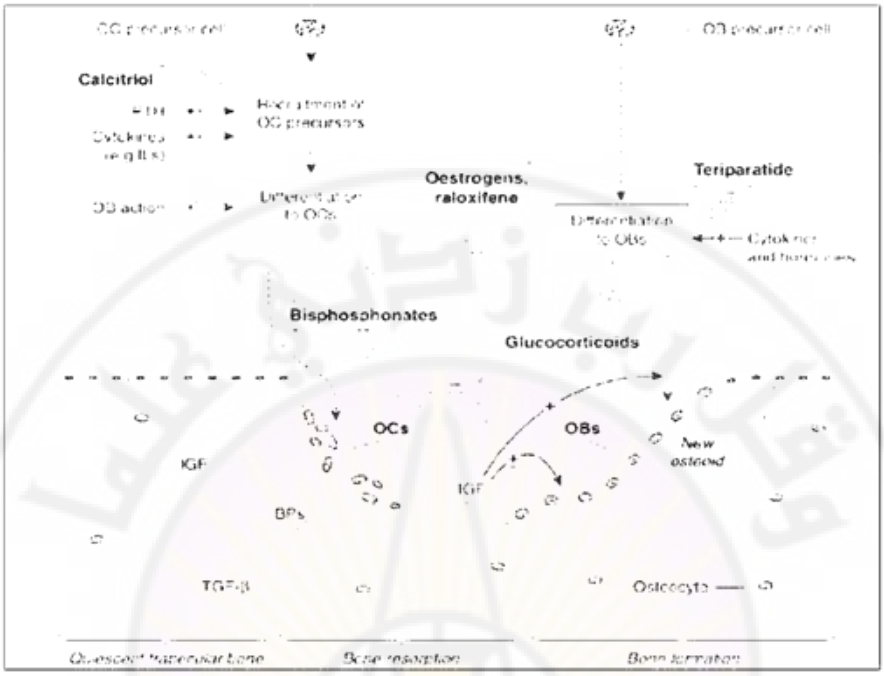
وفي المقابل يعاد بناء 3% فقط من العظم القشري سنوياً. وهذا الفرق مهم لأن الظروف المرضية التي تعيق بصورة تفضيلية إعادة بناء العظام تؤثر على العظام بمحتوى عال من العظم التربيقي كما هي الحال في عنق الفخذ والأجسام الفقرية.

تبدأ دورة إعادة البناء بإجلاب طلائع Ocs التي تتمايز بتحريض cytokines إلى OCs ناضجة متعددة النوى. ثم تلتصق OCs على منطقة من العظم التربيقي (trabecular)، و تمد ناقضات العظم امتدادات شبيهة بالزغابات تفرز أنزيمات حالة للبروتين proteolytic enzymes مثل الكولاجيناز collagenase وتهضم المطرس العضوي. وبعد أن تتعلق بإحكام بسطح العظم تقوم ناقضات العظم بتكوين وسط حمضي ضعيف وذلك بإنتاج أحماض عضوية متنوعة، بما فيها حمض اللبن وحمض الكربونيك وحمض السيتريك، وباستخدام H^+-ATPase في الزغابات لضخ البروتونات H^+ على سطح العظم. ويمكن التعبير عن انحلال hydroxyapatite كما يلي:

$$(Ca)_5(Po_4)_3OH \longrightarrow 5Ca^{2+}+3PO_4^{-3}+OH$$

إن إفراز الأحماض العضوية والبروتونات من قبل ناقضات العظم يستهلك الهيدروكسيد على سطح العظم، ووفقاً لقاعدة لوشاتولييه، يدفع استهلاك شوارد OH السالبة بالتفاعل إلى اليمين، وينتج عن ذلك زيادة انحلال الهيدروكسي باتيت. وهذه آلية مهمة تستغلها ناقضات العظم لارتشاف المكون المعدني من العظم.

وبعد حوالي 3 أسابيع من ارتشاف العظم تبدأ السيتوكينات cytokines (مثل IGF-1 و(TGF-β المنطمرة داخل العظمين osteoid وعوامل أخرى متحررة من المطرس بتحفيز بانيات العظم على التكاثر والتمايز والفاعلية. وتحل هذه البانيات محل ناقضات العظم في تجويف الارتشاف (الفجوة)، وتعيد ملء التجويف بطبقات متحدة المركز، أو صفائح، من المطرس العضوي غير المتمعدن (النسيج العظمي) بالإضافة إلى إفراز IGF-1 و TGF-β.



الشكل 3.5 : دورة إعادة تشكيل العظم وتأثير الهرمونات، السيتوكينات والأدوية.

وبينما تتابع بانيات العظم OBs إرساء المطرس، فإنها تصبح في النهاية محاطة به بالكامل وعندها تنظم مشكلة الخلايا العظمية osteocytes، وقد تتصرف الخلايا العظمية الناضجة كحساسات ميكانيكية في العظم. وحالما يمتلئ التجويف بنسيج عظمي جديد تقوم بانيات العظم بإفراز عوامل متنوعة أساسية لعملية التمعدن. وتتضمن هذه العوامل الفوسفاتاز القلوي alkaline phosphatase والبروتينات الرابطة للكالسيوم. ويحلمه الفوسفاتاز القلوي إسترات فوسفاتية متنوعة من بينها بيروفوسفات pyrophosphate وهو مثبط لتمعدن العظم. وتزيد هدركسلة البيرفوسفات أيضاً التركيز المحلي للفوسفات غير العضوي.

تستغرق عادة دورة إعادة البناء الكاملة 3-6 أشهر تقريباً في الحالة الطبيعية. لكن هذه العملية ناقصة التكوين فبعد إكمال كل دورة تبقى هناك نواقص صغيرة في العظم، وإن تراكم تلك النواقص على مدى الحياة يؤسس لخسارة العظم المرتبطة بالعمر والتي تبدأ بعد فترة قصيرة من توقف النمو.

3- انقلاب العظم The Turnover of Bone minerals:

المعادن الأساسية في العظم هي الكالسيوم و الفوسفات .

3-1- استقلاب الكالسيوم :

يدخل 700 ملغ من الكالسيوم في الانقلاب اليومي لمعادن العظم في أثناء عملية إعادة البناء. و للكالسيوم أدوار عديدة في الوظائف الفيزيولوجية. فالكالسيوم داخل الخلوي هو جزء من آلية نقل الإشارة في العديد من الخلايا، وبالتالي فإن تركيز الكالسيوم الشاردي في السائل خارج الخلوي والبلاسما – الذي يكون في الحالة الطبيعية 2.5 ملمول / ليتر - يحتاج لضبط عالي الدقة. حيث تنظم التراكيز البلاسمية الكالسيوم Ca^{+2} بواسطة التداخلات بين PTH والأشكال المتنوعة لفيتامين D، وللكالسيتونين دور في ذلك أيضاً.

يدخل الكالسيوم إلى الجسم عن طريق الأمعاء فقط حوالي 300 ملغ / يوم، ويتم دخوله بطريقتي الانتشار البسيط في الأمعاء الدقيقة والنقل الفعال في العفج البعيد. وبالاعتماد على ما سبق يتم حساب معظم الكالسيوم الكلي الوارد، حيث ينظم فيتامين D عملية قبطه بالنقل الفعال . بوجود البروتين الرابط له والذي يتم اصطناعه بإشراف وتنظيم من الكالسيتريولCalcitriol .

إن فعالية الامتصاص المعوي للكالسيوم تتناسب عكساً مع مدخول الكالسيوم الكلي، و هناك بعض الأدوية مثل glucocorticoid و phenytoin تثبط النقل المعوي له. مقابل الضبط هناك خسارة إجبارية للكالسيوم بمقدار 150 ملغ يومياً عن طريق الإفرازات المخاطية والصفراوية وتوسف خلايا الأمعاء، إضافة إلى خسارته عن طريق البراز في الأمراض المترافقة مع إسهال مزمن أو سوء امتصاص malabsorption.

يتم إطراح الكالسيوم عبر الكلية بتنظيم عال حيث يرتشح حوالي 9 غرام من Ca^{+2} في الكبيبات، ثم يحدث عود امتصاص لـ 98% منها في النبيبات. و إن كفاءة الإطراح تنظم بدقة بالغة بواسطة هرمون جارات الدرق PTH، كما تتأثر أيضاً بارتشاح Na^{+} وبوجود الشرجبات التي لا يحدث لها عود امتصاص واستخدام المدرات diuretics.

تبلغ قيمة الوارد الكافي الموصى بها للكالسيوم 1300 ملغ للمراهقين، و 1000 ملغ للبالغين، وتتراوح بين 1250 و1500 ملغ للنساء اللواتي أصبحن في سن اليأس.

3-2- استقلاب الفوسفات :

تعتبر الفوسفات مكوناً مهماً للعظم، كما تملك أيضاً أهمية جوهرية في بنية و وظيفة خلايا الجسم، فهي تدخل في تركيب الحموض النووية وتؤمن الطاقة اللازمة لتشكيل ATP، وتضبط نشاط العديد من البروتينات الوظيفية من خلال عملية الفسفرة . وإضافة لذلك فإن الفوسفات هي بمثابة وقاء داخل خلوي حيث تعمل على إطراح شوارد الهيدروجين عبر الكلية. توجد الفوسفات في البلازما و السائل خارج الخلوي و فوسفوليبيدات غشاء الخلية والسائل داخل الخلوي و الكولاجين والعظم. إن أكثر من 80% من فوسفات الجسم الكلية تتوضع في العظام، بينما يتركز حوالي 15% منها ضمن الأنسجة الضامة.

عملية امتصاص الفوسفات هي عملية متطلبة للطاقة ينظمها Calcitriol. فبعد امتصاصها تتوضع الفوسفات في العظم على شكل هيدروكسي أباتيت، وهذا يعتمد على تراكيز PTH في البلازما والذي يعمل على تحريك الفوسفات من قالب العظم. تطرح الفوسفات عن طريق الكلية حيث يقوم PTH بتثبيط عود امتصاصها، مما يؤدي إلى ازدياد الإطراح.

4 - الهرمونات الداخلة في استقلاب العظم و إعادة بنائه :

Metabolism and remodeling hormones involved in Bone

الهرمونات الرئيسية الداخلة في استقلاب العظم وإعادة بنائه هي هرمون جارات الدرق (PTH) و أفراد من عائلة فيتامين D و الإستروجينات و الكالسيتونين. الستيروئيدات القشرانية السكرية وهرمون الدرق تؤثر أيضاً في العظم.

4-1- هرمون جارات الدرق parathyroid hormone

إن هرمون جارات الدرق - الذي يتكون من سلسلة ببتيدية مفردة مؤلفة من 84 حمضاً أمينياً - هو منظم فيزيولوجي مهم لاستقلاب الكالسيوم Ca^{+2}. يتم اصطناع هرمون جارات الدرق في خلايا الغدد جارات الدرقية و يختزن في الحويصلات.العامل الرئيسي الذي يضبط إفرازه هو تركيز الكالسيوم الشاردي في البلازما، فارتفاع الكالسيوم البلازما ينقص إفراز PTH عن طريق ارتباطه مع المستقبل السطحي المقترن بالبروتين G الحساس للكالسيوم CaSR وتفعيله. كما يؤثر على مستقبلات PTH الموجودة في الأنسجة المتنوعة (العظام، والكلية، والأنبوب الهضمي) للحفاظ على تراكيز الكالسيوم في البلازما. حيث يعمل هذا الهرمون على تحريك الكالسيوم الشاردي من العظام، و يحسن عود امتصاصه عبر الكلية، إضافة إلى تنبيه اصطناع calcitriol الذي

بدوره يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء و يتآزر مع PTH في تحريك الكالسيوم من العظام. من جهة أخرى يقوم PTH بتحسين إطراح الفوسفات، وبالتالي يكون تأثيره المحمل هو زيادة تراكيز الكالسيوم في البلازما وخفض تراكيز الفوسفات.

يتم تحريك الكالسيوم من العظام بواسطة PTH من خلال تنبيه و إجلاب البانيات، إلا أن الإفراز العالي جداً لـ PTH (كما في فرط جارات الدرق) يثبط نشاط الخلايا البانية للعظم، لكن إعطاء جرعات منخفضة متقطعة intermittent من PTH و شدفة (fragments of PTH) ينبه البانيات ويحسن تشكيل العظم، بارتباطه مع مستقبله على بانيات العظم الناضجة $G\alpha_s$ الذي يزيد فاعلية الأدنيليل سيكلاز الذي بدوره يزيد أحادي فوسفات الأدنيوزين الحلقي cAMP داخل الخلوي. الزيادة المؤقتة التي يسببها PTH في cAMP لها تأثير مضاد للموت المبرمج على بانيات العظام. وبالإضافة إلى ذلك، تعزز الزيادة في cAMP تحرير بانيات العظام لعامل النمو الأول الشبيه بالأنسولين (IGF-1) الذي يدفع طلائع الخلايا بانية العظم في نخاع العظم للتمايز إلى بانيات عظم ناضجة. وعلى الرغم من أن PTH المتقطع يحث أيضاً إنتاج السيتوكينات مثل IL-6 بواسطة طلائع الخلايا السدوية stromal و هذه السيتوكينات تحفز في نهاية الأمر تكاثر ناقضات العظم، فإن هذا التأثير التقويضي تتم السيطرة عليه فعلياً بواسطة التنشيط الذي يحث PTH في الفاعلية المعززة لتشكيل العظام التي تقوم بها بانيات العظام.

وثمة تأثير آخر مهم لـ PTH، رغم أنه أبطأ، ينتج عن تأثيره المباشر في خلايا العظم. تحفز المستويات الفيزيولوجية لـ PTH مستقبلات PTH على سطح الخلية الموجودة على بانيات العظام دافعةً بهذه البانيات إلى زيادة تعبيرها عن عدد من البروتينات. وأحد هذه البروتينات التي يحفزها PTH هي عامل تمايز ناقضات العظام RANK ligand (RANKL). و يرتبط RANKL بـ RANK، وهو مستقبل معبر عنه على طلائع الخلايا ناقضات العظام في نخاع العظام، معززاً تمايز هذه الطلائع إلى ناقضات عظام ناضجة.

4-2- فيتامين (د) Vitamin D :

يتكون فيتامين D (calciferol) من مجموعة من طلائع الهرمونات المحبة للدسم lipophilic prehormones التي تتحول داخل الجسم إلى عدد من المستقلبات الفعالة بيولوجياً والتي تعمل كهرمونات حقيقية تدور في الدم وتنظم نشاط الأنماط المتنوعة من الخلايا. والتأثير الأساسي لهذه الهرمونات هو المحافظة على الكالسيوم في البلازما عبر : تحفيز امتصاص الكالسيوم والفوسفات في الأمعاء، وتحريك الكالسيوم من العظم، كما يزيد عود امتصاص الكالسيوم في الأنابيب الكلوية.

يوجد مصدران لفيتامين D لدى البشر وهما : (D_2) Ergocalciferol الغذائي المشتق من ergosterol في النباتات. و (D_3) Cholecalciferol الذي يتولد في الجلد بتأثيرالأشعة فوق البنفسجية ابتداء من 7-dehydrocholesterol الذي يتم تشكيله في جدار الأمعاء من الكوليسترول.

يتحول Cholecalciferol في الكبد إلى (25- dihydroxy-vitaminD$_3$) calcifediol الذي يتحول في الكلية إلى سلسلة مستقلبات متنوعة في فعاليتها وأكثرها قوة هو Calcitriol (1،25-dihydroxy-vitamin D$_3$). و يخضع اصطناع calcitriol من calcifediol لتنظيم هرمون جارات الدرقPTH، ويتأثر أيضاً بتركيز الفوسفات في البلازما، وبتركيز Calcitriol بحد ذاته، وذلك بآلية التلقيم الراجع السلبي negative feedback.

مستقبلات Calcitriol واسعة الانتشار، كما له أهمية في وظيفة و عمل أنماط مختلفة من الخلايا. يتم تأثير Calcitriol في تحفيز امتصاص الكالسيوم والفوسفات في الأمعاء، عن طريق التأثير على المستقبلات النووية في الخلية المعوية، كما يعزز أيضاً النقل بين الخلوي للكالسيوم عبر الخلية المعوية عن طريق حث التعبير عن: (1) مضخة التقاط الكالسيوم على السطح اللمعي للخلية المعوية (2) كالبيندين calbindin وهو بروتين داخل خلوي رابط للكالسيوم (3) مضخة الكالسيوم معتمدة على ATP تقذف الكالسيوم من الخلية المعوية إلى الأنابيب الشعرية المحيطة.

للكالسيتريول تأثيرات مفهومة بصورة أقل وضوحاً على أجهزة مستهدفة أخرى، بما فيها الغدة جارة الدرقية parathyroid gland والعظام والكليتين و الجهاز المناعي. يرتبط كالسيتريول بالمستقبلات النووية في الخلايا جارة الدرقية وبالتالي يثبط اصطناع PTH و تحريره.

أما تأثيره على العظم فيشمل : تعزيز نضج الخلايا الناقضة للعظم وتحفيز نشاطها بشكل غير مباشر، إضافة إلى إنقاص اصطناعها للكولاجين، فينتج عن ذلك ازدياد ارتشاف العظم. ومع ذلك يبقى تأثيره على العظام معقداً ولا يقتصر على تحريك الكالسيوم، فتشير بعض الدلائل إلى أن كالسيتريول (أو نظائر كالسيتريول) قد تزيد أيضاً تشكل العظام. ففي حالات العوز السريري لفيتامين D (والذي يحدث فيه فشل في تمعدن العظم) يؤدي إعطاء فيتامين D إلى تجديد تشكيل العظم. كما يوجد تفسير يرتكز على حقيقة مفادها أن اصطناع osteocalcin ينبه البروتين الرابط للكالسيوم على قالب العظم Bone matrix.

في النبيب القاصي للكلية، يزيد كالسيتريول إعادة امتصاص الكالسيوم والفوسفات. في الجهاز المناعي، قد يعمل الكالسيتريول المنتج بواسطة البلاعم ككابت محلي للخلايا

المناعية المتكيفة، وهذه المراقبة قادت إلى استخدام فيتامين د في معالجة الصداف psoriasis وهو داء جلدي مناعي ذاتي.

الجرعة اليومية الموصى بها من فيتامين D هي 400 IU أو 10 ملغ.

4-3- الكالسيتونين calcitonin :

هو هرمون ببتيدي تفرزه الخلايا C المتخصصة الموجودة في الجريبات الدرقية. التأثير الأساسي له هو تأثيره على العظم، حيث يثبط عملية الارتشاف بارتباطه مع مستقبلات نوعية GOCR من المستقبلات المرتبطة بالبروتين G على الخلايا الناقضة للعظم فيكبح عملها. وفي الكلية يعمل الكالسيتونين على إنقاص عود امتصاص كل من الكالسيوم والفوسفات في الأنابيب القاصية. وبالتالي يكون تأثيره العام المحمل هو خفض التراكيز البلازمية للكالسيوم والتي تشكل الضابط الرئيسي لإفراز الكالسيتونين.

الكالسيتونين المستخرج من سمك السلمون Salmon Calcitonin يختلف عن الكالسيتونين البشري بتتالي نصف الثمالات تقريباً، وهو المستخدم علاجياً ؛ لأنه أكثر قوة وتصفيته من الدوران أبطأ.

4-4- الإستروجين Oestrogen :

تملك الإستروجينات oestrogens دوراً مهماً في الحفاظ على متانة العظم خلال فترة الخصوبة (التوالد) لدى المرأة، وذلك بتأثيرها على كل من الخلايا الناقضة والبانية للعظم. فهي تثبط السيتوكينات التي تعمل على إحلاب الناقضات وتقارب ارتشاف العظم، وكذلك تثبط تأثير PTH المحرك للكالسيوم. و بالمقابل تزيد تكاثر البانيات، وإنتاج كل من TGF- β والبروتينات المخلقة للعظم، كما تثبط الاستماتة الخلوية apoptosis. إن انسحاب الإستروجينات كما يحدث في سن اليأس قد يؤدي إلى تخلخل في العظام (وعادة ما يتحقق ذلك).

4-5- الستروئيدات القشرية السكرية Glucocorticoids:

تراكيزها الفيزيولوجية ضرورية جداً لتمايز الخلايا البانية للعظم، حيث إن الارتفاع المفرط في هذه التراكيز يسبب : تثبيط تشكيل العظم عن طريق تثبيط تمايز البانيات ونشاطها. و تحفيز عمل ناقضات العظم ؛ مما يؤدي إلى تخلخل العظام الذي يعتبر سمة لمتلازمة كوشينغ Cushing's syndrome، وتأثيراً ضاراً مهماً لتناول الستيروئيدات القشرانية السكرية.

4-6- التيروكسين Thyroxin:

ينبه عمل الخلايا الناقضة للعظم، فيقلل الكثافة العظمية و الكالسيوم الحر. كما أن حالات التسمم الدرقي Thyroxicosis تترافق مع تخلخل العظام osteoporosis، لذلك يجب أخذ الحذر وعدم استخدام جرعات عالية من التيروكسين بقصد علاج قصور الدرق الحاصل hypothyroidism.

5- اضطرابات العظم Bone disorders:

تخلخل العظام Osteoporosis :

تنتج حالة شائعة عن نقص إنتاج قالب (مطرس) العظم و نقص الكثافة المعدنية المخفضة للعظم Measurement of bone mineral density (BMD). الكتلة العظمية المخفضة تؤهب لكسر العظم بعد التعرض لأدنى رض. وتعرف الكثافة المعدنية الطبيعية للعظام بأنها قيمة موجودة ضمن انحراف معياري واحد عن الكثافة المعدنية الوسطية للعظام في الشبان البالغين (T score) كما هو محدد بواسطة تقنيات التصوير الشعاعي. وتعرف قيم الانحرافات المعيارية من 1.0 إلى 2.5 تحت الوسطية بأنها قلة العظم Osteopenia، وقيم الانحرافات المعيارية التي تبلغ أكثر من 2.5 تحت الوسطية تعرف بأنها تخلخل العظام Osteoporosis . يؤدي تخلخل العظام إلى تزايد خطر الإصابة بكسر العظم وخصوصاً في فقرات العمود الفقري وعنق الفخذ(الورك) والكعبرة (كسور كولز Colles' fractures).

هناك فئتان من تخلخل العظام: تخلخل أولي وتخلخل ثانوي، ونمطان من التخلخل الأولي: تخلخل العظام الشيخوخي و تخلخل العظام التالي للإياس.

تتحقق ذروة الكتلة العظمية في البلوغ الفتي وتحدد بواسطة عوامل عديدة، تتضمن هذه العوامل مستويات الكالسيوم الغذائي والحالة الهرمونية ومستويات النشاط الفيزيائي والعوامل الوراثية مثل الألائل alleles لمستقبل فيتامين د. و على الأرجح ينتج هذا النقص من عيوب في عملية إعادة بناء العظام. تبدأ خسارة العظم – بنسبة 0.5 حتى 1 % سنوياً – في الفئة العمرية 35 - 40 سنة لدى كلا الجنسين، ويتسرع المعدل 10 أضعاف خلال مرحلة سن اليأس عند النساء و حالات الخصاء عند الرجال، ثم يستقر تدريجياً على نسبة 1-3 % سنوياً. تنجم خسارة العظم خلال سن اليأس عن زيادة نشاط الخلايا الناقضة للعظم والتي تؤثر بشكل رئيسي على العظام الإسفنجية terabucular، بينما تكون الخسارة اللاحقة مع تقدم العمر لدى كلا الجنسين ناجمة عن نقصان عدد الخلايا البانية للعظم و قدرتها على التكاثر، و اصطناع مطرس عظمي عضوي، والاستجابة إلى عوامل النمو، الأمر الذي يؤثر بشكل أساسي على العظام القشرية، ونتيجة لذلك هناك خسارة وسطية من الكتلة العظمية تبلغ 0.7% سنوياً.

وفي النهاية يمكن أن يؤدي معدل خسارة العظم هذا إلى تخلخل العظم الشيخوخي في سن الشيخوخة.

التشوهات العظمية الالتهابية أو داء باجيت paget disease of bone or osteitis deformans

هي ثاني اضطرابات العظم الأكثر شهرة، وتتميز بأنها انقلاب عظم مفرط بسبب تشوهات عظمية وألم وكسور، وسببه غير معروف. يصيب هذا الداء أكثر من 3 % من الأشخاص الذين تجاوزوا الـ 60 من عمرهم، ويوصف بأنه بؤر مفردة أو متعددة تجري فيها عملية إعادة بناء مضطربة. الشذوذ المرضي الأولي يكون عبارة عن ارتشاف عظمي bone resorption متزايد يليه فرط في البناء العظمي bone formation غير المنظم وسيئ الجودة. يمكن لهذه البنية العظمية المتبدلة أن تقود إلى تقوس bowing و كسور جهدية، كما تترافق أيضاً مع مشاكل ثانوية كالصمم deafness وانضغاط النخاع الشوكي وفشل قلبي عالي النتاج وألم. أما تنكس الخباثة إلى ساركوما sarcoma عظمية المنشأ فهو ظاهرة نادرة الحدوث، لكنه مع ذلك يعتبر من المضاعفات القوية والمميتة لداء باجيت Paget's disease.

تلين العظام Osteomalacia:

يوصف بأنه تمعدن غير طبيعي لقالب العظم الجديد. هذه الظاهرة لها عدة أسباب، أكثرها شيوعاً عوز فيتامين D، استقلاب غير طبيعي لفيتامين D، و عوز الفوسفات وخلل طبيعي لبانيات العظم. ينتج تلين العظم عادة عند الأطفال من عوز فيتامين D ويدعى بالرخد (ricket).هذا الاضطراب لم يعد شائعاً في يومنا هذا بسبب المكملات الغذائية لفيتامين D والتعرض لأشعة الشمس. أما عند البالغين فهناك عوامل كالتقدم في العمر، وسوء الامتصاص، والفشل الكلوي المزمن، واستخدام الفنتوئين والعقاقير المضادة للاختلاج الأخرى.حيث إن هذه العوامل تؤثر في امتصاص فيتامين D واستقلابه و استجابة العضو الهدف له، والنتيجة تكون تلين العظام.

خلل التغذية العظمية كلوي المنشأ Renal Osteodystrophy :

يعد هذا المرض نتيجة متكررة للفشل الكلوي المزمن والتحال dialysis.

6- الأسباب الأكثر شيوعاً للإصابة بتخلخل العظم:

هي عوز الإستروجينات التالي لسن اليأس، وتدهور الاستتباب العظمي المرتبط بالعمر، فيعاني المصابون بهذا المرض من كسور عظمية تخلخلية osteoporotic fractures تحدث بسهولة بعد رضوح بسيطة. كما يمكن أن يظهر osteoporosis

بشكل ثانوي في ظروف معينة، كالتهاب المفاصل الروماتيزمي، وكذلك يمكن أن ينتج من عوامل أخرى، كما في حالات فرط التيروكسين excessive thyroxine أو تناول الستيروئيدات القشرانية السكرية.

7- الأدوية المستخدمة في علاج الاضطرابات العظمية Drugs used in bone disorders

حدثت تطورات مهمة في السنوات الأخيرة فيما يخص معالجة تخلخل العظام والمرض الكلوي المزمن. تقسم العوامل الدوائية في تخلخل العظام osteoporosis إلى صنفين رئيسيين:

1. العوامل المضادة للارتشاف antiresorptive agents :
   - المعالجة الهرمونية المعاوضة hormone replacement therapy (HRT)
   - معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية selective estrogen receptor modulators
   - البيسفوسفونات bisphosphonates
   - الكالسيتونين calcitonin.
2. العوامل الابتنائية للعظم bone anabolic agents :
   - الفلوريد fluoride
   - الهرمون نظير الدرق parathyroid hormone(PTH)، Teriparatide.
3. أما Stronium ranelate فإنه يملك التأثيرين معاً.

و في حالة المرض الكلوي المزمن Chronic kidney disease، تتضمن العوامل الدوائية الأدوية التي تخفض مستويات الفوسفات في البلازما (العوامل الرابطة للفوسفات الفمويةoral phosphate binders)، والأدوية التي تنقص من اصطناع وإفراز الهرمون نظير الدرق (الفيتامين د vitamin D و مضاهئات الفيتامين د vitamin D analogues ومحاكيات الكالسيوم calcimimetics). يلعب الكالسيوم والفيتامين د الفموي أيضاً دوراً مهماً في الوقاية والمعالجة لتخلخل العظام، الرخد، وقصور الدريقات.

7-1- العوامل المضادة للارتشاف Antiresorptive Agents:

7-1-1- البيسوفوسفونات BISPHOSPHONATES

هي مشابهات analog للبيروفوسفات purophosphate، تم فيها استبدال البنية فوسفور-أوكسجين - فوسفور (P-o-P) ليحل محلها الجزء فوسفور - كربون -

فوسفور(P-C-P) الذي يقاوم الحلمهة الأنزيمية. والبيروفوسفات هي مكون طبيعي لسوائل النسج التي تتراكم في العظم، ولها دور في تنظيم ارتشاف العظم، حيث تثبط هذه العملية بتأثيرها على ناقضات العظم osteoclasts بشكل أساسي عن طريق تشكيل معقدات متينة مع الكالسيوم في قالب العظم الذي بدوره يتحرر ببطء في كل مرة يرتشف فيها العظم بواسطة osteoclasts التي بالنتيجة تتعرض لتراكيز عالية من العقار.

يتوفر عدد من مركبات البيفوسفونات لعلاج العديد من الاضطرابات سواء كانت في العظام أو في استقلاب الكالسيوم. يمكن تصنيف هذه المركبات وفقاً لقدرتها على تثبيط ارتشاف العظم. صنفت bisphosphonates في ثلاثة أجيال ؛وذلك اعتماداً على سلسلتها الجانبية.

أدوية الجيل الأول : هي الأقل قوة، و تحوي سلسلة جانبية معدلة بشكل بسيط (مثل medronate و clodronate و etidronate) أو مجموعة chlorophenyl (مثل etidronate).

وتعتبر الإيتيدرونات etidronate (البيفوسفونات الأم orginal) الأدنى في قوة تثبيطه، كما أنه لا يستعمل بشكل واسع ولفترات طويلة ؛ لأنه يسبب تلين العظام لدى تعاطيه على المدى الطويل.

أدوية الجيل الثاني : تحوي ذرة آزوت N في السلسة الجانبية وهي أقوى بـ 10 - 100 ضعف من الجيل الأول، وتشمل Pamidronate و ibandronate و alendronate و talendronate.

أدوية الجيل الثالث : تحوي ذرة آزوت N ضمن حلقة غير متجانسة heterocuclic ring، وهي أقوى بأكثر من 10000 ضعف من أدوية الجيل الأول. وتضم risedronate و zolendronate.

آلية التأثير :

تثبط البيسفوسفونات ارتشاف العظم بناقضات العظم عبر الارتباط ببلورات الهيدروكسي آباتيت في العظم. عندما ترتبط أولاً ناقضات العظم بالعظم في مواقع الارتشاف النشط، تتحرر البيسفوسفونات من العظم. و تحرر هذه المركبات موضعياً يمنع من استمرار ارتباط ناقضات العظم بالسطوح الارتشافية. وقد تثبط البيسفوسفونات أيضاً الارتشاف عبر تحريض استماتة apoptosis ناقضات العظم، و بتثبيط تحرير الإنترلوكينات والمركبات الأخرى المشتملة في ارتشاف العظم. ويكون الأثر الكلي لهذه المركبات متمثلاً في تثبيط ارتشاف العظم بناقضات العظم. ويسمح هذا التأثير بتشكيل عظم جديد لتعويض عملية إعادة البناء العظمي وقد تؤدي لزيادة كلية في الكثافة العظمية.

التأثيرات الضارة :

تسبب البيفوسفونات الفموية تآكلاً مريئياً، لكن بالإمكان تلافي ومنع ذلك عبر بقاء المريض في وضعية الانتصاب بعد بلع الدواء. تشمل اضطرابات معدية معوية gastrointestinal disturbances بما فيها القرحات الهضمية peptic ulcers والتهاب المريء oseophagitis، إضافة لظهور آلام عظمية. كما أن الإعطاء الوريدي لبعض البيسفوسفونات وخاصة zolendronate قد يؤدي إلى تنخر عظمي osteonecrosis في عظم الفك jaw. و قد يترافق تسريب Pamidronate لأول مرة مع حرارة و ألم، لكن هذه الأعراض قصيرة الأمد و غير قابلة للنكس عموماً. إن استخدام zolendronate يسبب تدهوراً في الوظيفة الكلوية ؛ وبالتالي يجب تسريبه وريدياً و ببطء خلال 15 دقيقة على الأقل و بجرعة أقصاها 4 ملغ. كما يجب تقييم الوظيفة الكلوية بشكل دوري .

الحرائك الدوائية :

بالنسبة لطريقة إعطاء البيفوسفونات، فإن الباميدرونات وحمض الزوليدرونيك تعطى حقناً وريدياً IV، بينما باقي البيفوسفونات تعطى فموياً. ويتميز الإيبادرونات بإمكانية إعطائه فموياً أو حقناً وريدياً. عندما تؤخذ البيفوسفونات الفموية على معدة فارغة سوف يمتص منها أقل من 5%، علاوة على ذلك يقل امتصاصها بوجود الطعام وبعض الأدوية والسوائل باستثناء الماء. لذلك ينصح المرضى بأخذ البيفوسفونات صباحاً قبل تناول أي شيء آخر، و تؤخذ مع كوب ماء كامل full glass. ما إن يمتص الدواء حتى يتمركز(يتوضع) داخل العظام، والباقي يطرح في البول.

تدمص البيفوسفونات على الهيدروكسي أباتيت وتصبح جزءاً من بنية العظم، تتحرر البيفوسفونات ببطء من العظم أثناء إعادة تشكيله ؛ مما يبين أن نصف عمرها النهائي أكبر من 10 سنوات.

التداخلات الدوائية :

للبيفوسفونات تداخلات قليلة مع باقي الأدوية. مكملات الكالسيوم ومضادات الحموضة تنقص امتصاصها؛ لذلك يجب أن تؤخذ قبل أو بعد ساعتين على الأقل من تناول مركبات البيفوسفونات.

الاستخدامات العلاجية Therapeutic Uses

تمتلك ألفة قوية للعظم وخصوصاً في المواضع التي تخضع لعملية إعادة البناء remodelling وهي تستخدم على نطاق واسع في حالات ارتشاف العظم المتواسطة بالناقضات osteoclast-mediated bone resorption بما فيها تخلخل العظم التالي لسن اليأس postmenopausal osteoporosis و داء باجيت و التخلخل العظمي المحرض بالستيروئيدات، والانحلال العظمي المرافق للأورام tumor-

associated osteolysis، و كذلك سرطان الثدي و البروستات و فرط كالسيوم الدم Hypercalcemia. و يمكن لأدوية الجيلين الثاني والثالث من الـ bisphosphonates أن تعمل كأدوية مضادة للسرطان anticancer drug بتثبيطها لتفعيل ونشاط البروتينات المصاحبة للسرطان (مثل Ras) وذلك من خلال تثبيط عمليتي geranylation و farnesylation.

7-1-2- معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية selective oestrogen receptor modulator (SERM)

يعتبر انحدار مستويات الإستروجين oestrogen في الجسم من أهم العوامل المسببة لتخلخل العظم التالي لسن اليأس postmenopausal osteoporosis، وتوجد أدلة على إمكانية تحسين هذه الوضع من خلال إعطاء الإستروجين بطريقة المعاوضة الهرمونية العلاجية HRT (Hormone replacement therapy). إلا أن HRT تملك تأثيرات على أجهزة عديدة في الجسم، و لحل هذه المشكلة فقد تم الآن تطوير عوامل غير هرمونية أكثر حداثة مثل (Raloxifene) والتي تملك تأثيرات مضاهية agonist للإستروجين في بعض الأنسجة و حاجبة antagonist في أنسجة أخرى، وهذا العوامل تعرف باسم المعدلات الانتقائية للإستروجين، وأكثرها أهمية هو (Raloxifene).

الآلية:

ينقص الإستروجين Estrogen ارتشاف العظم عبر تثبيط إنتاج سيتوكينات cytokines الخلية العظمية مثل interleukin-1 وعامل التنخر الورمي والعامل المنبه للبالعات granulocyte macrophage colony- stimulating factor، والتي تنتجها الوحيدات الموجودة في الدم المحيطي، وكذلك عبر تثبيط إفراز الخلايا الناقضة للعظم لـ interleukin-6 والعوامل المنبهة للناقضات. هذه التأثيرات تقلل تشكيل وتفعيل الخلايا الناقضة وبالتالي تبطئ خسارة العظم.

غالباً ما يستعمل الإستروجين لإزالة أعراض ما بعد سن اليأس كالهبات الساخنة، لكنه يستخدم لهذه الغاية بجرعات منخفضة قد لا تقدم حماية كافية من خسارة العظم، ومعظم الاختصاصيين يعتقدون أنه لا يستحسن استخدام جرعات أعلى لعلاج تخلخل العظام ؛ لأن الإستروجين يزيد خطر سرطان الثدي والأحداث القلبية الوعائية.

7-1-3- الرالوكسفين Raloxifene :

يملك نشاطاً مقلداً agonist على كل من : الجملة الوعائية القلبية cardiovascular system والعظام يؤدي إلى تنبيه الخلايا البانية OBs وتثبيط

الناقضاتOCs، في حين يكون نشاطه حاجباً antagonist على الأنسجة الثديية mammary tissue والرحم uterus .

الحركية الدوائية :

يمتص جيداً في الأنبوب الهضمي. ويخضع للاستقلاب الكبدي بشكل واسع أثناء المرور الكبدي الأول first-pass metabolism ليعطي الغلوكورونيد glucuronid الذي يشكل 2 % فقط من التوافر الحيوي bioavailability. يتوزع بشكل واسع في الأنسجة متحولاً إلى مستقلبات فعالة في كل من الكبد و الرئتين و العظم و الطحال و الرحم والكلية. متوسط نصف عمره half-life هو 32 ساعة، ويطرح في البراز بشكل أساسي. إعطاؤه مع cholesteramine يقلل دورته داخل الكبد entrahepatic cycle بنسبة 60%.

التأثيرات غير المرغوبة :

هبات ساخنة، و معص في الرجل، و أعراض تشبه الرشح ؛ إضافةً إلى وذمات محيطية. وبنسبة أقل تتضمن التهاب الوريد الخثاري والانصمام الخثاري. ومن الآثار الضارة النادرة : نقص الصفيحات، واضطرابات هضمية، طفح rash، وارتفاع في ضغط الدم، وانصمام خثاري شرياني . لا يوصى باعتماد Raloxifene للوقاية الأولية من كسور تخلخل العظم، إلا أنه البديل الوحيد للبيسفوسفونات bisphosphonates لتحقيق الوقاية الثانوية للنساء اللواتي تجاوزن سن اليأس وليس لديهن القدرة على التحمل.

7-1-3- الكالسيتونين Calcitonin:

يرتبط الكالسيتونين إلى المستقبل المرتبط بالبروتين G الموجود على الكاسرات ويفعله، بالتالي سيخفف من الفعالية الراشفة resorptive لهذه الخلايا. وبسبب هذا التأثير، يمكن أن يستخدم الكالسيتونين الخارجي لعلاج حالات تتميز بفرط نشاط الكاسرات، كما في داء باجيت، و تخلخل العظام وفرط كالسيوم الدم. تشتق مستحضرات الكالسيتونين المستخدمه سريرياً من السلمون، لأن الكالسيتونين المستخلص من السلمون له ألفة أكثر لمستقبلات الكالسيتونين في الجسم ؛ بالإضافة لعمر النصف الحيوي الأطول من البشري أيضاً. الكالسيتونين عبارة عن ببتيد؛ لذلك لايمكن أخذه فموياً، وبدلا من ذلك يعطى حقنا تحت الجلد أو بشكل بخاخ أنفي. هناك عائق مهم للاستخدام المطول له ألا وهو تطور المقاومة السريعة و الناجمة عن إضعاف أو إزاله حساسية المستقبلات له desensitization of the receptor-signaling pathway.

أظهر الكالسيتونين المستخدم أنفياً، في التجارب السريرية، فعاليته في تأخير فقدان عظم الفقرات وتقليل تواترات الكسور الفقرية عند النساء بعد سن اليأس. على الرغم من

أن فعالية الكالسيتونين أقل من الرالوكسفين أو البيسفوسفونات، إلا أنه يستخدم كبديل للمستحضرات السابقة عند المرضى غير القادرين على تناولها. يملك الكالسيتونين خاصة مسكنة للألم ضعيفة، قد تكون بسبب تأثيره على مستويات الإندروفينات.

تبدأ المعالجة لعلاج تخلخل العظم بجرعة ابتدائية قدرها 100 units يومياً، ثم يتم خفضها تدريجياً لتصل إلى 50 units ثلاث مرات أسبوعياً.

أما تأثيراته الجانبية فتشمل : ردود أفعال تحسسية allergic reaction و شرى urticaria و غثياناً و تورماً في اليدين، وفي حالات نادرة يسبب مغصاً معوياً intestinal cramping.

7-2- العوامل البانية للعظم Bone Anabolic Agents :

7-2-1- هرمون جارات الدرق و التيري باراتيد
Paratheroid Hormone and Teriparatide

إن كلاً من الإعطاء المستمر لـ PTH و التراكيز العالية له في الدوران (الناتجة عن فرط جارات الدرق الأولي) يسبب نقصاً في تمعدن العظم وقلة في العظم osteopenia، بالمقابل فإن إعطاء PTH بشكل متقطع يحسن نمو العظم. وهكذا جرعة واحدة يومياً تحت الجلد من الـPTH تصب في مصلحة بناء العظم، بينما التعرض المستمر له تخدم عملية تقويض العظم. يتم إعطاء PTH وشدفة fragments بجرعات قليلة تحفز نشاط البانيات OBs وتحسن تشكيل العظم، وذلك لعلاج مرضى تخلخل العظم.

Teriparatide هو شكل مؤشب recombinant من هرمون جارات الدرق البشري PTH ويتكون من 34 حمضاً أمينياً فعالاً حيوياً من الهرمون الطبيعي. ويوجد الآن مضاد ببتيدي جديد لا يزال قيد التطوير هو (Ostabolin-cyclic PTH 1-35) والذي يتميز عن PTH بأنه يزيد كتلة العظم مع تأثير أقل على تراكيز الكالسيوم في الدم.

يملك Teriparatide تأثيرات ابتنائية على العظم حيث ينبه تشكيل عظم جديد و بذلك يعاكس تخلخل العظم. كما يزيد كتلة العظم وقوته و متانة بنيته عن طريق زيادة عدد الخلايا البانية وتنشيط تلك الموجودة مسبقاً في العظم، و يعمل أيضاً على إنقاص الموت المبرمج لـ OBs.

يؤثر على المستقبل PTH_1 المرتبط بالبروتين G في غشاء الخلايا الهدف بتواسط كل من :

الأدنيل سيكلاز Adenylcyclase و الفوسفوليباز Phospholipase A و C و D و زيادة في الكالسيوم داخل الخلوي و cAMP.

يعطى Teriparatide حقناً تحت الجلد مرة يومياً، وهو جيد التحمل. يتميز بقلة التأثيرات غير المرغوبة الجدية والتي تشمل غثياناً، إقياءً، دواراً، صداعاً، وقد يظهر ألم مفصلي arthralgias، كما سجلت حالات من فرط كالسيوم الدم البسيط و معص في الرجلين.

يستخدم في معالجة تخلخل العظم و يوجد جدل حول إعطائه وحيداً أو بالمشاركة مع bisphosphonates لكن وعلى كل الأحوال يستحسن استعمال bisphosphonates في نهاية النظام العلاجي بالـ Teriparatide لتجنب خسارة العظم الناجمة عن انسحابه.

8- مستحضرات أخرى :

8-1- الفلورايد Fluoride :

يختزن الفلورايد في العظام والأسنان بعد إعطائه فموياً، حيث يحل محل مجموعة الهيدروكسيل في أملاح فوسفات الكالسيوم hydroxyapatite ليشكل الفلوروأباتيت fluroapatite الذي يعد أكثر مقاومة للحت erosion. وقد تمت إضافة الفلورايد إلى ماء الشرب في مناطق عديدة من العالم كوسيلة للوقاية من التسوسات. كما يستخدم الفلورايد بقوة في معالجة تخلخل العظام osteoporosis، فهو يزيد حجم بلورة العظم bone crystal size و ينقص انحلاليتها؛ مما يجعل العظم أكثر مقاومة للارتشاف. كذلك فإن الفلورايد يطيل دورة إعادة بناء العظم ويزيد تشكيله. لكن ولسوء الحظ فإن استخدامه محدود نتيجة تسببه بقساوة مفرطة في العظم (تصلب العظم osteosclerosis) و تشكيله لعظم ناقص التمعدن. الفلورايد يحرض الانقسام الفتيلي mitogen لبانيات العظم. كما يزيد من كتلة العظم التربيقي Trabecular bone mass. هناك دراسة تبين أن الفلورايد لا يقلل كسور العظام الهشة كما قد يسبب ضائقة معدية معوية gastrointestinal distress، و يتداخل مع امتصاص الكالسيوم والمغنيزيوم.

8-2- سترونيوم Stronium

الآلية الدقيقة للتأثيرغير واضحة، فهو يمتص في الأمعاء مثل الكالسيوم، ثم يندمج بالعظم، و يطرح عن طريق الكلية، حيث تدمص ذرات stronium على بلورات hydroxyapatite لتنقلب بشكل نهائي إلى كالسيوم في معادن العظم وتبقى فيه لعدة سنوات. يتوضع على سطح العظم المتشكل حديثاً حيث ينقص نشاط الناقضات osteoclast و يقلل ارتشاف العظم bone resorption . في الوقت نفسه يحرض Stronium تمايز طلائع البانيات preosteoblast إلى خلايا بانية للعظم

osteoblast و يزيد علامات تشكيل العظم bone formation . و عموماً يزيد Stronium كتلة العظم وقوته، كما وجدت الدراسات السريرية أنه يقلل خطر الإصابة بكسور فقرية جديدة بنسبة 25 % تقريباً وبالكسور اللافقرية بنسبة 15%. أظهرت تجارب حديثة فعاليته في الوقاية من الكسور الفقرية عند النساء المسنات. قد يسبب Stronium مشاكل معدية معوية ثانوية، لكن لم يظهر له أي تأثيرات غير مرغوبة خطيرة. وهذا العقار جيد التحمل حيث سجلت حوادث قليلة من الغثيان والإسهال. و يعطى بشكل ملح ranelate.

8-3- الدينوسوماب Denosumab :

يقدم الدينوسوماب مقاربة approach جديدة تماماً لمعالجة تخلخل العظام عن طريق عدم تفعيل الانتساخ الجيني اللازم لوظيفة ناقضات العظم و قابليتها للحياة viability.

الآلية :

Denosumab (PROLIA . XGEVA) هو ضد وحيد النسيلة للغلوبولين المناعي البشري immunoglobulin G2 monoclonal antibody G2، تم إنتاجه بالهندسة الوراثية في الخلايا الثديية، يرتبط نوعياً مع بروتين عابر للغشاء يدعى RANKL ويؤدي إلى عدم تفعيله. و الـ RANKL مطلوب لتشكيل الخلايا الناقضة للعظم و لأدائها الوظيفي واستمرار حياتها، وكذلك لمشاركتها و مساهمتها في ارتشاف العظم. إن عدم تفعيل RANKL (RANK-ligand) يمنع تفعيل RANK (منشط مستقبل العامل النووي kappa -B [NF-Kb])، يدعى أيضاً بالمعدل سريع التأثير لانتساخ الجين rapid-acting" gene transcription modifier"، والذي يستجيب لتنبيهات متنوعة ويعمل كمستجيب أول للعوامل التي تبدل التعبير الجيني بما فيها المستقبلات الخلوية المفعلة ك RANK.

Denosumab يثبط تفعيل السبيل : NF-Kb ← ← RANKL

RANK؛ مما يؤدي إلى تثبيط التعبير الجيني المطلوب لعمل الخلايا الناقضة للعظم، وينقص ارتشاف العظم في كل من العظام القشرية cortical و العظام الإسفنجية trabecular. وقد تم تحديد هذا التأثير في دراسات سريرية أظهرت أن Denosumab يخفض العلامات المصلية لارتشاف العظم والتي تدعى type-1 telopeptide بنسبة حوالي 85 %.

الاستخدامات السريرية والتأثيرات :

يعطى دينوسوماب حقناً تحت الجلد مرة كل 6 أشهر لعلاج تخلخل العظام.هذا التدبير يزيد تدريجياً كتلة العظم وقوته ويقلل خطر الكسور العظمية. كما أنقص العقار

كسور الورك وباقي الكسور اللافقرية، وكان لهذا أهمية كبيرة. كما استخدم للوقاية من الحوادث المرتبطة بالهيكل العظمي skeletal-related events كالكسور المرضية و انضغاط النخاع الشوكي لدى مرضى النقائل العظمية التي مصدرها سرطان ثدي breast cancer أو بروستات أو الأورام الأخرى. وأظهرت التجارب السريرية أن العقار كان مكافئاً لـ zolendronic acid في هذا الاستطباب.

التأثيرات غير المرغوبة :

إن التأثيرات غير المرغوبة الأكثر شيوعاً التي تم تسجيلها عند حقن Denosumab هي آلام الظهر و الأطراف والعضلات الهيكلية، وفرط كوليسترول الدم hypercholesterolemia والتهاب المثانة cystitis. كما لوحظ ردود أفعال جلدية عالية الحدوث كالأكزيما والتهاب الأدمة والطفح الجلدي بنسبة عالية لدى الأفراد الذين تم إعطاؤهم Denosumab مقارنة مع مجموعة الغفل placebo، كما يمكن أن يسوء نقص كالسيوم الدم أكثر عند المعالجة بـ Denosumab، ربما لأن كمية الكالسيوم المصلي المستخدمة في تشكيل العظم تكون أكبر من تلك المتحررة من ارتشافه، لذلك من المهم و بشدة أن يتلقى المرضى المعالجون بـ Denosumab كميات كافية من مكملات فيتامين D و الكالسيوم.

8-4- مستحضرات فيتامين د Vitamin D Preparation :

تستخدم مستحضرات فيتامين D لعلاج عوز فيتامين D، والمشاكل العظمية المرافقة للفشل الكلوي و لقصور جارات الدرق علما أن معالجة قصور الدرق الحاد تتطلب استعمال الكالسيوم الحقني والمستحضرات الحقنية لفيتامين D.

المستحضر الأساسي لفيتامين D والمستخدم سريرياً هو ergocalciferol. ومن المستحضرات الأخرى alphacalcidiol و calcitriol جميعها تعطى فموياً، و تمتص بشكل جيد في الأمعاء بوجود أملاح الصفراء (لأن مستحضرات فيتامين D منحلة في الدسم). تتوفر أيضاً أشكال حقنية لفيتامين D. كما يوجد مضاد لفيتامين analog هو عبارة عن ستيرول لهذا الفيتامين D يسمى paracalctol والذي يتميز بكونه أقل قدرة على إحداث فرط في كالسيوم الدم. يجب مراقبة مستويات الكالسيوم Ca^{+2} في البلازما أثناء فترة المعالجة بفيتامين D.

يستخدم ergocalciferol في معالجة حالات العوز Deficiency states : كعلاج الرخد rickets والوقاية منه و لين العظام osteomalacia و عوز فيتامين D المرتبط بسوء الامتصاص malabsorption أو مرض كبدي liver disease. و نقص كالسيوم الدم hypocalcaemia الناجم عن قصور جارات الدرق. وفي حالة الخثل

العظمي osteodystrophy الناتج عن الفشل الكلوي المزمن والذي يعتبر عاقبة لتناقص تشكيل calcitriol يستخدم alphacalcidol ، calcitriol .

عند إعطاء فيتامين D فموياً، فإنه يرتبط في الدم مع غلوبولين نوعي α- globulin، ويبلغ نصف عمره في البلازما حوالي 22 ساعة لكنه يبقى في دسم الجسم لأشهر عديدة. و الطريق الرئيسي لإطراحه هو البراز. إن تناول فيتامين D بكميات كبيرة جداً يسبب ارتفاع كالسيوم الدم، وفي هذه الحالة تتوضع أملاح الكالسيوم في الكلية والبول مسببة فشلاً كلوياً وحصيات كلوية.

يتم تثبيط امتصاص فيتامين (د) بالكوليسترامين وبالتالي يجب إعطاء هذه المستحضرات بفاصل ساعتين عالأقل من تناول الفيتامين. بإمكان كل من الفنتوئين والباربيتورات تحريض إنزيمات تستقلب فيتامين (د) مسببة بذلك عوز هذا الفيتامين.

8-5- محاكيات الكالسيوم calcimimetics :

CINACALCET

إن مشابهات الكالسيوم تحاكي mimic تأثير الكالسيوم عبر المستقبل الحساس للكالسيوم CaSR لتنبه إفراز PTH من الغدد جارات الدرق، وبسبب هذه الحساسية المعززة، فإنها تزيد إفراز PTH لبلوغ أي مستوى مطلوب من الكالسيوم.

Cinacalcet هو أحد مشابهات الكالسيوم و قد تمت الموافقة عليه من قبل FDA لعلاج فرط جارات الدرق الثانوي الناجم عن مرض كلوي مزمن و كذلك لعلاج مرضى فرط كالسيوم الدم المصاحب لكارسينوما جارات الدرق.

ظهر في التجارب السريرية أن Cinacalcet يخفض وبشكل فعال مستويات PTH لدى المرضى المصابين بفرط جارات الدرق الأولي ويعيد مستويات الكالسيوم في المصل إلى طبيعتها من دون إحداث تغيير في الكثافة المعدنية للعظم (يحافظ على الكثافة لمدة تتجاوز السنتين).

يعطى Cinacalcet فموياً ويبلغ قمة تراكيزه في المصل خلال 2-6 ساعات، و يظهر فعله البيولوجي الأقصى (كبت PTH) خلال 2-4 ساعات من تناوله. بعد امتصاصه يطرح Cinacalcet بشكل أساسي عن طريق الكلية حيث يبلغ نصف عمره $T_{1/2}$ 30-40 ساعة وهذا العقار يستقلب بواسطة إنزيمات السيتوكروم الكبدية CYPs.

الجرعة الابتدائية الموصى بها لمرضى فرط جارات الدرق، الثانوي هي 30 ملغ مرة واحدة في اليوم و تبلغ 180 ملغ/اليوم كحد أقصى. أما لعلاج كارسينوما جارات الدرق فإن الجرعة الابتدائية الموصى بها هي 30 ملغ مرتين يومياً و أقصى جرعة هي 90

ملغ أربع مرات يومياً. يتم معايرة الجرعة بشكل دوري كل 2-4 أسابيع للحفاظ على مستويات PTH المصلية ضمن المجال 150-300 بيكوغرام / مل بالنسبة لفرط جارات الدرق الثانوي أو للمحافظة على المستويات الطبيعية للكالسيوم في المصل في حالات كارسينوما جارات الدرق. كما أن Cinacalcet يتداخل مع الأدوية التي تستقلب بواسطة إنزيمات السيتوكروم الكبدية CYPs.

التأثير غير المرغوب الأساسي له هو : هبوط كالسيوم الدم hypocalcemia فيجب ألايستخدم هذا العقار عندما يكون تركيز الكالسيوم المصلي أقل من 8.4 ملغ /دل، كما ينصح بقياس التراكيز المصلية للكالسيوم والفوسفات خلال أسبوع من بدء المعالجة وقياس PTH خلال 4 أسابيع من بدء العلاج.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب السادس
أدوية الشقيقة Migrain Drugs

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

أدوية الشقيقة Migrain Drugs

د. شذى اللحام

1- مقدمة :

الجمعية العالمية للصداع تقسم اضطرابات الصداع إلى مجموعتين كبيرتين، المجموعة الأولى، اضطرابات الصداع الرئيسة، وتشتمل على الصداع العنقودي وصداع الشقيقة والصداع التوتري. تقارن مميزات وتدبير هذه الأنماط الثلاثة من الصداع والتي تكون مسؤولة عن حوالي 95% من جميع الصداع. المجموعة الثانية، وهي اضطرابات الصداع الثانوية، تنشأ عن اضطرابات عضوية (مثل، النزف الشديد، والعدوى، والاعتلال العصبي، والسكتة، والورم).

الشقيقة حالة شائعة وموهنة تصيب حوالي 10 – 15% من البشر. على الرغم من أن أسبابها ليست مفهومة بالكامل، إلا أن العوامل الجينية والبيئية تبدو ذات أهمية.

الجدول 6- أ أنماط الصداع

التصنيف والإدارة الدوائية لاضطرابات الصداع			
التصنيف	الخصائص	أدوية الوقاية من الصداع	أدوية إجهاض الصداع
اضطرابات الصداع الأساسية			
الصداع العنقودي (كلي).	شديد من جانب واحد، خلف الحجاج تتجمع مع مرور الوقت.	Lithium, methysergide, and verapamil.	DHE, ergotamine, glucocorticoids lidocaine, oxygen, and sumatriptan.
الشقيقة (نصفي).	معتدلة أو شديدة، وغالباً من جانب واحد، وعادة نابض تحدث مع أو بدون هالة.	β-Adrenoceptor antagonists, anticonvulsants, antidepressants, calcium channel blockers, NSAIDs, and serotonin 5-HT 2 receptor antagonists.	DHE, ergotamine, isomethеptene NSAIDs, tramadol, and triptans.
الصداع الناجم عن التوتر (الضغط).	خفيف أو معتدل، ثنائي، غير نابض، تحت وطأة الضغط.	Amitriptyline.	Muscle relaxants and NSAIDs.

اضطرابات الصداع الثانوية			
	تختلف الخصائص اعتماداً على السبب الكامن وراءه.	لا يوجد	لا يوجد (علاج الاضطراب الأساسي).

2- الفيزيولوجيا المرضية و النظريات المقترحة

آليات الفيزيولوجيا المرضية للشقيقة ليست مفهومة بالكامل، لكن يبدو أن صداع الشقيقة ينجم عن خلل وظيفي عصبي وعائي ناجم عن فقدان التوازن بين الفعالية العصبية الاستثارية والتثبيطية عند مستويات متنوعة في الجهاز العصبي المركزي (CNS). يمكن أن يثار فقدان التوازن هذا بوساطة هورمونات، أو شدة أو تعب أو جوع أو نظام غذائي أو أدوية. قد تتحرض الهجمات أحياناً بأطعمة معينة أو بمنبهات بصرية معينة، لكن غالباً ما تحدث دون سبب واضح. قد ترتبط الشقيقة لدى النساء بدورة الحيض أو بأحداث أخرى. فالانخفاض السريع لمستويات الإستروجين قد تحرض الهجمات لدى النساء المؤهبات.

3- أطوار الشقيقة :

لكل نوبة شقيقة طوران، يتصف الطور الأول بتضيق الأوعية الدماغية cerebral vasoconstriction و الإقفار ischemia. يسهم في الطور الأول هذا تحرر السيروتونين من عصبونات الجملة العصبية المركزية والصفيحات الجوالة. ومن هنا، تكون الأدوية المضادة للصفيحات ومضادات مستقبلة السيروتونين فعالة في الوقاية من صداع الشقيقة. أما الطور الثاني، والذي هو أطول من الطور الأول، فيتصف بتوسع الأوعية الدماغية مع ألم. و يعتقد أن الجهاز العصبي الوعائي الدماغي الثلاثي التوءم يلعب دوراً مركزياً في الطور الثاني. تطلق عصبونات ثلاثي التوءم ببتيدات فعالة في الأوعية، تشتمل على المادة P وببتيد كالسيتونين مرتبط بالجين calcitonin gene-related peptide (CGRP) موسع وعائي قوي جدا، تثير هذه الببتيدات توسع الأوعية الحنونة pial والجافوية dural vessels والتهابها و التي بدورها تنبه الألياف المستقبل للأذية nociceptive للعصب الثلاثي التوأم وتسبب الألم.

وعلى الرغم من كثرة الجدل والآراء وتنوعها، إلا أن هنالك ثلاثة آراء أساسية للآليات الفيزيولوجية الكامنة في الشقيقة، تربطها بأحداث أولية في الأوعية الدموية، أو الدماغ أو الأعصاب الحسية.

افترضت النظرية الوعائية الكلاسيكية أولاً قبل حوالي 50 عاماً من قبل Wolff، وتتضمن تقلصاً وعائياً داخل دماغي، ويتبعه توسعٌ وعائي خارج دماغي يسبب الصداع.

فالتوتر الطويل (الممتد) يسبب منعكس تشنج وعائي لبعض شرايين الرأس و منها الشرايين التي تغذي الدماغ.

تظهر نظرية التشنج الوعائي أن نقص التروية لجزء من الدماغ هي المسؤولة عن الأعراض البادرية prodromal . و بنتيجة نقص التروية الشديد يحدث شيء لجدران الأوعية، ربما استنزاف تقلص العضلة الملساء تسمح بأن تصبح أوعية الدم مترهلة (رخوة) و غير قادرة على الحفاظ على نغمة الوعاء لمدة 24-48 ساعة. ضغط الدم في الاوعية يسبب لها توسعاً و نبضاً شديداً. و من المسلم به أن الامتطاط (التمطط) الشديد لجدران الشرايين و من ضمنها شرايين خارج القحف تسبب ألماً لصداع الشقيقة.

أما نظرية الدماغ فتربط الشقيقة بظاهرة تسمى بالخمود المنتشر القشري cortical spreading depression.

و تفترض نظرية الالتهاب أن تفعيل النهايات العصبية ثلاثية التوائم في السحايا والأوعية خارج قحفية هو الحدث الأولي في هجمة الشقيقة. سيسبب هذا ألماً مباشرة ويحرض أيضاً تغيرات التهابية عبر تحرير ببتيدات عصبية ووسائط التهابية أخرى من النهايات العصبية الحسية (التهاب عصبي المنشأ). هذه النظرية مدعومة بالتجارب التي أوضحت أن أحد هذه الببتيدات (الببتيد المتعلق بجين الكالسيتونين CGRP) يتحرر في الدوران السحائي خلال هجمة الشقيقة، و أن مضادات هذا الببتيد مثل **التيلكاجيبانت** telcagepant (في المرحلة الأخيرة من التجارب السريرية) فعالة جداً في إنهاء الهجمات.

في بعض الأشكال النادرة من الشقيقة العائلية، عثر على طفرات موروثة تؤثر في قنوات الكالسيوم والـNa^+-K^+-ATPase، مما يقترح أن وظيفة الغشاء الشاذة قد تكون المسؤولة، لكن في معظم أشكال الشقيقة لا يكون هنالك سبب جيني واضح. سواء كان يميل شخص لاعتبار الشقيقة كاضطراب وعائي، أو نمط من الارتجاح التلقائي، أو مرض التهابي أو مجرد صداع سيء، فهنالك عاملان هامان يورطان الـ5-HT في الإمراضية:

هنالك زيادة حادة في الإفراغ البولي لمستقلب الـ5-HT الرئيسي، 5-HIAA، خلال الهجمة. والتركيز الدموي للـ5-HT يهبط، ربما بسبب نفاد الصفيحات من الـ5-HT.

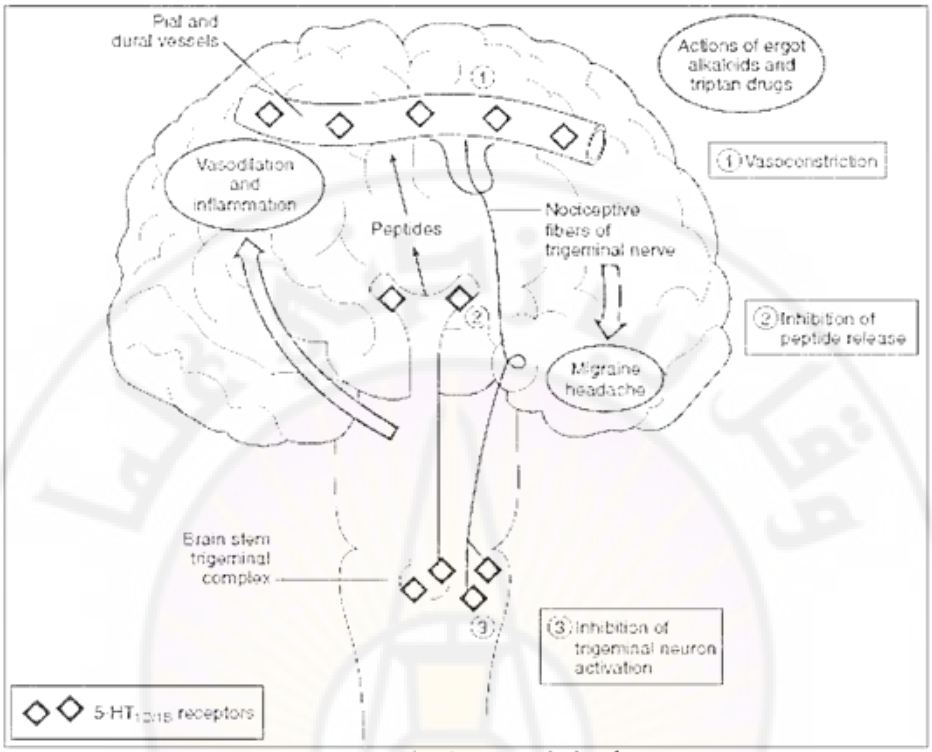
عديد من الأدوية الفعالة في علاج الشقيقة هي مقلدات أو معاكسات لمستقبل الـ5-HT.

4- أنماط الشقيقة

أولاً : شقيقة بدون نسمة (أورة aura) وتدعى أيضاً بالشقيقة الشائعة common migraine. لا يسبقها نسمة aura أي إنذار (تكون النوبة فجائية). الصداع يكون أحادي الجانب، شديداً ونابضاً يتفاقم الصداع في أثناء النشاط الفيزيائي (ممارسة الرياضة

مثلاً). تدوم النوبة عدة ساعات وقد تدوم لعدة أيام (72ساعة). ترافق النوبة بغثيان وإقياء، و شحوب، و تعب، و احمرار الوجه، و تغير العاطفة والمزاج، و عدم تحمل الضجة (رهاب الصوت phonophobia)، و عدم تحمل الضوء (رهاب الضوء photophobia). و تحدث عند 85% من المرضى.

*ثانياً : **شقيقة مع نسمة*** وتدعى أيضاً بالشقيقة التقليدية classic migraine. تحدث عند 10% من المرضى. تتميز بوجود إنذار، أي يسبق الصداع أعراض عصبية تدعى النسمة (أورة aura)، قد تكون بصرية أو سمعية أو تسبب اضطرابات حركية أو كلامية، يمكن للأورة البصرية visual aura أن تأخذ شكل أضواء ساطعة وماضة أو صوراً متموجة تنتشر من زاوية حقل الرؤية (عتمة جدارية). يمكن للأورة الحسية أن تأخذ شكل مذل paresthesias (إحساس غير طبيعي وعادة وخز) يصيب الذراعين والوجه وتميل لأن تتقدم بشكل متعاقب من الأصابع حتى اليد ومن ثم إلى الجسم. يعتقد أن الأورات تنجم عن تضيق الأوعية الدماغية والإقفار الدماغي الذين يسفران عن نوبات شقيقة.و قد تفسر مرحلة النسمة فيزيولوجيا باضطرابات كهربائية دماغية قشرية. تحدث الأعراض البادرية قبل الصداع بـ 20-40 دقيقة.



الشكل 1.6 : مواقع تأثير أدوية الشقيقة المختلفة

5- أدوية الشقيقة

يمكن تصنيف الأدوية المستخدمة لعلاج مرضى الصداع النصفي إلى أدوية وقائية وأدوية اجهاضية (مصحوبة بأعراض) مجهضة. يتمحور عمل الأدوية الوقائية بمنع طور التضيق الوعائي، في حين تعكس الأدوية المجهضة الطور الثاني للشقيقة توسع الأوعية أو تسكين الألم والالتهاب.

إن العديد من أدوية الشقيقة مضادات أو محاكيات لأنماط معينة من مستقبلات السيروتونين. صنفت هذه المستقبلات إلى أربعة أنماط رئيسة، $5\text{-}HT_1$ حتى $5\text{-}HT_4$. تتوزع المستقبلات $5\text{-}HT_2$ على نطاق واسع في الجملة العصبية المركزية، والعضلات الملساء، والصفيحات، حيث تتواسط لتضيق الأوعية، وتكدس الصفيحات. الأدوية التي تحصر مستقبلات $5\text{-}HT_2$، مثل ميثيل سيرجيد methysergide، يمكن أن تمنع طور التضيق الوعائي للشقيقة وتستخدم للوقاية من الشقيقة.

تعد المستقبلات $5\text{-}HT_1$ من مستقبلات السيروتونين السائدة في الجملة العصبية المركزية، ويعمل العديد منها كمستقبلات ذاتية قبل المشبك والتي تقوم في حال نشاطها بتثبيط إفراز السيروتونين وناقلات عصبية أخرى. كما تتواسط المستقبلات $5\text{-}HT_1$ أيضاً

تضيق الأوعية الدماغية. ويستخدم السوماتريبتان لوضع حد لهذا النوع من نوبات الصداع النصفي والذي بدوره يحفز هذه المستقبلات.

5-1- أدوية الوقاية من الصداع النصفي:

يستخدم المرضى الذين تنتابهم نوبات متكررة من الصداع والصداع النصفي أصنافاً كثيرة من الأدوية لمنع وإجهاض هذه النوبات. من هذه الأصناف مضادات الاختلاج، ومضادات الاكتئاب ومضادات الالتهاب، و حاصرات β، وحاصرات أقنية الكالسيوم، ومضادات مستقبلة السيروتونين.

ربما تفيد تجربة عدة أصناف مختلفة في تحديد الدواء الأكثر فعالية حسب مريض. حيث يتطلب عدة أسابيع من المعالجة لكل دواء قبل تحديد سريان تأثيره وفعاليته.

5-1-1- مضادات الاختلاج ومضادات الاكتئاب:

أظهرت دراسات بأن هذين الصنفين من العقاقير بإمكانهما تثبيط الصداع النصفي لدى بعض المرضى، لكن الآليات الدقيقة الكامنة وراء تأثيرات هذه العقاقير لازالت مبهمة وغير مفهومة.

الفالبروات valproate ((Divalproex هو مضاد الاختلاج الأكثر استخداما من أجل الوقاية من الشقيقة. و التي تستغرق بدء فعاليته من 2-3 أسابيع لتظهر نجاعتها و هذه المدة قصيرة نوعا مقارنة مع الأدوية الوقائية الأخرى. وتشتمل تأثيراته الجانبية الأخرى على تهدئة، ورعاش، وكسب وزن.

أما مضادات الاكتئاب فيستخدم ثلاثة أنواع منها للوقاية من الصداع النصفي. يتكون النوع الأول من مثبطات انتقائية لقبط السيروتونين SSRIs مثل الفلوكسيتين fluoxetine، أما النوع الثاني فيتكون من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs و في هذه المجموعة تعد المركبات الأمينية من الدرجة الثالثة مثل الأميتريتيلين amitriptyline من المثبطات الأكثر فاعلية لإعادة التقاط السيروتينين، ويمكن أن تكون أكثر تأثيرا في الوقاية من الصداع النصفي من المركبات الأمينية من الدرجة الثانية كالديسيبرامين desipramine. و يتكون الصنف الثالث من مثبطات إنزيم الأوكسيداز أحادي الأمين MAOIs كالفينيلزين phenelzine و يمكن لهذا الصنف من مضادات الاكتئاب أن تمنع من تدرك السيروتونين وتعطى بين الفينة والأخرى للمرضى الذين لا يلقون استجابة من باقي أدوية الاكتئاب.

يجب على المرضى أن يتناولوا مضادات اكتئاب للـ 3 أو 4 أسابيع قبل أن تصبح الأدوية فعالة في الوقاية من الصداع. يقود تثبيط قبط السيروتونين بوساطة مضادات الاكتئاب إلى تنظيم أدنى لمستقبلات السيروتونين down-regulation خلف المشبك

وزيادة معاوضة في إطلاق معدل عصبونات السيروتونين. على أي حال، العلاقة بين هذه التأثيرات والوقاية من الشقيقة غير مؤكدة بوضوح.

5-1-2- أدوية مضادة للالتهاب لا ستيروئيدية

يمكن لهذه الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs بما فيها **نابروكسين** anproxen أن تستخدم من أجل الوقاية من الشقيقة وعلاجها. تؤثر هذه الأدوية بحصر تخليق ثرومبوكسان وتكدس الصفيحات، وبذلك تنقص إطلاق السيروتونين. يمكن للأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية أن تستخدم على أساس مستمر أو متقطع للوقاية من الصداع المتوقع. على سبيل المثال، ربما يقي التدبير البادئ قبل أسبوع من الحيض، ويتواصل عبر الحيض من صداع الشقيقة المترافق مع دورة الحيض.

5-1-3- حاجبات المستقبلة الأدرينالية-β β-blockers

من بين الأنماط المتنوعة لحاصرات-β يستخدم تيمولول timolol، أو البروبرانولول الذي يستخدم على نطاق واسع من أجل الوقاية من الشقيقة، و لكن يمكن أن يسبب تأثيرات جانبية أكثر على الجهاز العصبي المركزي من تيمولول.

آلية التأثير لحاصرات- β في الوقاية من الشقيقة غير محددة. ربما توهن هذه الأدوية الطور الثاني للشقيقة بحصر توسع الأوعية المتواسطة بوساطة المستقبلات الأدرينالية-$_2$β. ربما تنقص هذه الأدوية أيضا تكدس الصفيحات وبذلك تنقص إطلاق السيروتونين من الصفيحات.

5-1-4- حاصرات قنوات الكالسيوم calcium channel

على الرغم من أن **فيراباميل** verapamil والحاصرات الأخرى لقنوات الكالسيوم تستخدم للوقاية من الشقيقة، إلا أنه يوجد دليل على أن حاصرات قنوات الكالسيوم أقل فعالية في الوقاية من نوبات الشقيقة من أصناف أخرى للأدوية. و ربما تكون حاصرات قنوات الكالسيوم فعالة في الشقيقة بوساطة الوقاية من طور التضيق الوعائي vasoconstrictive phase لصداع الشقيقة.

الجدول6- ب- الأدوية الوقائية

المجموعة	الادوية الوقائية
NSAIDs	Aspirin – Ibuproten – Paracetamol
حاجبات السيروتونين $5\text{-}HT_2$	Pizotifen – Methyl sergide – Cyproheptadine – ketanserine – ketotifen - Dihydroergotamine
حاجبات β	Propranolol – Timolol – Metoprolol – Nadolol
حاصرات قنوات الكالسيوم	Verapamil
مضادات الاكتئاب	Amitriptyline – Fluoxetine – phenelzine
مضادات الاختلاج	Sodium valproate

5-1-5- حاجبات المستقبل $5\text{-}HT_2$

ميثيسيرجيد methysergide هو دواء يحصر مستقبلات $5\text{-}HT_{2A}$، 5-HT_{2C}، و بذلك يمنع حدوث طور التضيق القصبي للشقيقة. و لكن بسبب السمية المحتملة للميثيسيرجيد، يتم اختيار أدوية وقائية أخرى في البداية من أجل الوقاية من الشقيقة. يترافق الدواء مع عدد من التأثيرات الجانبية الخفيفة نسبيا، بما فيها ألم بطني و كسب الوزن وهلوسات. يترافق أيضاً مع اختطار مهدد للحياة من تليف خلف الصفاق، وتليف الجنبة، وتليف الصمام القلبي، ولهذا السبب لا ينبغي أن يستخدم لمدة أطول من 6 أشهر دون فترة امتناع عن الدواء لشهر والتي تبدأ بفترة أسبوعين من الاجتراع المتناقص. ينبغي أن تراقب قياسات كرياتينين المصل وأن تؤخذ صور أشعة سينية للصدر بشكل دوري لكشف العلامات المبكرة للتليف لدى المرضى المعالجين بميثيسيرجيد.

5-2- أدوية إنهاء الشقيقة drugs for migraine termination

يمكن أن تستخدم أدوية عديدة لإنهاء صداع الشقيقة بعد أن يبدأ. معظم هذه الأدوية هي مقلدات مستقبلات سيروتونين $5\text{-}HT_{1D\ 1B}$.

الجدول6-ج - مقلدات مستقبلة سيروتونين $5\text{-}HT_{1D\ 1B}$:

المجموعة	الأدوية المحيضة للشقيقة
مشتقات الإرغوت	Dihydroergotamine - Ergotamine
مركبات التريبتان	Sumatriptan – Zolmitriptan – Almotriptan – Naratriptan – Frovatriptan – Eletriptan - Rizatriptan

5-2-1- قلويدات الإرغوت Ergot alkaloids

تمثل قلويدات الإرغوت ergot alkaloids مجموعة صعبة التصنيف من الأدوية والتي أشغلت علماء تأثير الأدوية لأكثر من قرن. يؤثر العديد منها على المستقبلات 5-HT، لكن دون انتقائية، وتأثيراتها معقدة ومتنوعة. يحتوي الإرغوت كثيراً من المواد الفعالة، وكانت دراسة خواصه الدوائية هي ما أوصلت Dale لعديد من الاكتشافات المهمة فيما يخص الأستيل كولين، والهيستامين، والكاتيكولامينات. تتواجد قلويدات الإرغوت طبيعياً في فطر الدبوسية الفرفرية Clavicepspurpurea والذي يغزو محاصيل الحبوب. حصلت وبائيات من التسمم بالإرغوت، ولا تزال تحدث عند استهلاك الحبوب الملوثة في الغذاء. تتضمن الأعراض الناتجة اضطرابات عقلية وتقلص وعائي محيطي مؤلم بشدة يؤدي للغنغرينة gangrene. عرف هذا في العصور الوسطى بنار القديس أنطوني

St Anthony's fire، بسبب الاعتقاد بأنه من الممكن علاجه بزيارة إلى مقام القديس أنطوني والتي كانت المنقطة الخالية من الإرغوت في فرنسا.

قلويدات الإرغوت عبارة عن جزيئات معقدة تعتمد على حمض الليزرجيك مركب رباعي الحلقة طبيعي النشـــأة. الإرغوتامين Ergotamine وثنائي هيدروأرغوتامين dihydroergotamine (DHE) هما قلويدا الإرغوت ergot alkoids الفعالان في معالجة صـداع الشـقيقة والصـداع العنقودي. كما يتوفر عدد من قلويدات الإرغوت الأخرى ذات الاستخدامات المختلفة.

آلية التأثير

يفرج الإرغوتامين وثنائي هيدروإرغوتامين الشقيقة بشكل أساسي بوساطة تنشيط مستقبلات سيروتونين $5\text{-}HT_{1D\,1B}$ عند مستويات عديدة في الجهاز العصبي الوعائي ثلاثي التوءم. تنتج فعالية المقلد عند مســتقبلات $5\text{-}HT_{1D\,1B}$ في أوعية الدم الدماغية تضيقاً وعائياً، وبذلك تعكس التوسع الوعائي الذي يسهم في نبض صداع الشقيقة. كما أن تنبيه مســتقبلات $5\text{-}HT_{1D}$ و $5\text{-}HT_{1B}$ ما قبل المشـبك عند نهايات العصـب ثلاثي التوءم يثبط أيضاً إطلاق البتيدات التي تسبب توسعاً وعائياً، والتهاباً عصبيّ المنشأ، وألماً المادة P و CGRP. أخيراً يقي تنبيه مستقبلات $5\text{-}HT_{1D\,1B}$ عند جذع الدماغ من تنشيط ألياف الألم في أعصاب ثلاثي التوءم المتورطة في صداع الشقيقة.

التأثيرات غير المرغوبة

يســبب الإرغوتامين غالباً غثياناً وإقياءً، ويجب أن يتجنب لدى مرضـــى الأمراض الوعائية المحيطية بسـبب تأثيره المقبض للأوعية. يسـبب الميثيسـرجيد methysergide أيضاً غثياناً وإقياء، لكن تأثيره الجانبي الأخطر، والذي يحد للغاية من فائدته السريرية، هو التليف خلف الصفاق والمنصفي، والذي يضر بوظيفة السبيل المعدي المعوي، والكليتين، والقلب والرئتين. لم تعرف بعد آلية هذا الأثر الجانبي، لكن من الجدير بالملاحظة أن تفاعلات تليفية شـبيهة تحدث أيضـاً في المتلازمة السـرطانية، حيث تتواجد مسـتويات دورانية مرتفعة من الـ5-HT.

الحرائك الدوائية والتأثيرات الدوائية

تعتبر قلويدات الإرغوت أكثر فعالية عندما تعطى باكراً في نوبة شـقيقة. يتواجد **الإرغوتامين** ergotamine على شـكل مسـتحضـرات حقن أو فموية أو مسـتقيمية. عندما تعطى فموياً، تتحلى ببداء تأثير بطيء نسـبياً بسـبب توافرها الحيوي الفموي الضعيف. على الرغم من أنها متوفرة على شكل تحاميل مستقيمية ليستخدمها المرضى المصـابين بغثيان وإقياء، إلا أنه يمكنها بالفعل أن تزيد هذه الأعراض سـوءاً بتنبيه مركز الإقياء. تحتوي بعض مسـتحضـرات الإرغوتامين الفموية أو المسـتقيمية على الكافيين،

والذي يبدو أنه يزيد امتصاص الإرغوتامين، وربما يمارس أيضا تأثيرا مضيقا للأوعية مما يساعد على تفريج الشقيقة.

يتوفر ***ثنائي هيدروإرغوتامين*** *DHE* على شكل مستحضرات داخل الأنف أو قابلة للحقن. المستحضر داخل الأنف والذي صادقت عليه مؤخرا منظمة الغذاء والدواء FDA، يقدم للمرضى أسلوباً ملائماً لتدبير ثنائي هيدروإرغوتامين ولديه بدء تأثير سريع باعتدال. أما مستحضر DHE القابل للحقن والذي يؤثر عادةً بشكل أسرع وهو موثوق أكثر من مستحضرات الإرغوتامين المتنوعة، يمكن أن يعطى تحت الجلد، أو داخل العضل، أو داخل الوريد. و عندما يعطى حقناً، يعطى الـ DHE عادةً مع دواء مضاد للقيء، مثل مضادات مستقبلة الدوبامين، **ميتوكلوبراميد metoclopramide**، للوقاية من الغثيان والإقياء المحرضين بالدواء.

التأثيرات الضائرة adverse effects:

تشتمل التأثيرات الجانبية الخفيفة نسبياً لقلويدات إرغوت على غثيان وإقياء وإسهال ومعص عضلي وجلد بارد ومذل و دوار.

يمكن أن يسبب الإرغوتامين وDHE تضيقاً قصبياً محيطياً بتنبيه المستقبلة الأدرينالية-α_1 وبالتنبيه المباشر للعضلات الملساء الوعائية. ولذلك، يمنع استعمال هذه الأدوية لدى أشخاص مصابين بالداء الشرياني التاجي أو داء وعائي محيطي. يمكن أن تسبب جرعة الإرغوتامين أو DHE المفرطة تضيقاً وعائياً دماغياً وخيماً، وإقفاراً، وتوسعاً وعائياً ارتدادياً وصداعاً.

يمكن أن يستمر الصداع الارتدادي لأيام عديدة، وربما يتطلب الاستشفاء لفطم المرضى عن الإرغوتامين ولتسكين الألم. يجب اتباع إرشادات الجرعة المحددة للوقاية من الصداع الارتدادي ومن الأشكال الأخرى للسمية. ولتجنب السمية التراكمية ينبغي الامتناع عن الاستخدام اليومي للإرغوتامين.

الجدول 6- د خواص قلويدات الإرغوت :

Drug	Actions at receptors			Uterus	Main uses	Side effects etc.
	5-HT	α-Adrenoceptor	Dopamine			
Ergotamine	Antagonist/partial agonist (5-HT_1) Antagonist (other sites)	Partial agonist (blood vessels)	Inactive	Contracts ++	Migraine (largely obsolete)	Emesis, vasospasm (avoid in peripheral vascular disease and pregnancy)
Dihydroergotamine	Antagonist/partial agonist (5-HT_1)	Antagonist	Inactive	Contracts +	Migraine (largely obsolete)	Less emesis than with ergotamine
Ergometrine	Weak antagonist/partial agonist (5-HT_1)	Weak antagonist/partial agonist	Weak	Contracts +++	Prevention of postpartum haemorrhage (Ch. 34)	Nausea, vomiting
Bromocriptine	Inactive	Weak antagonist	Agonist/partial agonist	-	Parkinson's disease (Ch. 39) Endocrine disorders (Ch. 30)	Drowsiness, emesis
Methysergide	Antagonist/partial agonist (5-HT_2)	-	-	-	Carcinoid syndrome Migraine (prophylaxis)	Retroperitoneal and mediastinal fibrosis Emesis

5-2-2- مركبات التريبتان triptan agents

كان سوماتريبتان sumatriptan الأول من مجموعة جديدة من مقلدات سيروتونين 5-$HT_{1D\ 1B}$ الانتقائية التي طورت من أجل معالجة الشقيقة. تشمل أدوية التريبتان : ناراتريبتانnaratriptan ، وريزاتريبتانrizatriptan ، وزوملتريبتان. zolmitriptan و المركبات الأحدث مثل فروفاتريبتانfrovatriptan ، وألموتريبتانalmotriptan ، وإيليتريبتان.eletriptan المركبات الأحدث مشابهة للسوماتريبتان، لكن خصائصها الحركية الدوائية المحسنة الخاصة بها ربما تفيد في بعض الحالات.

آلية التأثير

سوماتريبتان ومقلدات 5-$HT_{1D\ 1B}$ هي مضاهئات analogues بنيوية للسيروتونين. آلياتها في إنهاء صداع الشقيقة مشابهة لتلك التي للإرغوتامين وDHE. فالتأثير المباشر عبر تفعيل مستقبلات 5-HT_{1D} و 5-HT_{1B} وبالتالي حدوث تقبض وعائي، ومنه فالعملية منعت حدوث التوسع الوعائي وثبطت النهايات الألمية. و الآلية الثانية عبر تفعيل مستقبلات 5-HT_{1D} و 5-HT_{1B} ما قبل المشبك على النهايات

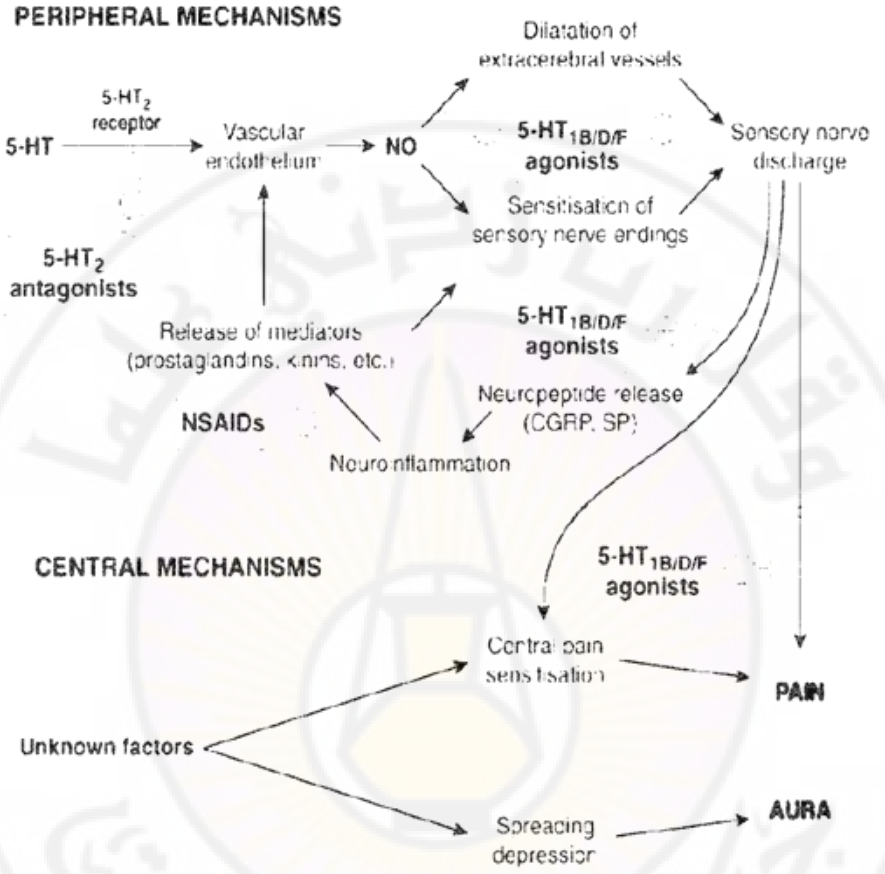
العصبية لمثلث التوائم أدى لتثبيط تحرر الببتيدات العصبية الموسعة للأوعية (المادة P و CGRP).

الحرائك الدوائية

أدخل مستحضر السوماتريبتان تحت الجلد في عام 1992، بينما أدخلت المستحضرات الفموية وداخل الأنف بعد عدة سنوات. تتحقق مستويات المصل الذروية للسوماتريبتان تحت الجلد بسرعة أكبر من الفموية. يستغرق تفريج الشقيقة عادة ساعة عندما يعطى الدواء تحت الجلد، لكن يمكن أن يستغرق ساعتين عندما يعطى فموياً. يشفى الصداع خلال 24-48 ساعة من الجرعة الأولى، و لكن عندما يتكرر الصداع يمكن أن تتكرر المعالجة عند فترات فواصل زمنية معينة حتى تعطى الجرعة اليومية القصوى للسوماتريبتان.

يقتصر حالياً استعمال Naratriptan، rizatriptan، zolmitriptan عن طريق الفم. بالمقارنة مع sumatriptan أدوية التريبتان الأحدث أكثر ألفة للشحم ولها توافر حيوي أعلى عندما تعطى عن طريق الفم، وتحقق تراكيز أعلى في الجهاز العصبي المركزي. و وجد أنها تخترق الجهاز العصبي المركزي بسهولة أكبر ربما يتيح لها بأن تثبط آليات جذع الدماغ المتورطة في الشقيقة بفعالية أكبر مما يفعله سوماتريبتان sumatriptan.

5-HT، 5- هيدروكسي تريبتامين؛ OGRP، الببتيد المتعلق بجين الكالسيتونين؛ NO، أكسيد النتريك؛ NSAIDs، الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية؛ SP، المادة P.



الشكل 2.6 : الإمراضية المفترضة للشقيقة.

الآثار الجانبية :

نادرة ما عدا الأحداث القلبية الخطيرة التي ترافقت مع استعمال التريبتان مثل : يمكن أن تسبب أدوية التريبتان تشنجاً وعائياً شريانياً تاجياً coronary vasospasm ولا ينبغي أن يستخدم لدى المرضى الذين لديهم قصة ذبحة صدرية، أو احتشاء عضلة القلب، أو داء شرياني تاجي آخر. كما هي الحال مع الإرغوت، يمكن لعوامل التريبتان أن تزيد ضغط الدم بحيث لا ينبغي أن تعطى للمرضى المصابين بفرط ضغط غير مضبوط. وقد ذكر أن التريبتان يسبب نخر شاذ أو إحساس بالحرق (مذل) في الجلد على أجزاء متنوعة من الجسم. و في مكان الاستعمال عند حقن السوماتريبتان تحت الجلد يحدث ألماً

متوسطاً، احساساً بالحرقة، ولسعة. والاستعمال الفموي للتريبتان يسبب : تعباً، إنهاكاً، توهجاً، شعوراً بالضغط، ألماً في الصدر والرقبة، ونعاساً، و دوخة، و غثياناً.

التداخلات الدوائية :

لا ينبغي أن يستخدم التريبتان في الوقت نفسه مع مثبط أوكسيداز أحادي الأمين، ولا ينبغي أن يستخدم في غضون 24 ساعة من إعطاء قلويد الإرغوت أو ميثيسيرجيد. استخدام التريبتان مع عوامل مضادة للاكتئاب SSRI، مثل **دولوكسيتين** duloxetine أو *فلوكسيتين fluoxetine*، يزيد اختطار إثارة متلازمة سيروتونين serotonin syndrome.

Damascus University

الجدول 6- هـ الأدوية المضادة للشقيقة :

Use	Drug(s)	Mode of action	Side effects	Pharmacokinetic aspects	Notes
Acute	Sumatriptan	5-$HT_{1B/1D/1F}$ receptor agonist Constricts large arteries, inhibits trigeminal nerve transmission	Coronary vasoconstriction, dysrhythmias	Poor oral absorption, hence delayed response Can be given s.c. Does not cross blood-brain barrier Plasma half-life 1.5 h	Effective in ~70% of migraine attacks Short duration of action is a drawback Contraindicated in coronary disease
Acute	Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Zolmitriptan	As sumatriptan; additional actions on CNS	Side effects less than with sumatriptan	Improved bioavailability and duration of action Able to cross blood-brain barrier	Similar to sumatriptan; but improved pharmacokinetics and reduced cardiac side effects
Acute	Ergotamine	5-HT_1 receptor partial agonist; also affects α-adrenoceptors Vasoconstrictor Blocks trigeminal nerve transmission	Peripheral vasoconstriction, including coronary vessels Nausea and vomiting Contracts uterus and may damage fetus	Poorly absorbed Can be given by suppository, inhalation, etc. Duration of action 12-24 h	Effective, but use limited by side effects
Prophylaxis	Methysergide	5-HT_2 receptor antagonist/partial agonist	Nausea, vomiting, diarrhoea Retroperitoneal or mediastinal fibrosis (rare but serious)	Used orally	Effective, but rarely used because of side effects and insidious toxicity
Prophylaxis	Pizotifen	5-HT_2 receptor antagonist Also histamine antagonist	Weight gain, antimuscarinic side effects	Used orally	
Prophylaxis	Cyproheptadine	5-HT_2 receptor antagonist Also blocks histamine receptors and Ca^{2+} channels	Sedation, weight gain	Used orally	Rarely used
Prophylaxis	Propranolol and similar drugs	β-adrenoceptor antagonists Mechanism of antimigraine effect not clear	Fatigue, bronchoconstriction	Used orally	Effective and widely used for migraine

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب السابع
أدوية المعالجة الكيميائية

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول: أسس المعالجة بالصادات الحيوية
Basics of Treatment with Antibiotics

د. رشاد مراد

تتمتع الصادات الحيوية Antibiotics والتي تُسمى أيضاً بالأدوية المضادة للجراثيم Anti-bacterial drugs بقدرتها على قتل أو تثبيط فعالية العضويات الدقيقة المسببة للأمراض وبدون إحداث أية أذية على مستوى خلايا المضيف، ولكن ولتحقيق هذه الغاية يجب الالتزام باتباع التعليمات الضرورية عند وصف الصادات الحيوية من حيث الجرعة ومدة الاستخدام ؛ إذ يجب أن يكون تركيز الصاد الحيوي فعالاً تجاه العضويات الدقيقة وبدون أن يسبب ذلك حدوث أية سمية للمضيف. إن إمكانية التوجه النوعي نحو العضويات الدقيقة وبدون إحداث تلك الأذية - لخلايا المضيف - تنبع من وجود اختلافات جوهرية أساساً بين الخلايا البشرية (خلايا المضيف) والخلايا الجرثومية. وسنقدم في الفقرات التالية شرحاً لأهم القواعد العامة في اختيار الصادات الحيوية.

اختيار الصاد الحيوي المناسب:

يستوجب اختيار الصاد الحيوي الأكثر ملاءمة لمعالجة إنتان ما معرفة كل مما يلي:

1- نوع العضويات الدقيقة أو العوامل الممرضة المسببة للإنتان وحساسيتها تجاه الصاد.

2- موقع الإنتان.

3- مدى أمان استخدام الصاد.

4- الحالة الصحية للمريض والأمور المتعلقة بالتكلفة المادية.

على أية حال تتطلب بعض الحالات المرضية الخطيرة معالجة تجريبية وفورية بالصادات الحيوية واسعة الطيف التي يشمل طيفها المضاد كلاً من الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام.

سنناقش كلاً من هذه العوامل الخمسة بشيء من التفصيل في الفقرات التالية:

ا. تحديد نوع العضويات الدقيقة المسببة للإنتان وحساسيتها:

إن اختيار الصاد المناسب يعتمد بالدرجة الأولى على نوع العضويات الدقيقة أو الجراثيم المسببة للإنتان، ويتم تحديد نوع العضويات بعدة طرق، ولكن إجراء الزرع للعضويات الدقيقة المسببة مفضل دوماً للوصول إلى التشخيص القطعي قبل البدء بالعلاج إذا كان ذلك ممكناً. وحديثاً ومع تطور التقنيات البيولوجية الجزيئية فقد أصبحت تستخدم لتحديد نوعية العضويات الدقيقة في الكثير من المخابر حول العالم.

من الطرق المخبرية شائعة الاستخدام لتحديد حساسية الجراثيم تجاه الصادات الحيوية هي أطباق الانتشار والتي تحوي صادات حيوية عديدة موجودة ضمن آبار متعددة ضمن الطبق وبعد أن يتم إجراء الزرع للجراثيم تضاف إلى الطبق فتنتشر بجوار الآبار المختلفة التي تتضمن الصادات الحيوية ضمن الطبق، ويتم حضن الطبق لمدة 24-48 ساعة فإذا نمت الجراثيم حول البئر فهذا يدل على أن الصاد الموجود في هذا البئر غير فعال أما في حالة لم يكن هنالك نمو للجراثيم حول البئر فهذا يدل على أن الجراثيم حساسة تجاه الصاد الحيوي الموجود في البئر(الشكل رقم 1.7). وعلى الرغم من أن هذه الطريقة لا تزال مستعملة في بعض المخابر السريرية لكن جرى استبدالها بالتقنيات الآلية الدقيقة التي تكون أكثر سرعة ودقة ولكنها أكثر كلفة بالتأكيد، ومن هذه الطرق الأطباق والتي تسمى باللوحات وتتكون من آبار تحتوي على الكواشف والتي تسمح بتحديد الخواص الفريدة للعضويات الدقيقة كتخمير الغلوكوز مثلاً وآبار أخرى تحوي تراكيز مختلفة من الصادات الحيوية المستعملة سريريا، ويتم من خلال هذه الطريقة الحصول على نتائج حاسوبية دقيقة تحدد التركيز الأدنى من الصاد الحيوي المطلوب لتثبيط أو قتل الصاد الحيوي الذي تتحسس عليه العضويات الدقيقة المسببة للمرض.



الشكل رقم (1.7): تحري حساسية الجراثيم للصادات من خلال أطباق الانتشار.

II. موقع الإنتان:

إن أحد المعايير الرئيسية لنجاح العلاج بالصادات الحيوية هو وصول تلك الصادات الحيوية إلى موقع الإنتان بتراكيز كافية تضمن قتل أو تثبيط فعالية العضويات الدقيقة بشكل مناسب. ولذلك يجب أن يتمتع الصاد الحيوي بالقدرة على العبور من خلال الحواجز الداخلية ضمن جسم الإنسان كالسائل الدماغي الشوكي أو الطبقات الظهارية أو سواها وذلك لضمان وصول الصاد إلى مواقع الإنتان المختلفة بتراكيز كافية. فعند معالجة إنتانات الجهاز العصبي المركزي مثل التهاب السحايا فإن قدرة الصاد الحيوي على اختراق الحاجز الدموي الدماغي (السائل الدماغي الشوكي) هو معيار رئيس لاختيار الصاد، فهذا الحاجز يمنع عادةً دخول العديد من الصادات الحيوية لكن حدوث الالتهاب يسهل الاختراق ويسمح بوصول تراكيز كافية من العديد من الصادات الحيوية إلى منطقة الإنتان، ولكن لا ينطبق هذا الأمر على جميع الصادات الحيوية. وفي حالة إنتانات البروستات الجرثومية فإن عبور الصادات الحيوية عبر الخلايا الظهارية للبروستات والوصول إلى نسج وسوائل البروستات بتراكيز مناسبة هو معيار ذهبي أيضاً لنجاح العلاج لهذه الإنتانات. ومن جهة أخرى فإن السائل داخل البروستات حمضي نسبيا (PH=6.4) مقارنة مع PH البلازما (PH=7.4). ومن الأمثلة على الصادات المناسبة للاستخدام في علاج التهاب البروستات دواء الترايميثوبريم وهو صاد حيوي قلوي (PKa=7.3) يكون حوالي 50% منه غير متشرد في البلازما وله قابلية انحلال عالية في الدسم. ينتشر هذا الدواء عبر البروستات ويزداد تركيزه بسبب محاصرة الشوارد له بواسطة سائل البروستات الحمضي. بالمقابل تميل الصادات الحيوية الحمضية غالبا إلى أن تكون بشكلها المتشرد في PH البلازما ولا تعبر بالتالي سائل البروستات، على سبيل المثال يعتبر البنسلين G ضعيف الانحلال بالدسم ويملك (PH=2.7)، وتبلغ نسبة الشكل المرتبط إلى الشكل غير المرتبط حوالي 100000 لذلك فمن غير المفاجئ أن يكون غير فعال في علاج التهاب البروستات حتى وإن كانت العضويات المسببة للإنتان حساسة له.

III. حالة المريض:

يجب أخذ حالة المريض الصحية باهتمام شديد عند وصف الصادات الحيوية ولاسيما اضطرابات وظائف الكلية والكبد. وعند النساء فإن الحمل والإرضاع عاملان هامان يحددان اختيار الصاد الحيوي المناسب.

1- الوظيفة الكلوية: إن قصور الوظيفة الكلوية وتراجعها إلى مستويات متدنية (كأن تصل إلى 10% فقط أو أقل بالمقارنة مع الوظيفية الطبيعية) سوف يسبب تراكم الصادات الحيوية التي تطرح عادة عبر الكلية، وذلك ربما يؤدي إلى تأثيرات عكسية ما لم يتم تعديل جرعة الصاد الحيوي وتواتر إعطائه بالشكل المناسب.

وعلى الرغم من أن مستويات الكرياتنين المصلي تستخدم أحيانا كمشعر لوظائف الكلية لتعديل جرعة وتواتر الدواء، فإن المراقبة المباشرة للمستويات المصلية لبعض الصادات الحيوية سيكون مفضلا لتحديد القيم العليا والدنيا. فارتفاع القيم الدنيا ستنذر الطبيب بالسمية المحتملة للصاد ويجب الانتباه أيضاً إلى أن الوظيفة الكلوية تتراجع بشكل طبيعي مع التقدم بالعمر وهذا قد يستوجب تعديل الجرعة لدى كبار السن الأصحاء أيضاً.

2- الوظيفة الكبدية: يجب تجنب وصف بعض الصادات الحيوية التي تتركز في الكبد أو تطرح عبره (مثل الإريثرومايسين أو التتراسكلين) لدى مرضى قصور الوظيفة الكبدية.

3- الحمل: تمتع كل الصادات الحيوية بالقدرة على عبور المشيمة، ولذلك يجب تجنب وصف بعض الصادات للمرأة الحامل كالتتراسكلينات والتي قد تسبب خللاً في تكون الأسنان وتثبيط نمو العظام لدى الجنين، كما يجب تجنب وصف الأمينوغلوكوزيدات أثناء الحمل بسبب تأثيراتها السامة على الجنين.

4- الإرضاع: قد يتطلب الأمر تعديل الجرعة أو تجنب وصف بعض الصادات الحيوية لدى المرأة المرضع وذلك بسبب وجود بعض الصادات بتراكيز معينة في حليب ثدي الأم المرضع.

5- العمر (الطفولة): لا يتمتع حديثو الولادة بنضج كامل في الوظائف الكلوية والكبدية لذلك يجب تجنب وصف بعض الصادات الحيوية التي سيكون استقلابها أو إطراحها صعباً وبالتالي ستكون ذات تأثيرات سمية لدى الأطفال مثل الكلورامفينيكول والسلفوناميدات، كما يجب تجنب وصف التتراسكلينات للأسباب المذكورة سابقاً.

6- ضعف التروية الدموية: إن الأشخاص المصابين بحالات مرضية مزمنة كالسكري مثلاً قد يعانون من انخفاض التدفق الدموي باتجاه الأطراف السفلية وهذا قد يكون عائقا أمام وصول الصاد الحيوي إلى هذه المنطقة في حال حدوث إنتانات فيها.

IV. أمان استخدام الصاد الحيوي:

بعض الصادات الحيوية تمتلك هامش أمان واسع والقليل من التأثيرات الجانبية كالبنسلينات مثلاً التي تعتبر من أكثر الصادات أماناً لدى المرضى، في حين أن أخرى قد تمتلك الكثير من التأثيرات الجانبية كالكلورامفينيكول والذي لا يوصف إلا في حالات خاصة وعند الضرورة القصوى.

٧. كلفة الصاد الحيوي:

قد تتنوع الخيارات لوصف الصادات أي أن تكون لدينا عدة خيارات لوصف صاد ما وجميعها متماثلة أو متقاربة بالفعالية. في هذه الحالة فإن موضوع التكلفة قد يدخل كعامل في اختيار الصاد المناسب.

أنواع الصادات الحيوية:

تصنف الصادات الحيوية في فئتين رئيسيتين:

1- مثبطات جرثومية: لا تقتل الجراثيم ولكنها توقف نموها ، وبالتالي تحد من انتشارها وهذا يسمح بالجهاز المناعي بالتخلص منها بشكل مناسب.

2- مبيدات جرثومية: تقتل الجراثيم المسببة للمرض.

قد يكون هذا التصنيف مبسطاً من الناحية العملية فبعض الصادات الحيوية مثبطة لجرثوم وقاتلة لجرثوم آخر ، مثال على ذلك: إن الكلورامفينيكول مثبط للعصيات سلبية الغرام وقاتل للمكورات الرئوية في ذات الوقت.

طيف الصاد الحيوي:

يقصد بالطيف نوع العضويات الدقيقة التي يستطيع الصاد الحيوي قتلها أو تثبيطها فمثلاً: لدى الجراثيم إيجابية الغرام كالمكورات العقدية والمكورات العنقودية وهنالك الجراثيم سلبية الغرام والجراثيم الهوائية واللاهوائية.

يمكن تصنيف طيف الصاد ضمن 3 فئات، هي:

- ❖ طيف ضيق: يقصد به طيف الصادات الذي يشمل مجموعة واحدة فقط أو مجموعات محددة حصراً من العضويات الدقيقة. كمثال يمتلك الإيزونيازيد طيفاً ضيقاً موجهاً نحو المتفطرات الرئوية.
- ❖ طيف ممتد: يشمل هذا الطيف معظم الجراثيم إيجابية الغرام كما يمتد تأثيره ليشمل بعض الجراثيم سلبية الغرام أيضاً كالبنسلين مثلاً.
- ❖ طيف واسع: يشمل هذا الطيف مجموعة واسعة ومتنوعة من الجراثيم ومن بين صادات هذا الطيف السيفالوسبورينات والتتراسكلينات ويجب هنا الانتباه إلى وصف الصادات واسعة الطيف بدون وجود ضرورة باعتبار أنها تؤدي عندما تستخدم على المدى الطويل لظهور إنتانات انتهازية كداء المبيضات البيض (في الفم).

تطور المقاومة تجاه الصادات الحيوية:

يمكن للجراثيم أن تكون مقاومة لتأثير الصاد الحيوي المستخدم، فبعض الجراثيم مقاومة للصادات الحيوية بطبيعتها، وعلى سبيل المثال : إن الجراثيم سلبية الغرام مقاومة للفانكومايسين، ولكن هناك أصناف جرثومية حساسة بشكل طبيعي لدواء معين ولكنها قد تطور سلالات مقاومة له لاسيما عند الاستخدام المتكرر، حيث تتكيف العديد من

الجراثيم بحدوث طفرات عفوية أو مقاومة مكتسبة أو اختيارية وتطور سلالات أكثر مقاومة لتأثير الصاد الحيوي. ينسب نشوء هذه السلالات المقاومة إلى الاستخدام العشوائي وغير المناسب للصادات الحيوية في حالات قد لا تستدعي بالأساس علاجاً بالصادات الحيوية كالرشح العادي.

يوصي خبراء الصحة باستخدام الصادات الحيوية وفق آلية مدروسة بدقة وفي حالات تستوجب ذلك مع الامتناع عن العشوائية في وصف الصادات.

التأثيرات الجانبية للعلاج بالصادات الحيوية:

إن تمتع الصاد بالسمية الانتقائية تجاه الجراثيم المسببة للمرض لا يعني بأن المضيف قد لا يعاني من حصول تأثيرات جانبية لاستخدام الصاد، فقد تسبب الصادات حصول استجابة تحسسية أو قد تكون سامة بطريقة لا علاقة لها بفعالية المضاد الجرثومي، ومن أهم التأثيرات الجانبية للصادات الحيوية كل مما يلي:

A-فرط الحساسية :

تظهر تفاعلات فرط الحساسية تجاه المضاد الجرثومي أو منتجاته الاستقلابية بشكل متكرر، فمثلاً قد تسبب البنسلينات مشاكل فرط حساسية خطيرة تتراوح من الشرى إلى الصدمة التآقية، وهذا بغض النظر عن سميتها التي تكون تقريبا انتقائية بشكل مطلق.

B-السمية المباشرة :

يمكن أن تسبب مستويات مصلية عالية من صادات حيوية معينة سمية من خلال التأثير على العمليات الخلوية للمضيف بشكل مباشر. على سبيل المثال تسبب الأمينوغلوكوزيدات سمية بالتداخل مع وظائف الغشاء لخلايا كورتي في خلايا الشعر .

C-العدوى :

يمكن أن تؤدي المعالجة الدوائية بالصادات الحيوية واسعة الطيف أو بالمشاركة الدوائية إلى تغيرات في الفلورا المعوية الطبيعية في الجهاز التنفسي العلوي والأمعاء والسبيل البولي التناسلي، وتسمح بالنمو السريع للعضويات الدقيقة الانتهازية خاصة الفطور أو الجراثيم المقاومة وهذه الإنتانات غالبا ما تكون صعبة المعالجة.

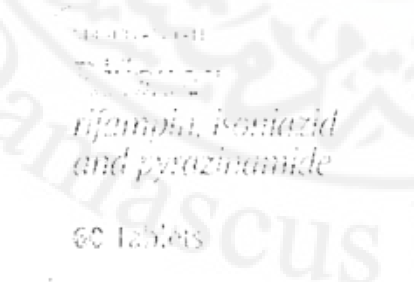
المشاركة الدوائية بين الصادات الحيوية:

من الضروري استخدام الصاد الحيوي الأكثر نوعية تجاه العضويات الدقيقة المسببة للإنتان، فهذا يقلل من إمكانية حدوث عدوى وينقص احتمالات تطور مقاومة من قبل العضويات الدقيقة للصاد الحيوي. ولكن يمكن استخدام الصادات الحيوية ذات الفعل التآزري في ساق معالجة الإنتانات المعندة والمقاومة كالسل مثلاً.

مثال:

إن مشاركة البيتالاكتامات مع الأمينوغلوكوزيدات تظهر فعلا تآزريا وبالتالي فإن هذه المشاركة الدوائية أكثر فعالية فيما لو تم استخدام كل دواء بشكل منفصل، ولكن ونظراً لكون حدوث مثل هذا التآزر بين زمر متنوعة من المضادات الجرثومية نادر فلا ينبغي استخدام المشاركات الدوائية بالضادات الحيوية إلا في حالات خاصة يمكن تلخيصها بالجدول التالي:

الجدول رقم (7-أ): أهم الحالات التي تستدعي مشاركة بالضادات الحيوية.

عند وجود إنتانات مختلطة مثال: إنتانات السبيل البولي المختلطة.	
معالجة الإنتانات الخطيرة كالتهاب شغاف القلب بالمكورات العقدية المعوية **Enterococci** حيث تتم مشاركة الأمبيسلين (البنسلينات) والجنتاميسين (الأمينوغليكوزيدات). تتم معالجة التهاب السحايا بالمستخفيات **Cryptococcus** باستخدام الأمفوتريسين B مع الفلوسيتوسين (مشاركة مضادين فطريين في المعالجة نفسها).	
عند وجود احتمال أن تضم العضويات الدقيقة مقاومة تجاه الضاد المستخدم. مثال: مشاركة ثلاثة ضادات لمعالجة السل وهي الإزونيازيد والبيرازيناميد والريفامبين (تأتي ضمن عقار واحد هو الريفاتير).	
في حالة الإنتانات المنتشرة كتحرثم الدم أو غير معروفة المصدر فيها من المفضل التغطية بالضادات الحيوية واسعة الطيف ومشاركة أكثر من ضاد حيوي في التوقيت نفسه.	Disseminated infection???

استخدام الصادات الحيوية وقائياً:

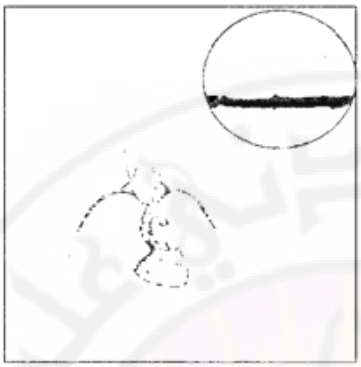
من المفيد استخدام الصادات الحيوية وقائياً أي قبل حدوث الإنتان في الحالات التي يكون مرجحاً فيها حدوث الإنتان بشـــكل لاحق أو إذا كان هنالك خطر فعلي من حدوث إنتان قد يكون مهدداً للحياة. إن هذا الاســتخدام الوقائي يقتصــر على حالات محددة، ولا يجوز أن يتم بشــكل روتيني حيث إن الاســتخدام غير المدروس للصــادات ســيؤدي لظهور مقاومة تجاهها وإضعاف استجابة العضوية للعلاج بالصادات الحيوية في المستقبل ويبين الجدول التالي أهم الحالات التي يستطب ضمنها إعطاء الصادات الحيوية وقائياً.

Damascus University

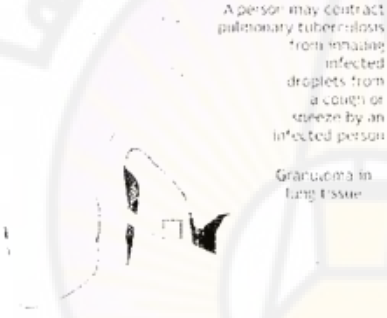
الجدول رقم (7–ب): أهم الحالات التي تستدعي التغطية الوقائية بالصادات الحيوية.

Rheumatoid Heart Diseases (RHDs)??

الوقاية من إنتانات العقديات لدى المرضى المصابين بأمراض القلب الرثوية.



الوقاية من حدوث التهاب شغاف القلب الخمجي لدى المرضى المؤهبين والذين سيخضعون لإجراءات علاجية سنية جراحية أو غير جراحية (وبالأخص المرضى الذين لديهم صمامات قلب صنعية أو لديهم قصة التهاب شغاف قلب سابقة أو أولئك الذين خضعوا لزراعة قلب ويعانون من اعتلال في صمامات القلب المزروع).



الوقاية من العدوى بالسل لدى الأشخاص الأصحاء الذين يعيشون في بيئة موبوءة بالمرض أو يكونون على تماس مباشر مع المصابين بالسل.



الوقاية من حدوث الإنتانات لدى الأشخاص الذين سيخضعون لإجراءات جراحية كجراحات الأمعاء أو السبيل البولي التناسلي.



الوقاية من حدوث الإيدز لدى الجنين من خلال إعطاء الأم الحامل المخموجة بالفيروس عقار الزيدوفودين (مضاد فيروسي).

تصنيف الصادات الحيوية:

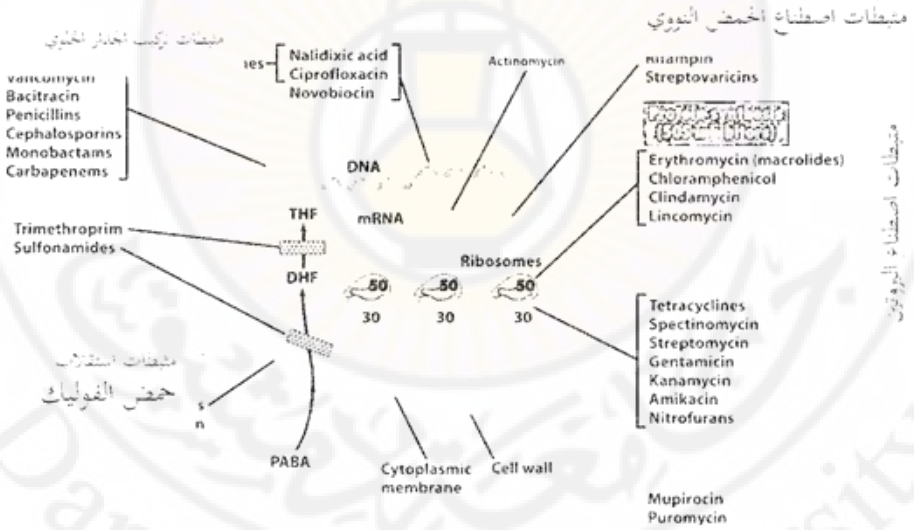
هنالك عدة أنظمة معتمدة لتصنيف الصادات الحيوية:

1- حسب التركيب الكيميائي للصاد (مثلاً زمرة البنسلينات – الأمينوغليكوزيدات – السلفوناميدات).

2- حسب آلية التأثير التي يتمتع بها الصاد الحيوي في قتل أو تثبيط العضويات الدقيقة المسببة للمرض وهنالك 4 فئات وفقاً لهذا النظام:

- مثبطات اصطناع الجدار الخلوي للخلية الجرثومية.
- مثبطات اصطناع البروتين.
- مثبطات اصطناع الحمض النووي للخلية الجرثومية.
- مثبطات الاستقلاب.

3- حسب نوع العضويات الدقيقة المستهدفة (وهنا يشمل التصنيف مضادات الفطور ومضادات الفيروسات بالإضافة لمضادات الجراثيم).



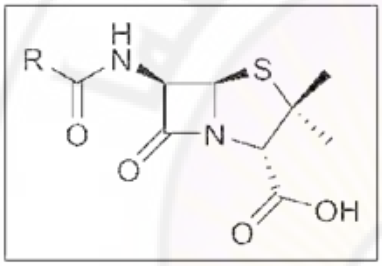
الشكل رقم (2.7): تصنيف الصادات الحيوية وفقاً لآلية التأثير.

الفصل الثاني: مثبطات تركيب جدار الخلية
Cell Wall Inhibition

د. رشاد مراد

I. البنسيلين Penicillin

البنسيلين منذ أكثر من 80 عاما"، اكتشف ألكسندر فليمنج البنسيلين (1929). و قد نجح تشين و فلوري و شركاؤهما في إنتاج كميات ضخمة من أول أنواع البنسيلين المستخرج من المزارع الفطرية للبنيسيليم نوتاتم في العام 1940 . و بعد 10 سنوات ، تم إنتاج كميات كبيرة من (بنسيلين G) للاستخدام العلاجي. من عيوب البنسيلين في الاستخدامات العلاجية : تحلله في الوسط الحامضي. وتحلله بواسطة إنزيم البنسيليناز أو البيتالاكتاماز.



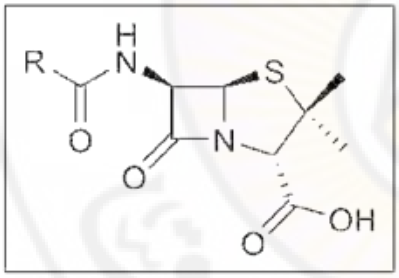
عدم فعاليته نسبيا ضد البكتريا سالبة الغرام. و لقد سمح عزل نواة البنسيلين (حمض 6-أمينو بنيسيلانيك) لتطوير العديد من البنسيلينات شبة المخلقة التي لا تتحلل في الوسط الحامضي أو بواسطة البيتالاكتميز و كذلك تكون فعالة ضد البكتريا الموجبة و السالبة أيضا. البنسيلينات تصنف كمواد بيتالاكتامية، و ذلك بسبب وجود حلقة اللاكتام رباعية الأضلاع المميزة. البنسيلينات تشارك صفاتها الكيميائية، طريقة عملها، تأثيراتها الدوائية و الصفات المناعية مع السيفالوسبورينات، مونوباكتامات، كاربابينيمات و مثبطات البيتالاكتاماز التي هي مواد بيتالاكتامية أيضا.

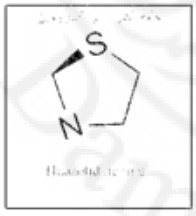
آلية التأثير

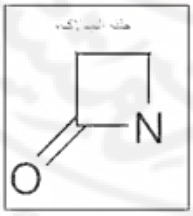
البنسيلينات ، مثلها مثل كل البيتالاكتامات ، تمنع نمو البكتريا عن طريق منع خطوة محددة في بناء الجدار الخلوي للبكتريا . فالجدار الخلوي هو طبقة خارجية سميكة تحيط تماما بالغلاف الخلوي . من وظائف الجدار الخلوي أنه يحفظ شكل الخلية و يمنع تحللها الذي يمكن أن يحدث عن طريق زيادة الضغط الأسموزي داخل الخلية مقارنة مع الضغط الأسموزي المنخفض خارج الخلية .الجدار الخلوي عبارة عن متعدد الجزيئات (بوليمر) معقد و متداخل (مثل السجادة) يتكون من متعدد سكريات و متعدد بروتينات . متعدد السكريات يحتوي على سكريين أمينيين متبادلين هما : ن - أستيل غلوكوزأمين

حمض ن – أستيل موراميك حمض ن – أستيل موراميك يتصل ببروتين خماسي الأحماض الأمينية ، و هذا البروتين ينتهي بالحمضين الأمينيين د – ألانيل – د –ألانين .هناك مجموعة من البروتينات ، يطلق عليها البروتينات التي ترتبط بالبنسيلين ، هي التي تحفز عملية ربط السلاسل الأمينية بعضها ببعض لكي تكون في النهاية البروتين الذي يعطي للجدار الخلوي قوته و شكله . تقوم هذه البروتينات بالارتباط بمؤخرة السلسلة الأمينية د – الانين و تزيله لكي تسمح للسلاسل الأمينية الارتباط بعضها ببعض . المضادات الحيوية البيتالاكتامية متماثلة في التركيب الكيميائي مع د – الانيل – د – الانين الطبيعي و لذلك فإن تلك البروتينات ترتبط بالمضاد الحيوي برابطة تكافئية قوية بدلا من أن ترتبط بنهاية سلسلة البروتين د –ألانيل – د – ألانين و بذلك لا يتم إزالة د – ألانين و تقف عملية بناء البروتين و تموت الخلية . إن عملية موت الخلية بعد توقف بناء الجدار الخلوي غير مفهومة تماما للعلماء و لكن يعتقد أن الإنزيمات التي تفرزها الخلية البكتيرية نفسها هي التي تقوم بتحليل البكتريا . البنسيلينات و السيفالوسبورينات تكون فعالة فقط إذا كانت الخلايا تنمو و تقوم ببناء جدارها الخلوي.

التركيب الكيميائي و تصنيف البنسيلينات







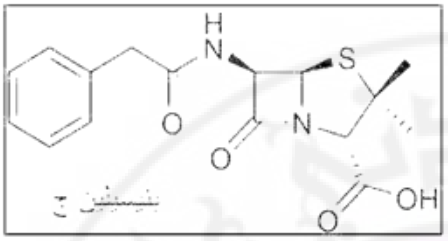
كل البنسيلينات لديها التركيب الكيميائي الأساسي نفسه ، حلقة تحتوي على الكبريت و النيتروجين متصلة بحلقة البيتالاكتام التي تحمل مجموعة أمينية ثانوية . المجموعات التي تستبدل تتصل بالمجموعة الأمينية . إن بقاء نواة البنسيلين التي هي حمض 6-أمينو بنيسيلانيك بنفس تركيبها الكيميائي بدون تحلل أو تكسير مهم جدا لفاعلية البنسيلينات . فلو تم مثلا تكسير حلقة البيتالاكتام عن طريق إنزيم البيتالاكتاماز البكتيري، فإن المركب الناتج – حمض البنيسيلويك – غير فعال ضد البكتيريا.

التصنيف

تختلف البنسيلينات فيما بينها في المجموعات التي تستبدل على المجموعة الأمينية ، و هذا الاختلاف في المجموعات البديلة هو الذي يحدد الصفات الدوائية و فاعلية المركب الناتج. البنسيلينات تصنف في ثلاث مجموعات ، في كل مجموعة مركبات تتصف بالثبات النسبي

في الوسط الحامضي و لذلك يمكن تعاطيها عن طريق الفم مثل: بنسيلين ف ، ديكلوكساسيلين و أموكسيسيلين:

المجموعة الأولى (البنسيلينات) :

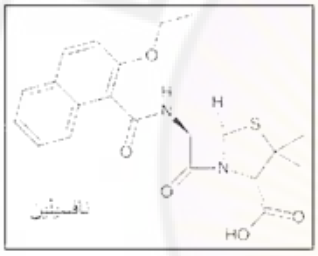


بنسيلين ج

مثل بنسيلين G ،

هذه المجموعة لديها اكثر فاعلية ضد البكتريا موجبة الغرام ، الكرويات سالبة الغرام و البكتريا اللاهوائية التي لا تفرز إنزيم البيتالاكتاماز . و لكن لديها فاعلية قليلة ضد العصيات سالبة الغرام . هذه المجموعة تتحلل بإنزيم البيتالاكتاماز.

المجموعة الثانية (مضادات Staphylococci) : مثل نافسيلين ،

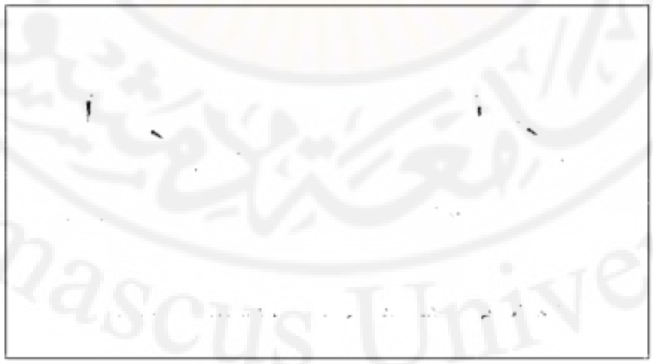


نافسيلين

هذه المجموعة تقاوم البيتالاكتاماز الذي تفرزه بكتريا Staphylococci . هذه المجموعة من المضادات الحيوية فعالة ضد Staphylococci و Streptococci و لكنها غير فعالة ضد Enterococci ، والبكتريا اللاهوائية و العصيات و الكرويات سالبة الغرام.

المجموعة الثالثة (البنسيلينات واسعة الطيف) :

مثل الأمبيسيلين و البنسيلينات المضادة للروائف ، هذه المجموعة لديها مجال فاعلية البنسيلين نفسه و لكن لديها فاعلية أكثر ضد الكائنات الدقيقة سالبة الغرام . هذه



المجموعة تتحلل بالبيتالاكتامازات .

مقاومة البكتريا ضد البنسيلينات

إن مقاومة البكتريا ضد البنسيلينات و المضادات الحيوية البيتالاكتامية الأخرى ترجع إلى واحد من أربعة أسباب:

I. تثبيط المضاد الحيوي عن طريق تكسيره بإنزيم البيتالاكتاماز
II. تغيير تركيب البروتينات التي يرتبط بها البنسيلين
III. عدم قدرة المضاد الحيوي على اختراق الخلية
IV. وجود مضخة تدفع المواد من داخل الخلية إلى خارج الخلية

السبب الأول: إن إنتاج إنزيم البيتالاكتاماز هو من أكثر الأسباب شيوعا لمقاومة البنسيلين . فهناك أكثر من 100 نوع مختلف من إنزيم البيتالاكتاماز تم التعرف إليه . فهناك بعضها مثل البيتالاكتامازات التي يتم إنتاجها بواسطة بكتريا ستافيلوكوكس أوريس ، أجناس الهيمافيليس و إيشريشيا كولاي لديها مدي ضيق حيث تستطيع تحليل و تكسير البنسيلينات و لا يستطيعون تكسير السيفالوسبورينات. و لكن هناك البيتالاكتامازات التي يتم إنتاجها بواسطة بكتريا Pseudomonas Aeruginosa و أجناس Enterobacter التي لديها مدى واسع و تستطيع تكسير السيفالوسبورينات و البنسيلينات أيضا. و على الرغم من أن الكاربابينيمات لديها مقاومة عالية ضد إنزيمات البنسيليناز و السيفالوسبوريناز ، و لكنها تتحلل بواسطة نوع من أنواع البيتالاكتاماز يطلق عليه ميتالو-بيتالاكتاميز.

السبب الثاني - كما ذكرنا سالفا - هو تغيير تركيب البروتينات التي ترتبط بالبنسيلين ، فهذا السبب مسؤول عن مقاومة Staphylococci ضد ميثيسيلين و مقاومة Pneumococci ضد البنسيلين. فهذه الكائنات الدقيقة المقاومة تقوم بإنتاج بروتينات أقل قابلية للارتباط بالمضادات الحيوية البيتالاكتامية ، و نتيجة لذلك ، فإنهم لا يتم تثبيطهم إلا في تركيزات عالية من المضاد الحيوي اللاتي قد تتعدى التركيزات التي يمكن تحقيقها علاجيا.

السبب الثالث هو عدم قدرة المضاد الحيوي على اختراق الخلية البكتيرية للارتباط البروتينات التي هي في النهاية هدف المضاد الحيوي للقضاء على الخلية البكتيرية ، و هذا النوع من المقاومة يحدث في الأنواع سالبة الغرام . و هذا راجع إلى عدم نفاذية الغلاف الخارجي الذي يوجد في البكتريا سالبة الغرام ولا يوجد في البكتريا الموجبة الغرام.

وعلى الرغم من ذلك ، فإن المضادات الحيوية البيتالاكتامية تعبر الغلاف الخارجي و تدخل البكتريا سالبة الغرام عن طريق قنوات البروتين الموجودة على الغلاف الخارجي

(بورينات) و لذلك فإن عدم وجود القنوات أو تباطؤ إنتاجها قد يمنع أو يقلل كثيرا دخول المضاد الحيوي للخلية.
إن عدم القدرة على الاختراق ليس كافيا لصنع المقاومة ، لأن كمية كافية من المضاد الحيوي قد تخترق الخلية ، لذلك فإن هذه المقاومة تصبح مهمة مع وجود إنزيم البيتالاكتاماز الذي يقوم بتحليل و تكسير المضاد الحيوي مع دخوله البطيء إلى داخل الخلية.

السبب الرابع هو وجود مضخة تدفع البروتينات السيتوبلازمية و البريبلازمية من داخل الخلية إلى خارجها، و هذا يحدث في الكائنات الدقيقة سالبة الغرام ، لذا يمكنها أن تخرج المضاد الحيوي مع هذه البروتينات عبر الغلاف الخارجي مثل إطراح النافسيلين من Salmonella Typhi.

حركية الدواء للبنسيلينات

البنسيلينات تختلف فيما بينها كثيرا في الامتصاص عندما يتم تعاطيها عن طريق الفم ، و يعتمد ذلك الاختلاف جزئيا على الثبات في الوسط الحامضي و ارتباط البنسيلين ببروتين الدم . فمثلا المثيسيلين غير ثابت في الوسط الحامضي و النافسيلين متقلب الامتصاص في عبر المعدة و الأمعاء لذلك فإن كلاهما غير صالح للتعاطي عن طريق الفم .
الديكلوكساسيلين ، والأمبيسيلين و الأموكسيسيلين من المضادات الحيوية الثابتة في الوسط الحامضي و جيدة الامتصاص نسبيا و يكون تركيزها في الدم يتراوح ما بين 4 ~ 8 ميلليغرام / مل بعد تعاطي 500 ميلليغرام عن طريق الفم .
امتصاص معظم البنسيلينات – ما عدا الأموكسيسيلين – يقل عند وجود الطعام في الجهاز الهضمي و لذلك يجب أخذ الدواء قبل الأكل بساعة أو ساعتين على الأقل أو بعده.
بعد التعاطي عن طريق الحقن ، امتصاص معظم البنسيلينات يكون كاملاً و سريعاً ، الحقن الوريدي هو المفضل لأن الحقن العضلي بجرعات كبيرة يسبب تهيجاً و ألماً في موضع الحقن .
البنسيلينات التي ترتبط بكمية كبيرة ببروتين الدم مثل نافسيلين يكون لديها كمية حرة في الدم أقل من البنسيلينات التي ترتبط أقل ببروتين الدم مثل بنيسلين ج أو أمبيسيلين.
إن العلاقة بين ارتباط البنسيلين ببروتين الدم و الفاعلية العلاجية ليست مفهومة تماماً، و يمكن أن تكون غير مهمة و غير مؤثرة في فاعلية المضاد الحيوي إلا إذا كان الجزء المرتبط بالبروتين 95% أو أكثر.

البنسيلينات تنتشر على نطاق واسع في سوائل الجسم و أنسجته مع استثناءات ستأتي لاحقاً ، البنيسلينات هي جزيئات قطبية ، و تركيزاتها داخل الخلية أكثر منها في السوائل خارج الخلية.

بنزاثين البنسيلين و البنسيلين المديد المفعول تم صياغتهما لكي يتأخر امتصاصهما ، و نتيجة لذلك تظل تركيزاتهما في الدم و الأنسجة لمدة طويلة ، فبعد حقن عضلي واحد ل 1،2 مليون وحدة من بنزاثين البنسيلين، ، فإن مستوى تركيزه يتعدى 02، ميلليغرام / مل لمدة 10 أيام و يتعدي 003، ميلليغرام / مل بعد 3 أسابيع.

عدوى الStreptococci الحالة للدم صنف B، يكفي التركيز الأخير للوقاية منها بينما يكفي التركيز الأول لعلاجها.

إن تركيزات البنسيلين في معظم الأنسجة تكون مساوية لتلك الموجودة في الدم ، البنسيلين يتم إفرازه في المخاط و اللبن بنسبة 3~15% من تلك الموجودة في الدم ، اختراق البنسيلين للعين ، البروستات و الجهاز العصبي المركزي ضعيف و على الرغم من ذلك ففي حال الالتهاب النشط للسحاء ، كما في الالتهاب السحائي البكتيري ، فإن تركيز 1~5 ميلليغرام / مل من البنسيلين يكمن تحقيقه بحقن يومي لجرعة من 18~24 مليون وحدة . فهذه التركيزات قادرة على قتل أنواع Pneumococci و Meningococci.

البنسيلين يتم إطراحه بسرعة عن طريق الكلية في البول و كميات صغيرة تخرج عبر طرق أخرى . حوالي 10% من إطراح البول يتم عن طريق الترشيح الكبيبي و 90% عن طريق الإفراز النبيبي.

فترة عمر النصف الطبيعية للبنسيلين هي 30 دقيقة أما في حالة الفشل الكلوي تصل إلى 10 ساعات.

الأمبيسيلين و البنسيلينات واسعة الطيف يتم إطراحها أبطأ من البنسيلين G و لديها فترة عمر نصف يصل إلى ساعة.

بالنسبة للبنسيلينات التي يتم إطراحها عن طريق الكلية ، يجب ضبط الجرعة حسب قدرة الكلية ، يعطي تقريباً ثلث أو ربع الجرعة الطبيعية إذا كان إفراز الكرياتينين 10 مل / دقيقة أو أقل.

النافسيلين يتم إطراحه عن طريق إفرازات الصفراء بينما أوكساسيلين ، ديكلوكساسيلين و الكلوكساسيلين يتم إطراحهم عن طريق كلٍ من الكلية و الصفراء لذلك لا حاجة لضبط الجرعة في حال وجود فشل كلوي.

لإن إطراح البنسيلين من الأطفال حديثي الولادة أقل من إطراح البالغين ، فإن ضبط الجرعة اعتماداً على الوزن فقط ينتج عنه تركيزات عالية لفترات طويلة أكثر من البالغين

الآثار الجانبية للبنسيلينات

البنسيلينات غير سامة بصورة ملحوظة. معظم الآثار الجانبية للبنسيلينات ترجع للحساسية المفرطة.

كل البنسيلينات لديها حساسية و تفاعلات متداخلة مع بعضها ، فأي مستحضر يحتوي على البنسيلين – و يتضمن ذلك مستحضرات الزينة و الطعام – من الممكن أن يسبب حساسية. و على العموم فإن الحساسية تحدث بتناسب طردي مع المدة و الكمية الكلية التي تم تعاطيها في الماضي. إن الأجسام المضادة المسؤولة عن الحساسية هي نواتج تحلل البنسيلينات خصوصاً حمض البنيسيلويك و كذلك نواتج التحلل القلوي.

إن تاريخ وجود تفاعلات حساسية من البنسيلين لا يعتمد عليه ، فنسبة 5~8% من الناس تدعي أن لديها حساسية من البنسيلين و لكن فقط 5~10% من أولئك المدعين لديهم بالفعل تفاعلات حساسية عندما يتعاطون البنسيلين.

أقل من 1% من الأشخاص الذين استعملوا البنسيلين من قبل بدون حدوث حساسية يمكن أن يكون لديهم حساسية عندما يستعملون البنسيلين مجدداً بسبب احتمال تكون حساسية عندما استخدموه في المرة الأولى.

و على الرغم من قلة هذه النسب ، فإن البنسيلين يجب أن يستعمل بحذر أو يعطى دواء بديل لو كان هناك تاريخ من حساسية البنسيلين. إن إمكانية حدوث تفاعلات حساسية في الأطفال الصغار تكون مهملة.

أعراض نادرة الأن : حك جلدي، حمى، تورم المفاصل، خرب وعائي عصبي Angioneurotic Edema، حكة،ضيق التنفس، تحدث هذه الأعراض النادرة بعد تناول البنسيلين ب 7~12 يوماً.

و من الأعراض التي تحدث أيضاً :

I. طفح جلدي
II. تشققات بالفم
III. التهاب كلوي خلالي (تفاعل مناعي ذاتي ضد مركب البنسيلين – البروتين)
IV. زيادة عدد خلايا الإزينوفيل Eosinophilia
V. فقر الدم الانحلالي
VI. من الممكن حدوث التهاب في الأوعية الدموية

معظم المرضى الذين لديهم حساسية من البنسيلين من الممكن علاجهم باستخدام علاج بديل للبنسيلين و لكن إذا كان العلاج ضرورياً بالبنسيلين لمرضى لديهم حساسية من البنسيلين ، لعلاج حالات التهاب شغاف القلب بالEnterococci أو الزهري العصبي ، من الممكن تثبيط الحساسية عن طريق زيادة جرعات البنسيلين بالتدريج.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي ، البنسيلين بجرعات عالية من الممكن أن يسبب تشنجات. النافسيلين يرتبط بحدوث نقص خلايا النيتروفيل بالدم Neutropenia. الأوكساسيلين يسبب تليف الكبد و الميثيسيلين يؤدي إلى التهاب كلوي خلالي.

الجرعات الكبيرة من البنسيلينات التي تعطى بالفم من الممكن أن تسبب اضطرابات هضمية خصوصاً الغثيان والإقياء و الإسهال.

الأمبيسيلين يسبب التهاب غشاء القولون الكاذب و أمراض ثانوية ممكنة الحدوث مثل التهاب المهبل الكانديدي.

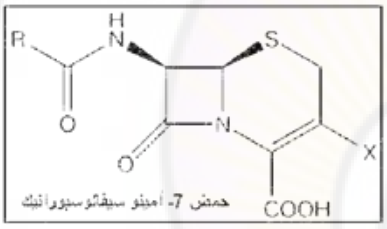
الأمبيسيلين و الأموكسيسيلين من الممكن أن يسبب طفحاً جلدياً من دون حساسية.

II. السيفالوسبورينات

مقدمة السيفالوسبورينات

إن السيفالوسبورينات تماثل البنسيلينات في البنية الكيميائية ، وطريقة العمل و السمية. السيفالوسبورينات أكثر ثباتا من البنسيلينات ضد الكثير من البيتالاكتامازات البكترية و لذلك لديهم طيف فاعلية أوسع. و على الرغم من ذلك فإن السيفالوسبورينات غير فعالة ضد الEnterococci و الListeria Monocytogenes . إن الإنتاج على نطاق واسع لنواة السيفالوسبورينات (حمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك) مكن من اصطناع أنواع عديدة من السيفالوسبورينات متنوعة الخصائص. السيفاميسينات (نتائج تخمر الستربتوميسات) و بعض المضادات الحيوية الصنعية كلياً مثل الموكسالاكتام تماثل السيفالوسبورينات.

بنية السيفالوسبورينات:



حمض 7- أمينو سيفالوسبورانيك

إن نواة السيفالوسبورينات (حمض 7-أمينو سيفالوسبوراينك) تشبه كثيراً نواة البنسيلينات (حمض 6 -أمينو بنيسيلانيك). إن فاعلية السيفالوسبورينات الطبيعية ضد الكائنات الدقيقة ضعيفة و لكن اتصال العديد من المجموعات المستبدلة أعطى المضادات الحيوية السيفالوسبورينية فاعلية علاجية جيدة و سمية أقل. السيفالوسبورينات لها وزن جزيئي يتراوح ما بين 400~450 غ . و السيفالوسبورينات تذوب في الماء و ثابتة نسبياً في الوسط الحامضي و عند تغير درجات الحرارة.

من الممكن أن تصنف السيفالوسبورينات في أربع مجموعات أو أجيال رئيسية ، اعتماداً بصورة أساسية على مجال الفاعلية ضد الكائنات الدقيقة. و كقاعدة عامة ، فإن مركبات الجيل الأول لها فاعلية أكبر ضد الكائنات الدقيقة موجبة الغرام و المركبات في الأجيال اللاحقة لها فاعلية أكبر ضد الكائنات الهوائية سالبة الغرام.

تصنف السيفالوسبورينات ضمن هذه المجموعات:

a. سيفالوسبورينات الجيل الأول

هذه المجموعة تتضمن :

السيفادروكسيل

السيفازولين

السيفاليكسين

السيفالوثين

السيفابيرين

السيفرادين



هذه المضادات الحيوية فعالة جداً ضد الكرويات موجبة الغرام التي تتضمن Pneumococci ، الStreptococci و Staphylococci.

السيفالوسبورينات ليست فعالة ضد السلالات المقاومة للميثيلين من Staphylococci.

من البكتريا الحساسة عادة : E.Coli، Klebsiella Pneumoniae ، Proteus Mirabilis

و لكن الفاعلية تكون ضعيفة ضد : Proteus ،Pseudomonas Aeruginosa Strepto Bacteria.، Acinetobacter، Enterobacter،Indole Positive

الكرويات اللاهوائية مثل (Peptococcus) تكون حساسة عادة و لكن Bacteroides Fragilis لا تكون حساسة.

حركية الدواء و استعمال سيفالوسبورينات الجيل الأول :

1- الاستعمال بالفم : سيفاليكسين ، سيفرادين و سيفادروكسيل تمتص بدرجات مختلفة. فبعد تناول جرعات 500 ملغ بالفم ، فمستويات التركيز بالدم تكون 15~20 ميلليغرام / مل.

التركيز بالبول يكون عالياً عادة و لكن المستويات في الأنسجة تكون متنوعة و لكنها منخفضة عموماً عنها في الدم.

الإطراح يتم بصورة أساسية عن طريق الترشيح الكبيبي و الإفراز الأنبوبي في البول. الأدوية التي تغلق الإفراز الأنبوبي مثل البروبيناسيد يمكن أن تزيد مستويات التركيز في الدم بصورة كبيرة. و بالنسبة للمرضى الذين لديهم ضعف في وظائف الكلية ، يجب تقليل الجرعة لهم.

2- الاستعمال بالحقن : السيفازولين هو المضاد الحيوي الوحيد من الجيل الأول الذي يستخدم بالحقن الأن. من الممكن أن يحقن السيفازولين عضلياً ، و الإطراح عن طريق الكلية . و يجب ضبط الجرعة عند وجود ضعف في وظائف الكلية.

سيفالوسبورينات الجيل الثاني

هذه المجموعة تتضمن :

سيفاكلور

سيفاماندول

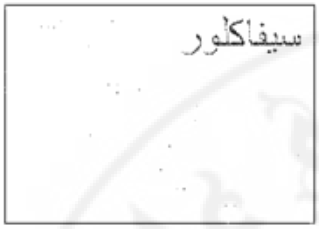
سيفونيسيد

سيفوروكسيم

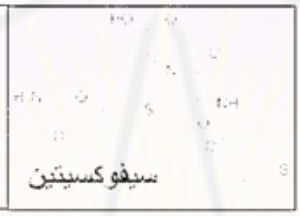
سيفبروزيل

لوراكاربيف

سيفورانيد





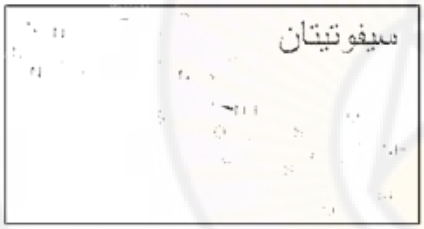


السيفاميسينات القريبة في التركيب الكيميائي مثل :

سيفوكستين

سيفميتازول

سيفوتيتان



هذه السيفاميسينات لديها فاعلية ضد اللاهوائيات.

هذه المجموعة من الأدوية غير المتماثلة ذات الفروق الفردية البارزة في الفاعلية ، حركية الدواء و السمية. و لكن عموماً الجيل الثاني فعال ضد الكائنات الدقيقة الحساسة لأدوية الجيل الأول، و لكن لديهم مجال فاعلية أوسع ضد الكائنات سالبة الغرام. الكليبسيلات (متضمنة الأنواع المقاوية للسيفالوثين) تكون حساسة عادة.

السيفاماندول ، السيفوروكسيم ، السيفونيسيد ، السيفورانيد و السيفاكلور فعالة ضد Haemophilus Intluenzae و لكن ليس ضد Bacteroides Fragilis. و على النقيض ، السيفوكسيتين ، السيفميتازول و السيفوتيتان فعالون ضد Bacteroides Fragilis و بعض سلالات Serratia و لكن ليس ضد Haemophilus Influenzae.

كل سيفالوسبورينات الجيل الثاني أقل فاعلية ضد البكتريا موجبة الغرام من الجيل الأول. و هم مثل الجيل الأول غير فعالون ضد الEnterococci أو Pseudomonas Aeruginosa.

سيفالوسبورينات الجيل الثاني من الممكن أن تظهر فاعلية ضد Enterobacter في الإختبارات المخبرية خارج الجسم و لكن يجب ألا تستخدم لعلاج أمراض سببتها هذه البكتريا لأن الطفرات البكتيرية من الممكن أن تبني بيتالاكتاميز كروموسومي يحلل هذه المركبات السيفالوبورينية (و كذلك يحلل سيفالوسبورينات الجيل الثالث).

حركية الدواء و استخدام الجيل الثاني :

1- *الاستخدام عن طريق الفم :* السفاكلور ، أكستيل السيفوروكسيم ، السيفبروزيل و اللوراكاربيف من الممكن تناولها بالفم.

باستثناء أكستيل السيفوروكسيم ، هذه الأدوية من غير المتوقع فعاليتها ضد Pneumococci المقاومة للبنسيلين و يجب استخدامها بحذر ، لو كان ضرورياً ، لعلاج العدوى المثبتة و المشتبة بها ب Pneumococci.

السيفاكلور أكثر حساسية للتحلل بالبيتالاكتاماز مقارنة بباقي المجموعة ، و لذلك استخدامه توقف.

2- *الاستخدام بالحقن :* بعد الحقن الوريدي لواحد غرام ، مستويات تركيز الدم 75~125 ميلليغرام/مل لمعظم سيفالوسبورينات الجيل الثاني ، و لكنها تصل إلى 200~250 ميلليغرام/مل للسيفونيسيد. هناك اختلافات بارزة بين هذه الأدوية في فترة عمر النصف ، الارتباط بالبروتين و الفترات بين الجرعات. السيفونيسيد يرتبط بالبروتين بقوة ، و هذه الخاصية هي سبب فشله في علاج العدوى Staphylococcus.

بصورة عامة ، الحقن العضلي مؤلم جداً. و يجب ضبط الجرعة في حالة الفشل الكلوي.

سيفالوسبورينات الجيل الثالث

هذه المجموعة من المضادات الحيوية تتضمن :

سيفوبرازون

سيفوتاكسيم

سيفتازيدم

سيفترياكسون

سيفتيزوكسيم
سيفيكسيم
بروكستيل السيفودوكسيم
سيفتيبوتين
موكسالاكتام



النشاط المضاد للميكروبات :

إن الخاصية الرئيسية لهذه الأدوية – باستثناء السيفوبرازون – هو مجال فاعليتها الواسع ضد البكتريا سالبة الغرام. و قادرة بعضها على عبور الحاجز الدماغي الدموي.

فبالإضافة إلى البكتريا السالبة الغرام التي تثبطها السيفالوسبورينات الأخرى ، أدوية الجيل الثالث فعالة ضد Strepto Bacteria ، Serratia Marcescens و Providencia (على الرغم من إمكانية بروز مقاومة خلال العلاج من العدوى بواسطة هذه الأنواع المذكورة من البكتريا بسبب إنتقاء طفرات تقوم بإنتاج سيفالوسبوريناز) و كذلك سلالات الهيموفيليس و النيسيريا المنتجة للبيتالاكتاميز.

السيفتازيديم و السيفوبرازون هما الاثنان لديهما فاعلية مفيدة ضد Pseudomonas Aeruginosa.

سيفالوسبورينات الجيل الثالث تتحلل بواسطة البيتالاكتاماز الكروموسومي الذي تنتجة Enterobacter، مثلها مثل الجيل الثاني ، و لذلك فسيفالسبورينات الجيل الثالث لا يعتمد عليها في معالجة عدوى Enterobacter.

Serratia ، Providencia و الStrepto Bacteria يمكنها أيضاً إنتاج سيفالوسبوريناز كروموسومي يقاوم سيفالوسبورينات الجيل الثالث. السيفتيزوكسيم و الموكسالاكتام هما الوحيدان اللذان لديهما فاعلية جيدة ضد Bacteroides Fragilis.

السيفيكسيم ، والسيفتيبوتين و بروكستيل السيفودوكسيم يتم تناولها عن طريق الفم و لديها فاعلية متساوية ماعدا أن السيفيكسيم و السيفتيبوتين أقل فاعلية بكثير ضد Pneumococci (ليس لديهما أي فاعلية ضد السلالات المقاومة للبنسيلين) و لديهما فاعلية ضعيفة ضد س إيريس.

حركية الدواء و استخدام الجيل الثالث :

بعد الحقن الوريدي لواحد غرام من هذه الأدوية ، مستويات التركيز في الدم تبلغ 60~140 ميلغرام/مل. هذه الأدوية تخترق سوائل الجسم و أنسجته جيدا، و كلهم – باستثناء السيفوبرازون ، السيفكسيم و بروكستيل السيفبودكسيم – يحققون مستويات

تركيز كافية في السائل الدماغي الشوكي لتثبيط معظم الكائنات المعدية متضمنة العصويات سالبة الغرام و ربما يعد Pseudomonas استثناءً.
إن فترات عمر النصف و الفترات بين الجرعات تختلف كثيراً بين هذه الأدوية. وإطراح السيفوبرازول و السيفترياكسون يكون عن طريق إفرازات المرارة بصورة رئيسية. لذلك يجب عدم ضبط الجرعة للمرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي. باقي الأدوية تخرج عن طريق الكلية لذلك يجب ضبط الجرعة في حالة الفشل الكلوي.

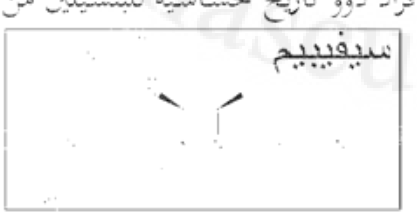
سيفالوسبورينات الجيل الرابع

السيفيبيم هو مثال لما يطلق عليه سيفالوسبورينات الجيل الرابع.
فهو مماثل لسيفالوسبورينات الجيل الثالث في العديد من النواحي (ربما يجب إعتباره من الجيل الثالث) ، و لكنه أكثر مقاومة للتحلل بالبيتالاكتاماز الكروموسومي و بعض البيتالاكتامازات واسعة المجال التي تثبط العديد من سيفالوسبورينات الجيل الثالث.
السيفيبيم له فاعلية جيدة ضد Pseudomonas Aeruginosa ، Enterobacter ، S.aerius. إن له فاعلية عالية ضد الهيموفيليس و النيسيريا.و في النماذج الحيوانية للالتهاب السحائي ، يخترق جيداً السائل الدماغي الشوكي.
يتم إطراحه بواسطة الكلية و فترة عمر نصفه ساعتان. خصائص حركيته داخل الجسم تماثل خصائص السيفتازيديم. و لكن بالتناقض مع السيفتازيديم . السيفيبيم له فاعلية جيدة ضد معظم سلالات Staphylococci المقاومة للبنسيلين. و من الممكن أن يكون مفيداً لعلاج أمراض Enterobacter.
و ماعدا ذلك ، فإن استعمالاته الطبية تماثل استعمالات الجيل الثالث.

الأثار الجانبية للسيفالوسبورينات

الحساسية :

السيفالوسبورينات تسبب الحساسية ،و من الممكن أن تسبب العديد من تفاعلات الحساسية المفرطة التي تطابق تلك التي تسببها البنسيلينات، مثل : صدمة الحساسية ، الحمى ، الطفح الجلدي ، التهاب الكلى ، نقص الكريات المحببة بالدم و فقر الدم الانحلالي. و على الرغم من ذلك فإن نواة التركيب الكيميائي للسيفالوسبورينات مختلفة كفاية عن نواة البنسيلينات و لذلك فإن بعض الأفراد ذوو تاريخ حساسية للبنسيلين من الممكن أن يتقبلوا السيفالوسبورينات.



السمية :

التهيج الموضعي الناتج عن الحقن العضلي يسبب ألماً حاداً و يسبب التهاب الوريد الخثري بعد الحقن الوريدي.

إن النسحاب المفاجئ للسيفالوريدين يسبب تسمماً في الكلية مثل التهاب الكلية الخلالي و حتى قد يسبب نخراً أنبوبياً. الموكسالاكتام يتداخل مع وظيفة الصفائح الدموية و يسبب نزيفاً حاداً و لذلك تم إقصاؤه من الاستعمالات الطبية بصورة كبيرة.

الأدوية التي تحتوي على حلقة ميثيل ثيو تترازول تستطيع أن تسبب تفاعلات حادة تشبه تلك التي يسببها دواء الدايسلفيرام و نتيجة لذلك ، يجب تجنب الكحوليات و الأدوية التي تحتوي على الكحول.

العدوى المضاعفة :

العديد من سيفالوسبورينات الجيلان الثاني و الثالث – خصوصاً الجيل الثالث – غير فعالة ضد الكائنات موجبة الغرام ، خصوصاً Staphylococci و الEnterococci المقاومة للمثيسيلين.

خلال العلاج بهذه الأدوية ، هذه الكائنات المقاومة ، مثلها مثل الفطريات ، تتكاثر و يمكن أن تسبب العدوى المضاعفة.

III. المضادات الحيوية الأخرى من البيتالاكتام

الكاربابينيمات تماثل المضادات الحيوية البيتالاكتامية في التركيب الكيميائي و يتوفر من هذه المضادات الحيوية الإميبينيم و الميروبينيم. الإميبينيم له مجال واسع و فاعلية جيدة ضد العديد من العضيات سالبة الغرام ، الكائنات موجبة الغرام و اللاهوائيات. الإميبينيم يقاوم التحلل بمعظم البيتالاكتامازات، و لكنه غير مقاوم للميتالو بيتالاكتاميز.



من البكتريا المقاومة للإميبينيم :

Enterococcus Faecium ، سلالات Staphylococci المقاومة للمثيسيلين

Burkholderia ، Clostridium Difficile Cepacia

Stenotrophomonas Maltophilia

يتم تثبيط الإميبينيم بواسطة إنزيم ديهيدروبيبتيداز في الأنابيب البولية ، و يؤدي إلى قلة تركيزه في البول ، و لذلك يتم إعطاء الإميبينيم مع مثبط لإنزيم

الديهيدروبيتيديز ، السيلاستاتين في الاستخدامات الطبية.
الميروبينيم يماثل الإميبينيم، و لكنه أكبر فاعلية قليلاً ضد الهوائيات سالبة الغرام، و أقل فاعلية قليلاً ضد موجبات الغرام.
الميروبينيم لا يتحلل بإنزيم الديهيدروبيتيديز البولي ولذلك لا توجد حاجة لاستعمال مثبط مثل السيلاستاتين.
يتم وصف الإميبينيم أو الميروبينيم للعدوى التي تسببها الكائنات المشتبه بها المقاومة للأدوية المتاحة الأخرى. الكاربابينيمات فعالة ضد العديد من سلالات Pneumococci فائقة المقاومة للبنسيلين. الكاربابينيم هو المضاد الحيوي البيتالاكتامي الأمثل لعلاج عدوى Enterobacter، لأنه مقاوم للتحلل بإنزيم البيتالاكتاماز الذي تنتجه Enterobacter. إن Pseudomonas قد تطور مقاومة بسرعة ضد الإميبينيم. و لذلك يُوصى باستخدام متزامن لأمينوغليكوزايد للعدوى التي تسببها Pseudomonas. الإميبينيم أو الميروبينيم – مع أو من دون أمينوغليكوزايد – من المحتمل أن يكون علاجاً فعالاً للمرضى الذين يعانون من نقص خلايا النيتروفيل الدموية.

من الآثار الجانبية الشائعة بكثرة للإميبينيم :

الغثيان، والترجيع، والإسهال، وطفح جلدي، وتفاعلات في موضع الحقن المستمر، وزيادة مستويات التركيز في مرضى الفشل الكلوي يؤدي إلى تشنجات بينما أن الميروبينيم أقل احتمالية لتسبيب تشنجات من الإميبينيم.
المرضى الحساسون من البنسيسلينات يُحتمل أن يكونوا حساسين من الكاربابينيمات أيضاً.

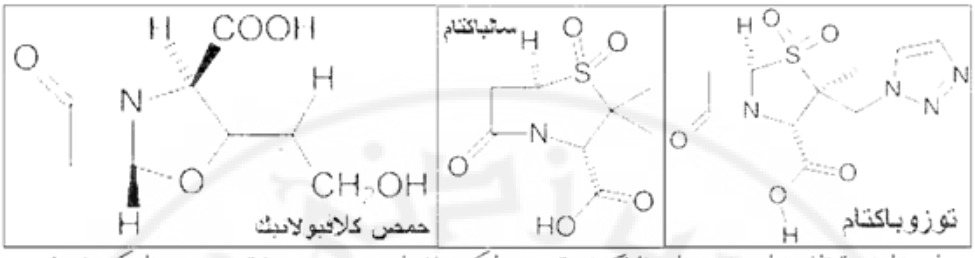
IV. المونوباكتامات

المونوباكتامات هي أدوية تحتوي على حلقة واحدة بيتالاكتامية. المونوباكتامات تقاوم نسبياً البيتالاكتامازات و فعالة ضد العصويات سالبة الغرام – متضمنة Pseudomonas و Serratia – و لا يملكون أي فاعلية ضد البكتريا أو اللاهوائيات موجبة الغرام.



الأزتريونام هو المونوباكتام الوحيد المتوفر بالولايات المتحدة فهو يماثل الأمينوغليكوزيدات في مجال الفاعلية. وإن المرضى الحساسين من البنسيلين يقبلون الأزتريونام بدون أي تفاعلات حساسية ، و قد يحدث أحياناً طفح جلدي و ارتفاع في تركيز إنزيم الأمينوترانسفيريز خلال تعاطي الأزتريونام و لكن لم يتم الإعلان عن أي سمية خطيرة للأزتريونام. الفائدة العلاجية له لم تحدد بعد.

مثبطات البيتالاكتاماز : حمض الكلافيولانيك ، سالباكتام و توزوباكتام



هذه المواد تماثل الجزيئات البيتالاكتامية ، و لكن فاعليتهم ضعيفة ضد البكتريا. فهي مثبطات قوية للعديد من – و ليس كل – البيتالاكتامازات البكتيرية و تستطيع أن تحمي البنسيلينات التي يمكن أن تتحلل بالبيتالاكتاماز من التثبيط بهذه الإنزيمات.

مثبطات البيتالاكتاماز لا تعمل جيداً على الفئة ج التي تم تركيبها كروموسومياً و يتم إنتاجها بواسطة Enterobacter ، Strepto Bacteria ، Serratia و Pseudomonas. و لكن مثبطات البيتالاكتاماز يمكنها تثبيط البيتالاكتاماز الكروموسومي الخاص بالليجيونيلا ، والبيكتريودات و البراناميلا.

المثبطات الثلاثة تتباين فيما بينها قليلاً بالنسبة للثبات ، التأثير و الفاعلية ، و لكن هذه الاختلافات ليس لها أهمية كبيرة بالنسبة للأثر العلاجي.

مثبطات البيتالاكتاماز متاحة فقط في تركيبات ثابتة مع بنسيلينات معينة ، فمجال الفاعلية المضادة للبكتريا للتركيبة يحدد بناء على البنسيلين المصاحب للمثبط و ليس المثبط هو الذي يحدد مجال الفاعلية ضد البكتريا. فالمثبط سيزيد مجال فاعلية البنسيلين لأنه سيحميه من التدمير بواسطة البيتالاكتاماز، و كذلك لأن المثبط نشط ضد البيتالاكتاماز الذي تنتجه البكتريا.

و لذلك فإن تركيبة الأمبيسيلين – السالباكتام فعالة ضد إنفلونزا H و S.Aureus المنتجة للبيتالاكتاميز، و لكن ليست فعالة ضد Serratia التي تنتج بيتالاكتاميز لا يُثبط بالسالباكتام. و بالمثل ، فإذا كانت هناك سلالة من S.araginosa مقاومة للبيبراسيلين فإن هذه السلالة ستكون مقاومة أيضا لتركيبة بيبراسيلين – توزوباكتام لأن التوزوباكتام لا يثبط البيتالاكتاماز الكروموسومي.

إن وصف تركيبات البنسيلينات – مثبطات البيتالاكتاماز يكون للعلاج التجريبي للعدوى التي تسببها عدد كبير من الكائنات المعدية المحتملة في المرضى صحيحي المناعة أو ذوي المناعة الضعيفة. و كذلك تُوصف لعلاج العدوى التي تسببها هوائيات و لاهوائيات مختلطة مثل العدوى الداخلية البطنية.

الجرعات تكون مثل الجرعات التي تُتبع للدواء الواحد باستثناء أن الجرعة الموصي بها للبيبراسيلين في تركيبة

V. الفانكومايسين

الفانكومايسين هو مضاد حيوي يُنتج بواسطة بكتريا ستربتوكوكس أوريانتاليس. و بالاستثناء الوحيد للفلافوبكتريم ، الفانكومايسين فعال فقط ضد البكتريا موجبة الغرام ، خصوصاً Staphylococci. الفانكومايسين هو غليكوبيبتيد وزنه الجزيئي 1500 غ . يذوب في الماء و ثابت تماماً.

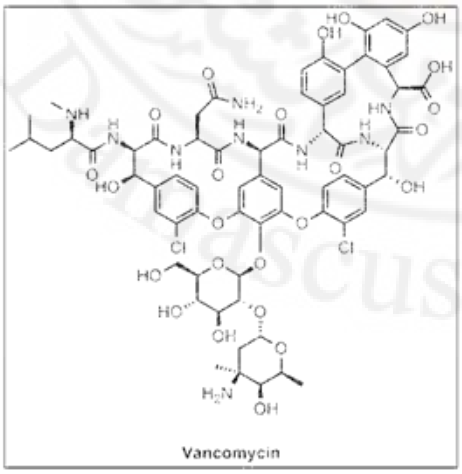
طريقة العمل و المقاومة :

الفانكومايسين يثبط بناء الجدار الخلوي عن طريق الارتباط بقوة بالطرف D-ألانين-D-ألانيل لطليعة البيبتيدوغليكان خماسي البيبتيد. و ذلك يثبط إنزيم الترانس غليكوليز ، و يمنع إطالة البيبتيدوغليكان أكثر و كذلك يمنع الارتباط المتداخل. و لذلك يتم إضعاف البيبتيدوغليكان و تُعرض الخلية للتحلل ، الغلاف الخلوي يتم تدميره أيضاً و كل ذلك يشارك في التأثير المضاد للبكتريا.

المقاومة ضد الفانكومايسين ترجع إلى تغيير تركيب موقع الارتباط D-الانين-D-الانيل على كتلة بناء البيبتيدوغليكان حيث يتم تغيير الطرف D-الانيل بـ (D-لاكتات). و ذلك يؤدي إلى عدم وجود الرابطة الهيدروجينية المهمة لتسهيل الارتباط القوي للفانكومايسين بموقع الارتباط و يؤدي إلى فقدان فاعلية الدواء.

التأثير المضاد للبكتريا :

الفانكومايسين يكون قاتلاً للبكتريا موجبة الغرام بتركيزات 0,5~10 ميلليغرام/مل. معظم Staphylococci المعدية ، مُتضمنة تلك المنتجة للبيتالاكتاميز و المقاومة للنافسيلين و الميثيسيلين ، تُقتل ب 4 ميلليغرام/مل أو أقل. الفانكومايسين يقتل Staphylococci بمعدل بطيء نسبياً و فقط إذا كانت الخلايا نشطة الانقسام. و معدل القتل أقل من البنسيلينات سواء داخل الجسم أو في التجارب المخبرية. الفانكومايسين مُؤازر للجنتاميسين و الستربتومايسين ضد سلالات فيشيم و أفيكاليس التي لا تُظهر مقاومة عالية ضد الأمينوغليكوزيدات.



حركية الدواء :

الفانكومايسين ضعيف الامتصاص في الأمعاء و يُستعمل في الفم فقط لعلاج الالتهاب المعوي القولوني المرتبط باستعمال مضاد حيوي آخر و يُسببه بكتريا Clostridium Difficile.

جرعات الحقن يجب أن تُعطَى وريدياً. الدواء ينتشر على نطاق واسع في الجسم. نسبة التركيز في السائل الدماغي الشوكي تكون 7~30 % من التركيز في الدم في حالة وجود التهاب سحائي.

90% من الدواء يطرح عن طريق الترشيح الكبيبي. في حالة وجود ضعف في وظائف الكلية ، قد يحدث تراكم كبير للدواء في الدم. و في حالة الفشل الكلوي ، عمر النصف للفانكومايسين 6~10 أيام. و الدواء لا يمكن إزالته عن طريق فصل الدم.

الآثار الجانبية :

الآثار الجانبية للفانكومايسين تحدث في 10% من الحالات. معظم التفاعلات تكون خفيفة. الفانكومايسين مُهيج للأنسجة و يؤدي إلى التهاب الوريد في موضع الحقن. قد يحدث حمى و قشعريرة باردة. تسمم الأذن أو الكلى غير شائع ومتوسط الشدة في مستحضرات الفانكومايسين. و على الرغم من ذلك ، فإن استعماله مع دواء مُسمم للأذن أو الكلى ، مثل الأمينوغليكوزيد ، يزيد فرصة حدوث هذه التسممات. و من بين التفاعلات الشائعة بكثرة ، المتلازمة المسماة " الرجل الأحمر – Red Man Syndrome " هذا الاحمرار المرتبط بالتسرب الوريدي يمكن أن يكون سببه إفراز الهيستامين. ومن الممكن منعه بصورة كبيرة عن طريق إطالة مدة التسرب إلى 1~2 ساعة أو زيادة الفواصل الزمنية بين الجرعات.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث: مثبطات اصطناع البروتين
Protein Synthesis Inhibitors

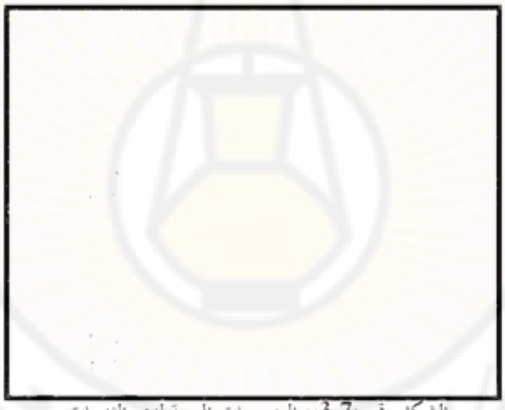
د. رشاد مراد

مقدمة:

يمارس عدد من الصادات الحيوية تأثيره المضاد للجراثيم باستهداف الجسيمات الريبية الجرثومية التي تملك مكونات مختلفة بنيوياً عن الجسيمات الريبية الهيولية عند الثدييات.

وعموما فالجسيمات الريبية الجرثومية (70S) أصغر من الجسيمات الريبية في خلايا الثدييات (80S) وتتألف من تحت وحدتين 50S و 30S بالمقارنة مع 60S و 40S عند الثدييات

(الشكلان 3.7 و 4.7):



الشكل رقم (3.7): الجسيمات الريبية لدى الثدييات.



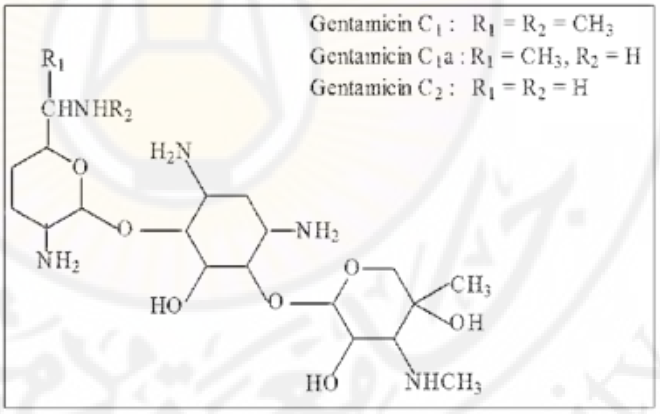
الشكل رقم (4.7): الجسيمات الريبية لدى الجراثيم.

إن الأدوية التي تتفاعل مع المواقع الجرثومية تبتعد عادة عن خلايا المضيف ولكن نظراً لوجود درجة نسبية من التشابه بين الجسيمات الريبية لخلايا المضيف والخلايا الجرثومية، فمن المحتمل أن تسبب المستويات العالية من بعض الأدوية كالكلورامفينيكول و التتراسيكلينات تأثيرات سمية.

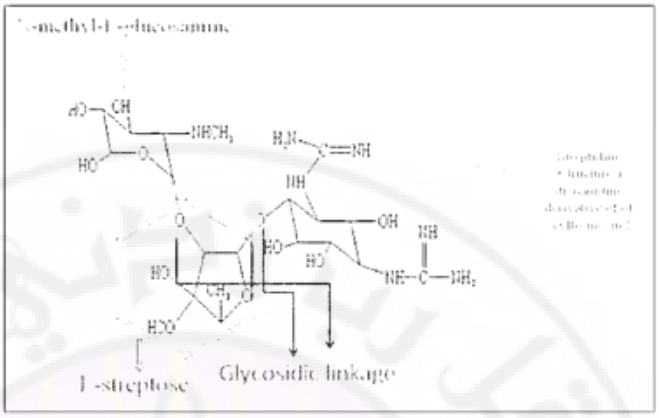
I. الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

تعد الأمينوغليكوزيدات الدعامة الأساسية لعلاج الأخماج الخطيرة بالعصيات الهوائية سلبية الغرام، ولكن بسبب سميتها الخطيرة فقد تم استبدالها بشكل جزئي بصادات حيوية أكثر أماناً مثل الجيل الثالث للسيفالوسبورينات، والكوينولونات المفلورة ومركبات الكاربابينام. يوجد نمطان رئيسيان من الأمينوغليكوزيدات فمنها المشتقة من فطور الـ Streptomyces وتأخذ اللاحقة (mycin-) في نهاية الاسم، ومنها المشتقة من فطور الـ Micromonospora. وتأخذ اللاحقة (micin-) .

إن أصل مصطلح الـ Aminoglycoside يعود لبنية هذه المجموعة الدوائية الحاوية على سكرين أمينيين مرتبطين برابط غليكوزيدي إلى نواة هيكسوز (Aminocyclitol) مركزية .



الشكل رقم (5.7): البنية الكيميائية للأمينوغليكوزيدات.

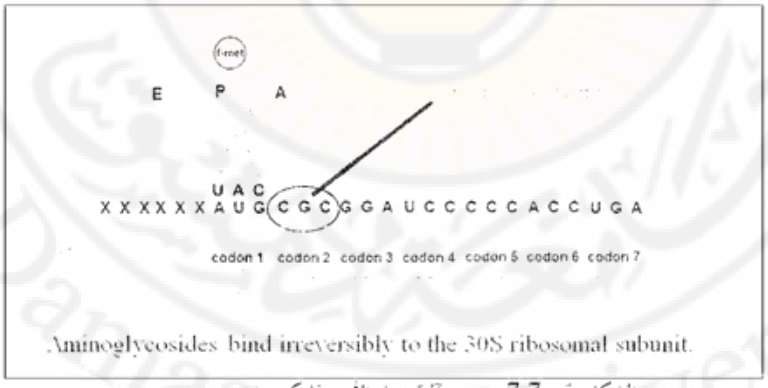


الشكل رقم (6.7): البنية الكيميائية للأمينوغليكوزيدات والتي تتميز بوجود سكرين أمينين مرتبطين برباط غلوكوزي إلى نواة هيكسوز مركزية.

آلية التأثير:

يعتقد أن جميع أفراد هذه الزمرة الدوائية تقوم بتثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بآلية محددة. حيث تمتلك الجراثيم التي تتأثر بهذه الزمرة جهازاً معتمداً على الأكسجين ينقل الدواء عبر الغشاء الهيولي للخلية الجرثومية. بعد ذلك يرتبط المضاد الحيوي بتحت الوحدة الريبوزومية 30S للخلية الجرثومية، وتتدخل في تجميع الجهاز الريبوزومي الوظيفي، أو تسبب خطأً في قراءة الشيفرة الوراثية ضمن تحت الوحدة المذكورة.

تتساند الأمينوغليكوزيدات مع المضادات الحيوية من زمرة البيتالاكتام، لأن الأخيرة تؤثر في تركيب جدار الخلية، مما يعزز انتشار الأمينوغليكوزيدات إلى داخل الجرثوم.



الشكل رقم (7.7): يبين آلية عمل الأمينوغليكوزيدات.

الطيف المضاد للجراثيم:

إن جميع الأمينوغليكوزيدات قاتلة للجراثيم، وهي تؤثر فقط على العضويات الهوائية، لأن اللاهوائية تفتقر إلى جهاز النقل المعتمد على الأكسجين. يستخدم الستربتومايسين لعلاج السل والجائحة التولارمية بالمشاركة مع البنسيللين، وفي التهاب الشغاف الناتج عن

مجموعة العقديات المخضرة. ويبين الجدول التالي بعض التطبيقات العلاجية للأمينوغليكوزيدات شائعة الاستخدام كالـ Amikacin و Gentamicin و Tobramycin و Streptomycin.

الجدول رقم (7- ب): أهم الاستخدامات العلاجية لزمرة الأمينوغليكوزيدات.

إنتانات السبيل البولي المزمنة المسببة بـ:

- Escherichia coli وهي أكثر سبب شائع لإنتانات السبيل البولي.
- Morganella or Enterobacter وهي أقل الجراثيم شيوعا في السبيل البولي.
- لا تستطب الأمينوغليكوزيدات في معالجة إنتانات السبيل البولي غير المعقدة؛ حيث إن هذه الإنتانات تستجيب لمضادات جرثومية أقل سمية مثل Co-trimoxazole.

الإنتانات التي تسببها الزوائف الزنجارية:

- نادرا ما تهاجم الأشخاص الأصحاء . لكنها يمكن أن تسبب إنتانات في ظروف خاصة كذات الرئة لدى مرضى المشافي الموهنين ويمكن أن تسبب إنتانات مفصلية لدى المرضى الموهنين مناعياً.
- تتضمن المعالجة tobramycin أو gentamicin أوamikacin لوحدها أو بالمشاركة مع البنسلينات المضادة للزوائف مثل ticarcillin أو piperacillin .

ذات الرئة:

- المسببة بالـ e.coli يمكن مشاركة الأمينوغليكوزيدات مع الأمبيسلين.
- المسببة بالكالبسيلا يمكن مشاركة الأمينوغليكوزيدات مع السيفالوسبورينات أو الـ piperacillin.

التولارميا:

- يعد الستربتومايسين فعالاً لعلاج التهاب الرئة المرافق لهذه الحالة المرضية النادرة.

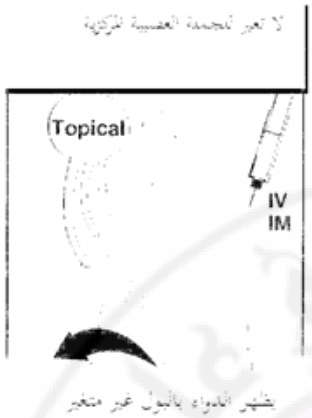
الحرائك الدوائية:

1- طرق الإعطاء: إن البنية متعددة الشوارد وعالية القطبية للأمينوغليكوزيدات تمنع امتصاصها بشكل كاف بعد إعطائها عن طريق الفم. ولذلك فإن جميع الأمينوغليكوزيدات - باستثناء النيومايسين - يجب أن تعطى حقنا للوصول إلى مستويات مصلية كافية.

إن السمية الكلوية الشديدة المرافقة لإعطاء النيومايسين Neomycin تمنع من استعماله حقنا، وإن استعماله الحالي محصور بالتطبيق الموضعي أو المعالجة الفموية في حالات الاعتلال الدماغي الكبدي Hepatic encephalopathy بهدف الإقلال من تعداد الجراثيم المعوية.

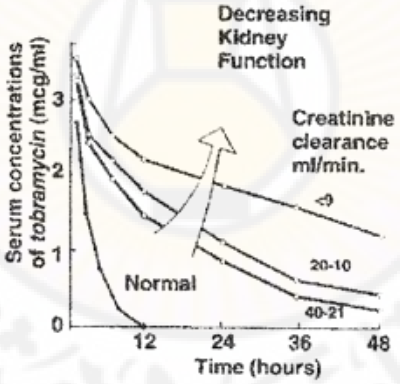
2- التوزع: تمتلك جميع الأمينوغليكوزيدات حرائك دوائية متشابهة. وتكون مستوياتها في معظم الأنسجة منخفضة، كما أن نفوذها إلى معظم سوائل الجسم غير ثابت. وتكون تراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى في حالات التهاب السحايا. إن ما يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار هو أن التراكيز العالية للأمينوغليكوزيدات تتراكم في القشر الكلوي واللمف الباطن والظاهر في الأذن الداخلية الأمر الذي يسهم في سميتها الكلوية والأذنية. جميع الأمينوغليكوزيدات تعبر الحاجز المشيمي ويمكن أن تتراكم في البلازما الجنينية والسائل الأمينوسي .

3- الاســـتقلاب والإطراح: لا يحدث اســـتقلاب للأمينوغليكوزيدات في جسم المضيف. وتفرز جميعها بسـرعة في البول، وبشـكل رئيسـي عن طريق الرشـح الكبيبي. وتتراكم عند المصـابين بالقصـور الكلوي مما يتطلب تعديل الجرعة. ويبين المخطط التالي ارتفاع التراكيز المصلية للتوبرامايسين مع ازدياد قصور الوظيفة الكلوية



Aminoglycosides

الشكل رقم (8.7): وبين عدم عبور الأمينوغليكوزيدات للجملة العصبية المركزية واطراحها الذي يتم عن طريق



الشكل رقم (9.7): وبين ارتفاع التراكيز المصلية للتوبرامايسين (أحد الأدوية المنتمية لزمرة الأمينوغليكوزيدات) كلما انخفضت الوظيفة الكلوية مما يستوجب تعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

التأثيرات الجانبية:

من الضـــروري مراقبة المســـتويات البلازمية الأعلى والأدنى للأمينوغليكوزيدات لتجنب الوصـــول إلى تراكيز سمية بسـبب الجرعة.(ملاحظة: المسـتويات الذروية Peak Levels تعرف بأنها المســـتويات التي يصـــلها الدواء بعد **30** د إلى **1** ســـاعة من إعطائه، أما المستويات الدنيا Trough levels فهي المستويات التي يمكن الحصـول عليها مباشـرة قبل تناول الجرعة التالية).إن العوامل المتعلقة بالمريض مثل السـن المتقدم والتعاطي السـابق

للأمينوغليكوزيدات والجنس والمرض الكبدي يهيئان المريض لظهور التأثيرات الجانبية .فالمتقدمون بالسن هم الأكثر عرضةً للسمية الكلوية والأذنية.

1- السمية الكلوية: إن احتباس الأمينوغليكوزيدات في خلايا النبيب القريب يؤدي إلى اضطراب عمليات النقل المتواسطة بالكالسيوم، ويسبب ذلك أذية كلوية تتراوح من قصور كلوي خفيف عكوس إلى تنخر أنبوبي حاد شديد قد يكون غير قابل للتراجع.

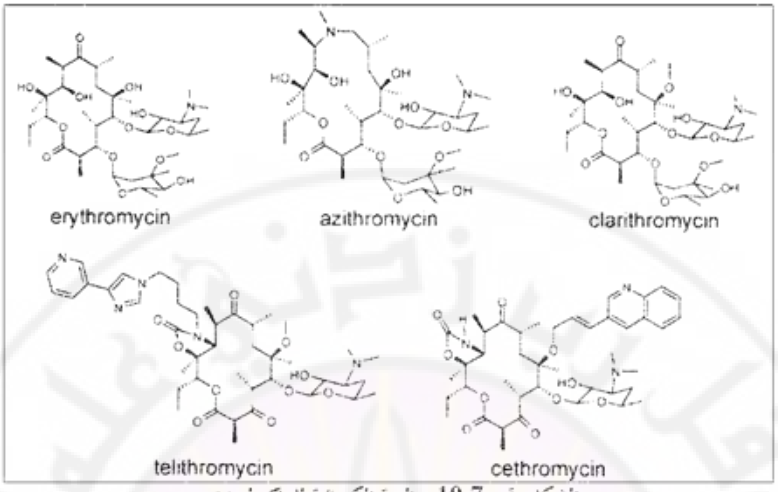
2- السمية الأذنية: تتعلق السمية الأذنية (الحلزونية والدهليزية) بشكل مباشر بالمستويات البلازمية الذروية العالية ومدة المعالجة. قد يكون الصمم غير قابل للتراجع وقد يطال الجنين ضمن الرحم. وإن المريض الذي يتناول في الوقت نفسه دواء آخر سامـا للأذن مثل مدرات العروة Furosemide أو Bumetanide أو Ethacrynic acid أوCisplatin معرض بشكل خاص للسمية. وقد يحدث أيضا دوار واضطراب توازن بسبب تأثير هذه الأدوية على الجهاز الدهليزي .

3- الشلل العضلي: يحدث هذا التأثير الجانبي عادة بعد حقن الأمينوغليكوزيدات بجرعات كبيرة ضمن البريتوان أو داخل جوف الجنب. إن آلية هذا الشلل هي نقص تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية قبل الموصل بالإضافة إلى نقص حساسية المستقبلات بعد المشبك. إن المرضى المصابين بالوهن العضلي الوخيم هم أكثر عرضة للإصابة بهذه الحالة. وإن الإعطاء السريع لغلوكونات الكالسيوم أو الـ Neostigmine يمكن أن يؤدي إلى معاكسة الحصار.

4- التظاهرات التحسسية: إن التهاب الجلد التماسي Contact dermatitis هو تأثير شائع عند الاستخدام الموضعي لـ Neomycin.

II. الماكروليدات Macrolides:

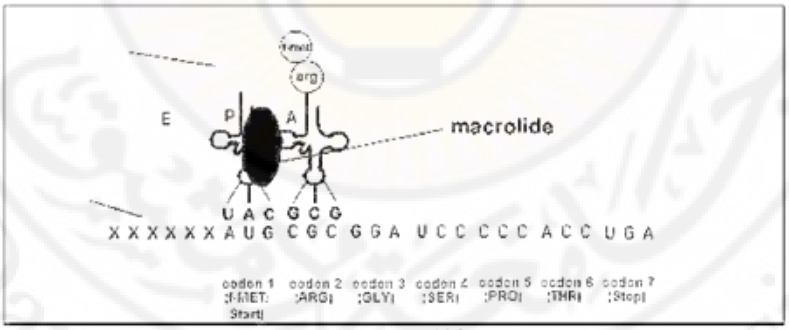
مجموعة من الصادات الحيوية ذات بنية لاكتونية كبيرة الحلقة. ويعتبر الـ Erythromycin الدواء الأول الذي دخل في الاستخدام السريري كبديل عن البنسلين لدى المرضى المتحسسين لمركبات البيتا لاكتام. إن من المركبات الأخرى التالية التي تنتمي لهذه الزمرة كل من الـ Clarithromycin (وهو Erythromycin مضاف له الميتيل) والـ Azithromycin (له حلقة لاكتونية أكبر)، ولهذين الدواءين الأخيرين خواص مشابهة للإريثرومايسين ولكنها تمتاز عنه بعدة خصائص سنوضحها لاحقاً. دخل حديثاً عقار الـ Dirithromycin كماكروليد مشابه للإريثرومايسين بالطيف المضاد للبكتريا، ولكنه يتميز بكونه يُعطى كجرعة واحدة في اليوم.



الشكل رقم (10.7): البنية الكيميائية للماكروليدات.

آلية التأثير:

ترتبط الماكروليدات بشكل غير عكوس بتحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثومي، وبذلك تثبط خطوات تبادل المواقع في سياق تركيب البروتين. وتعتبر الماكروليدات بشكل عام مثبطة لنمو الجراثيم، ولكنها يمكن أن تكون قاتلة لها بالجرعات العالية. إن مكان الارتباط لهذه الأدوية مطابق أو قريب جدا من الموقع الخاص بارتباط أدوية أخرى كال Clindamycin وال Lincomycin وال Chloramphenicol.



الشكل رقم (11.7): آلية تأثير الماكروليدات وارتباطها بالوحدة 50S للجسيمات الريبية الجرثومية وتثبيط التركيب البروتيني ضمن الخلايا الجرثومية.

الطيف المضاد للجراثيم:

1- الإريثرومايسين: يؤثر في العديد من الجراثيم التي تستجيب على البنسلين G ولذلك فهو كخيار بديل لدى المرضى الذين يتحسسون عند تناول البنسلينات. بالإضافة إلى ذلك، هو الدواء المختار في معالجة مجموعة من الإنتانات والتي سيبينها الجدول اللاحق.

2- الكلاريثرومايسين: يشبه بطيفه المضاد للجراثيم طيف الـ Erythromycin، بالإضافة إلى فعاليته ضد المستدميات النزلية. كما أن فعاليته المضادة للجراثيم داخل الخلوية (مثل كلاميديا- يوروبلازما الفيلقية "بكتريا اللايجونيلا") أعلى من فعالية Erythromycin تجاهها.

3- الآزيثرومايسين: بالرغم من أنه أقل فعالية من Erythromycin ضد العقديات والعنقوديات، ولكنه أكثر فعالية في الأخماج التنفسية الناجمة عن المستدميات النزلية والموراكسيلا النزلية. باستثناء وإذا لم يتم أخذ الكلفة بالحسبان فهذا الدواء يعتبر حاليا الخيار المفضل لمعالجة التهاب الإحليل بالكلاميديا التراخومية.

الجدول رقم (7. ج): أهم الاستخدامات العلاجية لزمرة الماكروليدات:

إنتانات المتدثرات (الكلاميديا):	الإنتانات المسببة بالوتدية الخناقية Corynebacterium Diphtheriae:
يعد الـ Erythromycin بديلا عن التتراسيكلين في معالجة إنتانات الإحليل غير المتفاقمة أو بطانة الرحم أو الشرج أو البربخ بسبب Chlamydia ويعد الـ Erythromycin الدواء الأفضل في معالجة الإنتانات البولية التناسلية المسببة بالكلاميديا خلال فترة الحمل.	يستخدم الإريثرومايسين أو البنسلين لإنهاء حالة الحمل للجرثوم.
إنتان المُبَوِّرة الحالة لليُوريا Ureaplasma: تسبب التهاب الإحليل عند الذكور والتهاب السيل التناسلي عند الإناث وهي سبب رئيسي لموت الأجنة والإسقاط وانخفاض وزن المولود.	داء الفيلقيات Legionallosis: يشكل هذا الداء 0.3 - 2% من كل حالات التهاب الرئة في الولايات المتحدة من الشائع وجود بعض الإنتانات غير المشخصة أو غير المعالجة
التهاب الرئة بالمتفطرات: وهو التهاب رئة غير نموذجي فالمتفطرات المسببة للمرض غير قابلة للعزل بالتقنيات الجرثومية التقليدية. تمتلك التتراسكليات فعالية أيضاً تجاه هذه الحالة.	السفلس: يستخدم الإريثرومايسين في معالجة السفلس لدى المرضى المتحسسين من البنسلين G

الحرائك الدوائية:

1- طرق الإعطاء: يتخرب الإريثرومايسين بحموضة المعدة، ولذلك فهو يأتي بشكل مضغوطات مغلفة بالفلم تمتص جميعها بشكل كاف بعد إعطائها عن طريق الفم. بالمقابل فإن كلاً من الـ Clarithromycin والـ Azithromycin مركبات ثابتة في حموضة المعدة وتمتص بسهولة. يعيق الطعام امتصاص الـ Erythromycin والـ Azithromycin ولكنه يمكن أن يزيد من امتصاص الـ Clarithromycin. يترافق الإعطاء الوريدي للـ Erythromycin مع حدوث التهاب الوريد الخثري بكثرة.

2- التوزع: يتوزع الـــ Erythromycin بشكل جيد في كل سوائل الجسم ماعدا السائل الدماغي الشوكي (CSF). وهو أحد الصادات القليلة التي تنتشر إلى السائل البروستاتي، وله خاصية فريدة بالتراكم في البالعات، التي يسمح لها الالتهاب بالنفوذ إلى النسج. وبشكل مشابه، ينتشر الكلاريثرومايسين والإزيثرومايسين بشكل واسع في النسج. المستويات المصلية للـ Azithomycin منخفضة ، وهو يتركز في المعتدلات والبالعات والأورمات الليفية.

3- الاستقلاب: يستقلب الـــ Erythromycin على نطاق واسع في الجسم، ومعروف أنه يثبط أكسدة عدد من الأدوية وذلك من خلال تفاعله مع جملة السيتوكروم.

كما تتم أكسدة الـــ Clarithromycin إلى مشتق 14-هيدروكسياً، والذي يحافظ على فعاليته.

كما أن تداخله مع استقلاب الأدوية مثل التيوفيللين و الكاربامازيبين محتمل.

أما الـ Azithromycin فلا يخضع للاستقلاب.

4- الإطراح: يتم إطراح كل من الـ Erythromycin والـ Azithromycin عن طريق الصفراء. ولكن يحصل عود امتصاص جزئي لهما عبر الدوران المعوي الكبدي. وبالمقابل، يتم التخلص من الكلاريثرومايسين مع مستقلباته عن طريق الكلية والكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته عند المرضى المصابين بالقصور الكلوي.

التأثيرات الجانبية

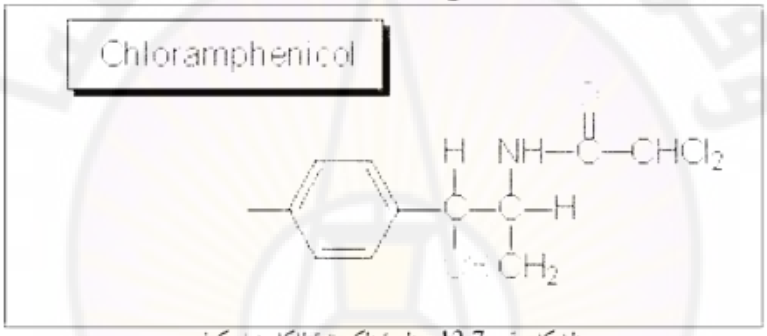
- *ضائقة شرسوفية:* وهذا التأثير الجانبي شائع ويمكن أن يؤدي إلى ضعف مطاوعة المريض للعلاج بالإريثرومايسين. على أية حال فإن الماكروليدات الجديدة تبدو أكثر تحملا من قبل المريض، ولكن تبقى المشاكل الهضمية هي أكثر التأثيرات الجانبية لها شيوعا.
- *اليرقان الركودي:* يحدث هذا التأثير بشكل خاص مع الشكل المؤستل Acylated للإريثرومايسين، ويحتمل أنه ناجم عن تفاعل فرط حساسية تجاهه. كما قد ذكرت حالات مشابهة لليرقان الركودي عند استعمال الأشكال الأخرى من هذا المضاد الحيوي.
- *السمية الأذنية:* قد يحدث صمم عابر عند استعمال الإريثرومايسين، خصوصا بالجرعات العالية.

❖ *موانع الاستطباب:* يجب عدم معالجة المرضى المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية بالإريثرومايسين، لأن هذا الدواء يتراكم في الكبد.

❖ *التداخلات الدوائية:* يثبط كل من الإريثرومايسين والكلاريثرومايسين الاستقلاب الكبدي للتيوفيللين، والوارفارين، والتيرفينادين، والاستيميزول، والكاربامازيبين والسيكلوسبورين مما يؤدي إلى تراكمات سمية لها. وقد يحدث تداخل مع الديجوكسين عند بعض المرضى حيث تساهم المضادات الحيوية بقتل الفلورا المعوية التي تقوم في الأحوال العادية بتعطيل الديجوكسين ، مما يؤدي إلى زيادة عود امتصاصه عبر الدوران المعوي الكبدي.

III. الكلورامفينيكول Chloramphenicol:

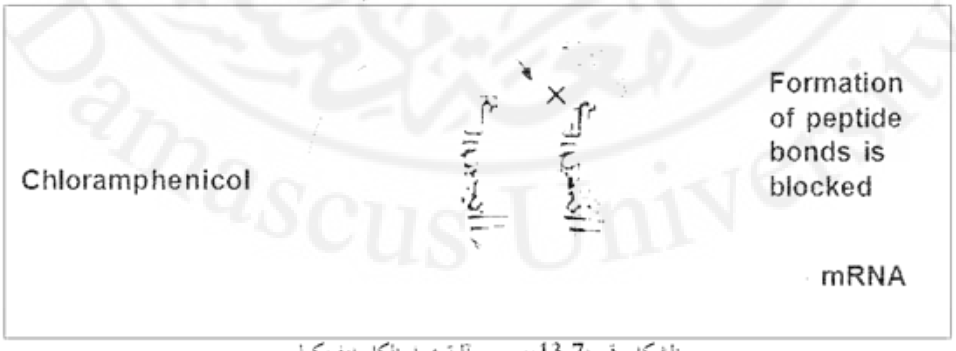
إن الكلورامفينيكول فعال ضد مجموعة واسعة من إيجابيات وسلبيات الغرام، ولكن بسبب سميته فإن استخدامه محصور في الأخماج المهددة للحياة عند عدم توافر البديل.



الشكل رقم (12.7): البنية الكيمائية للكلورامفينيكول.

آلية التأثير:

يرتبط الدواء إلى تحت الوحدة الريبوزومية 50S ويثبط تركيب البروتين في مرحلة تفاعل Peptidyl Transferase وبسبب تشابه ريبوزومات الأجسام الميتوكوندرية بين الثدييات والجراثيم فإن اصطناع البروتين في هذه المتعضيات يمكن أن يثبط بمستويات دورانية عالية من الكلورامفينيكول مما يؤدي إلى سمية نقي العظم .



الشكل رقم (13.7): ويبين آلية عمل الكلورامفينيكول.

الطيف المضاد للميكروبات:

الكلورامفينيكول مضـــاد حيوي واســـع الطيف وفعال ليس فقط تجاه الجراثيم بل تجاه العضـــويات الدقيقة الأخرى أيضـــا مثل الريكيتســـيات، كما أن له فعالية ممتازة ضـــد اللاهوائيات. وهو إما قاتل للجراثيم (وهذا هو الأكثر شـــيوعا) أو مثبط لنموها، ويعتمد ذلك على المتعضية.

الحرائك الدوائية:

يمكن إعطاء الكلورامفينيكول وريديا أو فمويا. ويمتص بشـــكل كامل عبر الطريق الفموي بسبب طبيعته المحبة للدسم ويتوزع بشكل واسع في الجسم. ويدخل بسهولة إلى السائل الدماغي الشـــوكي الطبيعي. يثبط هذا الدواء إنزيم الأوكســـيداز الكبدي متعدد الوظيفة. ويعتمد إطراحه على تحوله الكبدي إلى غلوكورونيد الذي يفرز بعدئذ عن طريق الأنابيب الكلوية. بينما يطرح 10% فقط من الدواء الأصل عن طريق الرشح الكبيبي.

التأثيرات الجانبية:

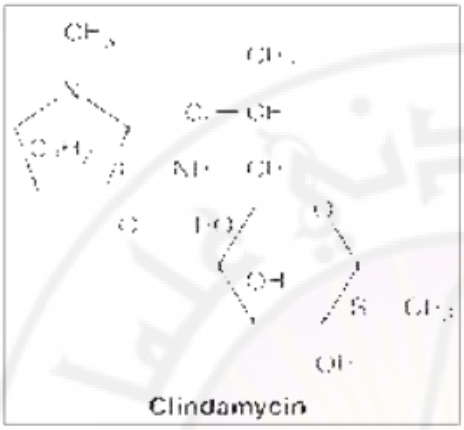
إن الاســـتعمال الســـريري للكلورامفينيكول محصـــور في الأحماج المهددة للحياة بســـبب التأثيرات الجانبية الخطيرة المرافقة لاستعماله. وبالإضافة للانزعاج الهضمي، فقد يحدث نمو زائد للمبيضات البيض على الأغشية المخاطية.

1- *فقر الدم:* يحدث فقر الدم الانحلالي عند المرضى ذوي المستويات المنخفضة من إنزيم G6PD (نازعة الهيدروجين غلوكوز 6-فوسفات). ويمكن أن تحدث أنماط أخرى من فقر الدم كتأثير جانبي للكلورامفينيكول تتضـــمن فقر دم عكوس وهو على ما يبدو معتمد على الجرعة ويحدث بشـــكل متزامن مع المعالجة، وفقر دم لا مصـــنع وهو عبارة عن تحســـس ذاتي ومميت عادة. (ملاحظة: إن فقر الدم اللامصنع غير معتمد على الجرعة ويمكن أن يحدث بعد إيقاف المعالجة).

2- *متلازمة الطفل الرمادي:* تحدث هذه المتلازمة عند حديثي الولادة عند عدم ضـــبط نظام جرعات الكلورامفينيكول بشـــكل جيد. فحديثو الولادة لديهم قدرة ضـــعيفة لربط هذا الدواء مع الغلوكورونيد، كما أن الوظيفة الكلوية لديهم غير متطورة بشـــكل جيد. ولذلك يكون التخلص من الدواء ضـــعيفا فيتراكم ويصـــل لمســـتويات تتداخل في وظيفة ريبوزومات الجســـيمات الميتوكوندرية، مما يؤدي إلى تثبيط التنفس وحدوث وهط دوراني وزراق (ومن هنا جاء اسم الطفل الرمادي) ومن ثم الموت.

- *التداخلات الدوائية:* إن الكلورامفينيكول قادر على تثبيط وظيفة الأكســـدة الكبدية المختلطة؛ وبالتالي يمكن أن يؤدي إلى حصـــار في اســـتقلاب بعض الأدوية مثل: الوارفارين والفينيتوئين والتولبوتاميد والكلوربروباميد، وبذلك يزيد من مســـتويات هذه الأدوية ويقوي تأثيرها.

IV. الكليندامايسين Clindamycin:



يؤثر كليندامايسين بطريقة مشابهة لتأثير الإريثرومايسين ويستخدم بشكل أساسي لعلاج الأخماج الناتجة عن الجراثيم اللاهوائية مثل العصوانيات الهشة Bacteroides Fragilis، كما أنه فعال أيضا ضد المكورات إيجابية الغرام (عدا المكورات المعوية). يمتص هذا الدواء جيدا بالطريق الفموي. ويتوزع بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي. ولا يتم الوصول إلى مستويات كافية منه في الدماغ حتى ولو كانت السحايا ملتهبة.

الشكل رقم (14.7): البنية الكيميائية للكليندامايسين.

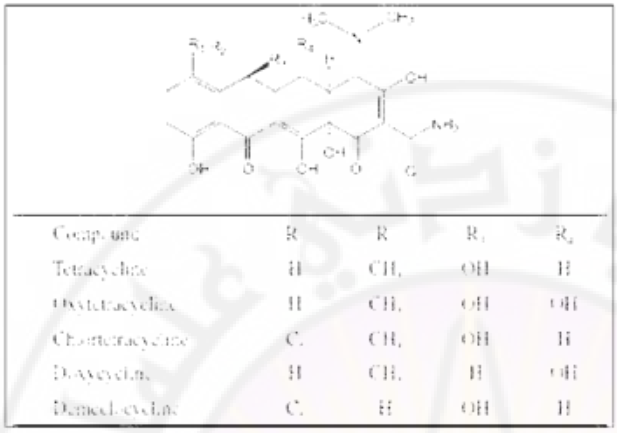
بينما يحدث النفوذ إلى العظم حتى في غياب الالتهاب. يخضع الدواء لأكسدة استقلابية شاملة حيث يتحول إلى مستقلبات غير فعالة. ويطرح عن طريق الصفراء أو البول بالرشح الكبيبي، ولكن لا يمكن الوصول إلى مستويات علاجية من الدواء الأصلي في البول.

ذكرت بعض الدراسات حدوث تراكم دوائي عند المرضى المصابين باضطرابات شديدة في الوظيفة الكلوية أو القصور الكبدي، وبالإضافة إلى الطفح الجلدي فإن التأثير الجانبي الأكثر خطورة هو التهاب الكولون الغشائي الكاذب المميت والناجم عن فرط نمو المطثيات الصعبة التي تفرز ذيفانات منخرة. إلا أن إعطاء الـ Metronidazole أو الـ Vancomycin عن طريق الفم فعال عادة في السيطرة على هذه المشكلة الخطيرة. كما قد تحدث اضطرابات في الوظيفة الكبدية في سياق استخدام الكليندامايسين .

٧. التتراسيكلينات Tetracyclines:

التتراسيكلينات مجموعة من المركبات المتعلقة ببعضها بشدة والتي تتألف كما يوحي اسمها من 4 حلقات متصلة معا بجملة من الروابط الاقترانية المزدوجة.

إن الاستبدالات في هذه الحلقات مسؤولة عن تنوع الحرائك الدوائية للأدوية المختلفة التي تنتمي لهذه الزمرة والتي تؤدي إلى اختلاف بسيط في فعاليتها السريرية .

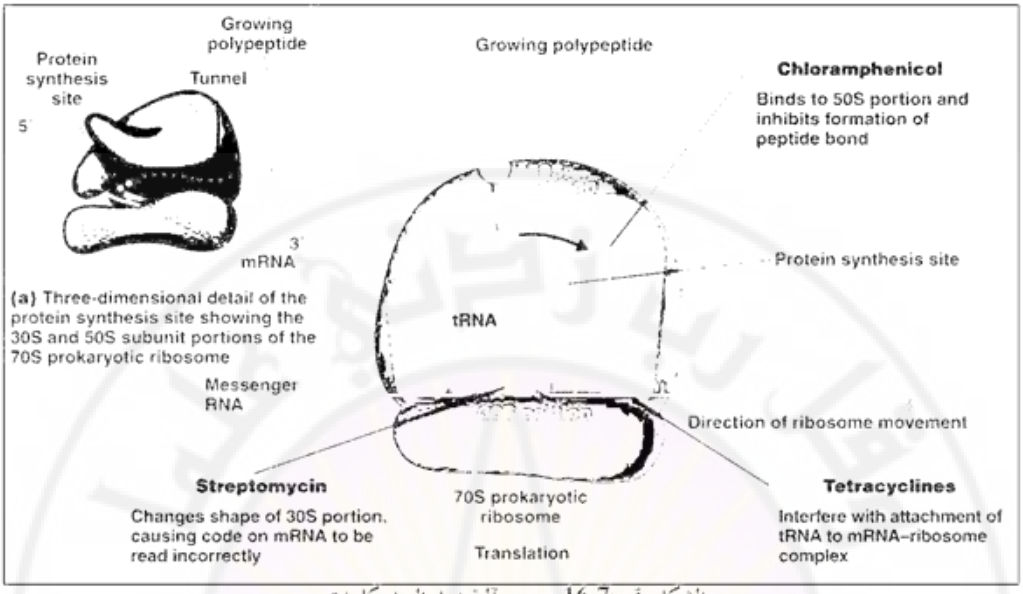


	R	R	R_1	R_2
Tetracycline	H	CH_3	OH	H
Oxytetracycline	H	CH_3	OH	OH
Chlortetracycline	Cl	CH_3	OH	H
Doxycycline	H	CH_3	H	OH
Demeclocycline	Cl	H	OH	H

الشكل رقم (15.7): البنية الكيمائية للتتراسيكلينات.

آلية التأثير:

يتم دخول هذه الأدوية إلى العضويات الحساسة بواسطة الانتشار المنفعل وآلية النقل البروتينية المعتمدة على الطاقة التي يتفرد بها الغشاء الهيولي الجرثومي. يرتبط الدواء مع تحت الوحدة 30S للريبوزوم الجرثومي؛ مما يؤدي إلى منع وصول الرنا الناقل الذي يحمل الحمض الأميني (Amino-acyl-tRNA) إلى موضع الاستقبال على المعقد الجسيم الريبي- الرنا المرسال (Ribosome-mRNA)، وبذلك يتم تثبيط تركيب البروتين في الخلية الجرثومية.



الشكل رقم (16.7): ويبين آلية عمل التتراسكلينات.

الطيف المضاد للجراثيم:

تعتبر التتراسكلينات صادات حيوية واسعة الطيف يشمل طيفها الكثير من الجراثيم بالإضافة إلى عضويات أخرى غير الجراثيم. وعلى العموم تعتبر التتراسيكلينات مثبطة للجراثيم وتستطب لعلاج الأخماج المبينة في الجدول التالي.

الجدول رقم (7– د): أهم الاستخدامات العلاجية لزمرة التتراسكلينات.

حمى الجبال الصخرية المبقعة:

Rocky Mountain Spotted Fever

هو مرض تسببه الريكتسيات ويتميز بالحمى والقشعريرة وآلام الاعضاء والمفاصل.

يستجيب فوراً للمعالجة بالتتراسكلينات إذا تم البدء بها في مراحل المرض الأولى.

ذات الرئة بالمتفطرات:

Mycoplasma pneumonia

وهي سبب شائع للإصابة بذات الرئة لدى اليافعين والأشخاص الذين يعيشون في تجمعات مغلقة كالمخيمات العسكرية.

تؤدي المعالجة لقصر فترة دثمومة الأعراض كالحرارة والسعال والتوعك.

تعد المعالجة بالـ erythromycin فعالة أيضاً.

الكوليرا:

وتسببها جرثومة Vibrio cholera (عصية سلبية الغرام) التي يتم تناولها مع الماء أو الطعام الملوث بالبراز

يتكاثر الجرثوم في الطريق المعدي المعوي حيث يفرز ذيفاناً داخلي يسبب حصول الإسهال

تتضمن المعالجة إعطاء الـ doxycycline الذي يقلل من عدد الجراثيم المسببة في الأمعاء بالإضافة لتعويض نقص السوائل.

داء لايم:

وهو إنتان تسببه اللولبيات وخصوصاً جرثومة Borrelia burgdorferi.

ينتج عن الإنتان آفات جلدية وضناك وحمى يتبعها التهاب المفاصل والدماغ وأخيراً التهاب القلب.

ينتقل المرض عن طريق لدغة حشرة القراد الناقلة للمرض.

الإنتانات التي تسببها المتدثرات (الكلاميديا):

انورم الخبيثي اللمفي المنقول جنسياً Lymphogranuloma venereum: وهو مرض

إناثي ينتقل جنسيا يحصل فيه ضخامة في العقد اللمفاوية كما
يحدث انسداد لمفاوي ويظهر داء الفيل في الأعضاء التناسلية
الخارجية.
البيغالية Psittacosis: وهو مرض ينتقل من الطيور
للإنسان وعادة ما يأخذ شكل التهاب الرئة وتتضمن
الأشكال السريرية الأخرى التهاب الكبد والتهاب عضلة
القلب والغيبوبة.

الحرائك الدوائية:

1- **الامتصاص:** تمتص جميع التتراسيكلينات بعد إعطائها عن طريق الفم بشكل جيد، ولكن غير كامل. إن تناول هذه الأدوية مع مشتقات الألبان ينقص من امتصاصها بسبب تشكل مركبات غير قابلة للامتصاص مؤلفة من التتراسيكلين وشوارد الكالسيوم وهذه المشكلة أقل حدوثا مع الدوكسيسيكلين. تتشكل هذه المركبات غير القابلة للامتصاص أيضا باتحاد التتراسيكلين مع الشوارد الثنائية والثلاثية (كتلك الموجودة في مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم والألمنيوم وكذلك في المستحضرات الحاوية على الحديد).

2- **التوزع:** تتركز التتراسيكلينات في الكبد والكلية والطحال والجلد، وترتبط مع الأنسجة الآخذة بالتكلس (مثل الأسنان والعظام) أو مع الأورام الحاوية على كمية كبيرة من الكالسيوم (مثل سرطان المعدة). تنفذ إلى معظم سوائل الجسم بشكل كاف، وعلى الرغم من نفوذ التتراسيكلينات إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) فإن مستوياتها غير كافية لتحقيق الفعالية العلاجية المطلوبة، باستثناء الـ Minocycline الذي يدخل الدماغ في حال عدم وجود التهاب ويظهر أيضا في اللعاب والدمع .وعلى الرغم من أنه مفيد في التخلص من حالة حمل المكورات السحائية، إلا أنه غير فعال في معالجة أخماج الجملة العصبية المركزية بشكل عام. إن جميع التتراسيكلينات تعبر الحاجز المشيمي حيث تتركز في عظام الجنين وأسنانه.

3- **الاستقلاب والإطراح:** تتركز جميع التتراسيكلينات في الكبد، حيث تستقلب بشكل جزئي وتقترن مع حمض الغلوكورونيد لتشكل غلوكورونيدات ذوابة.

يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عن طريق الصفراء. يعاد امتصاص معظم التتراسيكلينات في الأمعاء عبر الدوران الكبدي المعوي لتطرح عن طريق البول من خلال الرشح الكبيبي، ويستثنى من ذلك الـ Doxycycline الذي يطرح عبر الصفراء إلى البراز بخلاف التتراسيكلينات الأخرى، ولذلك يمكن استخدامه في معالجة الأخماج عند المرضى المصابين باضطراب الوظيفة الكلوية.

التأثيرات الجانبية:

1- *الانزعاج الهضمي:* تنجم الضائقة الشرسوفية عادة عن تخريش مخاطية المعدة، وهذا التأثير غير المرغوب هو سبب رئيس في ضعف مطاوعة المرضى المعالجين بهذه الأدوية، ويمكن تجنب ذلك بتناول الدواء مع الأطعمة الأخرى غير مشتقات الألبان .

2- *التأثيرات على الأنسجة المتكلسة:* يحدث الترسب في العظم والأسنان اللبنية خلال حدوث التكلس عند الأطفال الآخذين بالنمو مما يسبب تصبغ وسوء تصنع الأسنان.

3- *سمية كبدية قاتلة:* تحدث عند النساء الحوامل اللواتي تناولن جرعات عالية من التتراسيكلينات وخصوصا إذا كن مصابات بالتهاب حويضة وكلية.

4- *سمية ضيائية:* قد يحدث حرق شمسي شديد عند المرضى المعالجين بالتتراسيكلين لدى تعرضهم لأشعة الشمس أو الأشعة فوق البنفسجية. وأكثر ما تصادف هذه السمية باستخدام الـ Demeclocycline و Doxycycline و Tetracycline .

5- *المشكلات الدهليزية:* تحدث هذه التأثيرات الجانبية (دواراً، غثياناً، إقياءاً) عند استخدام الـ Minocycline الذي يتركز في اللمف الباطن في الأذن ويؤثر على وظيفتها .

6- *الورم المخي الكاذب pseudotumor cerebri:* هو فرط توتر داخل قحفي سليم يحدث عند البالغين على نحو نادر، يتميز بالصداع وتشوش الرؤية نتيجة الضغط على العصب البصري. وبالرغم من أن إيقاف الدواء يؤدي إلى تحسن الحالة فإنه من غير الواضح ما إذا كان لذلك عقابيل دائمة.

7- *الأخماج الإضافية:* قد تحدث زيادة في نمو المبيضات (في المهبل مثلا) أو العنقوديات المقاومة (في الأمعاء).

مضادات الاستطباب:

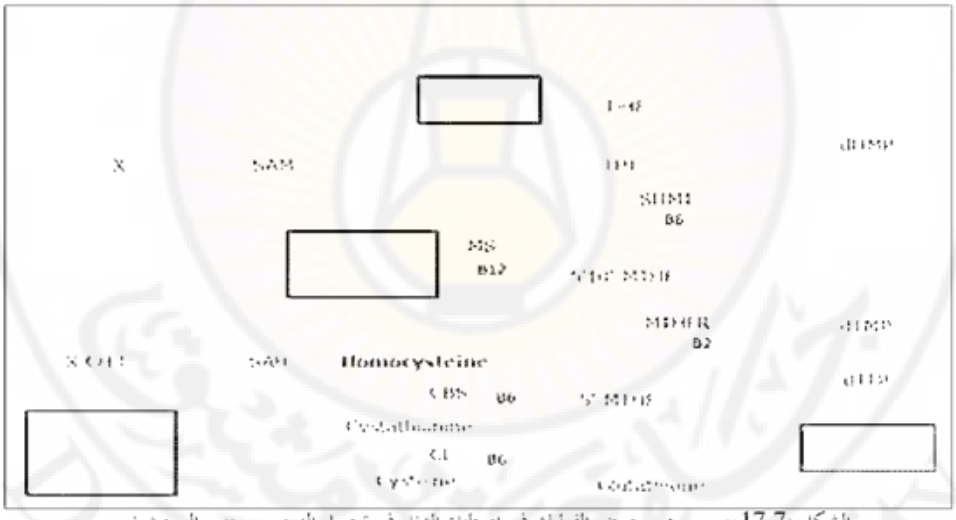
يجب عدم معالجة المرضى المصابين بخلل في الوظيفة الكلوية بأي نوع من التتراسيكلينات ما عدا الـ Doxycycline .حيث إن تراكمها قد يفاقم مشكلة ارتفاع آزوت الدم الموجودة مسبقا وذلك بالتأثير في تركيب البروتين، مما يحرض تقويض الحموض الأمينية . كما يجب تجنب استعمال التتراسيكلينات عند الحوامل والمرضعات والأطفال دون عمر الثماني سنوات .

الفصل الرابع: مضادات حمض الفوليك
Folic Acid Antagonists

د. رشاد مراد

مقدمة:

إن الإنزيمات التي تتطلب تمائم مشـــتقة من حمض الفوليك ضـــرورية لتركيب البورينات والبيرميدينات (طلائع الدنا والرنا) ومركبات أخرى ضـــرورية للنمو والانتســـاخ الخلوي (الشـــكل رقم 17.7)، ولذلك عند غياب حمض الفوليك لا تســـتطيع الخلايا النمو والانقسام، وينبغي على الخلايا البشرية أن تحصل على حمض الفوليك جاهزا كفيتامين من الغذاء من أجل اصـطناع مشـتق الفولات الهام (رباعي هيدروالفوليك) وعلى النقيض من ذلك فالكثير من الجراثيم غير نفوذة لهذا الحمض، مما يوجب عليها الاعتماد على ما تصنعه بنفسها من الفولات.

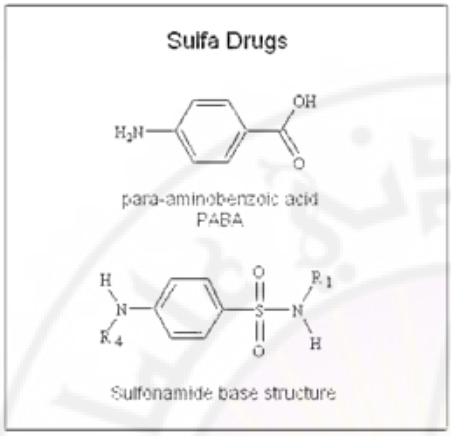


الشكل (17.7): ويبين دور حمض الفوليك في اصطناع الدنا وفي تحويل الهوموسيستين إلى ميثيونين.

السلفوناميدات (أدوية السلفا):هي مجموعة من الصادات تثبط اصطناع حمض الفوليك الذي يحدث في الجراثيم.

أما **التريميتوبريم** وهو نوع آخر من مضـــادات حمض الفوليك، فيمنع الجراثيم من تحويل حمض ثنائي هيدرو الفوليك إلى رباعي هيدرو الفوليك، مع تأثير أصـــغري على قدرة الخلايا البشرية على هذا التحويل.

ولذلك، فإن كلا من السلفوناميدات والتريميتوبريم يؤثران على قدرة الجراثيم الخمجية على الانقسام، حيث يؤدي إعطاء السلفوناميدات مع التريميتوبريم (في مشاركة تسمى كوتريموكسازول) إلى تأثير تآزري يفيد في علاج مجموعة متنوعة من الأخماج الجرثومية.



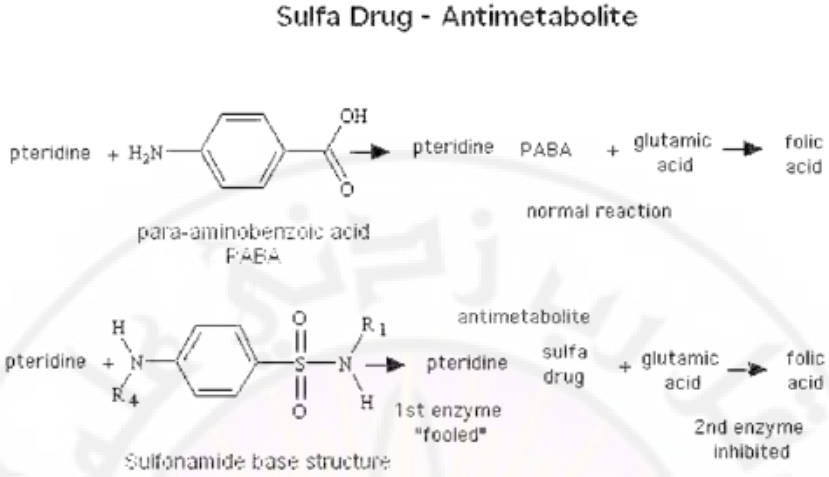
السلفوناميدات Sulfonamides:

جميع السلفوناميدات المستخدمة سريريا هي مشابهات صنعية لحمض بارا أمينو بنزويك PABA (الشكل رقم18.7) وهي تختلف عن بعضها ليس فقط في الخواص الفيزيائية والكيميائية وإنما بالحرائك الدوائية أيضا.

الشكل (18.7): ويبين التركيب الكيميائي للسلفوناميدات وشبهها البنيوي بحمض بار أمينو بنزويك.

آلية التأثير:

يتم اصطناع حمض ثنائي هيدرو الفوليك في كثير من الجراثيم بدءا من حمض بارا امينو بنزويك و غلوتامات و بتيريدين وجميع السلفوناميدات المستخدمة هي مشابهات صنعية لـ PABA وبسبب هذا التشابه البنيوي فهي تنافس هذه الركيزة على إنزيم Dihydropteroatesynthetase الجرثومي وبالتالي فهي تثبط صنع حمض ثنائي هيدرو فوليك الجرثومي وبالتالي تثبيط تشكل المركبات الأساسية التميمة له (الشكل رقم19.7).



الشكل (19.7): ويبين آلية تأثير السلفوناميدات في تثبيط تصنيع حمض الفوليك الجرثومي.
جميع أدوية السلفا بما فيها السيتروميتوكسازول هي مثبطة لنمو الجراثيم.

الطيف المضاد للجراثيم:

تؤثر أدوية السلفا على جراثيم معوية معينة في السبيل البولي وعلى النوكارديا كما أن إعطاء السلفاديازين مع البيريميتامين (مثبط للديهيدروفولاتريدوكتاز Dihydrofolate reductase) يعد العلاج المفضل لداء المقوسات والبرداء (الملاريا).

الحرائك الدوائية:

طريق الإعطاء:

تمتص معظم مركبات السلفا جيدا بعد إعطائها فمويا في الأمعاء الدقيقة ويستثنى من ذلك عقار السلفاسالازين الذي لا يمتص عند اعطائه فمويا أو بشكل تحاميل ولهذا السبب يحتفظ به من أجل علاج الأمراض المعوية الالتهابية المزمنة (مثل داء كراون أو التهاب الكولون التقرحي).

ويحتفظ بالسلفوناميدات الوريدية عموما للمرضى الغير القادرين على تناول المستحضرات الفموية. وبسبب خطر التحسس فإن السلفوناميدات لا تطبق موضعيا إلا أنه في وحدات معالجة الحروق يمكن استخدام كريمات السلفا فهي فعالة في إنقاص الإنتان المرافق للحروق لأنها تمنع الجراثيم من تكوين مستعمرات ولكن قد تحدث أخماجاً إضافية بجراثيم أو فطور مقاومة لأدوية السلفا.

التوزع:

ترتبط أدوية السلفا بألبومين المصل في الدوران، ويعتمد مدى هذا الارتباط على ثابت التفكك الحمضي PKa للدواء وبشكل عام كلما نقص الـ PKa زادت درجة الارتباط.
تتوزع ادوية السلفا في كامل سوائل الجسم وتنفذ بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي حتى في غياب الالتهاب ويمكن لها أن تعبر الحاجز المشيمي وتدخل إلى أنسجة الجنين.

الاستقلاب:

تؤستل أدوية السلفا بشكل رئيسي في الكبد، حيث تزول فعاليتها المضادة للجراثيم، ولكنها تحتفظ بالفعالية السمية فيمكن أن تترسب في وسط معتدل أو حمضي مسببة بيلة بلورية (تشكيل الحصيات) وبالتالي حدوث أذية هامة في الكلية.

الإطراح:

تطرح هذه الأدوية بوساطة الرشح الكبيبي ولذلك يؤدي هبوط الوظيفة الكلوية إلى تراكم المركبات الأصلية ومستقلباتها، ويمكن للسلفوناميدات أيضا أن تطرح في حليب الثدي.

التأثيرات الجانبية:

بيلة البلورات:

تحدث السمية الكلوية كنتيجة للبيلة البلورية ويمكن الوقاية من ذلك بالإماهة وقلونة البول بشكل كاف واللتين تنقصان تركيز الدواء وتعززان تشرده.
إن الأدوية الأحدث من زمرة السلفا كالسلفيسوكسازول و السلفاميتوكسازول هي أكثر انحلالا في PH البول من السلفوناميدات القديمة (السلفاديازين) وأقل قابلية لإحداث بيلة البلورات.

1- فرط الحساسية:

تفاعلات فرط الحساسية شائعة بشكل واضح، وتتضمن الطفح والوذمة الوعائية إضافة إلى متلازمة ستيفن جونسون التي تحدث أكثر تواترا مع الأدوية المؤثرة لمدة طويلة.

2- *اضطرابات تكون الدم:* يصادف فقر الدم الانحلالي عند المرضى المصابين بعوز إنزيم G6PD ويمكن أن يحدث نقص محببات ونقص صفيحات أيضا.

3- اليرقان النووي Kernicterus :

قد يحدث هذا المرض عند حديثي الولادة لأن مركبات السلفا تزيح البيلروبين من مواقع ارتباطه على الألبومين المصلي ومن ثم يصبح البيلروبين حرا فيدخل إلى الجملة العصبية المركزية، إذ إن الحاجز الدموي الدماغي يكون غير متطور بشكل كامل.

4- التداخلات الدوائية وزيادة تأثير أدوية أخرى:

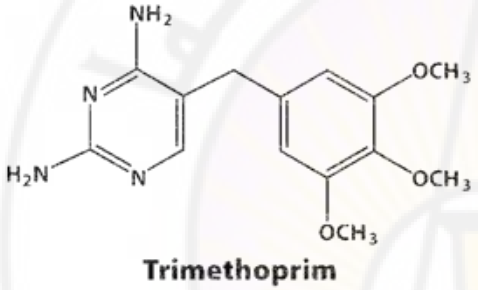
قد تحدث تقوية عابرة في تأثير التولبوتاميد الخافض لسكر الدم أو في التأثير العابر المضاد للتخثر للوارفارين وذلك بسبب انزياح تلك الأدوية عن أماكن ارتباطها على ألبومين المصل وقد ترتفع أيضا تراكيز الميتوتريكسات الحرة بفعل هذا الانزياح.

مضادات الاستطباب:

يجنب تجنب استخدام مركبات السلفا عند حديثي الولادة والرضع بأعمار أقل من شهرين وعند النساء الحوامل المقبلات على الولادة بسبب خطر حدوث اليرقان النووي ونظرا لتكاثف السلفوناميدات مع الفورم ألدهيد فيجب عدم إعطائها للمرضى الذين يأخذون الميثينامين لعلاج إنتانات السبيل البولي.

- **التريميتوبريم Trimethoprim:**

يبين الشكل رقم (20.7) البنية الكيميائية للتريميتوبريم، وهو مثبط فعال لإنزيم الذي هيدروفولاتريدوكتاز في الجرثوم ويملك طيفا مضاداً للجراثيم مماثلا لطيف السلفوناميدات، ويعطى غالبا مع السلفاميتوكسازول كمركب واحد يدعى كوتريموكسازول.



Trimethoprim

الشكل (20.7): ويبين التركيب الكيميائي للتريميتوبريم.

آلية التأثير:

إن الشكل الفعال للفولات هو مشتق للفولات وهو المشتق رباعي الهيدرو المتشكل من إرجاع المركب الثنائي بوساطة إنزيم ديهيدروفولاتريدوكتاز ويثبط هذا التفاعل الإنزيمي بوساطة التريميتوبريم مؤديا إلى نقص الإنزيمات التميمة للتيتراهيدروفولات الضرورية لتركيب البورين والبيريميدين والأحماض الأمينية.

إن إنزيم الريدوكتاز الجرثومي هو أشد ألفة للتريميتوبريم بالمقارنة مع الإنزيم نفسه الموجود عند المضيف مما يسهم في السمية الانتقائية لهذا الدواء. (**ملاحظة**: من الأمثلة الأخرى لمثبطات الإنزيم المرجع لحمض الفوليك: البيريميتامين الذي يستخدم مع السلفوناميدات في الأخماج الطفيلية، والميتوتريكسات الذي يستعمل في المعالجة الكيماوية السرطانية).

الطيف المضاد للجراثيم:

الطيف المضاد للجراثيم للتريميتوبريم يشبه طيف السلفاميتوكسازول إلا أن التريميتوبريم أقوى من السلفوناميد بحوالي 20 - 50 مرة ويمكن استخدامه لوحده في معالجة أخماج السبيل

البولي وفي الإنتانات المهبلية، وكذلك في علاج التهاب البروستات الجرثومي (وتفضل هنا الكينولونات المفلورة).

المقاومة:

تعزى المقاومة في الجراثيم سلبية الغرام إلى تبدل في إنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز مما يجعله أقل ألفة للدواء، كما أن زيادة إنتاج الإنزيم في الخلية قد تقود إلى المقاومة لأن ذلك قد ينقص نفوذية الدواء.

الحرائك الدوائية:

العمر النصفي للتريميتوبريم يشبه ذلك الذي يتمتع به السلفاميتوكسازول ولكن نظرا لان الأول أساس ضعيف فإنه يصل بتراكيز أعلى إلى السوائل المهبلية والبروستاتية الحمضية نسبيا، وهو يخضع لعملية نزع الميتيل ولكن معظمه يطرح من دون تبدل عبر الكلية.

التأثيرات الجانبية:

يمكن أن يسبب تأثيرات عوز الفولات والتي تشتمل:

- فقر دم عرطل.
- قلة كريات بيض.
- قلة المحببات.

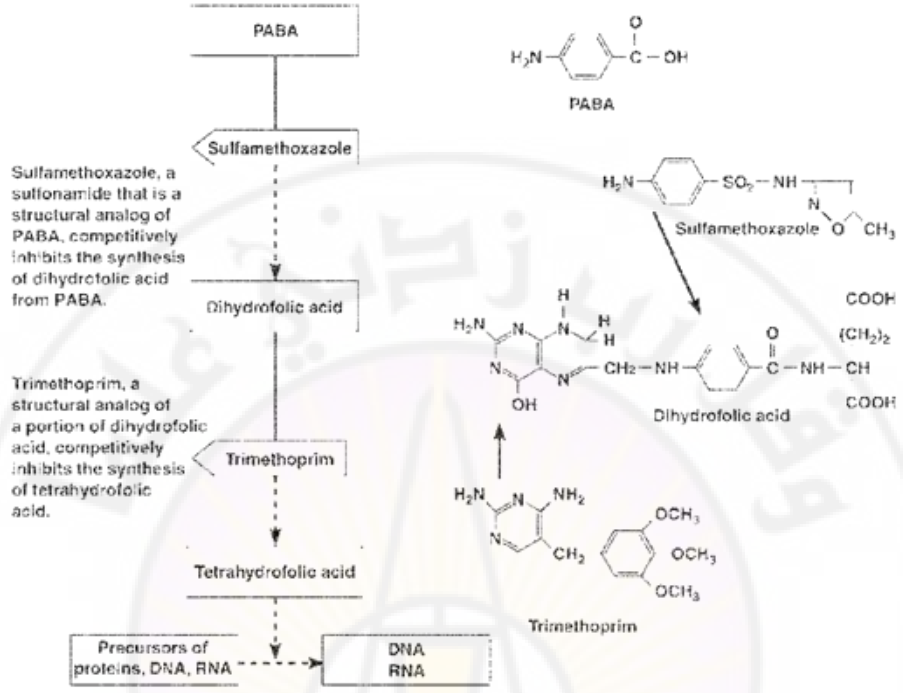
يمكن معاكسة جميع هذه التأثيرات بالإعطاء المتزامن لحمض الفولينيك الذي لا يدخل إلى الجراثيم.

الكوتريموكسازول Co-trimoxazole:

هو مشاركة التريميتوبريم والسلفاميتوكسازول وهي تبدي فعالية مضادة للجراثيم أكبر من فعالية الكميات المكافئة لكل دواء إذا ما استخدم لوحده، وقد تم اختيار هذه المشاركة بسبب تشابه العمرين النصفيين للدواءين.

آلية العمل:

تنتج الفعالية التآزرية المضادة للجراثيم للكوتريموكسازول عن تثبيطه لمرحلتين متعاقبتين في تركيب حمض رباعي هيدرو الفوليك حيث يقوم السلفاميتوكسازول بتثبيط تحول الـ PABA إلى طلائع حمض الفوليك، ويقوم التريميتوبريم بمنع إرجاع ثنائي هيدرو الفولات إلى رباعي هيدرو الفولات (الشكل رقم 21.7).



الشكل (21.7): ويبين آلية عمل كل من التريميتوبريم و السلفاميتوكسازول في تثبيط اصطناع الدنا والرنا الحرثومي.

الطيف المضاد للجراثيم:

يملك الكوتريموكسازول طيفا أوسع من مركبات السلفا وهو مفيد في علاج إنتانات السبيل البولي وأخماج الطرق التنفسية إضافة إلى ذات الرئة والإنتانات الجهازية بالسالمونيلا المقاومة للأمبيسيلين أو الكلورامفينكول.

الحرائك الدوائية:

التريميتوبريم أسرع انحلالا في الدسم من السلفاميتوكسازول ويملك حجم توزع أكبر حيث إن إدخال جزء واحد من التريميتوبريم مع خمسة أجزاء من السلفاميتوكسازول يؤدي إلى نسبة دوائية في المصورة تتألف من 20 جزءا من السلفاميتوكسازول وجزء واحد من التريميتوبريم وهذه النسبة هي المثلى لتأثير المضاد الحيوي.

يعطى الكوتريموكسازول فمويا بشكل عام، ولكنه يعطى وريديا في حالات معينة عند المرضى المصابين بذات رئة شديدة بالمتكيسة الرئوية **الكارينية** Pneumocystis carinii أو المرضى الذين لا يستطيعون تناول الدواء عن طريق الفم.

يتوزع كلا الدواءين في كامل الجسم ويتركز التريميتوبريم في السوائل المهبلية والبروستاتية الحمضية نسبياً، مما يفسر استعمال مشاركتهما في علاج الأخماج في الأماكن السابقة.

ويتم إطراح الدواءين ومستقلباتهما في البول.

التأثيرات الجانبية:

I. التأثيرات الجلدية:

إن التظاهرات الجلدية شائعة جدا وقد تكون شديدة عند المسنين.

II. التأثيرات الهضمية:

قد يحدث غثيان وإقياء والتهاب اللسان والفم من حين لآخر.

III. التأثيرات الدموية:

قد يحدث فقر دم عرطل وقلة كريات بيض وقلة صفيحات، ويمكن معاكسة جميع هذه التأثيرات بالإعطاء المتزامن لحمض الفولينيك الذي يحمي المريض ولا يدخل إلى الجراثيم، وقد يحدث فقر دم انحلالي عند المرضى المصابين بعوز الـ G6PD بسبب السلفاميتوكسازول.

IV. مرضى الإيدز:

إن هؤلاء المرضى المثبطين مناعيا والمصابين بذات الرئة ب Pneumocystis يحدث عندهم بشكل متكرر حمى محرضة بالدواء واندفاعات طفحية وإسهال.

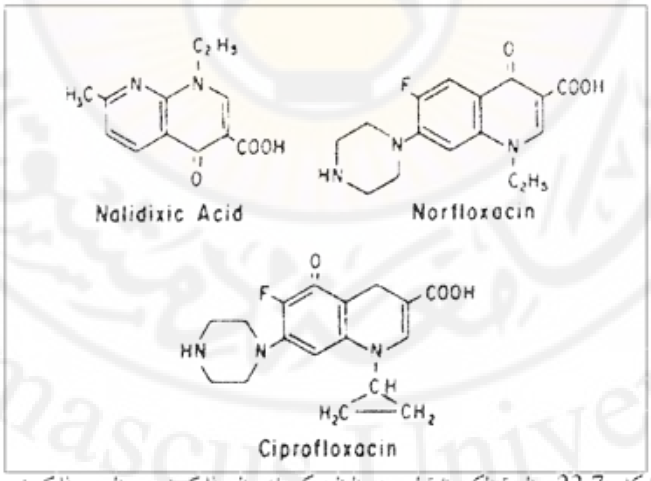
التداخلات الدوائية:

سجلت حالات من تطاول زمن البروترومبين عند المرضى الذين يتناولون الوارفارين والتريميتوبريم. وقد يزداد العمر النصفي للفينيتوئين في المصورة نتيجة لتثبيط استقلابه وقد تزداد تراكيز الميتوتريكسات نتيجة للانزياح من مواقع ارتباطها على الألبومين بفعل السلفاميتوكسازول.

الفصل الخامس: الكينولونات ومطهرات السبيل البولي
Quinolones & Urinary tract disinfectors

د. رشاد مراد

يعد حمض الناليديكسيك Nalidixic Acid المركب الأساسي الذي اشتقت منه هذه المجموعة الدوائية، حيث تبين أنه مفيد في معالجة أخماج الجهاز البولي ولكن بالرغم من هذا فقد كان ضعيف الفعالية. على أية حال وكنتيجة للأبحاث المستمرة ومحاولة تطوير فعالية المركب المذكور ظهر النورفلوكساسين *norfloxacin* كأول الكينولونات المفلورة عام 1979 حيث تبين بأن إضافة ذرة فلور إلى حلقة الكينولون في الحمض سيزيد كثيراً من فعاليته، ولم يقتصر الأمر على ذلك بل تبعه إنتاج عناصر جديدة من هذه المجموعة وعلى رأسها عقار السيروفلوكساسين *ciprofloxacin* الذي يعتبر حجر الأساس في هذه المجموعة ويملك تطبيقات علاجية واسعة ويتمتع بفعالية أكبر من سلفه النورفلوكساسين في معالجة أخماج الجهاز البولي. ويبدو أن عدد الأدوية في هذه الزمرة من الصادات سيزداد نظرا لاتساع طيفها الجرثومي وحرائكها الدوائية المفضلة وقلة تأثيراتها الجانبية نسبيا. إلا أن زيادة استعمالها قد أدت إلى ظهور سلالات مقاومة لها الأمر الذي قد حدّ نسبياً من فوائدها السريرية.



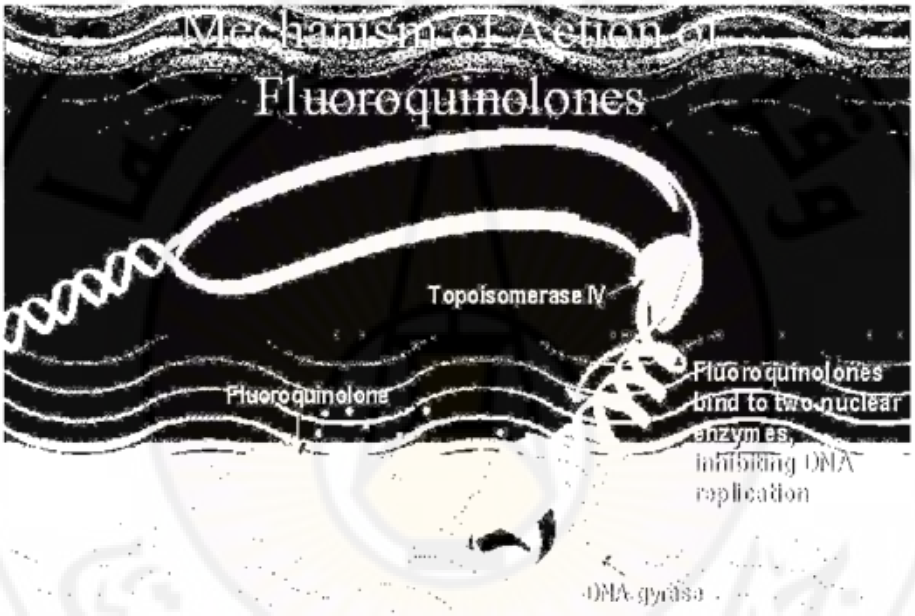
الشكل (22.7): البنية الكيميائية لحمض الناليديكسيك والنورفلوكساسين والسيروفلوكساسين.

آلية التأثير:

تدخل الكينولونات الخلية بالانتشار المنفعل عبر قنوات البروتين المليئة بالماء في الغشاء الخارجي (البورين)، وفي داخل الخلية تقوم بتثبيط تناسخ DNA الجرثوم وذلك بالتداخل

في عمل إنزيمات DNA gyrase (topoisomerase II) خلال مرحلتي النمو والتكاثر الجرثومي. ويؤدي ارتباط الكينولون بكل من الإنزيم والـــ DNA إلى تشكيل معقد ثلاثي يثبط استمرار تناسخ الـ DNA مما يسبب موت الخلية الجرثومية نتيجة تقطع وانقسام الـ DNA.

وبما أن إنزيم الـــ DNA gyrase هو هدف جرثومي نوعي خاص بالفلوركينولونات فالمقاومة المتصالبة بينها وبين الصادات الأخرى الأكثر استخداما نادرة ولكنها تزداد في حالة وجود المكروبات المقاومة لعدة أدوية.



الشكل (23.7): ويبين آلية عمل الكينولونات المفلورة والمتمثلة بثبيط عمل إنزيم الدنا جيراز المسؤول عن تناسخ الدنا الجرثومي.

الطيف المضاد للجراثيم:

إن جميع الكينولونات المفلورة هي قاتلة للجراثيم، وهي عموما تؤثر على الجراثيم سلبية الغرام مثل الإمعائيات وأنواع الزوائف والمستدمية النزلية والموركسيلا النزلية والفيلقية والكلاميديا والمتفطرات ماعدا معقد المتفطرة الطيرية داخل الخلية. كما أنها فعالة في علاج السيلان البني ولكنها ليست فعالة في الإفرنجي. وبالرغم من فعاليتها تجاه بعض الجراثيم إيجابية الغرام إلا أنها خيار غير مناسب لعلاج الإنتانات المسببة من قبل المكورات الرئوية والمعوية. كما أن فعاليتها ضد اللاهوائيات ضعيفة عموماً. ويمكن استعمالها قبل المداخلة الجراحية بصورة وقائية للتقليل من حدوث إنتانات السبيل البولي بعد الجراحة عند المرضى المؤهبين لذلك.

يمكن تصنيف الكينولونات ضمن 4 أجيال وفقاً للجدول 7– د الآتي:

الجيل الدوائي	أهم الأدوية المنتمية للجيل الدوائي	الطيف الجرثومي
الأول	حمض النالیدیکسیك	بعض الجراثيم سلبية الغرام ولكنها لا تشمل الزوائف
الثاني	النورفلوكساسين السيبروفلوكساسين الأوفلوكساسين	طيف أوسع تجاه الجراثيم سلبية الغرام بما فيها الزوائف بالإضافة إلى بعض الجراثيم إيجابية الغرام.
الثالث	الليفوفلوكساسين الموكسيفلوكساسين الجيميفلوكساسين	طيف مشابه للجيل الثاني لكنه أوسع تجاه الجراثيم إيجابية الغرام.
الرابع	التروفافلوكساسين	طيف مشابه للجيل الثالث ولكن مع فعالية تجاه اللاهوائيات

وسنستعرض أهم الأدوية التي تتبع لهذه المجموعة والمستخدمة في علاج إنتانات السبيل البولي عموماً.

- *السيبروفلوكساسين:* يعتبر أحد أكثر الكينولونات المفلورة فعاليةً ويملك طيف مضاد الجراثيم مشابهاً للنورفلوكساسين، ويستخدم في معالجة إنتانات الزوائف Pseudomonas الحادثة في سياق التليف الكيسي cystic fibrosis. تؤثر مستوياته المصلية على العديد من الأخماج الجهازية باستثناء كل من الأخماج الخطيرة الناجمة عن العنقوديات الذهبية المقاومة للميتيسلين methicillin (MRSA)، والمكورات المعوية والمكورات الرئوية. يفيد الدواء بشكل خاص في علاج الإنتانات الناتجة عن الكثير من أنماط الإمعائيات Enterobacteriaceae وغيرها من العصيات سلبية الغرام، كما أنه بديل عن أدوية أخرى أكثر سمية كالأمينوغليكوزيدات.



الشكل رقم (24.7): أهم التطبيقات العلاجية للسيروفلوكساسين.

- النورفلوكساسين: فعال ضد كل من الجراثيم سلبية الغرام (بما فيها الروائف الزنجارية) وإيجابية الغرام في معالجة إنتانات السبيل البولي المختلطة وغير المختلطة والتهابات البروستات.

ملاحظة: يقصد بإنتانات السبيل البولي المختلطة تلك الحاصلة كنتيجة لوجود عامل مؤهب للإنتان كوجود إعاقة أو تشوه في السبيل البولي "وجود حصاة أو انسداد – استخدام القثاطر البولية وغيرها" أو لوجود اعتلال كلوي أما الإنتانات الغير المختلطة فهي تحدث لدى أشخاص أصحاء ليس لديهم تشوهات أو مشاكل سابقة في السبيل البولي.

- الأوفلوكساسين: يستخدم بشكل رئيسي في معالجة التهابات البروستات بالإشريكية القولونية E. coli والأحماج المنتقلة بالجنس عدا الإفرنجي، وقد يكون خيارا بديلا في معالجة السيلان البني، وبالإضافة لذلك يملك بعض الفوائد في علاج إنتانات الجلد والسبيل التنفسي السفلي .
- اللوميفلوكساسين: يفيد اللوميفلوكساسين في علاج أحماج السبيل البولي والتهاب القصبات الناتجين عن المستديمة النزلية أو الموركسيلا النزلية، ولكنه لا يتمتع بالفعالية تجاه الجراثيم الرائفة.

الحرائك الدوائية:

1. **الامتصاص:** يتم امتصاص 35 – 70 % فقط من الجرعة الفموية للنورفلوكساسين بينما تمتص الكينولونات الأخرى بنسبة تتراوح بين 70% و 90% عند إعطائها بالطريق الفموي. يتمتع كل من الأوفلوكساسين

واللوميفلوكساسين بتوافر حيوي كبير، ويتوافر للسيبروفلوكساسين والأوفلوكساسين أشكال معدة للحقن الوريدي. إن تناول الكينولونات المفلورة مع السكرالفات Sucralfate أو مع مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم والمغنزيوم، أو المتممات الغذائية الحاوية على الزنك أو الحديد يقلل من امتصاصها، ويضعف فعاليتها العلاجية.

2. **التوزع:** يتراوح الارتباط ببروتينات البلازما بين 10% و 40%، وتتوزع جميع الكينولونات المفلورة بشكل جيد في جميع أنسجة وسوائل الجسم، وتكون مستوياتها عالية في العظام والبول والكلية والنسيج البروستاتي (لكن ليس في مفرزات البروستات) وتفوق مستوياتها الرئوية مستوياتها المصلية، إلا أن نفوذها للسائل الدماغي الشوكي ضعيف باستثناء الأوفلوكساسين الذي يمكن أن يصل تركيزه في السائل الدماغي الشوكي إلى 90% من تركيزه المصلي، تتراكم هذه الأدوية في البالعات وكثيرات النوى لذلك فهي فعالة ضد الجراثيم داخل الخلوية مثل الفيلقيات.
3. **الاستقلاب:** تستقلب هذه الأدوية فيما عدا الأوفلوكساسين والليموفلوكساسين بشكل جزئي إلى مركبات أقل نشاطا ضد الجراثيم.
4. **الإطراح:** إن طريق الإطراح الرئيس للمركبات الأصلية للفلوروكينولونات ومستقلباتها يتم عن طريق البول، وهذا هو طريق الإطراح الرئيسي للأوفلوكساسين، أما بقية الكينولونات الأخرى، فإنها تمر بالكبد أيضاً ، وتطرح جزئياً عن طريق الصفراء بالإضافة للتصفية الكلوية، ولذلك لا يستطب بإعطائها للمصابين بالقصور الكلوي.

التأثيرات الجانبية:

من أكثر التأثيرات الجانبية مصادفةً لمجموعة الفلوروكينولونات كل مما يلي:

1. **تمزق الأوتار:** قد يحدث هذا الاختلاط لدى كبار السن فوق الستين عاماً أو أولئك الذين يتناولون الستيروئيدات القشرية أو ممن لديهم إصابة سابقة بالتهابات المفاصل والأوتار حيث يحصل انتباج وألم والتهاب في الوتر المصاب (قد يُصاب وتر أخيل أو أوتار اليد أو الكتف أو أي وتر آخر)، ويستوجب حصول هذا الاختلاط إيقاف الدواء مباشرةً.
2. **التأثيرات العصبية المركزية:** كالإقياء والصداع والدوار، ولذلك يجب الحذر عند معالجة المرضى المصابين باضرابات عصبية مركزية مثل الصرع بأدوية تنتمي لهذه المجموعة.

3. **السمية النفرونية: قد تتشكل** بلورات بولية عند تلقي جرعات عالية من هذه الأدوية.
4. **السمية الضيائية:** ينصح المرضى بتجنب التعرض المفرط لأشعة الشمس، أو استخدام الواقيات الشمسية، وحتى الواقيات الشمسية قد لا تحمي بشكل كامل لذلك يجب إيقاف الدواء عند ظهور أول علامة للتحسس الضوئي.

مضادات الاستطباب:

يجب تجنب الكينولونات المفلورة في فترتي الحمل والإرضاع وعند الأطفال تحت 18 سنة، حيث أوردت التقارير حدوث تآكل غضروف مفصلي في حيوانات التجربة غير الناضجة.

التداخلات الدوائية:

كما ورد سابقاً فإن مضادات الحموضة والشوارد الإيجابية تنقص من تراكيز الفلوروكينولونات بشكل عام لذلك يجب تجنب وصفها بشكل متزامن. من جهة أخرى يزيد السيبروفلوكساسين والإينوكساسين والأوفلوكساسين من المستويات المصلية للتيوفيلين من خلال تثبيط استقلابه، وربما أيضا تزيد مستويات الوارفرين والكافئين والسيكلوسبورين. ومن المحتمل كذلك أن يتداخل السيمتدين مع إطراح الكينولونات المفلورة ويزيد بالتالي من سميتها.

مظهرات السبيل البولي

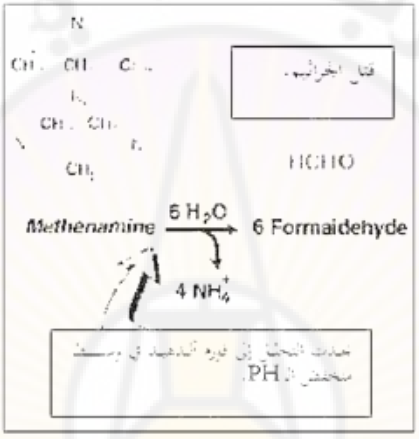
إن أخماج السبيل البولي (وأكثرها شيوعا التهاب المثانة الحاد غير المختلط والتهاب الحويضة والكلية) عند النساء في سن الإنجاب. وعند المسنين هي من أكثر المشكلات الشائعة مشاهدة عند أطباء الرعاية الأولية. وتعد الإشريكية القولونية E. coli هي أكثر الجراثيم المسببة إذ تسبب حوالي 80% من إنتانات الطرق البولية العلوية والسفلية غير المختلطة.

بينما تشكل المكورات العنقودية الرمية Staphylococcus Saprophyticus السبب الثاني الشائع المسبب لأخماج السبيل البولي؛ ومن المسببات الشائعة الأخرى كل من الكلابيسلا الرئوية والمتقلبات الاعتيادية Proteus vulgaris. ويمكن معالجة أخماج السبيل البولي بأي دواء من مجموعة الأدوية المطهرة للسبيل البولي والتي تتضمن الـ *methenamine* والـ *nitrofurantoin*، وتتميز هذه الأدوية بكونها لا تصل لتراكيز كافية مضادة للجراثيم في الدوران الدموي ولكنها تتركز في البول وبالتالي يمكن أن تستهدف إنتانات السبيل البولي بطريقة فعالة.

الميثينامين Methenamine:

آلية التأثير:

يجب أن ينحل الميثينامين في وسط حمضي (PH = 5.5 أو أقل) لكي يؤثر ولذلك يتضمن مستحضر الميثينامين غالبا حمضاً ضعيفاً مثل حمض الماندليك الذي يخفض pH البول ليساعد على انحلال الدواء في البول. وبعد انحلاله يشكل الفورم ألدهيد السام لمعظم الجراثيم، إن هذا التحلل بطيء ويحتاج لمدة 3 ساعات لينحل 90% من الدواء في البول. ويجب عدم استخدام الدواء عند وجود قثطرة مركبة لمدة طويلة.



الشكل رقم (25.7): آلية عمل الميثينامين.

الطيف المضاد للجراثيم:

يستخدم الميثينامين بشكل رئيسي في المعالجات طويلة الأمد لأخماج السبيل البولي السفلي ولكنه غير فعال في معالجة أخماج السبيل البولي العلوي.

الحرائك الدوائية:

يعطى الميثينامين عن طريق الفم.، ويشكل شوارد الأمونيوم في المثانة بالإضافة لتشكل الفورم ألدهيد، وباعتبار أن الكبد يستقلب الأمونيا بسرعة ليشكل البولة فالميثينامين مضاد استطباب عند مرضى القصور الكبدي حيث تكون المستويات العالية من شوارد الأمونيوم لديهم ذات تأثيرات سمية على الجملة العصبية المركزية. الميثينامين يتوزع عبر سوائل الجسم ولكنه لا ينحل في درجة حموضة تفوق 7.4 ولذلك لا تحدث السمية الجهازية له، ويطرح الدواء في البول.

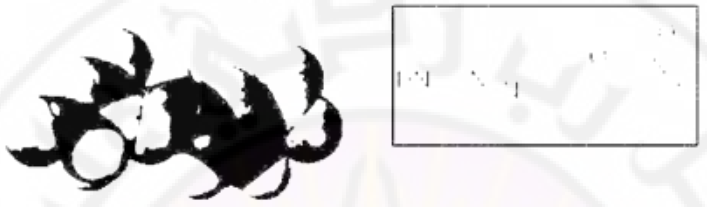
التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب:

من التأثيرات الجانبية الشائعة حصول الانزعاج البطني، وقد تتطور في الجرعات العالية بيلة ألبومين وبيلة دموية. الميثينامين ماندياليات مضاد استطباب عند مرضى القصور الكلوي.

من جهة أخرى قد تتفاعل السلفوناميدات مع الفورم ألدهيد وتشكل مركبات غير حلولة في البول لذلك يجب ألا تستعمل بالوقت نفسه مع الميثينامين.

النيتروفورانتوئين Nitrofurantoin:

النيتروفورانتوئين يستخدم لمعالجة أخماج السبيل البولي لكنه أقل شيوعا بسبب سميته وضيق طيفه المضاد للجراثيم .



الشكل رقم (26.7): البنية الكيميائية للنيتروفورانتوئين.

آلية التأثير:

تقوم الجراثيم المتحسسة للدواء بإرجاع الدواء إلى مادة فعالة تثبط بدورها إنزيمات متنوعة وتخرب الـ DNA الجرثومي. ويتمتع الدواء بفعالية أكبر في البول الحمضي.

الطيف المضاد للجراثيم:

الدواء مثبط لنمو الجراثيم، وهو فعال تجاه الإشريكية القولونية لكن قد تقاومه الجراثيم سلبية الغرام الأخرى المسببة للإنتانات البولية، أما المكورات الإيجابية الغرام فهي حساسة له .

الحرائك الدوائية:

يمتص بشكل كامل بعد الإعطاء الفموي ويطرح بسرعة عبر الرشح الكبيبي. ويسبب تلون البول باللون البني.

التأثيرات الجانبية:

1- الاضطرابات الهضمية: تتضمن كلاً من الغثيان والإقياء والإسهال.

2- الالتهاب الرئوي الحاد: وهو أكثر التأثيرات الجانبية خطورة، ويجب إيقاف الدواء عند حدوثه فوراً ومن الممكن حدوث اختلاطات رئوية أخرى كالتليف الرئوي الخلالي ولاسيما عند المرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأمد بهذا الدواء.

3- المشاكل العصبية: وتتضمن حدوث الصداع والرأرأة.

4- فقر الدم الانحلالي: الدواء مضاد استطباب عند مرضى عوز إنزيم الـ G6PD وعند حديثي الولادة والنساء الحوامل أيضاً.

الفصل السادس: الأدوية المضادة للفطور
AntiFungal Agents

د. رشاد مراد

نظرة عامة:

تدعى الأخماج الجلدية التي تسببها الفطور بالفطارات وهي غالبا أمراض مزمنة بطبيعتها، و كثير من الأخماج الفطرية الشائعة تكون سطحية وتصيب الجلد فقط، ولكن من الممكن للفطور أن تخترق الجلد، مسببة أخماجاً تحت جلدية. وإن الأخماج الفطرية التي يصعب علاجها هي الجهازية منها والتي تكون غالبا مهددة للحياة. خلافا للجراثيم فالفطور هي كائنات حقيقية النوى.

وهي تملك جدارا خلويا صلبا يحتوي الكيتين بالاضافة لعديدات السكريد، وتمتلك غشاء خلوياً مكوناً من الإرغوستيرول. وبشكل عام، فإن الأخماج الفطرية مقاومة للمضادات الحيوية المستخدمة في علاج الأخماج الجرثومية. وبالعكس، فالجراثيم تقاوم الأدوية المضادة للفطور.

إن ازدياد حدوث الأخماج الفطرية يترافق مع ازدياد أعداد المرضى المثبطين مناعيا(مثل.السرطان،زرع الأعضاء) بالإضافة لمرضى الإيدز. هؤلاء المرضى يعانون مما يدعى عداوى فطرية انتهازية مثل التهاب السحايا بالمستخفيات و داء الرشاشيات. الداء الفطري الجهازي الداخلي، مثل البرعمي،الكرواني و المنسجات، تعتبر دائما مشكلة في بعض المواقع الجغرافية.

إن توفر الأدوية المضادة للفطور الآزولية أدى لتقدم كبير في علاج الإنتانات الجهازية، حيث إنها أقل سمية من الأمفوتريسينB.

الأدوية المضادة للفطور

الأدوية المضادة للأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية:

Amphotricin B
Fluconazole
Flucytosine
Itraconazole
Ketoconazole

الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية:

Clotrimazole
Econazole
Griseofulvin

Miconazole
Nystatin

أدوية الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية:

إن الأدوية المستخدمة في علاج الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية هي: أمفوتريسين B، فلوسايتوزين، والمجموعة الجديدة من الآزولات: كيتوكونازول، فلوكونازول، إيتراكونازول.

A. أمفوتريسين B:

هو مضاد حيوي ماكروليدي بولييني موجود بشكل طبيعي، ينتجه فطر Streptomyces nodosus. على الرغم من سميته،فهو يعد الدواء المختار لعلاج الأخماج الفطرية الجهازية.

يستخدم هذا الدواء في بعض الأحيان بالمشاركة مع فلوسايتوزين مما يسمح بخفض مستوياته(الأمفوتريسين) السمية.

آلية التأثير:

ترتبط جزيئات عديدة من البولين بالإرغوستيرول الموجود في الغشاء الخلوي للخلايا الفطرية الحساسة لتشكيل مسامات أو قنوات تحتوي على روابط كارهة للماء بين الجزء المحب للدسم للضاد الحيوي البولييني والستيرول. هذه المسامات تعطل وظيفة الغشاء الخلوي الأساسية سامحة للشوارد(وخاصة البوتاسيوم) والجزيئات الصغيرة بالتسرب من الخلية وبالتالي التسبب بموت الخلية.



الشكل 27.7 مخطط يوضح مساما يشكله الأمفوتريسينB في الغشاء الخلوي.

إن ارتباط المضادات الحيوية البولينية بشكل انتقائي بالإرغوستيرول وليس بالكوليسترول، يمنح الإرغوستيرول الموجود في الأغشية الخلوية للثديات نوعية نسبية(ولكنها ليست مطلقة).

الطيف المضاد للفطور:

الأمفوتريسين B إما أن يكون قاتلاً للفطور أو مثبطاً لها، وذلك يعتمد على المتعضية وعلى تركيز الدواء. وهو فعال ضد طيف واسع من الفطور،مثل:المبيضات البيض،

المنسوجات المخفظية، المستخفيات المستحدثة، الفطور الكروانية و الفطور البرعمية الجلدية وسلالات عديدة من الرشاشيات.

المقاومة:

مع أن المقاومة تجاه هذا الدواء قليلة ولكنها تترافق مع نقص محتوى الغشـــاء البلازمي الفطري من الإرغوستيرول.

الحرائك الدوائية:

يعطى هذا الدواء من خلال التســـريب الوريدي. أحيانا يتم اختيار الطريق داخل القراب لعلاج التهاب السحايا بالفطور المتحسسة لهذا الدواء.

يرتبط الأمفوتريسينB بشكل شديد ببروتينات البلازما،و يتوزع في أنحاء الجسم مما يجعله مرتبط بشـكل كبير بالنسـج.ومع أن الالتهاب يسـهل عبور الدواء إلى سـوائل الجسـم المختلفة ولكن كميات قليلة منه تعبر إلى الســـائل الدماغي الشـــوكي والخلط الزجاجي والسائل الأمنيوسي. إلا أنه يعبر المشيمة. تظهر مستويات قليلة من الدواء ومستقلباته في البول خلال فترة طويلة من الزمن، وهناك كميات تطرح عبر الصـفراء. و لا تحتاج لتعديل الجرعة عند المرضـى الذين لديهم خطورة بالوظيفة الكلوية أو الكبدية. إن مسـتحضـرات الجسيمات الشحمية للأمفوتريسين B متوفرة، وقد أظهرت فعالية علاجية.

التأثيرات الضائرة:

للأمفوتريســـين B مشـــعر علاجي منخفض، وإن الجرعة اليومية الكلية للبالغ يجب ألا تتعدى 1.5ملغ/كغ. تعطى عدة جرعات تجريبية قليلة من الدواء لتقدير درجة اسـتجابة المريض السـلبية،على سـبيل المثال،التآق أو الاختلاجات. و تشـمل التظاهرات السـمية الأخرى ما يلي:

a.*الحمى و القشـــعريرة:* تظهر بإعطاء الدواء بالطريق الوريدي و لكنها تتراجع عادة مع تكرار إعطاء الدواء. العلاج السـابق بالسـتيروئيدات أو خافضـات الحرارة تسـاعد في منع هذه المشكلة.

Meperidine يمكن أن يوقف الحمى و القشعريرة بعد بدئها.

b.*سـمية الوظيفة الكلوية:* على الرغم من نقص كمية الدواء المطروحة عن طريق البول، قد تختل الوظيفة الكلوية عند المرضـــى(انخفاض في معدل الرشـــح الكبيبي و الوظيفة الأنبوبية). تنقص تصـفية الكرياتنين ويحدث ضـياع في البوتاسـيوم. قد تتعزز السـمية الكلوية في حال وجود نفاذ للصـــوديوم. عند إيقاف الدواء تعود الوظيفة الكلوية لما كانت عليه، ولكن في الجرعات الكبيرة قد يحدث تخرب دائم. يتفاقم ارتفاع البولة الدموية بوجود أدوية أخرى سامة للكلية مثل: الأمينوغليكوزيدات، والسيكلوسبورين، أو البنتاميدين، ولكن الإماهة الكافية يمكن أن تنقص من شدة ارتفاع البولة.

c. *هبوط الضغط:* قد يحدث هبوط ضغط مشابه للصدمة ويترافق مع نقص بوتاسيوم الدم، وهذا يتطلب تعويض البوتاسيوم، كما يجب الانتباه للمرضى المعالجين بالديجوكسين.

d. *فقر الدم:* قد يحدث فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ نتيجة تثبيط عكوس لإنتاج الكريات الحمر، و قد يتفاقم هذا عند مرضى الإيدز الذين يتناولون الزيدوفون.

e. *التأثيرات العصبية:* إعطاء الدواء داخل القراب قد يؤدي لعدد من المشاكل العصبية الخطيرة.

f. *التهاب الوريد الخثاري:* يمكن تقليص حجم هذه المشكلة بإضافة الهيبارين في أثناء التسريب.

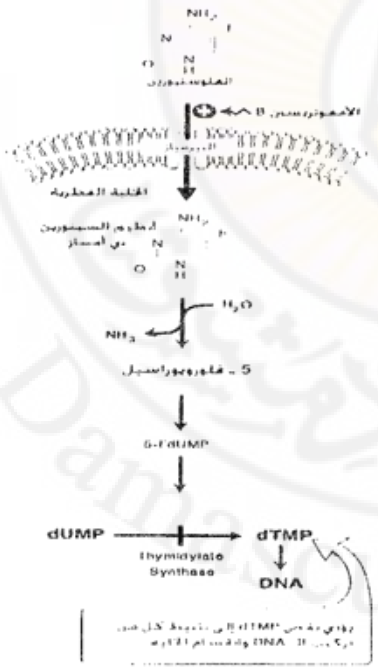
B. فلوسايتوزين: (FC-5)

هو مضاد صنعي لاستقلاب البيرميدين ويستعمل فقط بالمشاركة مع الأمفوتريسين لمعالجة الأخماج الفطرية الجهازية و التهاب السحايا بالمستخفيات المستحدثة و المبيضات.

آلية التأثير:

يدخل الدواء الخلايا الفطرية عن طريق إنزيم Cytosine specific permease (وهو إنزيم لا يوجد في خلايا الثدييات). ثم يتحول FC-5 من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية إلى fluorodeoxyuridylic acid (5-FdUMP)؛ هذا النكليوتيد الكاذب ينقص من اصطناع التايميديلات، وبالتالي حرمان العضوية من حمض التايميديليك، وهو مكون أساسي للـDNA. ومن ثم يستقلب النكليوتيد غير الطبيعي إلى النكليوتيد(FUTP-5) وينضم داخل RNA الفطري مما يؤدي إلى تعطيل تركيب الحمض النووي و البروتين. المشاركة بين الفلوسايتوزين والأمفوتريسين B تعطي تأثيراً تآزرياً.

[ملاحظة: الأمفوتريسين B يؤثر على النفوذية الخلوية، مما يسمح لكميات أكبر من الفلوسايتوزين من الدخول إلى الخلية الفطرية].



الشكل 28.7 آلية تأثير الفلوسايتوزين.

الطيف المضاد للفطور:

هذا الدواء هو مثبط للفطور وهو فعال في معالجة الفطار البرعمي الصبغي وبالمشاركة لعلاج داء المبيضات و داء المستخفيات.

المقاومة:

يمكن أن تتطور المقاومة خلال العلاج وهذا هو السبب لعدم استخدام الفلوسايتوزين كدواء وحيد مضاد للفطور ما عدا في الفطار البرعمي الصبغي. إن معدل ظهور ذراري مقاومة يكون منخفضا عند مشاركة FC-5 مع الأمفوتريسينB بالمقارنة مع استعماله لوحده. وإن النقص في مستويات أي من الإنزيمات التي تحول FC-5 إلى FU-5 وما بعده، أو ازدياد تركيب السايتوزين، يمكن أن تؤدي لحدوث المقاومة.

الحرائك الدوائية:

يمتص FC-5 جيدا بالطريق الفموي، كما ينتشر في سوائل الجسم المختلفة، و يعبر جيدا إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن كشف FU-5 لدى المرضى، ومن المحتمل أن يكون ذلك نتيجة استقلاب FC-5 من قبل الجراثيم المعوية. يطرح الدواء مع مستقلباته عن طريق الرشح الكبيبي. ويجب تعديل الجرعة عند المرضى الذين لديهم اضطرابات في الوظيفة الكلوية.

التأثيرات الضائرة:

بعض هذه التأثيرات يمكن أن تكون متعلقة بتشكيل FU-5 عن طريق الجراثيم المعوية من FC-5.

a. *السمية الدموية*: يسبب الفلوسايتوزين تأثيرات عكوسة تتضمن نقص العدلات، ونقص صفيحات و تثبيط عرضي لنقي العظام. يجب توخي الحذر عند المرضى الذين يتعالجون بالتشعيع أو الأدوية الكيميائية التي تثبط نقي العظام.

b. *سوء الوظيفة الكبدية*: قد يحدث أيضا اضطرابٌ عكوسٌ في الوظيفة الكبدية يتمثل بارتفاع ناقلات الأمين المصلية والفوسفاتاز القلوية.

c. *اضطرابات معدية معوية*: من الشائع حدوث الغثيان، الإقياء، والإسهال، ويمكن أن يحدث التهاب كولون شديد.

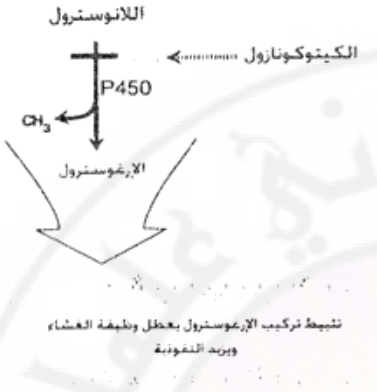
C. كيتوكونازول:

هو عبارة عن إيميدازول مستبدل، وهو واحد من عائلة الآزولات المفيدة في علاج الداء الفطري. بالإضافة لفعاليته المضادة للفطور،فإن الكيتوكونازول يثبط اصطناع الستيروئيدات من الغدد التناسلية والكظرية عند الإنسان وذلك من خلال حجب C17-20

11β-hydroxylase،Lyase و الكوليسترول مشقوق السلسلة الجانبية؛ وبالتالي فإنه يثبط اصطناع التستوستيرون و الكورتيزول.

آلية التأثير:

يتفاعل الكيتوكونازول مع C-14 α- demethylase (إنزيم من جملة السيتوكروم) وذلك لمنع تحول اللانوستيرول إلى إرغوستيرول، الستيرول الرئيسي في غشاء الخلية الفطرية. هذا التثبيط يؤدي إلى تعطيل وظيفة الغشاء الخلوي وزيادة النفوذية. يقوم الكيتوكونازول بفعل إضافي مع الفلوسايتوزين ضد المبيضات، ولكنه يعاكس فعالية الأمفوتريسين B المضادة للفطور.



الشكل 29.7 آلية تأثير الكيتوكونازول.

الطيف المضاد للفطور:

هو إما مثبط للفطور أو قاتل لها، وذلك يعتمد على الجرعة. ومع أنه فعال ضد نفس الفطور للأمفوترسين B، فهو الأكثر فعالية في معالجة المنسجات. و هو يعد فعالا ضد الفطار اللاسحائي الكرواني والبرعمي.

المبيضات، والإنتانات الفطارية المختلفة، وحتى تلك المقاومة للغريسيوفولين تكون حساسة.

المقاومة: لم يلاحظ وجود مقاومة.

الحرائك الدوائية:

يعطى الكيتوكونازول عبر الطريق الفموي فقط. ويتطلب ذلك وجود الحمض المعدي من أجل تفكيك مستحضره و من ثم يمتص من خلال مخاطية المعدة. والطعام، ومضادات الحموضة، والسيميتيدين، والريفامبين تؤدي لسوء الامتصاص. وقد وجد أن جعل الكوكا كولا حمضية يحسن امتصاص الكيتوكونازول. هذا الدواء شديد الارتباط ببروتينات البلازما. ومع أن اختراقه للنسج محدود، فهو فعال في معالجة داء المنسجات في الرئة، والعظم، والجلد، والأنسجة الرخوة. وهو يدخل السائل الدماغي الشوكي. ويستقلب بشكل شديد في الكبد. إن تخليق إنزيمات السيتوكروم P-450 الجهازية في الكبد يقصر عمر النصف للكيتوكونازول، ولكن يمكن للدواء أن يثبط بدوره بعض هذه الإنزيمات لتقوية فعالية بعض الأدوية. ويطرح بشكل رئيسي عبر الصفراء.

إن كميات الدواء الأصلي في البول منخفضة جدا لدرجة تجعله غير فعال في علاج أخماج السبيل البولي الفطرية.

التأثيرات الضائرة:

هذه التأثيرات هي بشكل رئيسي معدية معوية. بالإضافة لتأثيراته الأليرجية، تكون التأثيرات السمية الأخرى من ضمن الآتي:

a.عدم الارتياح المعدي المعوي هو عرض جانبي شائع.

b.*التأثيرات الغدية الصماوية:* تنتج عن تثبيط اصطناع الأندروجين و الستيروئيدات القشرية بالكيتوكونازول. من بين هذه التأثيرات التثدي، نقص الرغبة الجنسية، العنانة، والاضطرابات الطمثية.

c.*سوء الوظيفة الكبدية:* مع أن نسبة حدوثها قليلة، فإن سوء الوظيفة الكبدية المترافق مع ارتفاع ناقلات الأمين المصلية يعد عرضا ساما خطيرا. الكيتوكونازول يمكن أن يتراكم عند المرضى الذين يعانون من سوء الوظيفة الكبدية. وعند هؤلاء، يجب مراقبة التراكيز البلازمية للدواء.

مضادات الاستطباب: يجب عدم إعطاء الكيتوكونازول مع الأمفوتريسين B.

التداخلات الدوائية:

يستطيع الكيتوكونازول أن يعزز سمية بعض الأدوية كالسيكلوسبورين، والفينيتوئين، ومعاكسات الهيستامين H1، والتيرفينادين والأستيميزول وذلك عن طريق تثبيط جملة السيتوكروم P-450.

ويستطيع أيضا أن يزيد مستويات السكرالفات، والتولبوتامايد و الوارفارين.

ويستطيع الريفامبين، وهو المحفز لجملة السيتوكروم P-450، أن يقصر مدة تأثير الكيتوكونازول وغيره من الآزولات. الأدوية التي تنقص الحموضة المعدية مثل مضادات الهيستامين H2 ومضادات الحموضة تستطيع أيضا أن تنقص من امتصاص الكيتوكونازول.

D. فلوكونازول:

يعتبر هذا الدواء مهماً سريريا بسبب غياب تأثيراته الغدية الصماوية التي يسببها الكيتوكونازول، ونفاذيته للسائل الدماغي الشوكي. يستعمل الفلوكونازول وقائيا،مع بعض النجاح، لإنقاص حدوث الأخماج الفطرية عند المرضى الخاضعين لزرع النقي.

آلية التأثير: يثبط تركيب الإرغوستيرول في الغشاء الفطري بطريقة الكيتوكونازول نفسها.

الطيف المضاد للفطور: يعد الدواء المختار لعلاج المستخفيات المستحدثة، وانسمام الدم بالمبيضات، والفطور الكروانية. وقد أظهر الفلوكونازول فائدة في علاج الداء البرعمي، داء المبيضات، والمنسجات.

هذه الإنتانات تتميز بأن لها معدل نكس مرتفع، وأظهر أيضا فعالية في العلاج الإسعافي المزمن.

المقاومة: لقد سجلت عند بعض المرضى المصابين بالإيدز حالات فشل للعلاج نتيجة المقاومة.

الحرائك الدوائية: يعطى الفلوكونازول فمويا أو بالطريق الوريدي. وامتصاصه ممتاز، وبخلاف الكيتوكونازول فهو لا يعتمد على الحموضة المعدية. كما أن ارتباطه ببروتينات البلازما أصغري.هناك اتهامات كاذبة هامة لقدرته على اختراق السائل الدماغي الشوكي في السحايا الطبيعية والملتهبة. وبخلاف الكيتوكونازول يعد استقلاب الفوكونازول ضعيفا. وهو يطرح عن طريق الكلية، ولذلك يجب إنقاص الجرعات عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية.

التأثيرات الضائرة: لا تسبب التأثيرات الجانبية الناتجة عنه مشاكل كالتي تحصل عند المعالجة بالكيتوكونازول. فليس له تأثيرات صماوية، وذلك لعدم تثبيطه لجملة السيتوكروم P-450 المسؤولة عن تركيب الأندروجينات. ولكنه يثبط جملة السيتوكروم P-450 المسؤولة عن استقلاب الأدوية الموجودة تحت الكيتوكونازول. يحدث أيضا غثيان وإقياء واندفاعات جلدية، أما التهاب الكبد فهو مشكلة نادرة.

تقارير حديثة أشارت إلى أن الفلوكونازول يعد مشوهاً قوياً للأجنة وتقترح أن أدوية أخرى تنتمي لزمرة الآزولات قد تكون أيضا مشوهة للأجنة.

E. إيتراكونازول:

يعد من العوامل المضادة للفطور المضافة حديثا لعائلة الآزولات.

وكما هو حال الفلوكونازول فهو آزول ثلاثي تركيبي ولا يسبب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية الملاحظة عند العلاج بالكيتوكونازول. آلية تأثيره هي نفسها الملاحظة مع الآزولات الأخرى. وهو حاليا الدواء المختار لمعالجة الفطار البرعمي. وخلافا للكيتوكونازول فهو دواء فعال في معالجة داء المنسجات المرافق للإيدز.ولكن، تظهر الدراسات الجارية أنه قد يكون فعالا أيضا في علاج الرشاشيات، انسمام الدم بالمبيضات، الفطار الكرواني، والمستخفيات.

وبالتالي فإنه يملك طيف واسع مضاد للفطور.

الحرائك الدوائية:

الايتراكونازول يمتص جيدا عن طريق الفم والطعام يزيد من توافره الحيوي. يرتبط الدواء بشكل كبير ببروتينات البلازما ويتوزع بشكل جيد في معظم النسج بما فيها العظام، والنخامة و النسج الدهنية. ولكن لا يمكن الحصول على التراكيز العلاجية المطلوبة في السائل الدماغي الشوكي. وكما هي الحال مع الكيتوكونازول فهو يستقلب بشكل كبير عن طريق الكبد ولكنه لا يثبط تركيب الأندروجينات. تظهر كميات قليلة من الدواء الأصلي في البول، ولذلك فلا حاجة لإنقاص كمية الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

التأثيرات الضائرة:

تتضمن التأثيرات الجانبية الغثيان والإقياء والاندفاعات الجلدية(خاصة عند المرضى المثبطين مناعيا) ، ونقص البوتاسيوم، وارتفاع الضغط ، وذمة ، و صداع.
التداخلات الدوائية المصنفة في الأعلى هي أيضا ممكنة مع الإيتراكونازول.

أدوية الأخماج الفطرية الجلدية:

تدعى الفطور التي تسبب أخماجا جلدية سطحية بالأخماج الفطرية الجلدية.
وغالبا ما تدعى الفطارات الجلدية الشائعة، مثل السعفة، بالديدان الحلقية، ولكن هذه تسمية خاطئة لأن الفطور هي سبب الخمج وليست الديدان.

A. غريسيوفولفين:

آلية التأثير:

يدخل هذا الدواء إلى الخلايا الفطرية الحساسة له بعملية معتمدة على الطاقة. وهو يتفاعل مع الأنابيب الدقيقة في الفطر ليعطل مغزل الانقسام و يثبط الانقسام الخيطي. يتراكم في الأنسجة الحاوية على كيراتين حديث التشكل، مما يجعلها غير ملائمة لنمو الفطر. ويجب أن يستمر العلاج إلى أن يستبدل النسيج المصاب بنسيج طبيعي. وهذا يحتاج عادة أسابيع - شهوراً من العلاج.



الشكل 30.7 تثبيط الانقسام بواسطة الغريسيوفولفين.

الطيف المضاد للفطور:

هو بشكل أساسي مثبط للفطر. وهو فعال فقط ضد الأخماج الفطرية الجلدية – الشعروية ، الأبواغ الصغيرة ،الفطور البشرانية. يستخدم في علاج الإنتانات الحادة بالقوباء الحلقية غير المستجيبة للعوامل الأخرى المضادة للفطور.

المقاومة:

المقاومة تعود لنقص الطاقة المعتمدة على نظام القبط.

الحرائك الدوائية:

تمتاز المستحضرات البلورية فائقة النعومة بامتصاصها الجيد من السبيل الهضمي. ويزداد الامتصاص عند تناول وجبات غنية بالدسم.

الفينوباربيتال قد يتداخل مع امتصاص الغريسيوفولفين. وهذا الدواء غير فعال موضعيا.

يتوزع الغريسيوفولفين بشكل خاص في الأنسجة المتقرنة المصابة حيث يرتبط هناك، ولذلك فإنه من غير المستحب استخدامه لعلاج الإنتانات الفطرية الجلدية. وتراكيزه في أنسجة و سوائل الجسم الأخرى تكون أخفض بكثير.

و يستقلب بشدة إلى الأشكال ثنائية المتيل والغلوكورونية. يحفز هذا الدواء جملة السيتوكروم P-450، كما يزيد معدل استقلاب عدد من الأدوية مثل مضادات التخثر الفموية. اطراح الدواء يحدث عن طريق الكلية، بحد مستقلباته بشكل أساسي.

التأثيرات الضائرة:

بالرغم من أن التقارير ذكرت وجود تفاعلات تحسسية وعدداً من الآثار الضائرة (مثل: الصداع،الغثيان)، إلا أن السمية لا تعتبر مشكلة سريرية رئيسية. يمكن أن يسبب الدواء سمية كبدية ويعد مضاد استطباب عند المرضى المصابين بالبورفيريا المتقطعة الحادة. وهو يعزز التأثيرات السمية للكحول.

الغريسيوفولفين مشوه للأجنة في حيوانات التجربة.

B. النيستاتين:

هو عبارة عن مضاد حيوي بوليني ويتشابه في تركيبه، فعاليته الكيميائية، آلية تأثيره و مقاومته مع الأمفوتريسين B. ونظرا لسميته الجهازية يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات. امتصاصه الهضمي مهمل، ولا يعطى أبدا عبر الطريق الحقني. يعطى كدواء فموي لمعالجة داء المبيضات الفموي. يمكن قياس الكميات المطروحة في البراز بشكل تقريبي. التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان وإقياء نادرا.

C. الميكونازول والأدوية الموضعية الأخرى:

إن كلا من الميكونازول، والكلوتريمازول، و الإيكونازول من الأدوية الفعالة موضعيا والتي تعطى نادرا جدا عبر الحقن بسبب سميتها الشديدة.

و تكون آلية تأثيرها، وطيفها المضاد للفطور، وتوزعها، ونمط استقلابها هو نفسه للكيتوكونازول.

وقل رب زدني علما
Damascus University

الفصل السابع: العوامل المضادة للفيروسات
Antiviral Agents

د. رشاد مراد

مقدمة:

التقدم في التحكم الدوائي للإنتانات الفيروسية تأخر مقارنة مع ما تم تحقيقه على صعيد الأمراض المسببة بالميكروبات الأخرى. و كان سبب التأخير"" و الذي ينطبق على التأخر في تطوير علاج الأمراض الورمية"" بسبب الصعوبة في جعل الدواء ذا سمية انتقائية . حقيقة عندما تم عقد المؤتمر الأول لمضادات الفيروسات بدعم من أكاديمية نيويورك للعلوم عام 1965 لم يكن هناك أكثر من ستة علماء في الولايات المتحدة يؤمنون بإمكانية تطوير مضادات فيروسية آمنة و فعالة.

لأنه كان معروفا بأن الفيروسات تستخدم لكي تتضاعف طريق الاستقلاب الخلوي للخلايا السليمة لذا كان يعتقد انه من المستحيل إيجاد مضادات فيروسية توقف النمو و التكاثر الفيروسي بدون قتل خلايا المضيف.

إلا انه تم إيجاد مضادات فيروسية نوعية للانتساخ الفيروسي و تم استخدامها في تطوير مضادات فيروسية انتقائية.

نقاط محتملة لهجوم هذه المضادات تتضمن الإنزيمات المرمّزة الفيروسية و بروتينات أخرى تظهر خلال انتساخ الفيروس ولا تظهر في الخلايا غير المصابة أي هذه البروتينات مختلفة عن الاستجابة الإنزيمية الخلوية للخلايا غير المصابة.

الوسائط المناعية داخلية المنشأ و المضادة للفيروسات يمكن أن تشكل مصدر محتمل للمركبات المضادة للفيروسات.

أمانتادين و ريمانتادين Amantadine and Rimantidine:

هما أمينات ثلاثية الحلقة صنعية. عام 1966 كان الأمانتادين المضاد الفيروسي الأول المرخص للاستخدام في الولايات المتحدة الأمريكية. ريمانتادين مشابه بنيوي قريب من الأمانتادين حيث تم استبدال الشاردة الأمينية بمجموعة α امينوإيتيل .ويتشاركان بالفعالية الدوائية نفسها.

يقوم الأمانتادين بتثبيط تضاعف فيروسات الأنفلونزا A وC و فيروسات سنداي و فيروسات الكلب الكاذب.

إلا انه لم يلاحظ أي تثبيط لفيروسات الإنفونزا B و نظيرة الأنفلونزا 1 و 3 و فيروسات النكاف و داء نيوكاستل الفيروسي.

على الرغم من أن آلية عمل الأمانتادين التثبيطية لانتساخ الفيروسات غير مفهومة بشكل كامل إلا أنه تم التعرف إلى أن الأمانتادين يقوم بتثبيط أو تأخير عملية إزالة التغليف التي تسبق الترجمة الأولية .
بشكل خاص يقوم الأمانتادين بحصار البروتين الفيروسي M2 و الذي يسهل تفكيك معقد ريبو نوكليو بروتين و الذي يسبق عملية التضاعف و التغيرات التكوينية في الهيماغلوتينين الفيروسي و الذي يتبع الترجمة.
لا يملك الأمانتادين تأثيراً نوعياً على فعالية الإنزيم الفيروسي الرنا بوليميراز المعتمد على الرنا و الموجود في فيروسات الأنفلونزا A.
الأمانتادين هيدروكلورايد : مركب منحل في الماء سريع الامتصاص من السبيل المعدي المعوي و تحدث قمة تركيزه البلازمي خلال ساعتين لأربع ساعات من التناول
يكون التركيز الرئوي مساويا لثلثي التركيز البلازمي. يتم إفراز الأمانتادين بالبول بعد نصف عمر يساوي تقريبا 15 ساعة.
يتوفر الأمانتادين بشكل شراب و كبسولات و يتم إعطاؤه فمويا للوقاية من الإصابة بالأنفلونزا A و يقوم الامانتادين بخفض معدلات الإصابة(وقاية) ل 50% ومعدل المرض ل 60% . فعالية الأمانتادين بعد بدء أعراض الأنفلونزا غير مقنعة مقارنة بالفعالية الوقائية له . مؤخرا يتم استخدام الأمانتادين بشكل بخاخ أرذاذي لعلاج الأنفلونزا . على الرغم من ان الأمانتادين يقوم بإنقاص الأعراض التنفسية للأنفلونزا إلا انه ليس له تأثير على الحرارة والأعراض الأخرى و الاختبارات الوظيفية الرئوية.
التأثيرات الجانبية المعتمدة على الجرعة للأمانتادين تمت ملاحظتها عند 3% ل 30% من المرضى و تتضمن
(عصبية،نعاس،صعوبة في التركيز،أرق،اكتئاب)
تظهر هذه الأعراض خلال 48 ساعة من بداية تناول الدواء و تختفي بسرعة بعد إيقاف الدواء.
قدرة الأمانتادين في التأثير على نقل الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي هي التي تسبب الاضطرابات العصبية المركزية.

أوسيلتاميفير و زانامفير Oseltamivir and Zanamivir:

و هما مضادان فيروسيان مثبطان للنيوروامينيداز و يملكان فعالية ضد الأعراض المتعلقة بالإنتان بفيروسات الأنفلونزا A و B . يتم إعطاؤهما فمويا، أوسيلتاميفير يمكنه إنقاص شدة و استمرارية الأعراض المحدثة بفيروسات الأنفلونزا و ينقص أيضا احتمال حدوث اختلاطات تشمل الجهاز التنفسي العلوي . زانامفير يمكن أن يعطى عن طريق

الاستنشاق الفموي و يستخدم في علاج الإنتان الحاد(غير المسبب للمضاعفات) بفيروسات الأنفلونزا A و B .
هذه الأدوية فعالة عندما يتم إعطاؤها خلال 30 ل 36 ساعة بعد بدء الأعراض.
إعطاء الأوسيلتاميفير و زاناميفير مرة أو مرتين يوميا للوقاية يبدي فعالية ضد الأمراض المتعلقة بالانفلونزا.
التأثيرات الجانبية الشائعة تتضمن غثياناً و اقياءً ناجمين عن تناول الأوسيلتاميفير و عدم ارتياح أنفي و تشنجاً قصبياً عند استخدام الزاناميفير.

العوامل المضادة لمجموعة الفيروسات الحلئية:

باستثناء الفوسكارنت هذه الأدوية الفعالة ضد مجموعة فيروسات الحلأ عبارة عن مقلّدات للبورينات و البيرميدينات و التي تحول لنوكليوتيدات فعالة إما بإنزيمات خلوية أو إنزيمات خاصة بالفيروسات. الأدوية المفعّلة بالإنزيمات الفيروسية المكوّدة و التي تقوم بتثبيط جزيئات خاصة في انتساخ الفيروسات هي العناصر الأكثر انتقائية و المتوفرة حالياً.

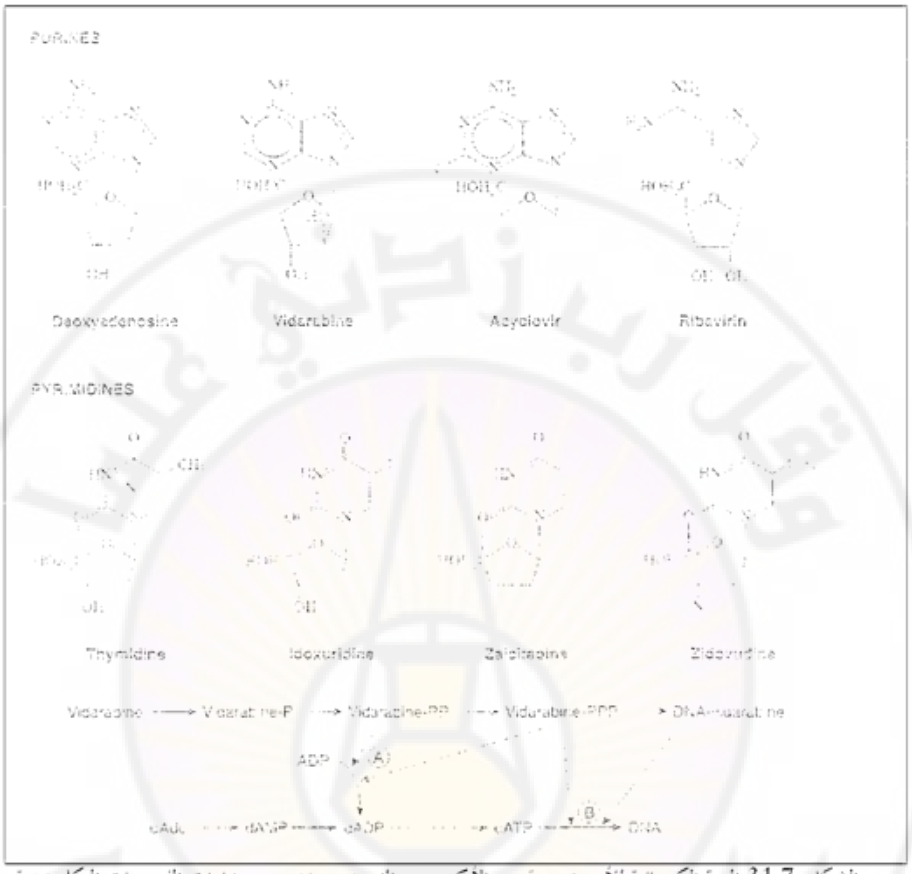
إيدوكسوريدين Idoxuridine:

تم تصنيع الإيدوكسوريدين في عام 1959 كجزء من البرنامج المضاد للسرطان ثم تم استخدامه كعامل مضاد لفيروس الحلأ البسيط HSV. الإيدوكسوريدين هو مماثل للتيميدين مع ذرة يود مستبدلة بالمجموعة المثيلية في ذرة الكربون 5 . بسبب أن ذرة اليود تملك نفس الإشعاع للمجموعة الميثيلية فإن الإيدوكسوريدين يفسفر بسهولة لايدوكسيوريدين أحادي الفوسفات بوساطة التيمين كيناز. الإيدوكسوريدين احادي الفوسفات يستقلب فيما بعد لشكل ثلاثي الفوسفات و الذي يتحد بالدنا الخلوي و الفيروسي . إنزيمات متعددة و المرتبطة بالتصنيع الحيوي للدنا مثل التيميدين كيناز،تيميديلات كيناز،دنا بوليميراز تثبط بالايدوكسيوريدين و أشكاله المفسفرة ، بأية حال التأثير المضاد للفيروسات للإيدوكسوريدين مرتبط بالنتائج الحيوية الناجمة عن ارتباط الإيدوكسوريدين بالدنا الفيروسي مثل:التفكك الصبغي،اختلال تصنيع البروتينات الفيروسية.
السمية الناجمة للدواء تنجم عن اتحاد الايدوكسيوريدين بدنا خلايا سليمة.
يظهر الإيدوكسوريدين في الزجاج فعالية مضادة لعدة فيروسات معتمدة على الدنا و لكن في الاستخدام السريري محلول الإيدوكسوريدين و مرهمه محصور في علاج التهاب القرنية المحدث بفيروسات الحلأ البسيط HSVو فيروسات فاكسينيا""غير المصرح بعلاجه بالإيدوكسوريدين من ال FDA "" المقاومة الفيروسية تتطور عموما خلال المعالجة حيث إن الايدوكسيوريدين يثبط بسرعة من قبل إنزيمات الدي أميناز و النوكليوتيداز .

الاستخدام الموضعي للإيدوكسوريدين في الملتحمة يسبب تخريش جلد و التهابه بالتماس و اعتلالاً كيراتينياً منقّطاً و الذي يمكن أن يكون حدوثه بسبب تطور المرض أكثر من تأثير الدواء نفسه"" و تغيم قرنية و رهاباً ضوئياً و إدماعاً.
بالإضافة لهذه التأثيرات غير المرغوبة الإيدوكسوريدين يمكن أن يسبب ضرراً صبغياً في المزارع الخلوية و سبب عند الحيوانات اضطراب في تطور أجنتها عند استخدامه بشكل موضعي في العين.

فيدارابين Vidarabine:

الفيدارابين(ادينوزين ارابينوزيد أو ارا-أ) هو مماثل للأدينوين يتم بشكل أساسي تصنيعه إلا أنه تم إيجاده في بعض مزارع العضويات Streptomyces antibioticus.
في الفيدارابين يتم استبدال الD-ribose ب arabinose الشكل 31.7. فيدارابين يملك طيف واسع مضاد للفيروسات في الزجاج ضد عديد من فيروسات الدنا (مجموعة فيروسات الحلأ،فيروسات الحماق) و بعض الفيروسات السرطانية الرناوية. تقول الدراسات إن النشاط الحيوي للفيدارابين يمكن أن يكون بسبب المشتقات المفسفرة للفيدارابين التي تثبط إنزيمات الدنا بوليميراز الفيروسي على الرغم من أن النسبة المئوية للفيدارابين المفسفر بعد التسريب الوريدي تكون محدودة و معظم الدواء يكون مستقلباً بوساطة إنزيم الأدينوزين دي أميناز ل أرابينوزين هيبوكزانتين و الذي يكون أضعف بستين مرة من الفيدارابين (عمر النصف 3.5 ساعة) .
بسبب أن الفيدارابين ضعيف الانحلال في الماء و ضعيف الامتصاص من السبيل المعدي المعوي لذا يجب ان يتم إعطاؤه بتسريب وريدي بطيء بالمحاليل المخففة.
العلاج الموضعي بمرهم الفيدارابين فعال لعلاج الالتهاب القرنية المحدث بفيروس الحلأ البسيط HSV. وهذا هو الاستخدام الرئيسي للدواء.حيث يظهر أنه أفضل من الايدوكسيوريدين بالاستخدام العيني من حيث إنه بنفس الفعالية و لكن بأقل قدرة لإحداث التحسس و التخريش للعين و أقل قدرة على إحداث مقاومة فيروسية.
التسريب الوريدي للفيدارابين فعال من أجل علاج التهاب الدماغ الخلئي و فعال للتحكم بالإصابة بفيروس النطاق الحماقي VZV و خصوصا عند المرضى ضعيفي المناعة وبالرغم من أن الأسيكلوفير هو الذي يتم استخدامه عند هؤلاء المرضى في هذه الحالات.
لم تثبت أي فعالية للتطبيق الموضعي للفيدارابين لعلاج العقبولة الشفوية و التناسلية المتكررة .



الشكل: 31.7 البنية الكيميائية للأدينوزين منقوص الأوكسجين. الثيميدين وعدد من مضادات الفيروسات النكليوزيدية

التأثيرات الجانبية للفيدارابين متعلقة بقسمها الأعظم بمشتقاته المفسفرة و تأثيراتها على اصطناع الدنا.الاستجابة العكسية لطريق الإعطاء الحقني تتضمن اضطراباً معدياً معوياً (غثيان،إقياء،إسهال) و تظاهرات عصبية مركزية (دوار،رنح،تخليط) و اضطرابات دموية(فرط بيليروبين الدم،نقص كريات بيض).

مثل الأدوية الأخرى التي تؤثر على اصطناع الدنا للفيدارابين تأثير محتمل ماسخ للأجنة و مسرطن.

التأثيرات الجانبية للاستخدام الموضعي مشابهة لتلك الموصوفة عند استخدام الإيدوكسوريدين.

الجدول 7- و			
طيف مضادات الفيروسات،آلية التأثير،الاستخدام السريري لمضادات الفيروسات			
الدواء	الطيف المضاد للفيروسات	آلية التأثير	الاستخدام السريري
Rimantadine Amantadine	فيروس الأنفلونزا A	تعطيل عملية إزالة الغلاف	تستخدم وقائيا ضد فيروسات الإنفلونزا A
Idoxuridine	فيروس الحزاز البسيط HSV	تثبيط تصنيع DNA	العلاج الموضعي للقرنية الحلقي
Vidarabine trifluridine	"	"	العلاج الموضعي لالتهاب القرنية الحلقي والتهاب القرنية والملتحمة الحلقي
Acyclovir Valacyclovir	HSV & VZV	"	علاج العضوية المناعية البادئة و العاكسة بالتهاب الدماغ الحلقي،الإصابات الحادة المحاطية الجلدية عند المعضلي المناعة،الإصابات الأولية بالحزاز في إصابات فيروس VZV، الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا CMV
Famciclovir penciclovir	"	"	علاج الإصابة الحادة بفيروس النطاق الحلقي VZV والإصابات العاكسة بفيروسات الحزاز
Cidofovir	CMV & HSV	"	علاج الآفات الجلدية و التهاب القرنية CMV
Foscarnet	CMV & HSV&CMV	"	علاج التهاب الشبكية ب CMV ، الإصابات المقاومة على الأسكيلوفير من فيروسات الحزاز CMV
Ganciclovir	CMV	"	علاج التهاب الشبكية ب CMV ، الوقاية من مرض CMV
Interferon α&α	HSV & HPV	خرض تصنيع البروتينات المضادة للفيروسات	علاج التهاب الكبد B ، C و الثآليل الشائكة المعدية
Ribavirin	RSV	تثبيط استطاع الرنا مرسال و تثبيط استطاع البريدات	علاج ذات الرئة الفيروسية الصادة ب RSV و علاج التهاب القصبات الفيروسي
مثبطات البروتياز	HIV	تثبيط أنزيم البروتياز الخاص بفيروس HIV	علاج الإصابات ب HIV و مرض الإيدز
مثبطات إنزيم النساخ العكسي	HIV	تثبيط استطاع الدنا الفيروسي	

الترايفلوريدين Trifluridine:

الترايفلوريدين (ثلاثي فلورتيميدين)هو مشتق من الإيدوكسوريدين بحيث تستبدل ذرة اليود مع مجموعة ثلاثي فلور ميتيل . يملك فعالية مضادة للفيروسات ضد عدد من فيروسات DNA بما فيها HSV،الجدري والفيروسات الغدية .

ميزات الترايفلوريدين على الإيدوكسوريدين أنه يملك قوة أكبر كمضاد لالتهاب القرنية بفيروس الحلأ وميل أكبر للانحلال في الماء . الدراسات الحديثة أيضاً تقترح أن الترايفلوريدين أكثر فعالية عند المرضى الذين لديهم مسبقاً عدم استجابة للإيدوكسوريدين أو الفيدارابين.

آلية النشاط المضاد للفيروسات للتريفلوريدين قد درست بشكل أساسي لتقييم فعاليته ضد فيروس الجدري حيث تدرس درجة فعاليته ضد اللقاحات الفيروسية. حيث يرتبط مع الفوسفات ليشكل تريفلوريدين أحادي الفوسفات أو ثنائي أو ثلاثي الفوسفات بواسطة تيميدين كيناز وتيميدلات كيناز الخلوي أو الفيروسي .

التريفلوريدين ثلاثي الفوسفات يخترق بشكل مفضل الDNAالفيروسي ويحدث تأثيراً مشابه لتأثير الإيدوكسوريدين في فيروسات DNA. التفاعلات السمية الخلوية الأساسية هي أكثر ترافقاً مع تثبيط التيميدين سينتيتاز الخلوي بواسطة التريفلوريدين أحادي الفوسفات .

التريفلوريدين المحضر كمحلول عيني بتركيز 1% هو الدواء الأفضل لعلاج التهاب القرنية الحلقي السطحي .

التفاعلات السمية للتريفلوريدين نادرة وبشكل عام معتدلة،وتتضمن إحساساً بالحرق عند التنقيط بالعين إضافة إلى وذمة بالجفن. والارتكاسات التحسسية نادرة . التريفلوريدين قد يحدث بشكل محتمل طفرات ويؤهب لحدوث سرطان .

أسيكلوفير وفالأسيكلوفير Acycolovir and valacyclovir :

أسيكلوفير هو منتج صادر عن مجموعة أبحاث تتمحور حول اصطناع مركبات صممت لتحاكي القدرة والفعالية المضادة لإنزيم (أدينوزين دي أميناز) وهو إنزيم جوهري في العمليات الاستقلابية للحمض النووي (وثبت أن الأسيكلوفير لا يتدخل في تثبيط عمل هذا الإنزيم بينما تقوم بهذا التثبيط الأدوية التقليدية).

الأسيكلوفير عبارة عن مشابه للغوانوزين أو ديوكسي غوانوزين لكن مع حذف ذرتي كربون من تسلسل سكر الريبوز.

الأسيكلوفير فعال ضد مجموعة واسعة من الفيروسات مثل:HSV-VZV-CMV. و فعال أكثر ب 160 مرة من مركب فيدارابين وأقوى ب 10 مرات من مركب الإيدوكسوريدين.

:Valacyclovir

فالأسيكلوفير هو عبارة عن فاليل إستر المليسر من الأسيكلوفير. وهو طليعة دواء يمتص بسرعة بعد الإعطاء الفموي ويستقلب إلى أسيكلوفير خلال مروره الأول بالأمعاء والكبد ،لذا يكون التأثير الدوائي والحيوي ل (أسيكلوفير – فالأسيكلوفير) متطابقاً تماماً.



الشكل: 32.7 آلية تاثير الأسيكلوفير

مشابه النيكليوزيد(الأسيكلوفير) يخضع لعملية فسفرة لينتج المركب(أسيكلوفير أحادي الفوسفات) في فيروس الحلأ ثم يتم ترميز التيميدين كيناز وفيما بعد يفسفر بإنزيمات أخرى إلى أسيكلوفير ثنائي الفوسفات وثلاثي الفوسفات. حيث يقوم الأسيكلوفير ثلاثي الفوسفات بكبح عمل DNAبوليميراز الفيروسي ويكسر سلسلة الدنا الفيروسية(منع إطالة سلسلة الدنا الفيروسي).

في خلايا المضيف غير المصابة تحدث فسفرة الأسيكلوفير ولكن بشكل محدود. وعلاوة على ذلك يقوم الأسيكلوفير ثلاثي الفوسفات بتثبيط DNA بوليميرازHSV أكثر بعشرة أضعاف إلى ثلاثين ضعفاً مما يقوم به DNAبوليمراز الخلوي.

التوافر الحيوي : التوافر الحيوي للأسيكلوفير بعد الإعطاء الفموي تقريبا" فقط 20% وقمة التركيز البلازمي تكون بعد حوالي الساعتين من الإعطاء الفموي وهي كافية فقط للوقاية وعلاج الاصابات عالية الحساسية مثل الحلأ التناسلي. وفي حال التسريب الوريدي يؤمن مستويات أعلى للدواء في الدم و يستخدم في الحالات شديدة الخطورة والمعندة على العلاج،عمر النصف للأسيكلوفير 2-5 ساعات في الأصحاء ولكن تقريباً 20 ساعة في الذين يعانون من قصور كلوي، ويتم طرحه بواسطة الرشح الكبيبي والإفراز النبيبي وبهذه الطريقة يتم طرح حوالي 90% من الجرعة الممتصة ولكن يبقى 10% تعود للمسافة الخلالية عبر إعادة الامتصاص الأنبوبي.

منظمة الغذاء والدواء FDAسمحت باستخدام الأسيكلوفير على شكل مرهم لمعالجة الحالات الأولية من الحلأ التناسلي ،وفي المرضى مثبطي المناعة لعلاج الآفات المخاطية والجلدية البدئية والناكسة من الحلأ، غير المهددة للحياة.

كما يقوم الأطباء باستخدام الأسيكلوفير الموضعي لتفريج أعراض إصابات الشفاه الناكسة بالحلأ عند المرضى الذين يتمتعون بجهاز مناعي سليم (يوجد أدلة قليلة على أن هذا الاستخدام يقدم فائدة حقيقية).

الأسيكلوفير الفموي يستخدم لمنع نكس الإصابات التناسلية الحلئية ولعلاج الحالات الأولية و الناكسة من الحلأ التناسلي و إصابات فيروس النطاق الحماقيVZV.

وتبين أن العلاج الفموي فعال أيضاً في منع إعادة تفعيل HSV بعد الشفاء في المرضى المثبطين مناعياً.

الأسيكلوفير الحقني مصادق على فعاليته في علاج الإصابات الجلدية والمخاطية المزمنة والناكسة بفيروس HSVفي المرضى مثبطي المناعة وكذلك الإصابة بVZVوالتهاب الدماغ الفيروسي بالحلأ.

فالأسيكلوفير حالياً يستخدم في علاج إصابات VZVوالحلأ التناسلي الناكس.

وبما أن الأسيكلوفير معد للاستخدام السريري فإن التقارير المهتمة تشير إلى أنه يجب الانتباه للحالات التي تكون معندة على العلاج ، المقاومة الفيروسية للأسيكلوفير تتضمن الآليات التالية المحتملة:

1-فقدان نشاط التيميدين كيناز الفيروسي.

2-ارتفاع معدلات التيميدين كيناز الفيروسي وتغير نوعية نوعية الركازة.

3-فقدان نشاط الدنا بوليمراز(التعبير المتغيرعن نشاط الدنا بوليميراز).

رقم 1 و 2 تؤخذان بالحسبان على أنهما السبب الأساسي لمقاومة العلاج لسلالات الفيروس المعزولة مخبريا". على أية حال يمكن إنقاص الفوعة (السمية) بتغير نشاط التيميدين كيناز.

يبدو أن بقاء سلالات طافرة مقاومة لدنا بوليميراز تلزمنا بالاعتماد على إنتاج أصناف جديدة من الأدوية المضادة للفيروسات.

حالياً لا يوجد سمية خطيرة تم تسجيلها عند استعمال الأسيكلوفير في العلاج الفموي و الموضعي.

معظم التأثيرات الجانبية المتكررة التي تم تسجيلها بعد علاج فموي استمر لمدة 3-6 أشهر هي الصداع-غثيان- إسهال-إقياء –ألم مفصلي -دوار.

الحقن الوريدي : التهاب الوريد الموضعي -غثيان –إقياء-تعرق- والطفح الجلدي وانخفاض ضغط طفيف.

الآثار الجانبية الخطيرة هي السمية الكلوية واعتلال الدماغ تحدث بعد الاستعمال الوريدي المديد للأسيكلوفير.

جانسيكلوفير وفالجانسيكلوفير Gancilovir&valganciclovir :

جانسيكلوفير 9-[1،3-dihydroxy-2-propoxymethyl]-guanine)
جانسيكلوفير هو عبارة عن هيدروكسي ميتيل أسيكلوفير.
مركب فالجانسيكلوفير هو طليعة دواء لل جانسيكلوفير.
ومثل الأسيكلوفير يملك جانسيكلوفير القدرة والفعالية المضادة لعمل الإنزيم (أدينوزين دي أميناز)ويخضع لعملية فسفرة ليتحول إلى الشكل أحادي الفوسفات بواسطة تيميدين كينازالخاص بفيروس الحلأ ثم إلى الشكل ثلاثي الفوسفور.ويقوم جانسيكلوفير ثلاثي الفوسفات بتثبيط الدنا بوليرازالفيروسي.
وهو فعال أكثر من الأسيكلوفير ضد مجموعة واسعة من الفيروسات مثل:-HSV VZV-CMV. لكن سمية جانسيكلوفير أكبر. جانسيكلوفير الجهازي يستخدم في علاج الحالات المهددة للحياة من الإصابة ب CMV خاصة إصابة شبكية العين بفيروس CMV عند المرضى مثبطي المناعة. وفعال في علاج بعض الحالات المعندة على العلاج بأسيكلوفير مثل الإصابة بHSV(المقاومة بسبب وجود DNAطاف).
يمكن أن يسبب جانسيكلوفير عدم تكون النطاف عند الحيوانات ،كما يعد عاملاً مسرطناً ومولداً للطفرات.
أخطر وأشيع ما قد يسببه دواء جانسيكلوفير هو قلة المحببات وقلة الصفيحات الدموية وهذه التأثيرات السمية ليست دائما" عكوسة بعد إيقاف إعطاء الدواء.
وبسبب امتصاصه السيء عبر الطريق الفموي توافره الحيوي أقل من(10%) فقط لذلك يعطى بالطريق الوريدي لعلاج الأمراض الفعالة. وبالطريق الوريدي يظهر تواجدا"في البلازما أكثر بعشرة أضعاف من الطريق الفموي وفعالية أكبر بكثير، ويمكن اعطاؤه بالطريق الفموي لمنع النكس بعد إيقاف الحقن.
الدراسات الحديثة أظهرت أن فالجانسيكلوفير الفموي يحقق توافراً حيوياً أكبر بالمقارنة مع جانسيكلوفير مما جعل من الممكن استبدال جانسيكلوفير الوريدي بهذا الدواء .
نصف عمر جانسيكلوفير في البلازما حوالي ثلاث ساعات ويتم إطراحه بالطريق الكلوي بشكل غير متغير .

فامسيكلوفير وبينسيكلوفير Famciclovir and Penciclovir :

فامسيكلوفير هو(إستر بينسيكلوفير) وهو طليعة دواء يتحول إلى بينسيكلوفيرخلال مروره بالأمعاء إلى الدوران الدموي.

بينسيكلوفير هو غوانين نيكليوتيد متعلق بنيوياً بمركب الأسيكلوفير .وهو أقل قيمة وفعالية من أسيكلوفير في تثبيط الدنا بوليمراز ولكن الشكل ثلاثي الفوسفات منه أعلى بكثير من ناحية التركيز من الأسيكلوفير وتواجده داخل الخلايا لفترة أطول حيث نصف عمره (7-20ساعة).الطيف المضاد للفيروس شبيه بالأسيكلوفير. ،فيروسات الحلأ المقاومة للأسيكلوفير بسبب إنقاص نشاط التيميدين كيناز أيضا مقاومة للبينسيكلوفير .
آلية التأثير شبيهة جداً بآلية الأسيكلوفير على تيميدين كيناز.
فامسيكلوفير حالياً تمت الموافقة عليه لاستخدامه في علاج الحالات الحادة والموضعية من VZV.
بينسيلوفير متوافر كعلاج موضعي فعال ضد إصابات الشفاه الناكسة بفيروس الحلأ.
التجارب السريرية التي تبحث في الاستخدامات الأخرى لفامسيكلوفير وبينسيكلوفير جارية على قدم وساق.

فوسكارانت Foscarent :

فوسكارانت هومشابه متنوع الفوسفورphosphonoformate للبيروفوسفات.
وهو فعال بشدة ضد فيروسات HSV،CMV، وفيروسات الحلأ الأخرى وفيروس HIV-1.
الدواء يثبط نشاط الدنا بوليميراز الخاص بفيروس الحلأ بواسطة منع ارتباط البيروفوسفات في موقع ارتباط الإنزيم.
كما يثبط نشاط إنزيم النسخ العكسي؛ وبالتالي منع اصطناع طاق DNA بدءاً من RNA لفيروس HIV-1 .
فوسكارنت انتقائي للدنا بوليميرازلفيروس الحلأ أكثر بمائة ضعف تقريباً من الدنا بوليمراز الخاص بالثدييات (انتقائي للفيروسات ولا يؤثر في الثدييات).
تمت الموافقة على استخدام الفوسكارنت من قبل FDA في علاج الإصابة بفيروسات HSV المقاومة للأسيكلوفير عند مرضى الإيدز ،والتهاب الشبكية بفيروس CMVعند المرضى مثبطي المناعة.
هذا الدواء أيضا"فعال سريريا"ضد الاصابة بفيروس VZV المقاومة للأسيكلوفير وضد الإصابة بفيروس HIV-1 . الدواء مؤين بشدة ولذلك يجب إعطاؤه ببطء شديد في الوريد (تسريب بمعدل ساعة واحدة كحد أدنى) كل 8 ساعات.
يملك فوسكارنت تأثيران جانبيان خطيران:
*السمية الكلوية :*وتحدث لدرجة ما عند معظم المرضى المعالجين بالفوسكارنت.والإصابة الكلوية غالباً عكوسة لكن التهاب النفرونات والتنخر غير عكوس ، ويمكن أن يؤدي إلى الفشل الكلوي الدائم.

الاضطراب الشاردي: الفوسكارنت يرتبط بالكالسيوم بشكل ثنائي فيسبب نقص الكالسيوم معتمداً على الجرعة وخدر بالإضافة إلى التشنج والتكزز العضلي ونوبات كزازية، ونقص مغنزيوم واضطراباً بتركيز الفوسفات ،توعكاً وغثياناً وإقياء وصداعاً وتعباً وقرحات تناسلية واضطراب الجملة العصبية وفقر دم ونقص محببات، واضطراب وظيفة الكبد أعراض إضافية للتسمم بالفوسكارنت.

سيدوفوفير Cidofovir:

سيدوفوفير هو مشابه للسيتيدين والذي يتم تحويله إلى سيدوفوفير ثنائي الفوسفات الذي يثبط بدورد الدنا بوليميراز. والشكل ثنائي الفوسفات يبقى في الخلية، وهذا يسمح بتخفيض عدد مرات إعطاء الدواء.

سيدوفوفير امتصاصه سيء من بالإدخال الفموي لذلك يعطى وريدياً أو موضعيا.

يستخدم لعلاج التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا CMV وفي الآفات الجلدية المخاطية بفيروس HSV.

:Docosanol

هو سلسلة طويلة مشبعة من الكحول ومصدق عليه من FDAكدواء otc(يعطى بدون وصفة طبية)لعلاج إصابة الشفاه بالحلأ .

وفي الاختبارات يمنع العدوى بواسطة الغلاف الفيروسي الليبدي حيث يمنع الاندماج بين الغلاف الفيروسي والغشاء البلازمي.متوفر للتجارب السريرية بشكل كريم 10% يؤمن الشفاء السريع من آفات الحلأ الشفوية الناكسة مقارنة مع الغفل فإنه ناجع.بالاستعمال الموضعي يحدث النكس.

ريبافيرين Ribavirin:

هو مركب صنعي من نيوكلوزيد التريازول مشابه للغوانوزين مع فعالية مضادة للفيروسات عالية (ويثبط كلاً من الدنا والرنا الفيروسي).يملك الريبافيرين آليات تأثير متعددة حيث يثبط مباشرة الغوانين دي أمينار واستقلاباته، والريبافيرين 5-فوسفات يثبط أينوزين أحادي الفوسفات دي هيدروجيناز ويمنع تشكيل الغوانوزين ثلاثي الفوسفات .

الشكل ثلاثي الفوسفات من الريبافيرين وهو الشكل السائد داخل الخلوي يعترض نشاط الرنا المرسال الفيروسي.

ويشاهد طيف مضاد للفيروسات واسع للريبافيرين في الزجاج كما أنه مصرح به في الولايات المتحدة للاستعمال على شكل رذاذ لعلاج التهاب القصبات الفيروسي وذات الرئة عند الأطفال.

ويقدم أيضاً بالرذاذ للرضع في المشفى وحديثي الولادة المصابين بعدوى تنفسية فيروسية، ويقدم إنقاصاً واضحاً للحمى والأعراض الجهازية الشديدة. ويقدم الأمل بكونه دواء

فعالاً في مكافحة عدوى الأنفلونزا والحصبة والالتهاب الكبد الفيروسي المزمن وحمى لاسا والإصابة بالعديد من فيروسات الرنا غير شائعة في الولايات المتحدة.

الحراثات الدوائية للريبافيرين معقدة.

الامتصاص الجهازي يظهر بعد الاستنشاق والتراكيز البلازمية تزداد بعد المعالجة طويلة الأمد. يملك الريبافيرين عمر نصف وسطي من 18إلى 36ساعة،لكن المشتقات ثلاثية الفوسفات في خلايا الدم الحمراء تبقى لعدة أشهر بعد إيقاف المعالجة .

هناك العديد من ردود الفعل سمية التأثير والخطيرة التي تظهر عند استعمال الدواء،وبشكل خاص عند المرضى ذوي الحالات الشديدة . التنفس قد يصبح سيئاً بعد الاستنشاق وبشكل خاص عند المرضى المصابين بالأمراض الرئوية الأنسدادية المزمنة .

فقر الدم، و انخفاض الضغط، والحصار القلبي كلها آثار جانبية شائعة ،وبما أن الريبافيرين مشابه للنيكليوزيد وعامل مضاد للفيروسات غير انتقائي، فمن الممكن أن يكون الريبافيرين ذا تأثير مولد للطفرة ومسرطناً وماسخاً.

الأنتروفيرون Human Interferon:

عبارة عن غليكو بروتينات تحقن في الخلايا المصابة بالفيروسات مما يولد تفاعلاً مناعياً مضاداً للفيروسات في الخلايا غير المصابة.

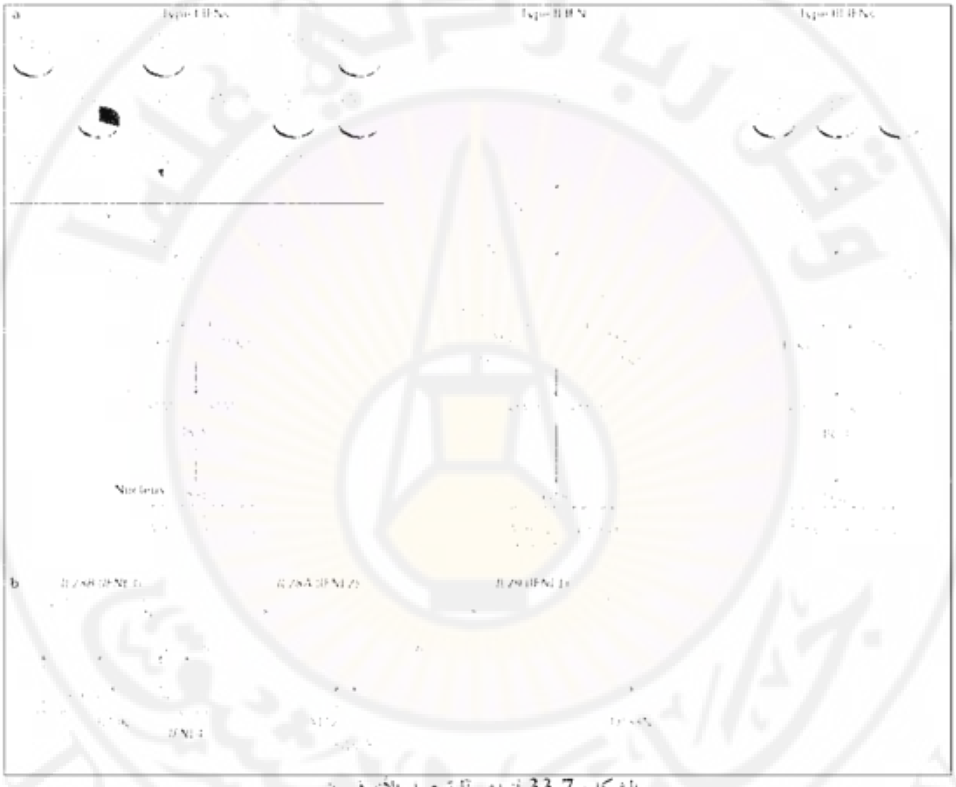
وبالإضافة لتأثيرها المضاد للفيروسات تنظم الأنترفيرونات الوظائف الخلوية من خلال تكاثر الخلايا والاستجابة المناعية. على الرغم من كل الأنسجة تبدو قادرة على اصطناع الأنترفيرونات فإن الخلايا المشتقة من النظام المولد للدم (مثل اللمفاويات والبالعات) ربما تبدو الأهم في اصطناع الأنترفيرونات الإجمالية في الجسم . جميع فيروسات DNA&RNA سواء أكانت مفردة أو مضاعفة الطاق ، مغلفة أو غير مغلفة، مع أو بدون نسخة مرتبطة بالبوليميراز،والتضاعف في السيتوبلازما أو في النواة ،تكون حساسة للأنترفيرونات بدرجة كبيرة أو قليلة.

يقسم الأنترفيرون إلى ثلاث فئات α،β،μ.

هذه المركبات الثلاثة تولد عبر تنشيط الاصطناع في الكريات البيضاء البشرية والأورمات الليفية والأرومة اللمفاوية، وبكميات اكبر بتقنيات الدنا المأشوب في البكتيريا.

بعد ارتباطه مع مستقبلات نوعية في أغشية البلازما ويتم قبطه من الخلايا المصابة يحرض الأنترفيرون على تشكل إنزيمين هما oligonucleotide polymerase الذي يصنع بدورد من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات سلسلة من oligonnucleotide تحتوي على روابط (2'-5')فسفوداي إستر ، الإنزيم الثاني هو بروتين كيناز الذي يقوم بفسفرة وتثبيط فعالية العامل المحرض للنوى eukaryotic initiation.

ثم oligonucleotide يقوم بدوره بتحريض نوى الخلايا لكي تتخلص من الرنا المرسال الفيروسي بواسطة إنزيمات الأندونوكلياز حيث يكون العامل المحرض للنوى eukaryotic معطلاً بعد الآن، ولا يدعم اصطناع البروتين بعد ذلك.
التأثيرات الأخرى المضادة للفيروسات تكون نتيجة لتفعيل البالعات والخلايا القاتلة الطبيعية وتعديل بروتينات سطح الخلايا لتسهل الاستجابة المناعية والقضاء على الفيروسات المعادية.



الشكل: 33.7 أنواع وآلية عمل الأنترفيرون

للوقاية من الاصابة الفيروسية أوللمعالجة الفعلية ، يملك الأنترفيرون خواص تجعله مفضلا لكن مع طيف مضاد للفيروسات ضيق ، وفي ظروف أخرى هناك بعض المضادات الفيروسية تكون أفضل من الانترفيون من حيث طريقة الإعطاء والاستجابة ،و سرعة بداية التأثير المضاد للفيروسات ، وقلة الآثار الجانبية للأنترفيرون.
الآثار الجانبية: يمكن أن يسبب ارتفاعاً في النبض ، وارتفاعاً في الحرارة ، ونقصاناً في عدد الكريات البيضاء ، وصداعاً ، ونعاساً وتوعكاً .
الأنترفيرون في الوقت الحالي تحت التجربة السريرية لعلاج عدة أمراض منها الإيدز.

مستحضرات أنترفيرون b2α وأنترفيرونات α أخرى مصرح بها للاستخدام ضد التهاب الكبدالمزمن C،B ،الأورام اللقمية المؤنفة المسببة بالفيروسات الحليمية البشرية ،التصلب المتعدد ،وساركوما كابوزي في المرضى المصابين بHIV.الاستخدام المصادق عليه للانتروفيرونات كعلاج للسرطان تم شرحه في الفصل 42.

أنترفيرون β1a وβ1bقد تم المصادق عليها لعلاج التصلب المتعدد والانترفيون μ1b تم التصريح بالموافقة لاستخدامه لعلاج مرض الورم الحبيبي.

العوامل المضادة للفيروسات القهقرية (فيروس الإيدز):

منذ أن تم وصف فيروس الإيدز بشكل دقيق عام 1980وتم ربطه بفيروسHIV والفيروس التقهقري كانت كل الجهود منصبة على إيجاد مضاد فيروسي لهذا المرض .

كذلك الأمر بالنسبة للأدوية المضادة للإيدز تم تجريبها والكثير منها كان مشكوكا" بها .

على أية حال ثلاث مجموعات من الأدوية (مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيكليوزيدي+مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النيكليوزيدي ومثبطاتHIVبروتياز) هي الآن متوفرة للاستخدام السريري. بسبب السرعة التي تطورت بها هذه الأدوية وتم المصادقة عليها للاستعمال فإن الأبحاث مازالت مستمرة لمعرفة الاستخدامات العلاجية والتأثيرات السمية لهذه الأدوية .

وتم تطوير أجيال عديدة من هذه الفئات من الأدوية وهي الآن تحت الاستخدام السريري .

هناك بحث واعد من هذه الدراسات أبدى وجود فوائد علاجية مثمرة في نظام العلاج متعدد الأدوية.

الآثار الجانبية لمثبطات إنزيم النسخ العكسي النيكليوزيدي هي حماض لبني ،صداع ،اضطرابات معدية معوية، وغثيان، وإقياء والضخامة الكبدية.

Zidovudine:

زيدوفودين (ازيدوتيميدين) كان المضاد الفيروسي الأول الآمن والفعال والذي تم المصادقة عليه من FDAلعلاج الإيدز.

الزيدوفويدن هو مشابه للتميدين حيث فيه مجموعة 3'-هيدروكسيل مستبدلة بمجموعة أزيدو .

الزيدوفودين يخضع لعملية فسفرة بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى زيدوفودين ثلاثي الفوسفات ،الذي يندمج مع الدنا الفيروسي المكمل cDNA (cDNAالذي ينتج من RNAلفيروسHIV بواسطة إنزيم النسخ العكسي.

الاستبدال 3للزيدوفودين يمنع فيما بعد تحطم الرابطة'5-3' فسفودي إستر وبالتالي إنهاء إطالة السلسلة.

إنزيم النسخ العكسي HIV-1 هو أكثر حساسية ب100مرة للتثبيط بواسطة الزيدوفودين مقارنة مع DNAبوليميراز في خلايا الثدييات.
على ما يبدو أن الزيدوفودين لا يقوم فقط بعملية إيقاف التضاعف للفيروس بل يحرض أيضاً عملية إعادة إنتاج الخلايا اللمفاوية +CD4.
الزيدوفودين يؤخر تطور الإيدز عند الأفراد المصابين بHIV الذين يكون تعداد +CD4 لديهم اقل من500خلية بالمليمتر المكعب، وكذلك عند الأفراد الذين لا يعانون من الأعراض، أو في الأعراض الباكرة من الإيدز.
الزيدوفودين يؤمن معالجة ملطفة فقط ولا يشفي من الإيدز ولا يمكنه إزالة HIVمن الجسم .
على أية حال كعامل كابح يقوم الزيدوفودين بتقليل حدوث عدوى الأجنة عندما يصيب الإيدز الأم الحامل حيث يؤخذ الدواء فموياً بعد الأسبوع 14 من الحمل إلى حين الولادة(بعد الولادة يعطى الزيدوفودين وريدي).
فعالية الزيدوفودين الوقائية بعد التعرض للفيروس فيها جدل.
الحالات المدروسة تشير إلى أن الزيدوفودين يقلل خطورة انتقال الإيدز إلى العاملين في المجال الصحي بنسبة79%.
وعند التعرض تنصح التعليمات الإرشادية بتناول (zidovudine و lamivudine أو didanosine مع stavudine)لمدة أربعة أسابيع لكل المتعرضين لفيروس HIV.
المعرضون لخطورة أكبر لانتقال العدوى ينصحون بأخذ دواء ثالث .
لعديد من سلالات فيروس HIV المقاومة للزيدوفودين تم عزلها للتجارب السريرية.
لوحظ أن سلالات HIV المأخوذة من الأفراد غيرالمعالجين بالزيدوفودين تكون شديدة الحساسية للزيدوفودين ،أما حساسية HIVعند المرضى المعالجين بالزيدوفودين لمدة 6 أشهر تنقص بشكل واضح ،والسلالات المقاومة للزيدوفودين تكون حساسة لمضادات HIV أخرى مثلdidanosine و zalcitabine وfoscarnet في الزجاج .
يعطى الزيدوفودين فموياً كل أربع ساعات ،يمتص بسرعة ،يستقلب بسرعة في الكبد ويطرح مع البول عمرد التصفي الإطراحي ساعة واحدة .
زيدوفودين ثلاثي الفوسفات داخل الخلوي يبقى لعدة ساعات.
الآثار الجانبية الشائعة صداع، وغثيان، وتثبيط نقي العظم ، وأحياناً يتطلب الأمر تصحيح قلة المحببات وفقر الدم بنقل الدم .
الآثار الجانبية الأخرى للزيدفودين وهن ، ودوار ، وقلق، وتوعك، وألم عضلي .

المعالجة طويلة الأمد مرتبطة بالاعتلال العضلي السمي، ويمكن للزيدوفودين أن يحرض نمو الخلايا غير المنتظم في الزجاج و تطور الأورام عند الحيوانات ولكن عند الإنسان تأثيره المطفر والمسبب للأورام غير معروف.

الديدانوزين Didanosine :

(dideoxyinosine)فعال ضد الإيدزHIV خاصة في حالة السلالات المقاومة للزيدوفودين وتمت المصادقة عليه للاستعمال البشري عام 1991. وبشكل مشابه للزيدوفودين ، يتحول الديدانوزين إلى الشكل ثلاثي الفوسفات ويثبط أيضاً نشاط إنزيم النسخ العكسي ،وبهذا فهو يكبح اصطناع الدنا المكمل cDNAلفيروسHIV .
الديدانوزين يزيد أعداد اللمفاويات CD4+ ويقلل أعداد المستضدات الفيروسية ويقلل أعراض الإيدز .
لا يوجد حتى الآن مقاومة متصالبة بين الديدانوزين والزيدوفودين .
الآثار الجانبية الأساسية : اعتلال أعصاب محيطي واحتمالية التهاب بنكرياس قاتل .
يمتص الديدانوزين في PH معتدلة لذا ينبغي أخذه على معدة فارغة،أقراص الديدانوزين القابلة للمضغ تحتوي على مضاد حموضة لتعديل PHالمعدة ،لا يجب أن يؤخذ مع أدوية تتطلب وسطاً حمضياً لكي تمتص مثل كيتوكونازول ، إيتراكونازول، والصادات الحيوية الكينولونية .
ويطرح بسرعة في البول (نصف عمره الإطراحي تقريبا ساعة واحدة) .
يؤخذ مرتين في اليوم لكي يحافظ على مستوى داخل خلوي ثابت من الديدانوزين ثلاثي الفوسفات .
ينصح به عند المرضى ذوي الأعراض المتقدمة من الاصابة HIVوالذين تطورت لديهم مقاومة للزيدفودين ،أوالذين يعانون من تدهور مناعي أوسريري. و يستخدم حالياً بشكل شائع بالمشاركة مع الزيدوفودين ومثبطات البروتياز .
المقاومة للديدانوزين في ازدياد ،السلالات المقاومة تظهر بشكل أساسي عند المرضى بعد ستة أشهر من العلاج المفرد(فقط بالديدانوزين).

:Zalcitabine

الزالسيتابين هوعبارة عن 2'-3' ثنائي ديوكسي مشابه السيتيدين
آلية عمله مشابهة للزيدوفودين ومصرح به للسيطرة على الإيدز عام 1992 ،وهو مقدم على الزيدوفودين في العلاج المفرد عندما يستخدم كمعالجة بدئية، كما يظهر الزالسيتابين فعالية علاجية عند المرضى الذين يعانون من مقاومة للزيدوفودين ،والذين حولوا للعلاج بالديدانوزين بسبب المقاومة للزيدوفودين .
المقاومة المتصالبة شائعة بين الديدانوزين والزالسيتابين .

الدواء غالباً يعطى بالمشاركة مع الزيدوفودين ومثبطات البروتياز.

Stavudine:

هو 2'-3' ثنائي ديوكسي مشابه التيميدين موافق عليه عام1994.
آلية عمله و فعاليته السريرية شبيهة للعوامل المضادة لفيروسات HIV السابقة ، وأظهرت الدراسات أن المعالجة بالستافودين تزيد عدد خلايا +CD4عند المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج بالزيدوفودين .
عادةً تطوير مقاومة للستافودين يترافق بمقاومة الزيدوفوبدن والديدانوزين.
يستخدم في العلاج مع الأدوية الأخرى.

Abacavir:

مشابه نيكلوزيدي لمثبطات إنزيم النسخ العكسي وممتاز في المعالجة المشاركة مع أخرى لعلاج HIV،تمت الموافقة على استخدامه سريريا عام 1998. تأثيراته الجانبية الشائعة مشابهة لتأثير مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيكليوزيدية الأخرى ،من مضاعفاته الشائعة فرط الحساسية القاتلة.

Lamivudine:

اللاميفودين مشابه للنيكليوزيد تمت المصادقة عليه للاستخدام السريري عام 1995 ،وهو المصاوغ المرآتي ل2'-ديوكسي 3'-تياسيتدين، يحول داخل الخلايا إلى الشكل ثلاثي الفوسفات الذي يمنع إطالة سلسلة الدنا المكمل cDNAبتثبيط إنزيم النسخ العكسي .
فعاليته ضعيفة جداً كعلاج وحيد لذلك يستخدم بالمشاركة مع الزيدوفودين .
تشير الدراسات السريرية إلى أن هذه المشاركة تعطي فعلاً تآزرياً يثبط تضاعف HIV ويحسن بقوة تعداد خلايا+CD4 .ومثل العوامل المضادة لفيروس HIV الأخرى وجود اللاميفودين ثلاثي الفوسفات داخل الخلوي فعال جدا ويعكس الإطراح السريع للدواء الأصلي .
الآثار الجانبية خفيفة منها الصداع والغثيان.
تريزيفر هو قرص واحد مؤلف من مشاركة كل من اللاميفودين والزيدوفودين والاباكافير لعلاج HIVحيث يستخدم فقط عند المرضى الذين تتطلب حالتهم استخدام هذا الأسلوب من العلاج أي استخدام الأدوية الثلاثة معاً.
لا ينصح به عند المرضى الذين وزنهم أقل من 40 كغ .وبما أن التريزيفر قرص يحوي الثلاثة أدوية معا فإنه يساعد على مطاوعة المرضى للعلاج.
أهم الآثار الجانبية للتريزيفر ترتبط بالحساسية المفرطة للأباكافير والتي شوهدت عند 5% من مرضى الإيدز.

and Delavirdine،Efavirenz،Nevirapine:

النيفيرابين هو dipyridodiazepinone هو أول دواء مثبط لإنزيم النسخ العكسي وهو غير نكليوزيدي.

الدواء لا يتطلب أي تفعيل ويرتبط مباشرة بإنزيم النسخ العكسي لفيروس HIV-1 ويثبط بشكل لا تنافسي اصطناع cDNA المكمل .

تطوير مقاومة سريعة لهذا الدواء هو الذي أدى إلى الحد من استخدامه ولهذا يجب عدم استعمال هذا الدواء في المعالجة منفرداً.

على النقيض من مشابهات النيكلوزيد النيفيرابين هو منحل بالدسم ،يمتص بسهولة ،ويستقلب بشدة بواسطة سيتوكروم P450(مجموعة CYP3A).

عمره نصف الانطراحي ينخفض من 2 إلى 1يوم لأن النيفيرابين ذاته يحرض استقلابه .كما يحرض تحطم الاستروجين ومثبطات البروتيازلHIV..

النيفيرابين قد يسبب طفح ،اسهال وحمى دوائية .

الدوائان الآخران Efavirenz، Delavirdine هذان الدواءان يستخدمان لعلاج HIV-1وهما من مثبطات إنزيم النسخ العكسي غيرالنيكليوزيدية.

مثبطات البروتياز:

HIV-بروتياز هو إنزيم فيروسي مسؤول عن تحويل Gag و Gag-Polyproteins إلى إنزيمات وبروتينات بنيوية مطلوبة من أجل إعادة بناء فيروسات جديدة .

كل المرضى الذين يعانون من الاصابة بالإيدز بالمراحل المتقدمة يستخدمون مثبطات البروتياز بالمشاركة مع علاجات أخرى مضادة لفيروسHIV مما يحسن البقايا لهؤلاء المرضى.

بعد التناول المديد للمضادات الفيروسية، الفيروسات المعزولة قد تطور مقاومة تجاه فئة من الأدوية وتبقى حساسة لبقية الأدوية ،لذلك يفضل استخدام مضادات بروتياز جديدة مع باقي الأدوية عندما تحدث مقاومة.

تملك كل مثبطات البروتياز تأثيرات جانبية متشابهة بعد الاستعمال المطول ،التأثيرات الأشيع عند المرضى ارتفاع سكر الدم ، وزيادة نشاط ناقلات الأمين، واضطراب معدي معوي ، وإعادة توزيع الشحوم وارتفاع الشحوم ربما تلاحظ.

Saquinavir:

ساكوينافير شكل (10-40) أول دواء مصرح به منFDA.مثبط لHIVبروتياز.

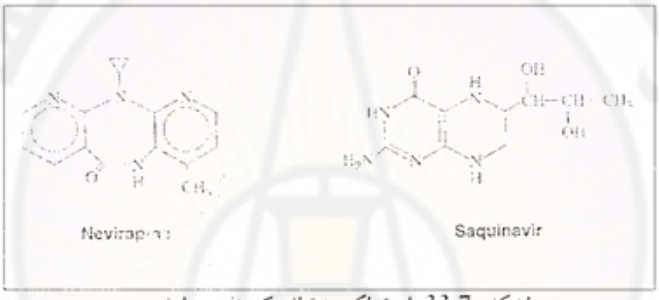
له انتقائية وفعالية ضد فيروس الإيدز ،منفرداً يحرض مقاومة فيروسية لذلك يستخدم مع بقية المضادات الفيروسية للHIVسواء كانت نيكليوزيدية أوغير نيكليوزيدية.

استخدام مثبطات البروتياز بالمشاركة مع مشابهات النكليوزيد يحسن الفعالية السريرية بالمقارنة مع استخدامها منفردةً مثال مشاركة ساكونيافير و زيدوفودين مع زالسيتابين أنقصت بشكل كبير كمية الفيروس بدون أية زيادة بالسمية مقارنة مع استخدام دواءين فقط .

الآثار الجانبية للساكوينافير اضطراب معدي معوي مثل الغثيان والإقياء.

ولأن الساكوينافير يستقلب بواسطة CYP3A إيزوإنزيم الكبدية وبالوقت نفسه يثبط هذه الإنزيمات ،لذلك التداخلات ممكنة مع الأدوية الأخرى التي تعتمد على نفس الإنزيم P450 من أجل إزالة فعاليتها أي استقلابها .

وأيضا الساكوينافير قد يتراكم وبالتالي يطول تأثيره عند المرضى الذين يأخذون كيتوكونازول وأدوية تثبط الاستقلاب مثل فيراباميل والتريازولام.



الشكل: 33.7 البنية الكيميائية للساكونافير و النيفيرابين

الأدوية التي تحرض إنزيمات CYP3A مثل الريفامبين والنيفارابين قد تقلل من فعالية الساكوينافير .

Indinavir and Ritonavir:

إنديناڤير و ريتونافير هما مثبطان للبروتياز HIV تمت الموافقة عليهما عام 1996 من قبل FDA يملكان فعالية مثبطة للبروتياز واعدة .

المشاركة الثلاثية من الأدوية ريتونافير ودواءين من مشابهات النيكلوزيد تزيد بوضوح عدد الخلايا اللمفاوية +CD4 وتقلل الوفيات في مرض الإيدز المتقدم .

والمشاركة الثلاثية من إنديناڤير و زيدوفودين واللاميفودين نتج عنها مستويات غير قابلة للقياس من فيروس HIV لمدة سنة عند 80% من المرضى المعالجين .

بينت دراسة حديثة أن المشاركة العلاجية التي تتضمن الإنديناڤير فعالة عند المرضى الأطفال إيجابي HIV-1.

أظهرت المعالجة المستمرة لمدة عامين مستويات HIV-1RNA تحت المستويات التي يمكن قياسها مع ارتفاع في تعداد خلايا +CD4 بنسبة 94% مع المرضى الأصحاء .

الآثار الجانبية ارتفاع البيلروبين بالدم ،التهاب النيفرونات ،لأن 3% من المرضى يعانون من حصيات كلوية يجب أن يشربوا على الأقل 48 اونصة من الماء يومياً.
ريتونافير يسبب اضطرابت معدية معوية واضطرابات تذوق وخدراً متنقلاً وباقي الآثار مشابهة للساكوينافير.

Nelfinavir and Lopinavir:

نلفينافير هو أشيع مثبط بروتياز تم استخدامه لأنه قليل السمية، آثارد الجانبية ارتفاع سكر الدم ،اضطراب الشحوم ،وإسهال يمكن السيطرة عليه باللوبيراميد .
لوبينافير دواء جديد مثبط للبروتياز أصبح متوفراً بعد التجارب السريرية وأظهر فعالية عالية في الزجاج وعندما أعطي مع الريتونافير .
مشاركة لوبينافير مع الريتونافير يسببان اضطرابات هضمية وصداعاً.

Amprenavir:

أمبرينافير أحدث مثبط للبروتياز ومتوافر لعلاج HIV ،يمكن استخدامه للبالغين والأطفال أكبر من أربع سنوات .
أمبرينافير متوافر على شكل كبسولات كبيرة(150ملغ،50ملغ) ومحلول فموي تركيزه 10ملغ/مل .
كبسولات أمبرينافير تحتوي أيضاً على فيتامين E حيث يحرض امتصاصه ،كل كبسولة 150ملغ تحوي على 109 وحدة من فيتامينE التي هي الكمية التي ينصح بها يومياً.
هؤلاء المرضى الذين يأخذون الأمبرينافير يجب أن يتوقفوا عن أخذ فيتامين E من مصادر أخرى.
خلال 24 أسبوع من الدراسة أظهرت المعالجة المتشاركة بالأمبرينافير و الزيدوفودين واللاميفودين انخفاض التعداد الفيروسي إلى أقل من 500 نسخة / مل .
الآثار الجانبية غثيان ، وإقياء، وإسهال ، وخدراً فموياً وحول الفم ، وطفحاً ، واضطرابات في مستويات الشحوم ، وارتفاع سكر الدم وزيادة نشاط ناقلات الأمين.

معالجة جوف الفم بالمضادات الفيروسية:

HSV يسبب مجموعة من الآفات المخاطية في الفم ،التهاب الفم واللثة بالحلأ ،والآفات الفموية الناكسة بالحلأ البسيط ،وإصابات الشفاه بالحلأ،والحلأ النطاقي ،ويمكن أيضاً أن يسبب أكزيما مهددة للحياة.التهاب اللثة والفم بالحلأ قد تظهر عند المرضى ضعيفي المناعة وقد تنتشر العدوى إلى الحنجرة والبلعوم بسرعة.
تعالج عادة آفات HSV بشكل روتيني بالأسيكلوفير فموياً أو وريدياً بالحالات الشديدة ،أسيكلوفير أفضل استعمال له عندما يطبق في بداية ظهورالأعراض، الجرعة الوريدية تقدر

حسب الوزن و نمط الآفة ،بشكل عام5-10ملغ /كغ من وزن الجسم تعطى تسريباً وريدياً خلال ساعة وتكرر كل 8 ساعات لمدة 5أو 10 أيام.
المعالجة طويلة الأمد بالأسيكلوفير عند المرضى الذين يعانون من الأكزيما المسببة بالحلأ بجرعة 200 إلى 400 ملغ فموياً مرتين إلى ثلاثة في اليوم.
المعالجة الداعمة الأخرى لآفات الحلأ تتضمن الصادات الحيوية ،ومضادات الحمى ومضادات الفطور التي تساعد على الوقاية من العدوى الثانوية.
عدوى HSV قد تتطور إلى مرض أكثر شدة ومعمم عند مرضى الإيدز.
الآفات الحلئية الناكسة تصبح مزمنة عند هؤلاء المرضى،وسلالات HIV المقاومة للأسيكلوفير تزداد لذلك ينصح بمعالجات أخرى مثل جانسيكلوفير وفوسكارنت.
عند مرضى الإيدز يلاحظ وجود آفات فموية مسببة بعدة فيروسات غير شائعة .
الإصابة بالفيروس الحليمي البشري تلاحظ غالباً عند هؤلاء المرضى ويكون ناتجاً عن عدة أنواع من الفيروسات الحليمية كما يلاحظ ورم لقمي ، وفرط التنسج الظهاري في الجوف الفموي.
الفيروس المضخم للخلايا CMV يرتبط بتقرحات مخاطية الفم .
اللطاخات البيض المشعرة في الفم هي مؤشر باكر على الإصابة HIV وهي ظاهرة تنتج عن فيروس ابشتاين بار عند المرضى مثبطي المناعة .
علاج اللطاخات الفموية السابقة يرجع إلى أعراض هذه الحالة عند المرضى ويتم بتطبيق موضعي لمحلول بودفيلين 25% وأسيكلوفير 800 ملغ أربع مرات يومياً.المضادات الفيروسية الجهازية قد يتم وصفها للحالة السابقة أيضا.
اللطاخات البيض المشعرة الفموية تختفي بعد تطبيق الدواء لكنها ترجع للظهور مرة أخرى عند لإيقاف الدواء .

الجدول: 7- ز بعض الأسماء العلمية والتجارية لعدد من الأدوية الفيروسية:

الاسم العلمي	الاسم التجاري
مضادات الفيروسات	
Abacavir	Ziagen
and .zidovudine.Abacavir lamivudine	Trizivir
Acyclovir	Zovirax
Amanatadine	Symmetrel
Amprenavir	Agenerase
Cidofovir	Vistide
Delaviridine	Rescriptor
Didanosine	Videx

Docosanol	Abreva
Efavirenz	Sustiva
Famciclover	Famir
Fomivirsen	Vitaravene
Foscarnet	Foscavir
Ganciclovir	Cytovene
Idoxuridine	Herplex
Imiquimod	Aldara
Indinavir	Crixivan
Interferonα2a	Referon-A
Interferonα2b	Intron
Interferonαn3	Alferon
Lamivudine	Epivir
Lopinavir	Kaletra
Nelfinavir	Viracept
Oseltamivir	Tmiflu
Penciclovir	Denavir
Ribavirin	Virazole
Rimantadine	Flumadine
Ritonavir	Norvir
Saquinavir	Invirase
Stavudine	Zerit
الاسم العلمي	الاسم التجاري
Tenofovir disoprxial fumarate	Viread
Valacyclovir	Valterx
Vidarabine	Vira-A
Zalcitabine	Hivid
Zanamivir	Relenza
Zidovudine	Reterovir

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الثامن
التداخلات الدوائية

وقل رب زدني علما
Damascus University

التداخلات الدوائية

د. شادي الحمصي

تعريف التداخلات الدوائية

يحدث التداخل الدوائي عندما يتغير تأثير دواء ما بوجود دواء آخر أو عقار عشبي أو غذاء أو شراب أو عامل كيميائي بيئي ما.

احتمالية حدوث التداخلات الدوائية

ليس هناك صورة واضحة تماماً حول التداخلات الدوائية الحاصلة لدى المرضى، يعود هذا للنقص في التقارير المنظمة من قبل المختصين والأطباء والتي تشير إلى حدوثها حيث من الممكن ألا يتعرف كل من الأطباء و/أو المرضى على التأثيرات الضارة للأدوية المتناولة أو التداخلات الدوائية التي يمكن أن تنجم من تناول أكثر من دواء معا نتيجة لنقص في خبرة بعض الأطباء؛ فضلاً عن أن المرضى عادة ما يتوقفون عن تناول الأدويةعند حدوث أي عرض غير طبيعي دون إخبار الطبيب عن التأثيرات الناجمة عن تناول هذه الأدوية.

بينت عدة دراسات سريرية أنه كلما زاد عدد الأدوية التي يتناولها المريض، ازدادت إمكانية حدوث التأثيرات الضائرة adverse reactions لديه. مع وجوب الأخذ بالحسبان حقيقة أن بعض المرضى فقط قد يعانون من تفاعلات ضائرة خطيرة جدا عند تناولهم أدوية متداخلة interacting drugs، في حين أن مرضى آخرين يبدو أنهم لا يتأثرون على الإطلاق بمثل هذا التداخل.

يمكن أن يحدث أيضا نقص في فعالية دواء ما نتيجة تداخله مع تأثير دواء آخر، ويمكن أن يكون هذا النقص في الفعالية مضراً للمريض بقدر الزيادة. فعلى سبيل المثال، المرضى المعالجون بالوارفارين كمضاد تخثر والذين أعطوا الريفامبيسين rifampicine كمضاد حيوي سيحتاجون إلى زيادة جرعة الوارفارين للحفاظ على التأثير المانع للتخثر على نحو كاف وواق للمريض.

في حين أن المرضى الذين يتناولون التتراسيكلينات tetracyclines أو الكينولونات quinolones يجب عليهم الامتناع عن تناول مضادات الحموضة أو مشتقات الحليب (أو مباعدة جرعاتها) نظرا لكون تأثيراتها المضادة للجراثيم يمكن أن تنقص أو حتى أن تزول عند الامتزاج في الأمعاء.

هذا فيما يتعلق بالتداخلات غير المرغوبة أو الضارة، لكن هناك تداخلات أخرى مفيدة وذات قيمة سريرية كتلك الناتجة عن الإعطاء المتشارك لخافضات الضغط والمدرات

للحصول على تأثيرات خافضة للضغط من غير الممكن الحصول عليها عند إعطاء أحد هذين الدواءين لوحده.

يمكن أن تحصل بعض التداخلات الدوائية أيضا نتيجة تأثيرات مضافة بسيطة متشابهة لكل من الدواءين من دون أن يؤثر فعليا أي منهما على الآخر(التأثيرات المشتركة لاثنين أو أكثر من مثبطات الجهاز العصبي المركزي CNS، أو اثنين من الأدوية المؤثرة على الفاصل الزمني QT interval).

كما يمكن أن يطلق مصطلح التداخلات الدوائية أحياناً على التفاعلات الفيزيوكيميائية الحاصلة عند مزج السوائل المعدة للحقن الوريدي المسببة لترسب أو زوال فعالية المركبات الدوائية، لكن مثل هذه التأثرات يطلق عليها عموما تأثرات عدم التوافق الصيدلاني (pharmaceutical incompatibilities).

إنه من السهل القول أن معالجة المرضى بإعطائهم أكثر من دواء واحد في الوقت نفسه قد يكون خطيرا جدا، لكن يجب ألا تتم المبالغة في هذا التصور، فقد أشارت الدراسات أن العديد من الأدوية المعروف أنها تتداخل مع بعضها لدى بعض المرضى، يمكن ألا تتداخل لدى مرضى آخرين، وهذا قد يفسر بشكل جزئي كيف أن بعض التداخلات الدوائية المهمة جدا تبقى غير ملاحظة افتراضيا لعدة سنوات، وخير مثال على ذلك زيادة المستويات المصلية للديجوكسين digoxin بوجود الكينيدين quinidin. مثل هذا المثال يدعونا للقول بإمكانية تحمل المرضى لبعض التداخلات الدوائية بشكل جيد. وبالتالي فإن العديد من الأطباء ذوي الخبرة يتأقلمون مع هذه التأثيرات (كارتفاعات أو انخفاضات المستويات المصلية للدواء) دون أن يعوا أن ما يرونه هو ناجم عن تداخل دوائي حاصل.

التنوع بين المرضى هو أحد أسباب صعوبة كشف التداخل الدوائي التي يمكن أخذها بالحسبان. العديد من العوامل المؤهبة والواقية المحددة لحدوث أو عدم حدوث التداخل الدوائي معروفة الآن، لكن ما يزال عمليا من الصعب جدا التنبؤ بما قد يحدث عند إعطاء مريض ما دواءين متداخلين بشكل فعال. يمكن أن يكون الحل الأسهل لهذه المشكلة العملية هو اختبار بديل لا يتداخل مع الدواء الذي يتناوله المريض، لكن في حال عدم وجود مثل هذا البديل فمن الممكن إعطاء الأدوية المتداخلة معا لكن مع اتخاذ احتياطات مناسبة. إذا كانت تأثيرات هذه التداخلات مراقبة جيدا فمن الممكن السماح بذلك وغالباً ما يتم ذلك مع ضبط الجرعات (مثال، تناول أكثر من دواء يؤدي إلى رفع مستويات شوارد البوتاسيوم في الدم).

هناك العديد من التداخلات الدوائية المعتمدة على الجرعة، لذا فإن خفض جرعة الدواء المسبب للتداخل سيؤدي بالتالي إلى تناقص مثل هذه التأثيرات الضائرة. فأحيانا قد لا يحدث التداخل بين دواءين إلا عند تجاوز تركيز معين من المادة الدوائية، فلا تتم إزاحة دواء بآخر من أماكن تثبته على بروتينات البلاسما إلا عند تجاوز تركيزه في البلاسما

لحد معين. وهكذا فإن الجرعات الموصوفة طبيا من السيميتيدين cimetidine يمكن ألا تثبط استقلاب الفينتوئين phenytoin، في حين أن جرعات أعلى من السيميتيدين يمكنها ببساطة أن تزيد مستويات الفينتوئين.

من الممكن أيضا أن تكون جرعة الدواء المتأثر بالتداخل محط تساؤل. فعلى سبيل المثال، يسبب إيزونيازيد Isoniazid ارتفاع مستويات الفينتوئين خاصة لدى المرضى الذين يعانون من بطء في أستلة إيزونيازيد وبالتالي يمكن أن يصبح ساما. إذا تمت مراقبة المستويات المصلية للفينيتوئين وتم خفض جرعته بشكل مناسب، فإن تراكيزها يمكن أن يتم الحفاظ عليها ضمن المجال العلاجي.

كما أن هناك بعض التداخلات الدوائية التي لا تحدث إلا عند اجتماع الدواءين في وسط واحد كالوسط المعوي أو المعدي، كما في الإعطاء الفموي للتتراسيكلين بالتزامن مع مضادات الحموضة مثلا، وكذلك الإعطاء الفموي المتزامن لكل من الكوليستيرامين والفوروسيميد. في مثل هذه الحالات قد يكفي لتجاوز هذا التداخل مباعدة جرعات هذين الدواءين لمدة ساعتين أو أكثر لمنع التقاء الدواءين في الموقع نفسه من الجهاز الهضمي.

يمكن أن يتم تجاوز بعض التداخلات باستعمال عضو آخر من المجموعة الدوائية نفسها. فعلى سبيل المثال، المستويات المصلية لدوكسي سيكلين doxycycline يمكن أن تصبح تحت علاجية عند إعطاء الفينيتوئين، أو الباربيتورات أو الكاربامازيبين، لكن التتراسيكلينات الأخرى لا تتأثر بمثل هذا التداخل.

يسبب الإريثرومايسين erythromycin ارتفاعا في مستويات لوفاستاتين lovastatin المصلية كونها تثبط استقلابها، لكنها لا تؤثر على مستويات برافاستاتين pravastatin بسبب كون هذان الدواءان من مجموعة الستاتينات لكن يتم استقلابهما بطرق مختلفة. لذا فإنه من الضروري جدا عدم تعميم التداخلات الدوائية المشاهدة مع دواء ما من مجموعة معينة ليشمل كل عناصر هذه المجموعة الدوائية.

إضافة إلى ما ذكر، قد تحدث بعض التداخلات الدوائية لدى فئة عمرية معينة ولا تحدث في فئات عمرية أخرى، فقد تحدث بعض التبدلات الفيزيولوجية لدى الأشخاص مع تطور العمر مما يؤدي إلى تغيرات في بعض الفعاليات الاستقلابية والإطراحية وغيرها من آليات الحرائك الدوائية الخاصة ببعض الأدوية. فقد تظهر بعض التداخلات الدوائية لدى كبار السن دون ظهورها لدى البالغين نتيجة حدوث بعض التغيرات في قدرة الكلية على إطراح هذه الأدوية مثلا. كما وقد تزداد حدة هذه التداخلات الدوائية إذا ترافقت مع خلل مرضي في بعض وظائف الأعضاء الهامة حيويا كالكبد أو الكلية (فشل كلوي أو التهاب كبدي أو حتى الداء السكري) مما قد يزيد أو ينقص من مستويات بعض

الأدوية التي يتأثر امتصاصها أو استقلابها أو إطراحها بوجود مثل هذا الخلل ويتفاقم هذا التأثير بوجود أدوية أخرى قد تزيد من فعالية هذه الحالة المرضية.

آليات التداخلات الدوائية

تتداخل بعض الأدوية مع بعضها بطرق فريدة من نوعها تماما، ولكن هناك بعض آليات التداخل تتكرر بشكل كبير. عدد كبير من الأدوية التي تتداخل مع بعضها، لا تتداخل من خلال آلية واحدة فقط، ففي كثير من الأحيان قد تتأثر من خلال اثنين أو أكثر من الآليات معا. بشكل عام يمكن تقسيم آليات التداخلات الدوائية إلى قسمين رئيسيين وذلك بغية تسهيل فهم نتائجها السريرية، هما التداخلات الدوائية التي تتعلق بالخصائص الحركية للدواء، وتلك التي تتعلق بالخصائص الفارماكوديناميكية وفعالية الدواء.

التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات بالحركية الدوائية

التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات بالحركية الدوائية هي تلك التي يمكن أن تؤثر على الآليات التي يتم بوساطتها امتصاص الأدوية أو توزعها أو استقلابها أو حتى إطراحها.

1. التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات بالامتصاص

يتم إعطاء معظم الأدوية بالطريق الفموي وذلك من أجل ضمان حصول امتصاصها عبر الأغشية المخاطية في الجهاز الهضمي، و معظم التداخلات التي تجري في القناة الهضمية تنجم عن انخفاض امتصاص الأدوية أكثر من زيادة امتصاصها. يجب أن يتم التمييز بشكل واضح بين تلك التداخلات التي تقلل من معدل امتصاص الأدوية و تلك التي تغير كمية المادة الممتصة الإجمالية. أما بالنسبة للأدوية التي تعطى لفترة طويلة للمرضى، أو بجرعات متعددة (مثل مضادات التخثر الفموية) فإن معدل امتصاصها عادة ما يكون قليل الأهمية، شريطة أن تكون الكمية الإجمالية من المادة الممتصة لم يتم تغيرها بشكل ملحوظ. من ناحية أخرى، إن الأدوية التي تعطى بجرعة واحدة، بهدف إحداث تأثير سريع (مثل المنومات أو المسكنات)، حيث هناك حاجة للحصول بسرعة على تركيز عال من الدواء، قد يؤدي نقصان معدل امتصاصها إلى الفشل في تحقيق التأثير المناسب.

تأثير التغيرات في حموضة الوسط الهضمي

إن مرور الأدوية عبر الأغشية المخاطية عن طريق الانتشار المنفعل يعتمد على مدى وجودها بالشكل غير المتأين والقابل للانحلال في الدسم. وبالتالي يتم التحكم بامتصاص هذه الأدوية من خلال تأثير الباكاف pKa الحمضية للأدوية، انحلاليتها في الدسم،

ودرجة الحموضة في الوسط الهضمي pH (المعدة والأمعاء) وغيرها من المعايير المختلفة المتعلقة بالصيغة الصيدلانية للدواء. وهكذا فإن الامتصاص المعدي لحامض الساليسيليك (حمض الصفصاف) يكون أكبر بكثير عند انخفاض حموضة المعدة منه عند زيادة حموضة المعدة. نظريا، قد يكون من المتوقع أن التغيرات في حموضة المعدة والناجمة عن بعض الأدوية مثل مضادات مستقبلات H2، لها تأثير ملحوظ على الامتصاص، ولكن من الناحية العملية فإن النتيجة هي في كثير من الأحيان غير مؤكدة لأن هناك عددا من الآليات الأخرى قد تلعب دورا أيضا في تحديد هذه النتيجة، مثل عملية التمخلب chelation، والادمصاص adsorption والتغييرات في حركية الأمعاء، والتي يمكن أن تؤثر إلى حد كبير في ما يحدث في الواقع. ومع ذلك، في بعض الحالات، يمكن أن يكون التأثير ذا أهمية سريرية. فزيادة درجة الحموضة الناجمة عن "مثبطات مضخة البروتون يمكن أن تقلل بشكل ملحوظ من امتصاص الكيتوكونازول.

الادمصاص، والتمخلب، وآليات أخرى لتشكيل معقدات

يستخدم الفحم الفعال كعامل ادمصاص في الأمعاء لعلاج الجرعات الزائدة من الأدوية أو لإزالة المواد السامة الأخرى. ولكن مما لا شك فيه أنه يمكن أن تؤثر على امتصاص أدوية أخرى تعطى في جرعات علاجية.

يمكن لمضادات الحموضة أيضا ادمصاص عدد كبير من الأدوية، ولكن في كثير من الأحيان يكون هناك أيضا آليات أخرى للتداخل تشترك معها. على سبيل المثال، التتراسيكلينات كمضادات للجراثيم يمكنها مخلبة عدد من الشوارد المعدنية ثنائية أو ثلاثية التكافؤ، مثل الكالسيوم والألمنيوم والبزموت والحديد، لتشكيل معقدات بحيث يكون امتصاص كلا الدواءين ضعيفاً مع نقصان التأثيرات المضادة.

توجد مثل هذه الشوارد المعدنية في منتجات الألبان ومضادات الحموضة. إن مباعدة جرعات الدواءين من 2 إلى 3 ساعات من الممكن أن يحد من آثار هذا النوع من التداخلات الدوائية. الانخفاض الملحوظ في التوافر الحيوي للبنسيلامين الذي ينتج عن بعض مضادات الحموضة يبدو أيضا أنه يعود إلى عملية التمخلب، على الرغم من أن الادمصاص قد يلعب دورا في هذه العملية. الكوليستيرامين، وهو عبارة عن راتنج مبادل للشوارد السالبة، يعطى بهدف ربط الحموض الصفراوية و مستقلبات الكولسترول في الأمعاء، يمكنه أن يربط عدد كبير من الأدوية (مثل الديجوكسين، والوارفارين، واليفوثيروكسين)، وبالتالي الحد من امتصاص هذه الأدوية.

تغيرات في حركية الجهاز الهضمي

بما أن امتصاص معظم الأدوية يتم إلى حد كبير في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة، فإن الأدوية التي تغير معدل إفراغ المعدة يمكن أن تؤثر على الامتصاص.

البروبانثيلين، على سبيل المثال، يؤخر الإفراغ المعدي ويقلل من امتصاص الباراسيتامول (اسيتامينوفين)، في حين أن "الميتوكلوبراميد له تأثير معاكس. ومع ذلك، فإن كمية الدواء الممتصة الإجمالية بقيت دون تغيير. يزيد بروبانثيلين من امتصاص من الهيدروكلوروثيازيد. تقلل الأدوية التي تملك فعالية مضادة للمسكارين حركية الأمعاء، وبالتالي يمكن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة زيادة امتصاص dicoumarol، وربما لأنها تزيد الوقت المتاح للانحلال والامتصاص ولكن في حالة "ليفودوبا"، فإنها قد تقلل من امتصاصه، ربما بسبب زيادة مدة التعرض لعملية الاستقلاب في مخاطية الأمعاء. نفس الانخفاض في امتصاص ليفودوبا تمت مشاهدته مع "هوماتروبين. توضح هذه الأمثلة أن ما يحدث في الواقع لا يمكن التنبؤ به أحيانا لأن النتيجة النهائية قد تكون نتيجة لتضافر عدة آليات مختلفة معا.

الجدول: 8- أ بعض التداخلات في امتصاص الأدوية

Drug affected	*Interacting drugs*	*Effect of interaction*
Digoxin	Metoclopramide Propantheline	Reduced digoxin absorption Increased digoxin absorption (due to changes in gut motility)
Digoxin Levothyroxine Warfarin	Colestyramine	Reduced absorption due to binding/complexation with colestyramine
Ketoconazole	Antacids H_2-receptor antagonists Proton pump inhibitors	Reduced ketoconazole absorption due to reduced dissolution
Penicillamine	Antacids (containing Al^{3+} and/or Mg^{2+}), iron compounds, food	Formation of less soluble penicillamine chelates resulting in reduced absorption of penicillamine
Methotrexate	Neomycin	Neomycin-induced malabsorption state
Quinolones	Antacids (containing Al^{3+} and/or Mg^{2+}), milk, Zn^{2+}(?), Fe^{2+}	Formation of poorly absorbed complexes
Tetracyclines	Antacids (containing Al^{3+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, and/or Bi^{2+}), milk, Zn^{2+}, Fe^{2+}	Formation of poorly soluble chelates resulting in reduced antibacterial absorption (see Fig. 1.1, p.3)

سوء الامتصاص الناجم عن الأدوية

يسبب النيومايسين متلازمة سوء الامتصاص. والنتيجة هي إضعاف امتصاص عدد من الأدوية بما في ذلك الديجوكسين digoxin و الميثوتريكسات methotrexate.

2. التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات بالتوزع

التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات في الارتباط بالبروتينات البلاسمية

وبعد الامتصاص، يتم توزع الأدوية بسرعة في جميع أنحاء الجسم عن طريق الدورة الدموية. تنحل بعض الأدوية كليا في ماء البلازما، ولكن يتم نقل العديد من الأدوية الأخرى بنسبة معينة من جزيئاتها بشكل محلول والبقية الباقية منها ترتبط ببروتينات البلازما، وخاصة الألبومينات. يختلف مدى هذا الارتباط ببروتينات البلازما بشكل كبير ولكن بعض الأدوية يكون ارتباطها بنسبة كبيرة للغاية. على سبيل المثال، dicoumarol لديه أربعة فقط من كل 1000 جزيئة تكون غير مرتبطة ببروتينات البلازما في تركيز مصلي منها 0.5 ملغ٪. ويمكن للأدوية أيضا أن تكون مرتبطة بالألبومين في السوائل الخلالية، وبعضها، مثل الديجوكسين، يمكنه الارتباط بالأنسجة العضلية للقلب.

يكون ارتباط الأدوية إلى بروتينات البلازما عكوسا، وهناك حالة من التوازن موجودة بين تلك الجزيئات المرتبطة ببروتينات البلازما والأخرى غير المرتبطة. تبقى الجزيئات غير المرتبطة حرة وهي التي تشكل الجزء الفعال دوائيا، في حين أن تلك الجزيئات المرتبطة تشكل المخزن الدوراني للمادة الدوائية ولكنها غير فعالة دوائيا والتي تكون محمية بشكل مؤقت من عملية الاستقلاب والإطراح. وبما أن الجزيئات الحرة من الدواء سيتم استقلابها، فبعض الجزيئات المرتبطة سينفك ارتباطها ببروتينات البلازما وتجري في الدوران بشكلها الحر لتعطى تأثيراتها الدوائية، قبل أن يتم استقلابها هي الأخرى وإطراحها.

اعتمادا على التراكيز والألفة النسبية لمواقع الارتباط على بروتينات البلازما، يمكن أن يتنافس دواء ما بنجاح مع دواء آخر، ويزيحه من مواقع الارتباط التي يحتلها. الجزيئات الدوائية التي تم إزاحتها من ارتباطها والتي أصبحت فعالة دوائيا تمر إلى ماء البلازما حيث يرتفع تركيزها فيه. فعلى سبيل المثال، دواء يقلل ارتباط دواء آخر من 99٪ إلى 95٪ سيزيد تركيز الجزء الحر غير المرتبط والفعال من 1٪ إلى 5٪ (أي زيادة قدرها خمسة أضعاف). يمكن لهذه الإزاحة أن تزيد عدد الجزيئات الحرة والفعالة بشكل كبير فقط في حال كانت معظم جزيئات الدواء موجودة في البلازما وليس في الأنسجة، لذلك فإن الأدوية التي تمتلك حجم توزع ظاهري (Vd) منخفض هي فقط التي ستتأثر. ومن الأمثلة على ذلك مركبات سلفونيل يوريا(من خافضات السكر الفموية)، مثل: تولبوتاميد (96٪ بشكل مرتبط، Vd 10 لترا)، مضادات التخثر الفموية، مثل: الوارفارين (99٪ بشكل

مرتبط ، Vd 9 لترات)، والفينيتوين (90٪ بشكل مرتبط ، Vd 35 لترا). ومع ذلك، فهناك عامل آخر مهم هو التصفية.

من غير المحتمل أن تكون التداخلات المتعلقة بالارتباط ببروتينات البلازما مهمة سريريا إلا إذا تم إطراح جزء صغير من الدواء خلال مرور واحد خلال جهاز الإطراح، لأن أي زيادة في الجزء الحر سيتم إطراحه على نحو فعال. معظم الأدوية التي ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما وتخضع لأفعال إزاحة (مثل الوارفارين، والسلفونيل يوريا، والالفينيتوين، والميثوتريكسات، والفالبروات) يكون لديها معدل استخلاص منخفض Low extraction ratio ويكون تعرض الدواء لهذا التأثير مستقلاً عن الارتباط ببروتينات البلازما.

مثال على هذا النمط من الإزاحة يحدث عندما يعطى المريض المعالج بالوارفارين، كلورال هيدرات cloral hydrate لأن المستقلب الرئيسي لها حمض الخل ثلاثي الكلور trichloroacetic acid، هو مركب شديد الارتباط ببروتينات البلازما بحيث يزيح بنجاح الوارفارين من مواقع ارتباطه. لكن هذا التأثير سيدوم لفترة قصيرة جدا لأن جزيئات الوارفارين الحرة والفعالة ستتعرض للعمليات الاستقلابية لأن الدم سيمر عبر الكبد، وبالتالي سينخفض تركيز الدواء بسرعة. من غير المحتمل أن تؤدي هذه الزيادة العابرة في مستويات الوارفارين الحر إلى تغيير التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين، لأن معقدات عوامل التخثر التي تم إنتاجها عند تناول الوارفارين تمتلك عمراً نصفياً طويلاً جداً، وبالتالي سيستغرق وقتا طويلا للوصول إلى حالة مستقرة جديدة. عادة لا توجد حاجة لتغيير جرعة الوارفارين.

في الزجاج in vitro ، العديد من الأدوية شائعة الاستخدام تكون قابلة للإزاحة من قبل الأدوية الأخرى، ولكن في الجسم غالبا ما تبدو التأثيرات موقاة بشكل فعال بحيث إن النتيجة عادة لا تكون مهمة سريريا. تم اقتراح أن آلية التداخل هذه من المرجح أن تكون مهمة فقط للأدوية المعطاة حقنا وريديا والتي لديها نسبة استخلاص عالية أو عمر نصفي قصير أو هامش علاجي ضيق.

إضافة إلى ذلك، من المهم معرفة التغيرات في الارتباطات بالبروتين لمراقبة المعالجة بالأدوية. لنفترض على سبيل المثال أن مريضاً معالجاً بالفينيتوين قد تم إعطاؤه دواءً قادراً على إزاحة الفينيتوين من مواقع ارتباطه. في هذه الحالة سترتفع كمية الفينيتوين الحر ولكن هذه الزيادة سيتم التخلص منها بسرعة بواسطة التفاعلات الاستقلابية وعمليات الإطراح، وبالتالي الحفاظ على مستويات الفينيتوين الحر دون تغيير. ومع ذلك، فإن كمية الفينيتوين الكلي سيتم خفضها. لذلك إذا تم مراقبة الفينيتوين باستخدام اختبارات تقيس مستويات الفينيتوين الكلي قد تبدو مستويات الفينيتوين تحت علاجية وبالتالي يكون

هناك حاجة لزيادة الجرعة. لكن مستويات الفينيتوين الحر والفعال لم تتغير، وبالتالي لا حاجة لهذه الزيادة بالجرعة ومن الممكن أن تكون هذه الزيادة خطيرة على المريض.

بشكل عام، يمكن أن ترتبط الأدوية قلوية التفاعل وكذلك الأدوية حمضية التفاعل ببروتينات البلازما بشكل كبير، ولكن لا يبدو أن هناك الكثير من التداخلات الهامة سريريا والمتعلقة بعملية الإزاحة هذه. يبدو أن سبب ذلك يعود لكون مواقع ارتباط الأدوية الحمضية في البلازما (alpha-1 acid glycoprotein) تختلف عن تلك التي ترتبط بها الأدوية القلوية (albumin)، إضافة إلى أن الأدوية القلوية لديها Vd كبير مع بقاء نسبة صغيرة فقط من كمية الدواء الإجمالية في البلازما.

تحريض أو تثبيط البروتينات الناقلة للدواء

من المعروف الآن بأن توزع الأدوية إلى الدماغ، و بعض الأعضاء الأخرى مثل الخصيتين، يتم الحد منه بفعل البروتينات الناقلة للدواء مثل P-glycoproteins. حيث تنقل هذه البروتينات الأدوية بالنقل الفعال إلى خارج الخلايا عندما تنتشر هذه الأدوية بشكل منفعل إلى داخل الخلايا. وبالتالي فإن الأدوية المثبطة لهذه النواقل من شأنها أن تزيد قبط الدواء إلى الدماغ، مما يؤدي إلى زيادة إما الآثار السلبية في الجهاز العصبي المركزي، أو التأثيرات المفيدة للدواء.

الجدول: 8 – ب بعض مثبطات أو محرضات P-glycoproteins

Table 1 6 Some possible inhibitors and inducers of P-glycoprotein shown to alter the levels of P-glycoprotein substrates in clinical studies[1]

Inhibitors		Inducers
Atorvastatin	Ketoconazole	Rifampicin
Clarithromycin	Propafenone	St John's wort (Hypericum perforatum)
Dipyridamole	Quinidine	
Erythromycin	Valspodar	
Itraconazole	Verapamil	

3. التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات بالاستقلاب

على الرغم من أن عدداً قليلاً من الأدوية يتم إزالتها من الجسم بمجرد إطراحها من دون تغيير في البول، فإن معظم الأدوية تتحول كيميائيا داخل الجسم إلى مركبات أقل انحلالا في الدسم، بحيث يتم إطراحها بسهولة أكبر عن طريق الكلية. إذا لم يكن كذلك، فإن العديد من الأدوية سيستمر بقاؤها في الجسم وتستمر تأثيراتها لفترة طويلة. تسمى هذه التحولات الكيميائي "الاستقلاب"، "التحول الحيوي "،" التدرك الكيميائي الحيوي"

أو في بعض الأحيان "إزالة السمية". تتم بعض العمليات الاستقلابية للأدوية في المصل، وفي الكلى، وفي الجلد والأمعاء، ولكنها النسبة الأكبر من هذه التحولات تجري بوساطة الإنزيمات التي توجد في أغشية الشبكة الهيولية في الخلايا الكبدية.

يتم استقلاب الأدوية في أجسامنا عن طريق نمطين رئيسيين من التفاعلات. يسمى النمط الأول بتفاعلات الطور الأول (تشمل الأكسدة، والإرجاع و الحلمهة)، حيث يتم تحويل الأدوية إلى مركبات أكثر قطبية، بينما تشمل تفاعلات الطور الثاني تفاعلات اقتران الدواء مع بعض المواد الأخرى (حمض الغلوكورونيك على سبيل المثال، والمعروفة باسم الاقتران الغلوكورونيي) ويحدث عادة لجعل المركبات غير فعالة.

تتم معظم تفاعلات الأكسدة في الطور الأول بوساطة إنزيمات السيتوكروم P450 التي تمثل في الواقع عائلة كبيرة جدا من مشابهات الإنزيم isoenzymes، ويتواجد منها حوالي 30 إنزيم في أنسجة الكبد البشري. ومع ذلك، من الناحية العملية، يبدو أن عدداً قليلاً فقط من تحت العائلات تكون مسؤولة عن معظم (حوالي 90٪) عمليات استقلاب الأدوية شائعة الاستخدام. تشمل الإنزيمات الأكثر أهمية كل من: CYP1A2، CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP2E1 و CYP3A4. كما أن هناك إنزيمات أخرى تلعب دورا في تفاعلات الطور الأول تشمل إنزيمات مونوامين أوكسيداز و الإيبوكسيد هيدرولاز. في حين لا يعرف الكثير عن الإنزيمات المسؤولة عن تفاعلات اقتران الطور الثاني. ومع ذلك، تعتبر UDP-glucuronyltransferases، metyltransferases، و N-acetyltransferases هي أمثلة على ذلك.

Table 1.2 Drugs affecting or metabolised by the cytochrome P450 isoenzyme CYP1A2

Inhibitors	Cimetidine	Ipriflavone
	Fluoroquinolones	Mexiletine
	Ciprofloxacin	Rofecoxib
	Enoxacin	Tacrine
	Grepafloxacin	Ticlopidine
	Fluvoxamine	Zileuton
Inducers	Barbiturates	Tobacco smoke
	Phenytoin	
Substrates	Caffeine	Tizanidine*
	Clozapine	*Tricyclic antidepressants*
	Duloxetine	Amitriptyline
	Flecainide	Clomipramine
	Olanzapine	Imipramine
	Rasagiline	*Triptans*
	Ropinirole	Frovatriptan
	Tacrine	Zolmitriptan
	Theophylline*	*R*-Warfarin

تغيرات في استقلاب المرور الأول

تغيرات في الجريان الدموي عبر الكبد

بعد امتصاصها في الأمعاء، تمر الأدوية عبر الدوران البابي الكبدي مباشرة إلى الكبد قبل أن يتم توزيعها بتدفق الدم في جميع أنحاء الجسم. يخضع عدد من الأدوية عالية الانحلالية في الدسم لعمليات استقلابية هامة خلال فترة مرورها الأول في جدار الأمعاء و الكبد، كما أن هنالك بعض الأدوية يمكن أن يكون لها تأثير ملحوظ على مدى استقلاب المرور الأول بتغييرها لتدفق الدم في الكبد.

على كل حال، هناك القليل من الأمثلة السريرية على هذا، والعديد منهايمكن أن يفسر بآليات أخرى، منها التغير في مستوى الاستقلاب الكبدي. أحد الأمثلة على ذلك هو زيادة معدل امتصاص Dofetilide بوجود فيراباميل والذي يؤدي إلى زيادة احتمال الإصابة بـ torsade de pointes. من الأمثلة الأخرى، زيادة التوافر الحيوي لبعض حاصرات بيتا بوجود الهيدرالازين، التي قد تنجم عن تغير تدفق الدم الكبدي، أو عن تغير معدل الاستقلاب.

تحريض أو تثبيط استقلاب المرور الأول

يحتوي جدار الأمعاء على إنزيمات استقلابية، و على رأسها السيتوكرومات P450. فضلاً عن تغير عمليات الاستقلاب الناجمة عن التغييرات في تدفق الدم الكبدي، هناك بعض الأدوية يمكن أن يكون لها تأثير ملحوظ على مدى المرور الأول عن طريق تثبيط أو تحريض إنزيمات السيتوكروم P450 في جدار الأمعاء أو في الكبد.

من الأمثلة على ذلك، تأثير عصير الكريفون ، الذي يبدو أنه يثبط النظير الإنزيمي CYP3A4، وخاصة في الأمعاء، وبالتالي يقلل من عملية استقلاب حاصرات قنوات الكالسيوم الفموية. وعلى الرغم من تغييرها كمية الدواء الممتصة، تعتبر هذه التداخلات عادة من التداخلات الدوائية الناجمة عن تغير استقلاب الدواء.

تحريض الإنزيمات الاستقلابية

عندما استخدمت الباربيتورات على نطاق واسع لتأثيرها المنوم، وجد من الضروري زيادة الجرعة مع مرور الوقت لتحقيق التأثير المنوم نفسه ، والسبب وراء ذلك هو أن الباربيتورات تزيد من نشاط الإنزيمات الميكروسومية بحيث تزيد مدى الاستقلاب والإطراح. هذه الظاهرة من تحفيز الإنزيمات لا تؤخذ بالحسبان فقط للحاجة إلى زيادة جرعة الباربيتورات ولكن أيضا عند تناول دواء آخر يتم استقلابه عن طريق نفس الإنزيمات التي تم تحفيزها بواسطة الباربيتورات، وبالتالي فإن استقلابه الإنزيمي سيزداد أيضا وهناك حاجة إلى جرعات أكبر من الدواء للحفاظ على مستوى التأثير العلاجي نفسه. ومع ذلك، يجب التنويه إلى أن الأدوية المحفزة للإنزيمات لا تحفز جميعها عمليات استقلابها (وهي عملية تعرف باسم التحفيز الذاتي auto-induction).

السبيل الاستقلابي الذي يتم تحفيزه بشكل أكثر شيوعا هو تفاعلات الأكسدة في الطور الأول بوساطة إنزيمات السيتوكروم P450. كما ويمكن أيضا تحفيز تفاعلات اقتران غلوكورونيّ من تفاعلات الطور الثاني. ومن الأمثلة على ذلك تحفيز ريفامبيسين عملية الاقتران الغلوكورونيّ لـ "زيدوفودين zidovudine".

يعتمد مدى التحريض الإنزيمي على كل من الدواء وجرعته، ولكنه قد يستغرق عادة أيام أو حتى 2-3 أسابيع ليتم التحفيز بشكل كامل، ويمكن أن تستمر لفترة مماثلة بعد إيقاف تناول المحفز الإنزيمي. هذا يعني أن تداخلات التحريض الإنزيمي تتأخر لتبدأ ويتأخر زوال تأثيرها. تحريض الإنزيم هو آلية شائعة للتداخلات الدوائية وهو لا يقتصر على الأدوية. فهو ينجم أيضا عن المبيدات الحشرية الهيدروكربونية المكلورة chlorinated hydrocarbon insecticides مثل dicophane و lindane، و كذلك تدخين التبغ.

عند خفض تأثيرات دواء ما بواسطة دواء آخر بسبب تحريضه لإنزيمات استقلابه، فإنه قد يكون من الممكن تجاوز هذا التداخل ببساطة عن طريق زيادة جرعة الدواء المتأثر، ولكن هذا يتطلب مراقبة جيدة، فهناك مخاطر واضحة إذا تم إيقاف الدواء المحفز في نهاية المطاف دون الانتباه إلى ضرورة خفض الجرعة مرة أخرى. جرعة الدواء التي تمت زيادتها قد تكون جرعة زائدة عند عودة استقلاب الدواء إلى وضعه الطبيعي.

تثبيط الإنزيمات الاستقلابية

تثبيط الإنزيمات أكثر شيوعا من التحريض الإنزيمي. هذا يؤدي إلى خفض استقلاب الدواء المتأثر، بحيث يمكن أن يبدأ بالتراكم داخل الجسم، هذا التأثير عادة ما يؤدي إلى تأثيرات زيادة الجرعة نفسها من الدواء. خلافا للتحريض الإنزيمي، التي قد يستغرق عدة أيام أو حتى أسابيع ليتم بشكل كامل، فإن التثبيط الإنزيمي يمكن أن يحدث في غضون 2 إلى 3 أيام، مما يؤدي إلى تطور سريع للسمية.

السبيل الاستقلابي الذي يتأثر بشكل أكثر شيوعا هو تفاعلات الأكسدة من تفاعلات الطور الأول والتي تلعب فيها إنزيمات السيتوكروم P450 دورا أساسيا.

Table 1.4 Drugs affecting or metabolised by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4

Inhibitors	Aprepitant	Macrolides
	Azoles	Clarithromycin
	Itraconazole	Erythromycin
	Ketoconazole	Troleandomycin
	Voriconazole	Nefazodone
	Cimetidine	Nicardipine
	Delavirdine	Protease inhibitors
	Diltiazem	SSRIs
	Grapefruit juice	Fluoxetine
	Imatinib	Verapamil
Inducers	Aprepitant	Phenobarbital (and probably
	Bosentan	other barbiturates)
	Carbamazepine	Phenytoin
	Dexamethasone	Rifabutin
	Efavirenz	Rifampicin
	Nevirapine	St John's wort (*Hypericum perforatum*)
Substrates	Amiodarone	Imatinib
	Anticholinesterases,	Lidocaine, oral
	orchellpacking	Maraviroc
	Donepezil	Oestrogens
	Galantamine	Combined hormonal
	Antihistamines	oestrace ptives
	Astemizole	Opioids
	Terfenadine	Alfentanil
	Antineoplastics	Buprenorphine
	Busulfan	Fentanyl
	Cyclophosphamide	Methadone
	Ifosfamide	Pimozide
	Irinotecan	Progestogens
	Taxanes	Hormonal contraceptives
	Teniposide	Propafenone
	Vinblastine	Protease inhibitors
	Vincristine	Amprenavir
	Aprepitant	Atazanavir
	Azoles	Darunavir
	Itraconazole	Fosamprenavir
	Voriconazole	Indinavir
	Benzodiazepines	Nelfinavir
	Alprazolam	Ritonavir
	Triazolam	Saquinavir
	Midazolam*	Tipranavir
	Bosentan	Quetiapine
	Bromocriptine	Quinidine
	Buspirone*	Reboxetine
	Cabergoline	Rifabutin
	Calcium-channel blockers	Sibutramine
	Diltiazem	Sildenafil
	Felodipine*	Sirolimus
	Lercanidipine	Solifenacin
	Carbamazepine	Statins
	Ciclosporin	Atorvastatin
	Cilostazol	Lovastatin
	Cisapride	Simvastatin*
	Corticosteroids	Tacrolimus
	Budesonide	Tadalafil
	Dexamethasone	Tamoxifen
	Ruticasone	Tolterodine
	Hydrocortisone	Toremifene
	Methylprednisolone	Tricyclics
	Delavirdine	Amitriptyline
	Disopyramide	Imipramine
	Dutasteride	Vardenafil
	Eletriptan	Zolpidem
	Eplerenone	Zopiclone
	Ergot derivatives	

على سبيل المثال تحدث زيادة ملحوظة في المستويات البلازمية لجرعة واحدة من السيلدينافيل sildenafil بعد تناول ريتونافير ritonavir لمدة سبعة أيام، ربما يكون السبب في ذلك يعود لكون ريتونافير يثبط استقلاب سيلدينافيل بواسطة السيتوكروم CYP3A4.

من الأمثلة على تثبيط عملية الحلمهة من تفاعلات استقلاب الطور الأول، هو تثبيط الإيبوكسيد هيدرولاز epoxide hydrolase من قبل valpromide، الذي يزيد من مستويات كاربامازيبين المصلية.

ويمكن أيضا أن يتم تثبيط تفاعلات الاقتران الغلوكورونى من تفاعلات الطور الثاني الاستقلابية. ومن الأمثلة على ذلك، تثبيط الاقتران الغلوكورونى للكاربامازيبين بواسطة فالبروات الصوديوم، و كذلك تثبيط ناقلة المثيل methyltransferase من قبل aminosalicylates مما يسبب زيادة مستويات الآزاثيوبرين المصلية.

تعتمد الأهمية السريرية للكثير من التداخلات الناجمة عن التثبيط الإنزيمي على مدى ارتفاع المستويات المصلية من الدواء. إذا بقيت المستويات المصلية للدواء ضمن المجال العلاجي قد لا يكون التداخل ذا أهمية سريرية.

العوامل الجينية المؤثرة في استقلاب الدواء

لقد أظهرت زيادة فهم علم الوراثة أن بعض إنزيمات السيتوكروم P450 تخضع إلى "تعدد الأشكال الجيني"، والتي يعني ببساطة أن بعض السكان لديهم تنوع مختلف من الإنزيم ذي فعالية مختلفة (عادة أقل فعالية). أفضل مثال معروف هو CYP2D6، والذي تمتلك نسبة صغيرة من السكان تنوعاً منه ذا فعالية منخفضة، تسمى هذه المجموعة من الأشخاص بقليلي أو بطيئي الاستقلاب poor or slow metabolisers (حوالي 5 إلى 10٪ في القوقاز أبيض، 0-2٪ في الآسيويين والسود).

في حين تدعى غالبية الذين يملكون هذا الإنزيم بسريعي الاستقلاب metabolisers fast. من الممكن معرفة إلى أي مجموعة ينتمي فرد ما من خلال معرفة الطريقة التي يتم استقلاب جرعة واحدة من دواء اختبار. هذه القدرة المتفاوتة على استقلاب بعض الأدوية قد يفسر تطوير السمية لدى بعض المرضى عند إعطائهم أدوية متداخلة بينما لا يظهر مرضى آخرون أية أعراض. لدى كل من CYP2D6، CYP2C9 وCYP2C19 أيضا تنوعات جينية متعددة، في حين لا يمتلك CYP3A4 تنوعات جينية. في الوقت الحاضر، التنميط الجيني للسيتوكرومات P450 هو في المقام الأول أداة بحثية، ولم يتم استخدامه سريريا. ، قد يصبح التنميط الجيني في المستقبل ممارسة سريرية قياسية، عندها من الممكن استخدامه لإعطاء علاج دوائي فردي.

4. التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات بالاطراح

يتم إطراح معظم الأدوية ـــ باستثناء المخدرات الاستنشاقية ـــ إما في الصفراء أو في البول. الدم الداخل إلى الكلى عبر الشرايين الكلوية يصل ـــ أولا وقبل كل شيء ـــ إلى الكبيبات الكلوية حيث بإمكان الجزيئات الصغيرة كفاية أن تمر عبر مسام الغشاء الكبيبي (مثل الماء والأملاح و بعض الأدوية) حيث يتم تصفيته عبر لمعة النبيبات.

أما الجزيئات الأكبر حجما، وكبروتينات البلازما، و خلايا الدم فيتم الاحتفاظ بها في الدم. ثم يمر التدفق الدموي إلى الأجزاء الأخرى من النبيبات الكلوية حيث تكون أنظمة النقل الفعال المستخدمة للطاقة قادرة على إزالة الأدوية و نواتج استقلابها من الدم و على إفرازها في الرشاحة النبيبية. تمتلك الخلايا النبيبية الكلوية بالإضافة إلى ذلك أنظمة نقل فاعلة ومنفعلة لإعادة امتصاص الأدوية. تداخل الأدوية مع pH السائل النبيبي في الكلية و مع أنظمة النقل الفعال، و مع تدفق الدم إلى الكلية يمكنه أن يغير من إطراح أدوية أخرى.

Table 15 Examples of interactions probably due to changes in renal transport

Drug affected	Interacting drug	Result of interaction
Cephalosporins Dapsone Methotrexate Penicillins Quinolones	Probenecid	Serum levels of drug affected raised, possibility of toxicity with some drugs
Methotrexate	Salicylates and some other NSAIDs	Methotrexate serum levels raised, serious methotrexate toxicity possible

تغيرات في حموضة الوسط البولي

كما هو الحال مع امتصاص الدواء في الأمعاء، يعتمد عود امتصاص الأدوية على مدى وجود الدواء بالشكل غير المتأين و المنحل في الدسم، والذي يعتمد بدوره على الباكاف الحمضية pKa للدواء، و درجة حموضة pH البول. فقط الشكل غير المتأين هو الشكل المنحل بالدسم و القادر على الانتشار عائدا عبر الأغشية الشحمية لخلايا النبيبات. وهكذا في قيم pH العالية (القلوية)، تكون الأدوية الحمضية الضعيفة

(الباكاف الحمضية 3-7.5) موجودة إلى حد كبير كجزيئات متأينة غير منحلة بالدسم، بحيث تكون غير قادرة على الانتشار إلى الخلايا النبيبية، وبالتالي سوف تبقى في البول وستتم إزالتها من الجسم. والعكس صحيح بالنسبة للأسس الضعيفة ذات قيم pKa من 7.5 حتى 10.5. وهكذا فإن تغييرات درجة الحموضة pH التي تزيد كمية الشكل المتأين (البول القلوي مع الأدوية الحمضية والبول الحمضي مع الأدوية القلوية) تزيد من خسارة الدواء من الجسم، في حين أن تحرك درجة الحموضة في الاتجاه المعاكس يزيد من احتباس هذه الأدوية. الأهمية السريرية لآلية التداخل هذه قليلة، لأنه على الرغم من أن عدداً كبيراً جداً من الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، فإن كل هذه الأدوية تقريبا يتم استقلابها في الكبد إلى مركبات غير فعالة و القليل منها فقط يتم إطراحه في البول من دون تغيير. عملياً، لا يوجد سوى القليل من الأدوية التي تتأثر بتغيرات درجة الحموضة البولية (تشمل الاستثناءات تغييرات في إطراح الكينيدين و الأسبرين بالجرعات المسكنة، وذلك بسبب التغيرات في حموضة البول الناتجة عن مضادات الحموضة، و زيادة في تصفية ميثوتريكسات بوجود مقلونات البول).

في حالات الجرعة الزائدة، يمكن أن يتم التلاعب المتعمد بحموضة البول لزيادة التخلص من بعض الأدوية مثل الميثوتريكسات methotrexate والساليسيلات.

التغييرات في الإطراح النبيبي الكلوي الفعال

يمكن أن تتنافس الأدوية التي تستخدم أنظمة النقل الفعال نفسها في النبيبات الكلوية بعضها ببعض على الإطراح. على سبيل المثال ، يقلل البروبينسيد من إطراح البنسلين وغيره من الأدوية. مع الفهم المتزايد لآليات البروتينات الناقلة للأدوية في الكلية، من المعروف الآن أن البروبينسيد يثبط الإفراز الكلوي للعديد من الأدوية سلبية الشحنة الأخرى عن طريق نواقل الشرسبات العضوية (OATs). يمكن للبروبنيسيد أيضا أن يثبط بعض نواقل ABC في الكلية. ناقل ABC ، P-glycoprotein ، هو موجود أيضا في الكلية، والأدوية التي تغير من فعاليته قد تغير من الإطراح الكلوي للدواء.

تغيرات في الجريان الدموي الكلوي

يتم التحكم في تدفق الدم عبر الكلى جزئيا من خلال إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية الدموية في الكلية. في حال تم تثبيط هذه البروستاغلاندينات يمكن أن ينخفض الإطراح الكلوي لبعض الأدوية. كارتفاع مستويات الليثيوم في الدم عند إعطائه مع بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات فارماكوديناميكية

التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات فارماكوديناميكية هي تلك التي تتغير فيها تأثيرات دواء ما بسبب وجود دواء آخر في موقع تأثيرها. تتنافس الأدوية أحيانا بشكل مباشر على الارتباط بمستقبلات معينة (مثل منبهات beta2 ، مثل سالبوتامول، و حاصرات بيتا ، مثل البروبرانولول)، ولكن في معظم الأحيان يكون التفاعل غير مباشر، وينطوي على تداخل مع الآليات الفيزيولوجية. إن تصنيف هذه التداخلات بدقة أكثر صعوبة بكثير من تلك التداخلات الدوائية الناجمة عن تغيرات في الحركية الدوائية.

تداخلات الاضافة والتآزر

يمكن أن تكون تأثيرات اثنين من الأدوية التي لها التأثير الدوائي نفسه تأثيرات مضافة عند إعطائها بشكل متزامن. على سبيل المثال، يثبط الكحول الجهاز العصبي المركزي و إذا أخذ بكميات معتدلة مع الجرعات العلاجية العادية لواحد من مجموعة كبيرة من الأدوية (مثل مزيلات القلق anxiolytics ، المنومات hypnotics)، قد يسبب خمولاً مفرطاً.

يمكن أن تكون التأثيرات المضافة مع كل من التأثيرات الرئيسية أو التأثيرات الجانبية للأدوية ، وبالتالي فإن تداخلات مضافة يمكن أن تحدث مع الأدوية المضادة للمسكارين في علاج داء باركنسون (كتأثير أساسي) أو مع البوتيروفينونات butyrophenones (كتأثير ثانوي) والتي يمكن أن تؤدي إلى سمية شديدة مضادة للمسكارين. تكون أحيانا التأثيرات المضافة سامة بحد ذاتها (على سبيل المثال، سمية سمعية مضافة، وسمية كلوية، وتثبيط نقي العظم، وتطاول زمن QT).

ولا يزال من غير الواضح على الإطلاق لماذا العديد من المرضى يمكنهم أخذ اثنين أو في بعض الأحيان عدة أدوية محفزة للسيروتونين مع بعضها من دون حدوث أية مشاكل، بينما عدد صغير جدا منهم أدى لديهم هذا التداخل إلى تفاعلات سامة خطيرة، لكن هذا يشير بالتأكيد إلى أن هناك عوامل أخرى مؤثرة لم يتم التعرف إليها بعد. وبالتالي من المرجح أن يكون القصة الكاملة أكثر تعقيدا من مجرد تأثيرات مضافة بسيطة لتأثيرات دواءين.

تداخلات التضاد

وعلى العكس من التداخلات المضافة، هناك بعض الأزواج من الأدوية التي تعارض فعالياتها مع بعضها ببعض. على سبيل المثال، يمكن للكومارينات coumarins إطالة زمن تخثر الدم عن طريق تثبيط تأثيرات فيتامين K المتناول في الغذاء بشكل تنافسي. إن زيادة المتناول الغذائي من فيتامين K، سيتعارض مع تأثيرات مضادات التخثر الفموية و سيعيد زمن البروثرومبين إلى وضعها الطبيعي، مما يلغي الفوائد العلاجية لمضادات التخثر.

Table 1.7 Additive, synergistic or summation interactions

Drugs	*Result of interaction*
Antipsychotics + Antimuscarinics	Increased antimuscarinic effects; heat stroke in hot and humid conditions, adynamic ileus, toxic psychoses
Antihypertensives + Drugs that cause hypotension (e.g. Phenothiazines, Sildenafil)	Increased antihypertensive effects; orthostasis
Beta-agonist bronchodilators + Potassium-depleting drugs	Hypokalaemia
CNS depressants + CNS depressants Alcohol + Antihistamines Benzodiazepines + Anaesthetics, general Opioids + Benzodiazepines	Impaired psychomotor skills, reduced alertness, drowsiness, stupor, respiratory depression, coma, death
Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval Amiodarone + Disopyramide	Additive prolongation of QT interval, increased risk of torsade de pointes
Methotrexate + Co-trimoxazole	Bone marrow megaloblastosis due to folic acid antagonism
Nephrotoxic drugs + Nephrotoxic drugs (e.g. Aminoglycosides, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin)	Increased nephrotoxicity
Neuromuscular blockers + Drugs with neuromuscular blocking effects (e.g. Aminoglycosides)	Increased neuromuscular blockade; delayed recovery, prolonged apnoea
Potassium supplements + Potassium-sparing drugs (e.g. ACE inhibitors, Angiotensin II receptor antagonists, Potassium-sparing diuretics)	Hyperkalaemia

وقل رب زدني علما
Damascus University

الباب التاسع
العوامل المثبطة للمناعة
Immunosuppressive Agents

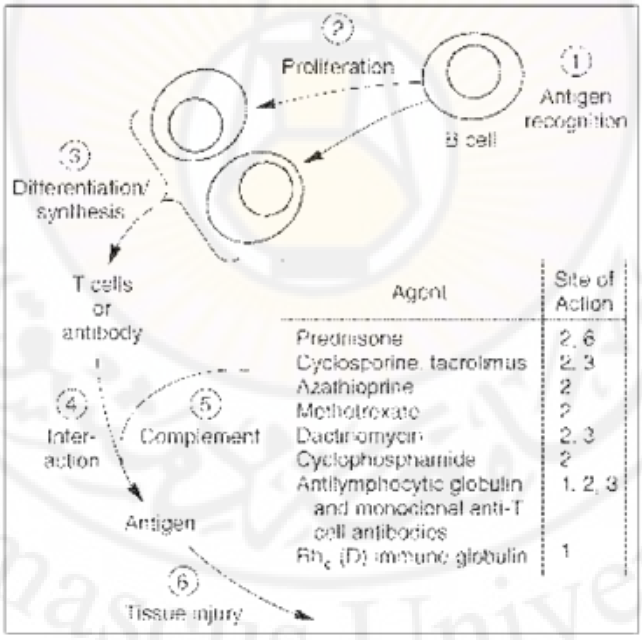
وقل رب زدني علما
Damascus University

العوامل المثبطة للمناعة Immunosuppressive Agents:

د. شادي الحمصي

الغلوكوكورتيكوئيدات = الستيروئيدات القشرية السكرية (Glucocorticoids):

الغلوكوكورتيكوئيدات هي أولى العوامل الهرمونية المتميزة بامتلاكها خصائص حالة لمفاويا lympholytic properties . يقلل إعطاء الغلوكورتيكوئيد (مثل البريدنيزون prednisone والديكساميتازون dexamethasone) الحجم والمحتوى اللمفاوي في العقد اللمفاوية والطحال ، فلذا كان من الضروري عدم امتلاكها تأثيرات سامة على تكاثر الخلايا الجذعية النخاعية و الحمراء في نقي العظم. يعتقد أن الغلوكوكورتيكوئيدات تتداخل مع الدورة الخلوية للخلايا اللمفاوية المفعلة (الشكل 1.9).



الشكل 1.9: مواضع تأثير العوامل المثبطة للمناعة على الاستجابة المناعية .

تعد الغلوكوكورتيكوئيدات سامة لأنواع محددة من الخلايا التائية، لكن من المحتمل أن تكون تأثيراتها المناعية ناجمة عن قدرتها على تعديل الوظائف الخلوية أكثر من قدرتها السمية الخلوية المباشرة .كما و تثبط الغلوكوكورتيكوئيدات اصطناع الوسائط الالتهابية بما فيها العامل المفعل للصفيحات PAF و الليكوترينات (leukotrienes) و البروستاغلاندينات و الهيستامين والبراديكينين .تنقص الغلوكوكورتيكوئيدات فعالية الجذب الكيميائي و تضعف الفعاليات القاتلة للبكتريا و للفطور لكل من الوحيدات monocytes والعدلات neutrophils لكنها لا تعدل قدرتها على القيام بالبلعمة. يتغيّر توزع الكريات البيضاء أيضا بوجود الغلوكوكورتيكوئيدات التي يمكنها أن تسبب نقص في اللمفاويات lymphopenia (من المحتمل أن ينتج عن احتجازها من قبل النسج اللمفاوية)، كثرة العدلات neutrophilia. تسبب الغلوكوكورتيكوئيدات بتثبيطها اصطناع الأنترلوكين IL-1 بواسطة الوحيدات، انخفاضاً مماثلا في اصطناع IL-2 و الإنترفيرون IFN . بالرغم من أن المناعة الخلوية تتأثر بشكل أكبر من المناعة الخلطية، فمن الممكن أن تُنخفض استجابة الأولية بالأضداد، ومع الاستعمال المستمر ستُنخفض الاستجابات السابقة بالأضداد. بالإضافة إلى ذلك ، يزيد الإعطاء المستمر للبريدنيزون (prednisone) معدل الاستقلاب للأضداد من نمط IgG، النمط الأساسي للغلوبولينات المناعية الضدية وبالتالي تنقص التركيز الفعال لأضداد محددة .كما يُلغى عادة فرط الحساسية المتأخر الجلدي بالمعالجة بالغلوكوكورتيكوئيدات.

تُستعمل الغلوكوكورتيكوئيدات في حالات سريرية مختلفة كثيرة. يعتقد أن الخواص المثبطة للمناعة والمضادة للالتهاب لهذه المركبات تفسر تأثيراتها المفيدة في أمراض كفرفرية نقص الصفيحات الدموية مجهولة السبب (idiopathic thrombocytopenic purpura) والتهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis). تُعدل الغلوكوكورتيكوئيدات رد الفعل التحسسي وهي مفيدة في علاج الربو (asthma) القصبي أو كعلاج أولي لعوامل أخرى (مركبات الدم ، المعالجة الكيميائية) التي من الممكن أن تسبب استجابة مناعية غير مرغوبة. هذه الستيروئيدات هي الخط الأول للمعالجة المثبطة للمناعة لكل من حالات زرع الأعضاء الصلبة solid organ transplant و الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoietic stem cell transplantation. من الممكن أن تستخدم جرعات عالية من prednisone(4 مغ/كغ باليوم) لعلاج رفض الأعضاء أو مرض الطعم ضد المضيف graftversus- host disease من دون الخوف من سمية نقوية. من الممكن أن تكون سمية الجرعات العالية عند المعالجة طويلة الأمد بالغلوكوكورتيكوئيدات خطيرة.

السيكلوسبورين Cyclosporine :

السيكلوسبورين هو عامل مثبط للمناعة يملك فعالية في زراعة الأعضاء البشرية، وفي علاج مرض الطعم ضد المضيف بعد زراعة خلايا جذعية مكونة للدم hematopoietic stem cell transplantation وفي معالجة بعض اضطرابات المناعة الذاتية. المرضى الذين يستخدمونه كمثبط للمناعة لوحده أو بالمشاركة مع البريدنيزون يملكون مدة بقاء للطعم مماثلة، و نسبة رفض الطعم والاختلاطات الخمجية لديهم أقل من المرضى المعالجين بمشاركة أدوية مثل: أزاتيوبراين azathioporine و بريدنيزون prednisone ،والأضداد المضادة للخلايا اللمفاوية.

السيكلوسبورين هو مضاد حيوي ببتيدي منحل بالدسم و يبدو أنه يؤثر في مرحلة مبكرة من تمايز الخلايا اللمفاوية التائية المحرض بارتباط مستضد ــ مستقبل وتمنع تفعيلها. يرتبط السيكلوسبورين مع السيكلوفيلين (cyclophillin) الذي يعد أحد البروتينات داخل الخلوية المسماة immunophilins. يشكل السيكلوسبورين مع السيكلوفيلين معقداً يثبط فعالية إنزيم الفوسفاتاز السيتوبلازمية المسمى الكالسينورين (calcineurin)، الضروري لتفعيل عامل انتساخ خاص بالخلايا التائية. عامل الانتساخ هو NF-AT، الضروري لاصطناع الأنترلوكينات (interleukins) (مثل IL-2) بواسطة الخلايا التائية المفعلة. أشارت الدراسات المجراة في الزجاج in vitro إلى أن السيكلوسبورين يثبط مورثة انتساخ كل من IL-2، IL-3، IFN-γ وعوامل أخرى تنتجها خلايا تائية محرضة بمستضدات، لكنها لا تمنع التفاعل مع المستضد .

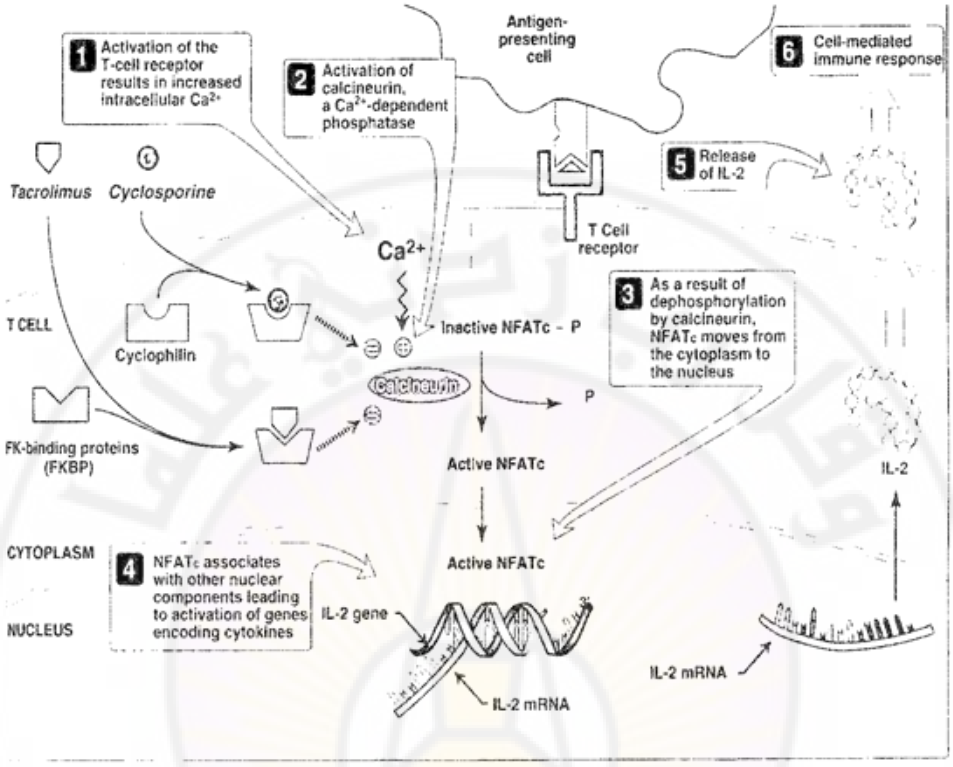
يمكن إعطاء السيكلوسبورين فموياً أو وريدياً. يمتص سيكلوسبورين ببطء وبشكل غير كامل الامتصاص (20-50%) بعد الإعطاء الفموي. نصف عمر إطراحه 24 ساعة . معظم الدواء الممتص يستقلب بشكل شبه كامل و يطرح في الصفراء. تعتمد الجرعة على مستويات الدم العلاجية المحددة مسبقاً، المقاسة كمستوى منخفض في الحالة الثابتة. يستقلب السيكلوسبورين بشكل أساسي بواسطة مماكبات الإنزيمات الكبدية P450، مما يؤدي إلى إمكانية حدوث العديد من التداخلات الدوائية معه.

يسبب السيكلوسبورين سمية متعددة عادة ما تشمل: سمية نفرونية (nephrotoxicity) وارتفاع ضغط الدم (hypertension) و فرط سكر الدم (hyperglycemia) واضطرابات وظائف الكبد والشعرانية (hirsutism). وقد لوحظت زيادة نسبة حدوث التحصي الصفراوي (cholelithiasis) عند الأطفال المعالجين بالسيكلوسبورين بعد زراعة القلب لديهم. كما يمكنه أن يسبب سمية قليلة جداً لنقي العظم . بينما سجلت زيادة في نسبة حدوث اللمفوما (lymphoma) وسرطانات أخرى (ساركوما كابوسي Kaposi's sarcoma و سرطان الجلد skin cancer) لدى المرضى الذين أجروا زراعة طعم وتمت معالجتهم بالسيكلوسبورين كما يمكن أن تؤهب

مثبطات مناعة أخرى أولئك المرضى للإصابة بالسرطان.هناك دليل على أن الأورام يمكن أن يزيد حدوثها بعد المعالجة بالسيكلوسبورين لأنه يحرض TGF الذي يحرض امتداد الورم وحدوث نقائل ورمية .

يمكن أن يكون السيكلوسبورين فعالاً من دون مشاركته مع كابت مناعة آخر لدى بعض المرضى، ولكن يجب مشاركته مع أحد كابتات المناعة الأخرى لدى مرضى آخرين. وقد استعمل بنجاح عند إعطائه لوحده ككابت مناعي في زراعة أعضاء مثل الكلية والبنكرياس والكبد وقد تم إثبات فائدته الكبيرة في زراعة القلب أيضاً. وقد أثبتت فائدة الجرعات المنخفضة من السيكلوسبورين (7.5 ملغ / كغ باليوم أو أقل) في العديد من اضطرابات المناعة الذاتية، بما فيها التهاب الشبكية المناعي الذاتي (uveitis) و التهاب المفاصل الروماتوئيدي (rheumatoid arthritis). وقد أظهر السيكلوسبورين فعالية في التدبير السريري لحالات أخرى منها الصدفية (psoriasis) والربو (asthma). فقد حسن الوظيفة الرئوية بشكل ملحوظ عند بعض المرضى المصابين بالربو الذين يعانون من المرض ومن السمية الناجمة عن الإعطاء المديد للغلوكوكورتيكوئيدات.

كما أنه خطوة أساسية في التوجه للعوامل الأكثر نوعية وانتقائية والفعالة ضد نمط محدد من اللمفاويات. لا تزال تأثيراته الجانبية هامة وكثيرة على الرغم من أنها قد تكون أقل حدة من نظيراتها للغلوكوكورتيكوئيدات والعوامل السامة للخلايا المستخدمة لكبت المناعة. وتظهر مشاركته مع العوامل الجديدة فعالية كبيرة في ظروف سريرية وتجريبية تستلزم كبتاً مناعياً فعالاً وأقل سمية.



الشكل 2.9: آلية تأثير كل من السيكلوسبورين والتاكروليموس ككابت للمناعة

التاكروليموس (Tacrolimus) : (FK506)

هو مضـــــاد حيوي ماكروليـدي كـابـت للمنـاعـة يتم إنتـاجـه من قبـل جراثيم Streptomyces tsukubaensis. لا يوجد علاقة كيميائية بينه وبين السيكلوسبورين لكن آليات تأثيرهما متشـــابهة. يرتبط كلا الدواءين مع إنزيمات سـيتوبلاسمية هي بيتيديل بروليـل آيزوميراز الموجودة في جميع النســـج. بينمـا يرتبط الســـيكلوســـبورين مع cyclophillin، يرتبط تـاكروليموس مع immunophilin آخر هو البروتين الرابط للـ FK (FKBP). كلا المعقدين يثبطان إنزيم الكالسينورين calcineurin ، الضروري لتفعيل عامل الانتساخ النوعي للخلايا التائية (NF-AT).

يمتلك Tacrolimus قوة تفوق السـيكلوسـبورين بـــ 100-10 ضـعف في تثبيط الاستجابات المناعية. يستعمل الـ Tacrolimus للاستطبابات نفسها التي يستعمل لها السـيكلوسـبورين، بشـكل خاص في زراعة الأعضـاء. تشـير دراسـات متعددة المراكز في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا أن للدواءين القدرة نفسها على الحفاظ على بقيا حياة المرضى والطعم.

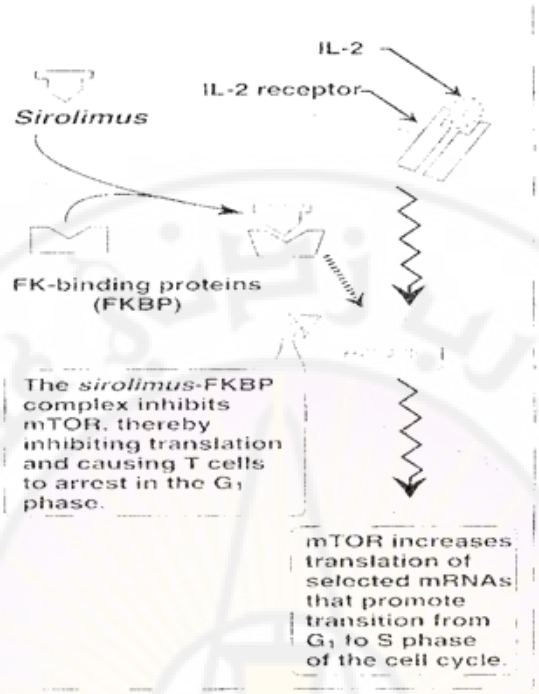
لقد تم إثبات فعالية العلاج بـــ Tacrolimus في وقاية المرضـــى من رفض زراعة الأعضـــاء الصـــلبة solid-organ transplant عند المرضـــى حتى بعد فشـــل المعالجة المعيارية للرفض بما فيها الأضداد الموجهة ضد الخلايا التائية.

يعطى Tacrolimus فموياً أو بـالحقن الوريـدي. تصـــل التراكيز العظمى لـ Tacrolimus بعد 1-4 ســاعات من الإعطاء الفموي. العمرالنصــفي له بعد الحقن الوريدي هو 9-12 ســاعة تقريبا. بشــكل مماثل للســيكلوســبورين، يســتقلب Tacrolimus بشكل أساسي من قبل إنزيمات الـــسيتوكروم P450 الكبدية مما قد يسبب تداخلات دوائية متنوعة. تأثيراته السمية مشابهة لتلك التي للسيكلوسبورين و تتضمن سمية عصبية (neurotoxicity)، وسمية نفرونية (nephrotoxicity)، وفرط ســكر الدم (hyperglycemia) ، وارتفاع الضــغط ، فرط بوتاســيوم الدم (hyperkalemia) وإزعاجات هضمية .

تتوفر حاليا بعض المستحضرات الموضعية، بسبب فعالية tacrolimus الجهازية في بعض الأمراض الجلدية. يســتخدم مرهم tacrolimus حالياً في معالجة أمراض الجلد التحسسية atopic dermatitis والصدفية (psoriasis) .

السيروليموس (Rapamycin = Sirolimus) :

السيروليموس هو عامل جديد مشتق من Streptomyces hygroscopicus التي ترتبط مع أحد مركبات الـ immunophilins و تثبط الكالسينورين calcineurin كما يفعل السيكلوسبورين والتاكروليموس. على كل حال ، لا يمنع Sirolimus إنتاج الأنترلوكين بواسطة الخلايا التائية المفعلة ولكنه عوضاً عن ذلك يمنع استجابة الخلايا التائية للستوكينات. في الزجاج ، يناهض السيروليموس استجابة الخلايا التائية المحرض بواسطة التاكروليموس في حين يبدو تأثيره تآزرياً مع الســيكلوســبورين. علاوة على ذلك ، هو مثبط قوي لتكاثر اللمفاويات الباثية ولإنتاج الغلوبولينات المناعية. يثبط الســيروليموس أيضــاً الاســتجابة التكاثرية للخلايا أحادية النوى للعوامل المحفزة للمســتعمرات (colonystimulating factors). اســتعمل Sirolimus بشــكل فعال لوحده أو بالمشــاركة مع مثبطات مناعية أخرى (مثل الســيكلوســبورين، والتاكروليموس، والميكوفينولات موفيتل mycophenolate mofetil) في حفظ الطعوم المتخالفة للأعضاء الصلبة solid organ allografts.



الشكل 3.9 : آلية تأثير السيروليموس ككابت للمناعة

لقد تم الكشف عن قدرة Sirolimus في معالجة الشكل الحاد والمزمن لمتلازمة الطعم ضد المضيف لدى المرضى الذين تمت زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم لديهم بعد مقاومة العلاج بالستيروئيدات. يستعمل السيروليموس الموضعي أيضاً في علاج بعض الاضطرابات الجلدية وبمشاركته مع السيكلوسبورين في علاج التهاب الشبكية المناعي الذاتي uveoretinitis.

من الممكن أن تتضمن سمية Sirolimus تثبيطاً نخاعياً عميقاً (myelosuppression) (بشكل خاص نقص الصفيحات (thrombocytopenia))، سمية كبدية (hepatotoxicity)، وإسهالاً، فرط الغليسريدات الثلاثية (hypertriglyceridemia)، وصداعاً (headache).

الإنترفيرونات (IFNs= Interfirons) :

الإنترفيرونات هي بروتينات مصنفة حالياً في ثلاث عائلات هي : IFN-α، IFN-β، IFN-γ.

تشمل كلاً من العائلتين IFN-α ، IFN-β النمط الأول (Type I) من IFNs أي البروتينات الثابتة تجاه الحمض التي تعمل على المستقبلات نفسها على الخلايا الهدف. يتم تحريض إنترفيرونات النمط الأول (Type I) بالأحماج الفيروسية مع كريات

بيضاء منتجة الـــ IFN-α. تنتج الأورمات الليفية Fibroblasts والخلايا الظهارية IFN-β.

IFN-γ وهو النمط الثاني من الـــ IFNs وهي غير ثابتة تجاه الحمض وتعمل على مستقبل منفصل على الخلايا الهدف. الـ IFN-γ تنتجه عادة الخلايا التائية المفعلة.

تتفاعل الإنترفيرونات مع المستقبلات الخلوية لتنتج تأثيرات متنوعة وواسعة تعتمد على نمط الخلايا ونمط الإنترفيرونات. تمتلك الإنترفيرونات وبشكل خاص الـ IFN-γ خواص معززة للمناعة تتضمن زيادة في عرض المستضدات على سطح الخلايا وتفعيل البالعات والخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells، واللمفاويات التائية الســـامة للخلايا cytotoxic T lymphocyte. كما أنها تثبط تكاثر الخلايا . من هذه الناحية تعتبر الـــ IFN-α، IFN-β أكثر قوة من الـــ IFN-γ .وتأثير أخر للإنترفيرون هو زيادة التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي MHC على سطح الخلايا .بينما تحرض كل الأنماط الثلاثة للإنترفيرون جزيئات النمط الأول (Type I) من معقد التوافق النسيجي، يحرض IFN-γ لوحده التعبير عن جزيئات النمط الثاني من معقد التوافق النسيجي. في الخلايا الدبقية glial cells، يعاكس IFN-β هذا التأثير و من الممكن أن ينقص عرض المستضدات ضمن الجهاز العصبي .

سريريا، استعملت الإنترفيرونات بشكل رئيسي كعوامل علاجية في السرطانات مثل الميلانوما الخبيثة (melanoma malignant)، سرطانة الخلايا الكلوية (renal cell carcinoma)، ابيضاض الدم المزمن (myelogenous leukemia chronic).

يعد الـــ IFN-α فعالا بالمشاركة مع المضاد الفيروسي الريبافيرين (ribavirin)، في علاج التهاب الكبد الفيروســـي (hepatitis C). أظهرت التجارب الســـريرية على IFN-α على مرضـــى التصـــلب المتعدد (multiple sclerosis) تأثيرات جيدة لهذه السيتوكينات في التصلب المتعدد الناكس المتبدل (relapsing-remitting multiple sclerosis). المرضـــى المعالجون بهذا الســـيتوكين تنقص لديهم معدلات التفاقم ويكون لديهم مرض أقل شـــدة، كما ظهرت لديهم شـــذوذات أقل في التصـــوير بالرنين المغناطيســـي MRI. علاوة على ذلك ، تترافق هذه التأثيرات الجيدة مع تأثيرات جانبية أقل. كما تم قبول IFN-β ليستخدم في التصلب المتعدد الناكس.

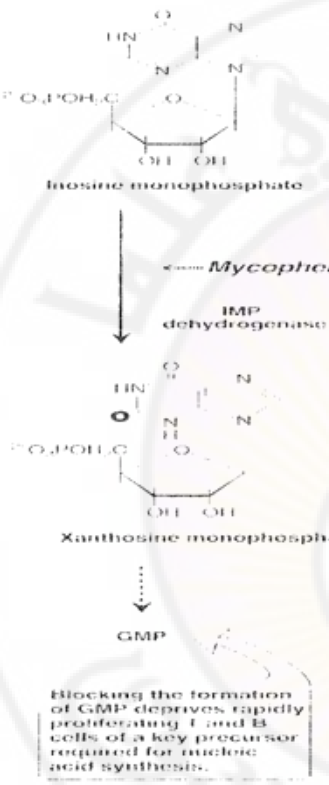
تتضـمن سمية الإنترفيرونات كلاً من الحمى (fever)، والقشـعريرة (chills)، والتوعك (malaise)، وألماً عضـــلياً (myalgias)، وتثبيطاً نخاعياً (myelosuppression)، وصداعاً، واكتئاباً (depression).

ميكوفينولات موفيتيل (Mycophenolate Mofetil) :

وهو مشتق نصف صنعي من حمض الميكوفينوليك عزل من عفنات المكنسية الزرقاء Penicillium glaucum.

في الزجاج، يثبط هذا الدواء سلسلة استجابات اللمفاويات التائية والبائية بما فيها الانقسام الخيطي واستجابات اللمفاويات المختلطة .

يتضمن عملها تثبيط اصطناع بورينات جديدة. يُحلمه الميكوفينولات موفيتيل إلى حمض الميكوفينوليك، القسم الفعال ككابت للمناعة و هو يصطنع و يعطى كميكوفينولات موفيتيل لتحسين التوافر الحيوي له. ويُستعمل لدى مرضى زراعة الأعضاء الصلبة لمقاومة الرفض، ويستعمل بالمشاركة مع prednisone كبديل للسكلوسبورين والتاكروليموس لدى المرضى الذين لا يتحملون تلك الأدوية. يستخدم ميكوفينولات موفيتيل لعلاج مرض الطعم ضد المضيف المقاومة للستيروئيدات لدى مرضى زراعة خلايا جذعية مكونة للدم. تم استخدامه في التجارب السريرية بمشاركة التاكروليموس كعلاج أساسي كابت للمناعة بعد زراعة الخلايا الجذعية.



الشكل 4.9: آلية تأثير ميكوفينولات موفيتيل ككابت للمناعة

تتضمن تطبيقات جديدة في كبت المناعة للميكوفينولات موفيتيل لالتهاب الكلية الذُئبي lupus nephritis، والتهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis)، وبعض الاضطرابات الجلدية. يتوافر ميكوفينولات موفيتيل بالشكلين الفموي والوريدي. الجرعة المعيارية منه هي 1 غ مرتين باليوم. تشمل سميته اضطرابات هضمية (غثياناً (nausea) ، وإقياء (vomiting) ، وإسهالاً ، ألماً بطنياً (abdominal pain)) و تثبيطاً نخاعياً (myelosuppression) (بشكل أساسي نقص العدلات (neutropenia)) .

التاليدوميد (thalidomide) :

وهو دواء مهدئ، سُحِب من الأسواق في ستينات القرن العشرين بسبب تأثيراته الكارثية المسخة للأجنة عندما استعمل خلال الحمل.على الرغم من ذلك، فإنه يملك أفعال معدلة للمناعة، وهو الآن قيد الاستخدام أو في طور التجارب السريرية لأكثر من 40 حالة مختلفة. يثبط التاليدوميد تكوين الأوعية الدموية و هو مضاد للالتهاب ومعدل للمناعة. يثبط التاليدوميد TNF-α ويخفض عملية البلعمة بالعدلات، يزيد اصطناع الانترلوكين IL-10 ، ويعدل التعبير عن جزيئات الالتصاق adhesion molecule، ويعزز المناعة الخلوية عبر التفاعلات مع الخلايا التائية. ما تزال الأفعال المعقدة للتاليدوميد قيد الدراسة لتطوير الاستعمال السريري .

يستخدم التاليدوميد حالياً في علاج الميلوما المتعددة (multiple myeloma) في التشخيص البدئي وفي المرض المقاوم الناكس. تظهر إشارات الاستجابة للدواء عند المرضى بشكل عام خلال شهرين إلى ثلاثة شهور من بدء استعمال الدواء، وقد سُجل معدلات استجابة % 70-20 حسب حالة المرض. عند مشاركته مع الديكساميتازون (dexamethasone) تصل معدلات استجابة مرض الميلوما إلى % 80 أو أكثر حسب بعض الدراسات. أدى نجاح التاليدوميد في الميلوما إلى ظهور تجارب سريرية متعددة لأمراض أخرى كمتلازمة سوء النمو النخاعي (myelodysplastic syndrome)، وابيضاض الدم النقوي الحاد (acute myelogenous leukemia)، ومرض متلازمة الطعم ضد المضيف ،فضلاً عن الأورام الصلبة كسرطان القولون (colon cancer)، وسرطانة الخلايا الكلوية (renal cell carcinoma)، والميلانوما، وسرطان البروستات. لم تعرف مدى فعالية التاليدوميد في هذه الأمراض حتى الآن. استخدم التاليدوميد لعدة سنوات لعلاج بعض مظاهر الجذام (leprosy) وأعيد استخدامه حالياً في الولايات المتحدة الأمريكية للحمامى العقدية الجذامية (erythema nodosum leprosum)، كما أنه مفيد في ضبط المظاهر الجلدية للذئبة الحمامية.

تأثيراته الجانبية واسعة جدا. التأثير السمي الأكثر أهمية له هي التأثيرات المشوهة للأجنة. بسبب هذا التأثير يخضع التاليدوميد للمراقبة الدقيقة من قبل الشركة المصنعة. يتضمن برنامج المراقبة اختبار حمل إلزامي و قياسات منع الحمل المعترف بها خطياً من قبل المريضة والطبيب الواصف له. يصرف الصيادلة كميات كافية من الدواء لشهر واحد فقط من المعالجة وفقط وفق سجلات وموافقات مناسبة خاصة بالمرضى.

وتتضمن التأثيرات الضارة الأخرى للتاليدوميد اعتلال أعصاب محيطي (peripheral neuropathy) ، إمساكاً، وطفحاً، وتعباً، وقصور الدرق، كما أنه يزيد خطورة الخثار الوريدي العميق (deep vein thrombosis). الخثار متكرر بشكل كبير خاصة في

مجموعات مرضى الميلوما الذين يتم علاج غالبيتهم بالوارفارين عند البدء بالمعالجة بالتاليدوميد .

إن امتلاك التاليدوميد لملف سمية خطير، كان السبب في جهد كبير كان قد أُنفق لتطوير مشابهات له.

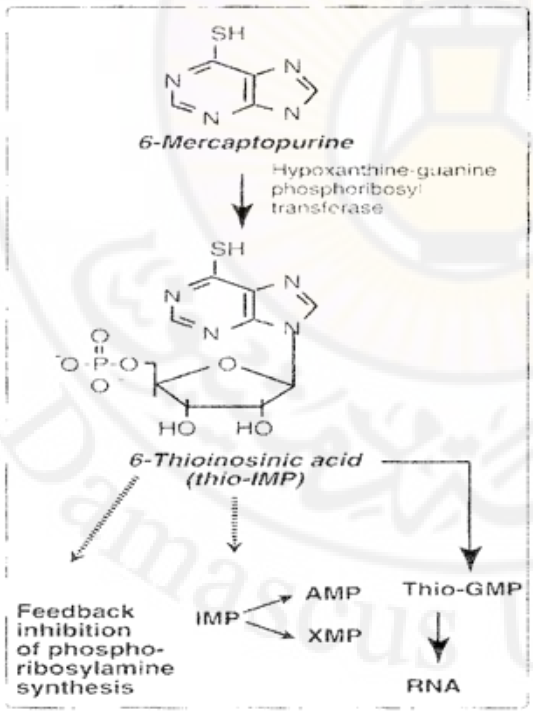
تسمى مشتقات التاليدوميد المعدلة للمناعة IMiDs . إن بعض هذه المشابهات للتاليدومايد هي أكثر قوة من التاليدوميد في تنظيم السيتوكينات والتأثير على تكاثر اللمفاويات التائية.

تدعى مجموعة أخرى من مشابهات التاليدوميد بالأدوية المثبطة الانتقائية للسيتوكين (SelCIDs). هذه العوامل هي مثبطات خميرة الفوسفو دي استراز-4 والتي تمتلك فعالية قوية كمضاد TNF-α لكن من دون فعالية محرضة للخلايا التائية. إن العديد من الـ SelCIDs حالياً قيد الدراسة من أجل الاستخدام السريري.

العوامل السامة للخلايا (Cytotoxic Agents):

الأزيتوبراين Azathioprine :

إن الأزيتوبراين Azathioprine من مشتقات الميركابتوبورين، ويشبه الدواء الأم، يعمل كمشابه بالبنية أو كمضاد للمستقلبات. على الرغم من أن آليته من المحتمل أن تتواسط بتحوله إلى الميركابتوبورين إلا أنه كان قد استخدم بشكل أوسع من الميركابتوبورين في تثبيط المناعة عند البشر. تمثل هذه العوامل النماذج الأولية لمجموعة مضادات المستقلبات من الأدوية المثبطة للمناعة السامة للخلايا، و يبدو أن العديد من العوامل الأخرى التي تقتل الخلايا المتكاثرة تعمل بمستوى مشابه في الاستجابة المناعية .



الشكل 5.9 : آلية تأثير آزاتيوبرين ككابت للمناعة

يمتص Azathioprine بشكل جيد في الجهاز الهضمي ويُستقلب بشكل أساسي إلى الـــــميركابتوبورين. يشـــطر إنزيم الكزانتين أوكســـيداز معظم المادة الفعالة إلى 6- thiouric acid قبل إطراحها في البول. بعد إعطاء Azathioprine تطرح أيضـــاً كميات صـــغيرة من الدواء غير المســـتقلب والميركابتوبورين عن طريق الكلية، وقد تزداد السمية بقدر ضعفين عند مرضى الفشل الكلوي ومرضى انقطاع البول. بما أن معظم عمليات إزالة فعالية الدواء تعتمد على إنزيم كزانتين أوكســـيداز، فإنه يجب على المرضـــى الذين يتناولون الألوبورينول (allopurinol) لضـــبط فرط حمض البول في الدم خفض جرعة الـ Azathioprine إلى ربع أو ثلث الكمية المعتادة لمنع حدوث السمية الحادة.

يبدو أن Azathioprine و الميركابتوبورين تؤدي تأثيراتها الكابتة للمناعة بالتداخل مع استقلاب الحمض النووي (البورين) في الخطوات اللازمة لتكاثر الخلايا اللمفاوية التالية للتحريض المســتضــدي. لذا مشــابهات البورين هي عوامل ســامة للخلايا تحطم الخلايا اللمفاوية المحرضة. على الرغم من أن الاصطناع المستمر لـــ RNA m (الرنا المرسال) ضروري لاصطناع الأضداد من قبل الخلايا البلازمية، يبدو أن هذه المشابهات تملك تأثيراً على هذه العملية أقل منه على اصـــطناع الحمض النووي في الخلايا المتكاثرة. تســـتطيع هذه العوامل السامة للخلايا أن تعيق المناعة الخلوية واستجابات الأضداد المصلية الأولية والثانوية.

يبدو أن الـــــ Azathioprine و الميركابتوبورين ذوي فائدة في الحفاظ على الطعوم الكلوية renal allografts ومن الممكن أن تكون ذات قيمة في زرع الأنسجة الأخرى. اســتعملت مضــادات المســتقلبات هذه مع بعض النجاح في ضــبط التهاب الكبيبات الكلوية الحاد (acute glomerulonephritis) و المكون الكلوي للذئبة الحمامية الجهازية. كما تم إثبات فائدته في بعض حالات التهاب المفاصـــل الروماتوئيدي (rheumatoid arthritis) و داء كرون (Crohn's disease) و التصـــلب المتعدد (multiple sclerosis).

إن تثبيط نقي العظم هو التأثير الســام الرئيســي لكل من الـــــ Azathioprine والميركابتوبورين وعادة ما يتظاهر بشـكل نقص كريات الدم البيضـاء فضـلاً عن فقر الدم ونقص الصفيحات (thrombocytopenia). يحدث الطفح الجلدي (Skin rashes) والحمى (fever) والغثيان (nausea) والإقياء (vomiting) وأحياناً الإســـهال (diarrhea) مع بعض الأعراض الهضـمية بشـكل رئيسـي مع الجرعات العالية. تتظاهر اضطرابات الوظائف الكبدية بمستويات مصلية عالية جداً من الفوسفاتاز القلوية ALP ويرقان معتدل، خاصة لدى المرضى الذين لديهم اضطراب وظيفي كبدي سابق.

الليفلونومايد (leflunomide) :

leflunomide هو طليعة دواء مثبط لاصطناع البريميدين أكثر من تأثيره على اصطناع البورين. وهو فعال فموياً ويملك المستقلب الفعال عمر نصفي طويل يمتد لعدة أسابيع. لذلك يجب البدء بجرعة تحميل loading dose من هذا الدواء لكن يمكن أن يؤخذ بجرعة واحدة يومياً بعد الوصول للحالة المستقرة. تمت المصادقة على استعماله فقط لعلاج حالات التهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis) في الوقت الحالي، لذلك لا تزال تجرى دراسات لمشاركته مع ميكوفينولات موفيتيل (Mycophenolate Mofetil) لعلاج اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى واضطرابات الجلد الالتهابية. تشمل تأثيراته السمية زيادة في مستويات الإنزيمات الكبدية مع بعض الخطورة بتطور أذية كبدية، وفشلاً كلوياً (renal failure)، وتأثيرات مشوهة للأجنة. وقد سجلت حالات قليلة تأثيرات قلبية وعائية (الذبحة الصدرية angina ، تسرع في ضربات القلب tachycardia) في التجارب السريرية للدواء .

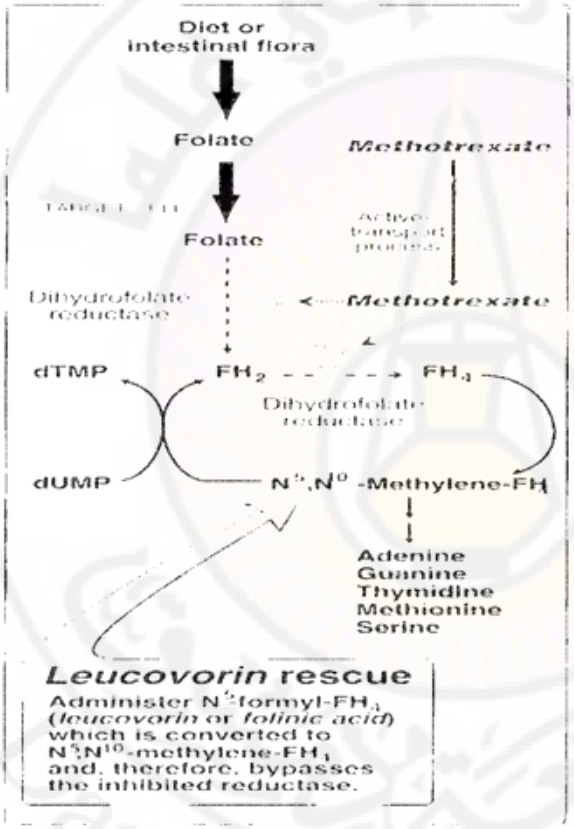
سيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) :

العامل المؤلكل السيكلوفوسفاميد هو أحد أكثر الأدوية المثبطة للمناعة المتوافرة حاليا فعاليةً . يدمر السيكلوفوسفاميد الخلايا اللمفاوية المتكاثرة، لكن يبدو أنه يؤلكل بعض الخلايا التي في حالة الراحة أيضاً. و قد لُوحظ أن جرعات عالية جداً منه (< 120 مغ لكل كغ وريدياً لعدة أيام) قد تحرض تحملاً نوعياً واضحاً لمستضدات جديدة إذا طُبِق الدواء بشكل متزامن مع المستضد أو بعده بفترة قصيرة. كما ويملك بجرعات أصغر فعالية عالية تجاه اضطرابات المناعة الذاتية (بما فيها الذئبة الحمامية الجهازية (systemic lupuserythematosus)، و التصلب المتعدد (multiple sclerosis) ولدى مرضى فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي والأضداد المحرضة بفقر الدم اللامصنع، ورم وجينر الحبيبي (Wegener's granulomatosis) .

تؤدي المعالجة بالجرعات العالية منه إلى خطورة كبيرة لحدوث نقص شامل بالكريات (pancytopenia)، والتهاب المثانة النزفي (hemorrhagic cystitis) لذلك يشارك بشكل عام مع إجراءات زرع الخلايا الجذعية. على الرغم من ذلك يبدو أن السيكلوفوسفاميد يحرض التحمل لزراعة الخلايا المناعية والنقوية، فلا يمنع استخدامه حدوث متلازمة الطعم ضد المضيف الذي يكون خطرا أو مميتا إذا كان المانح لديه توافق نسيجي ضعيف (على الرغم من تثبيط المناعة الحاد المُحرض بجرعات عالية من السيكلوفوسفاميد). تتضمن التأثيرات الضارة الأخرى للسيكلوفوسفاميد الغثيان (nausea)، الإقياء (vomiting)، سمية قلبية (cardiac toxicity)، واضطراب الكهارل (disturbances electrolyte) .

العوامل الأخرى السامة للخلايا (Other cytotoxic agents) :

العوامل الأخرى السامة للخلايا مثل الفينكريستين vincristine، والميتوتريكسات (methotrexate) و السيتارابين (cytarabine) تملك أيضاً خواص كابتة للمناعة. استخدم الميتوتريكسات (methotrexate) بشكل كبير في التهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis) وفي علاج متلازمة الطعم ضد المضيف.



على الرغم من أن العوامل الأخرى من الممكن أن تستخدم لتثبيط المناعة، فإنها لم تستخدم على نطاق واسع كمعاكسات للبورين واستطباباته في تثبيط المناعة غير مؤكدة تماما. كما أن المضاد الحيوي الداكتينوميسين (dactinomycin) كان قد استُعمل أيضاً بنجاح عند وجود تهديد لرفض الزرع الكلوي. ويبدو أن الفنكرستين (vincristine) نافع فعلاً في فرفريات نقص الصفيحات purpura) (thrombocytopenia المقاومة للبريدينزون.

الشكل 6.9: آلية تأثير ميتوتريكسات ككابت للمناعة

الأضداد المستعملة كعوامل مثبطة للمناعة :

إن تطوير تكنولوجيا التهجين من قبل Milstein & Kohler في عام 1975 قد أحدث ثورة في حقل الأضداد و زيادة جذرية في نوعية ونقاوة الأضداد في الاختبارات التشخيصية والسريرية في المخبر. تتضمن تكنولوجيا التهجين الخلايا المولدة للأضداد

منصهرة مع خلايا بلاسمية خالدة. إنه لمن الممكن استنساخ الخلايا المهجنة الثابتة والتي تنتج الأضداد المطلوبة على مزارع لإنتاج الأضداد. وهناك الآن تسهيلات كثيرة للتخمير مستعملة لهذا الهدف في الصناعة الصيدلانية.

حديثا، استخدمت البيولوجيا الجزيئية لتطوير أضداد وحيدة النسيلة نوعية لجزيئة واحدة. وتكون النتيجة شدف أضداد ذات نوعية وألفة عالية للمستضدات المستهدفة. استخدمت هذه التقنية لتطوير أضداد لفيروسات محددة (مثال : HIV)، وبروتينات جرثومية، وحتى مستضدات ورمية. عدة أضداد مطورة بهذا الأسلوب تخضع الآن للتجارب السريرية.

تتضمن تقنية أخرى من تقنيات الهندسة الوراثية " الأنسنة (humanization)" لأضداد فأرية وحيدة النسيلة بهدف زيادة العمر النصفي للأضداد. الأضداد الفأرية التي تم إعطاؤها للمرضى تحرض إنتاج أضداد موجهة ضد مستضدات فأرية (HAMAs)، بحيث يتم التخلص من البروتينات الفأرية بسرعة كبيرة جداً. تستلزم الأنسنة (humanization) استبدال منطقة Fc الفأرية بمنطقة Fc بشرية مع المحافظة على سلامة النوعية. نجحت هذه العملية في خفض أو منع إنتاج الـ HAMA لعدة أدوية بما فيه الانفليكسيماب infliximab ، والإيتانرسبت etanercept .

الأضداد الموجهة ضد اللمفاويات و الخلايا التوتية Antilymphocyte & Antithymocyte Antibodies:

لقد حُضر المصل الضدي الموجه ضد اللمفاويات منذ أكثر من 100 عام. لقي الغلوبولين المضاد للمفاويات المتخالف اللواقح (heterologous =ALG antilymphocyte globulin) أهمية مع وصول زراعة العضو البشري كخيار علاجي. ALG و الغلوبولين المضاد للخلايا التوتية (ATG) هي الآن قيد الاستعمال السريري في عدد من المراكز الطبية وبشكل خاص في برامج زراعة الأعضاء. يُستحصل على المصل الضدي عادة من تمنيع الحيوانات الكبيرة كالجياد والخراف بخلايا لمفاوية بشرية.

تعمل الأضداد المضادة للمفاويات ALG بشكل أساسي على اللمفاويات الصغيرة المحيطية وطويلة العمر التي تجول بين الدم و اللمف. مع الإعطاء المستمر " المعتمد على الغدة الصعترية " تُستنفذ اللمفاويات الآتية من الجريبات اللمفية لأنها تشارك عادة في إعادة التوزيع. نتيجة لذلك الدمار أو عدم التفعيل للخلايا التائية، يحدث ضعف في فرط الحساسية المتأخر والمناعة الخلوية بينما يبقى تشكيل الأضداد البشرية سليما نسبياً. إن كلاً من أضداد ALG و ATG مفيدة لكبت أقسام أساسية محددة من جهاز المناعة (مثل: اللمفاويات التائية) وتؤدي دوراً محدداً في إجراء زراعة الأعضاء ونقي العظم.

إن الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد مستضدات محددة كمستقبلات CD3 و CD4 وCD40 وIL-2 و TNF هي ذات انتقائية عالية تؤثر في وظيفة أنماط من الخلايا التائية. تحسن النوعية العالية لهذه الأضداد الانتقائية، وتخفض سمية العلاج، وتعدل مسار المرض لعدة اضطرابات مختلفة للمناعة الذاتية.

عند إجراء الزرعات، من الممكن أن تُستخدم الأضداد وحيدة النسيلة والـ ALG في تحريض كبت المناعة في معالجة حالات الرفض البدئي، وفي علاج حالات الرفض المقاومة للستيروئيد. هناك بعض النجاح عند استعمال الـ ALG و ATG مع السيكلوسبورين (cyclosporine) في تهيئة المريض المستقبل لزراعة نقي العظم. في هذه العملية، يعالج المريض المستقبل للزرع بـ ALG و ATG بجرعات عالية قبل 10-7 أيام من زراعة خلايا نقي العظم المأخوذة من المانح.

يبدو أن بقية ALG تدمر الخلايا التائية في طعم نقي المانح وتخفض احتمالية حدوث مرض الطعم ضد المضيف الحاد.

إن التأثيرات الضارة لـ ALG هي غالباً تلك المتعلقة بحقن بروتينات أجنبية تم الحصول عليها من مصل مغاير. غالباً ما يحدث ألم موضعي واحمرار في مكان الحقن. تحدث تفاعلات مماثلة مع الأضداد وحيدة النسيلة الفأرية الأصل، ويُعتقد أن هذه التفاعلات تنتج عن تحرير سيتوكينات بواسطة الخلايا التائية و الوحيدات.

تمت ملاحظة حدوث تفاعلات تأقية وداء المصل (serum sickness) بعد إعطاء أضداد ALG والأضداد وحيدة النسيلة الفأرية وعادة ما يتطلب هذا إيقاف العلاج بها. قد تتراكم معقدات أضداد المضيف مع ALG المأخوذ من الحصان وتتوضع في كبيبات الكلى. تزداد نسبة حدوث اللمفوما (lymphoma) فضلاً عن أشكال أخرى من السرطان لدى مرضى زراعة الكلية. يبدو أن جزءاً من زيادة خطورة حدوث السرطان يتعلق بكبت جهاز الدفاع الطبيعي ضد الفيروسات المولدة للأورام أو الخلايا المتحولة.

تستعمل الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد البروتينات السطحية للخلايا التائية بشكل متزايد في اضطرابات المناعة الذاتية و في حالات الزراعة. تم قبول العديد من أضداد وحيدة النسيلة أخرى موجهة ضد علامات markers على سطح اللمفاويات لاستطبابات محددة، بينما بقي البعض الآخر في مراحل التطوير أو في طور التجارب السريرية.

الغلوبولينات المناعية الوريدية IGIV :

هناك مقاربة مختلفة تماما لتعديل المناعة immunomodulation هي الاستعمال الوريدي لغلوبولينات مناعية بشرية متعددة النسائل. تم تحضير هذه المستحضرات

الغلوبولينية المناعية هذه من تجمعات لآلاف المانحين الأصحاء وليس هناك مستضد محدد ليكون هدف لتشكيل الضد العلاجي.

لقد أثبتت الجرعات عالية من IGIV (2 مغ / كغ) فعالية في عدة حالات مختلفة تتنوع من الربو (asthma) وحتى اضطرابات المناعة الذاتية. أثبتت الدراسات المجراة على مرضى داء Kawasaki أن IGIV آمن وفعال في خفض الالتهاب الجهازي والوقاية من تمدد أوعية الشريان التاجي coronary artery aneurysms. كما أعطى استجابات سريرية جيدة لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية تحت الحادة (systemic lupus erythematosus) وفرفرية نقص الصفيحات (thrombocytopenia) المقاومة ومجهولة السبب. تشمل آليات تأثير الغلوبولينات المناعية الوريدية إنقاص عدد الخلايا التائية المساعدة، وزيادة الخلايا التائية الكابحة suppressor T cells، وانقاص إنتاج الغلوبولينات المناعية التلقائية . بالرغم من ذلك لا تزال آلية عمله الدقيقة محل جدل، لكن للـ IGIV نفعاً سريرياً لدى العديد من المرضى الذين يعانون من متلازمات مناعية مختلفة .

الغلوبولين المناعي Rho(D) (Rho(D) Immune Globulin Micro-Dose:

كان تطوير آلية تقي من مرض انحلال الدم بالـ Rh عند حديثي الولادة هو أحد التطورات الرئيسية في علم الأدوية المناعي. تعتمد التقنية على ملاحظة أن الاستجابة الضدية الأولية لمستضد أجنبي من الممكن أن يتم تثبيطها إذا استخدم الضد النوعي بشكل منفعل عند التعرض للمستضد. إن الغلوبولين المناعي Rho(D) هو محلول مركز (15%) من الغلوبولين البشري IgG و يحتوي على تركيز مرتفع من الأضداد الموجهة ضد مستضد Rho(D) على الكريات الحمر.

تحسس الأمهات سلبيات الـ Rh تجاه مستضدات D عادة ما يحدث عند ولادة أجنة إيجابية الـ Rho(D) عندما تتسرب خلايا حمراء من الجنين إلى الدوران الدموي للأم . من الممكن أن يحدث التحسس أحيانا في حالات الاجهاض أو الحمل خارج الرحم. في الأحمال اللاحقة، الأضداد المشكلة عند الأم الموجهة ضد الخلايا إيجابية عامل الريزوس Rh-positive ستنتقل إلى الجنين خلال الثلث الثالث من الحمل ، مما يؤدي إلى تطور انحلال الدم الولادي erythroblastosis fetalis (مرض انحلالي يصيب حديثي الولادة).

عند حقن أضداد Rho(D) إلى الأمهات خلال 24 – 72 ساعة بعد ولادة طفل إيجابي عامل الريزوس ، فإن استجابة الأضداد الخاصة بالأم لوجود خلايا إيجابية Rho(D) أجنبية ستُكبح؛ لأن الخلايا الحمراء للمولود سيكون قد تم التخلص منها من

الدم، ان قبل أن تولّد الخلايا البائية في جسم الأم استجابة للـ $Rh_o(D)$. نتيجة لذلك فهي لا تملك خلايا ذاكرة بائية والتي يمكن أن تتفعل في الأحمال اللاحقة بأجنة ايجابية $Rh_o(D)$.

عند علاج الأم بهذه الطريقة، لم يلاحظ حدوث مرض انحلال الدم الولادي في الأحمال اللاحقة. ولجعل هذه المعالجة الوقائية ناجحة؛ الأم يجب أن تكون الأم سلبية $Rh_o(D)$ ويجب ألا تكون ممنعة بالنسبة لعامل $Rh_o(D)$. غالبا ما ينصح بهذه المعالجة أيضا للأمهات سلبية Rh واللواتي تعرضن للإجهاض أو لحمل خارج الرحم عندما تكون زمرة دم الجنين غير معروفة.

ملاحظة: *الغلوبيولين المناعي $Rh_o(D)$ يُعطى للأمهات فقط يجب ألا يعطى للمواليد.*

الجرعة المعتادة من الغلوبيولين المناعي $Rh_o(D)$ هي 2 مل بالحقن العضلي، والتي تحتوي على ما يقارب 300 ميكرو غرام من الضد $Rh_o(D)$ IgG. الآثار الجانبية غير شائعة وتتضمن الانزعاج الموضعي في مكان الحقن؛ ونادراً ارتفاعاً طفيفاً في درجة الحرارة.

الغلوبولينات المناعية فائقة التمنيع :

مستحضرات الغلوبولين المناعي فائقة التمنيع هي مستحضرات IGIV مصنوعة من مجموعات مانحة مختارة من البشر أو الحيوانات والتي لديها عيار عال من الأضداد الموجهة ضد عوامل محددة مثل الفيروسات أو الذيفانات. العديد من IGIV فائقة التمنيع متوافرة لمعالجة الأمراض المسببة بالفيروس التنفسي المخلوي respiratory syncytial virus؛ والفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus؛ والفيروس النطاقي الحماقي varicella-zoster virus؛ الفيروس الحلقي البشري 3 human herpes virus 3)؛ وفيروس التهاب الكبد B virus hepatitis B)؛ وللمرضى المصابين بداء الكلب rabies ؛ الكزاز tetanus ؛ وفرط جرعة من الديجوكسين digoxin overdose .

الاعطاء الوريدي للغلوبولينات فائقة التمنيع هو نقل منفعل لأضداد مرتفعة العيار والتي إما أن تقلل من خطر أو من شدة الخمج. الغلوبولينات المناعية لداء الكلب تحقن وريدياً حول مكان الجرح. الغلوبيولينات المناعية للكزاز تحقن وريدياً عندما تستطب كعامل وقائي.

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies

توصلت التطورات الحديثة في القدرة على التعديل الدقيق في جينات الغلوبولينات المناعية إلى تطوير منظومة واسعة من الأضداد وحيدة النسيلة المؤنسنة الموجهة ضد أهداف علاجية. العناصر الفأرية الوحيدة في الأضداد وحيدة النسيلة المؤنسنة هي complementarity-determining regions (CDRs) في المناطق المتغيرة

variable domains من سلسلتي الغلوبولين المناعي الثقيلة والخفيفة. تعد عرى الـ CDR مسؤولة بشكل رئيسي عن القدرة الرابطة للمستضد الخاصة بالأضداد. تحتوي الأضداد الخيمرية Chimeric antibodies عادة على المناطق المتغيرة الفأرية الرابطة للمستضد والمناطق الثابتة البشرية. فيما يلي وصف للأضداد التي تمت المصادقة عليها من قبل الـ FDA.

التراستوزوماب rastuzumab

هو ضد وحيد النسيلة مؤنسن، مشتق وفق تقنية الـ DNA المأشوب، ويرتبط بالنطاق خارج الخلوي لمستقبل عامل النمو البشروي البشري (human epidermal growth factor receptor) HER-2/*neu*. يحجب هذا الضد اللجين الطبيعي من الارتباط ويحدث تنظيم أدنى down-regulates للمستقبل. تمت المصادقة على التراستوزوماب في معالجة سرطان الثدي النقيلي لدى المريضات اللواتي لديهم فرط تعبير عن الـ HER-2/*neu*. كعامل مفرد يعمل على تخريض الهدأة لدى حوالي 15 – 20% من المريضات؛ في حين يعمل بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية على زيادة معدل الاستجابة ومدتها وكذلك أيضاً بقيا لسنة واحدة. ما يزال التراستوزومات تحت الاختبار من أجل أورام أخرى تعبر عن الـ HER-2.

الريتوكسيمات Rituximab

هو ضد IgG1 وحيد النسيلة فأري – بشري (Fc بشري) يرتبط بجزيء CD20 على اللمفاويات B الطبيعية والخبيثة، وصودق عليه لمعالجة المرضى مع لمفوما non-Hodgkin's lymphoma. تتضمن آلية تأثيره الانحلال المتواسط بالمتممة، السمية الخلوية المعتمدة على الضد، وتخريض الاستماتة الخلوية apoptosis في خلايا اللمفوما الخبيثة. يبدو أن هذا الدواء متآزر مع المعالجة الكيميائية من أجل اللمفوما.

الإبريتوموماب تيوكزيتان ibritumomab tiuxetan

عبارة عن ضد وحيد النسيلة فأري موجه ضد CD20 موسوم إما بالإتريوم – 90 (Yttrium-90) أو الإنديوم – 111 (Indium-111) وصودق عليه للاستعمال لدى مرضى اللمفوما لا هودجكين (NHL) في الخلية B، بالإضافة إلى مرضى الـ NHL الخريبي المعنّد على الريتوكسيماب.

الداكليزوماب daclizumab

عبارة عن ضد IgG1 مؤنسن يرتبط بالـ CD25 (الوحيدة ألفا من مستقبل الـ IL-2). يعمل كمناهض للـ IL-2، حيث يمنع الـ IL-2 من الارتباط باللمفاويات المفعلة، وبالتالي يعتبر كابتاً للمناعة. يستطب من أجل الوقاية من رفض العضو الحاد لدى مرضى

زرع الكلى ويستعمل عادة كجزء من النظام العلاجي الكابت للمناعة والذي يحتوي أيضاً على القشرانيات السكرية والسيكلوسبورين. يعطى الداكليزوماب بجرعات 1ملغ/كلغ، خلال الـ 24 ساعة الأولى السابقة للزرع متبوعة بأربع جرعات منفصلة بفواصل 14 يوماً.

الباسيليكسيماب basiliximab

يرتبط أيضاً بمستقبل الـ IL-2 في السلسلة ألفا على اللمفاويات المفعلة لكن هو ضد IgG1 خيمري فأري – بشري. استطبابه مماثل للداكليزوماب؛ لكن يعطى الباسيليكسيماب على دفعتين من التسريب الوريدي، الأولى تعطى قبل فترة لا تتجاوز ساعتين من عملية الزرع والثانية بعد 4 أيام من عملية الزرع.

الأبسيكسيماب abciximab

عبارة عن شذفة Fab لضد وحيد نسيلة فأري – بشري يرتبط بالمستقبل integrin GPIIb/IIIa على الصفيحات الدموية المفعلة، مما يثبط قدرة الفيبرينوجين، عامل فون فيليبرانت، وجزيئات التصاق أخرى على الارتباط بالصفيحات المفعلة ومنعها من التكدّس.

الباليفيزوماب palivizumab

هو ضد وحيد النسيلة يرتبط ببروتين الاندماج على الفيروس المخلوي التنفسي (respiratory syncytial virus)، مما يمنع الخمج في الخلايا الحساسة في السبل الهوائية. استعماله لدى حديثي الولادة المعرضين لخطر خمج الفيروس المخلوي التنفسي قد أدى لخفض تكرار الخمج ودخول المستشفى بحوالي 50%.

الإنفلكسيماب infliximab، الإتانرسيبت etanercept، والأداليموماب adalimumab

هي عوامل بيولوجية جديدة ترتبط بالـ TNF-α، الذي يمثل سيتوكيناً التهابياً. منع الـ TNF-α من الارتباط بمستقبلات TNF على سطح الخلية الالتهابية يؤدي إلى كبت تيار السيتوكينات الالتهابية مثل IL-1 و IL-6 وجزيئات الالتصاق المتدخلة في تفعيل الكريات البيض وهجرتها. الإنفليكسيماب هو ضد IgG1 وحيد النسيلة خيمري chimeric فأري – بشري يمتلك المناطق الثابتة (Fc) البشرية والمناطق المتبدلة الفأرية. خفّض الإنفليكسيماب في التجارب السريرية في داء كرون Crohn's disease الأعراض لدى 25% من المرضى الذين كانوا معندين على جميع العوامل الأخرى. وفي التجارب السريرية في التهاب المفاصل الرثياني، 52% من المرضى أظهروا تحسناً في الأعراض

المفصلية. الإنفليكسيماب مصادق عليه حالياً للاستعمال في داء كرون في القولون وفي التهاب المفاصل الرثياني. تتضمن سمية جميع الأدوية الثلاثة زيادة في حدوث اللمفوما.

الإتانرسيبت etanercept

عبارة عن بروتين اندماجي مثنوي مكون من المناطق الثابتة للـIgG1 البشري المندمجة مع مستقبل الـTNF. يرتبط الإتانرسيبت بكل من الـ TNF-α وTNF-β ويبدو أنه يمتلك تأثيرات مشابهة للإنفليكسيماب، أي تثبيط الالتهاب المتواسط بالـ TNF-α، لكن عمره النصفي أقصر بسبب شكله الفيزيائي وسبيل الحقن (تحت الجلد، مرتين أسبوعياً). تمت المصادقة على الإتانرسيبت لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني البالغين، التهاب المفاصل الرثياني الشبابي ذو المساق متعدد المفاصل juvenile rheumatoid arthritis ، والتهاب المفاصل في الصدفية psoriatic arthritis. قد يستعمل بالمشاركة مع الميثوتريكسات.

الأداليمومات adalimumab

عبارة عن ضد IgG1 بشري بالكامل. صودق عليه للاستعمال في التهاب المفاصل الرثياني. كما في العلاجات البيولوجية الأخرى المضادة للTNF-α، يحجب الأداليمومات تفاعل الـ TNF-α مع مستقبلات الـ TNF على سطح الخلايا؛ ولا يرتبط مع الـ TNF-β -3.

بإمكان المرضى أخذ جرعات من الأضداد (40 ملغ/0.8 مل) بأنفسهم تحت الجلد مرة واحدة كل أسبوعين. يبدي الأداليمومات عمر نصفي مصلي يبلغ أسبوعين، والذي من الممكن أن يزداد بحوالي 29 – 44% لدى المرضى المعالجين أيضاً بالميثوتريكسات.

الأليفاسيبت alefacept

عبارة عن بروتين مصمم بالهندسة الوراثية مؤلف من القسم الرابط للـ CD2 من الـLFA-3 مندمجاً مع منطقة Fc من الضد IgG1 البشري. صودق عليه في معالجة الصدفية اللويحية plaque psoriasis.

يعمل على تثبيط تفعيل الخلايا T بالارتباط بالـ CD2 على سطح الخلية. يؤدي علاج المرضى بالأليفاسيبت أيضاً لانخفاض معتمد على الجرعة للخلايا T الجائلة الكلية. لذلك يجب مراقبة تعداد الخلايا T لدى المرضى المعالجين بالأليفاسيبت ويجب إيقاف الدواء عند هبوط مستويات اللمفاويات CD4 إلى مستويات أقل من 250 خلية/مكل. تبلغ الجرعة 7.5 ملغ مرة أسبوعياً لمدة 12 أسبوعاً بشكل دفعات وريدية أو حقن داخل العضل.

الأليمتوزوماب alemtuzumab

عبارة عن ضد IgG1 مؤنسن مع سلسلة كابا ترتبط بالـــ CD52 المتواجد في اللمفاويات B وT الطبيعية والخبيثة، خلايا NK، الوحيدات، البالعات، وبعض المحببات granulocytes. حالياً، الأليمتوزوماب مصادق عليه في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن في الخلايا B لدى المرضى الذين قد عولجوا بالعوامل المؤلكلة وفشلوا على المعالجة بالفلودارابين. يبدو أن الأليمتوزوماب يستنزف الخلايا الابيضاضية والطبيعية بالحل المباشر لها المعتمد على الضد. يصبح المرضى المعالجون بهذا الضد ناقصي اللمفاويات وقد يصبحون كذلك ناقصي العدلات، مصابين بفقر دم، وناقصي الصفيحات. نتيجة لذلك، يجب مراقبة المرضى بدقة لكشف الأخماج الانتهازية والسمية الدموية.

الاستعمالات السريرية للأدوية الكابتة للمناعة

تستعمل العوامل الكابتة للمناعة عادة في حالتين سريريتين: زرع الأعضاء واضطرابات المناعة الذاتية. تختلف العوامل المستعملة بعض الشيء وفق الاضطرابات النوعية المعالجة، وكذلك حسب بروتوكولات العلاج. لكون اضطرابات المناعة الذاتية شديدة التعقيد، لم تثبت بعد بروتوكولات علاجية مثلى في العديد من الحالات السريرية.

Table 56–1. Clinical Uses of Immunosuppressive Agents.

	Immunosuppressive Agents Used	Response
Autoimmune diseases		
Idiopathic thrombocytopenic purpura	Prednisone,[1] vincristine, occasionally cyclophosphamide, mercaptopurine, or azathioprine; commonly high-dose gamma globulin, plasma immunoadsorption or plasma exchange	Usually good

Autoimmune hemolytic anemia	Prednisone,[1] cyclophosphamide, chlorambucil, mercaptopurine, azathioprine, high-dose gamma globulin	Usually good
Acute glomerulonephritis	Prednisone,[1] mercaptopurine, cyclophosphamide	Usually good
Acquired factor XIII antibodies	Cyclophosphamide plus factor XIII	Usually good
Autoreactive tissue disorders (autoimmune diseases)[2]	Prednisone, cyclophosphamide, methotrexate, interferon alfa and interferon beta, azathioprine, cyclosporine, infliximab, etanercept, adalimumab	Often good, variable
Isoimmune disease		
Hemolytic disease of the newborn	$Rh_o(D)$ immune globulin	Excellent
Organ transplantation		
Renal	Cyclosporine, azathioprine, prednisone, ALG, OKT3, tacrolimus, basiliximab,[3] daclizumab[3]	Very good
Heart		Good
Liver	Cyclosporine, prednisone, azathioprine, tacrolimus	Fair
Bone marrow	Cyclosporine, cyclophosphamide, prednisone, methotrexate, ALG	Good

[1] الدواء المختار.

[2] مما في ذلك الذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب المفاصل الروماتويدي، وتصلب الجلد، والتهاب الجلد، والتهاب الجلد، واضطراب مختلط الأنسجة، والتصلب المتعدد، وورم فيجنر الحبيبي، والتهاب الكبد المزمن النشط، والكلاء الدهني، وأمراض الأمعاء الالتهابية.

[3] تمت الموافقة على Basiliximab و daclizumab لزرع الكلى فقط.

وقل رب زدني علما
Damascus University

المراجع والمصادر العلمية

1- Bertram G.Katzung; Susan B.Masters and Anthony J.Trevor (2012). Basic & Clinical Pharmacology. 12th edition. McGrawHill Lange.
2- Brenner GM.Stevens CW.pharmacology.3rd ed.Saunders Elsevier.2010
3- David E. Golan; Armen H. Tashjian; Ehrin J. Armstrong; April W. Armstrong (2012). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 3rd edition. Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins.
4- Gary C. Rosenfeld and David S. Loose (2014). BRS Pharmacology. 6th edition. Walter Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins.
5- George M. Brenner and Craig Stevens (2006). Pharmacology. 2nd edition. Elselver.
6- Golan DE.Tashjian,jr AH.Armstrong EJ.Armstrong AW.Principles of pharmacology.2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
7- Harvey RA.Champe PC.et al.Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology 5th ed. Pub. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
8- Humphrey P. Rang; James M. Ritter; Maureen M. Dale; Rod J. Flower (2007). Rang & Dale's Pharmacology; 6th edition. Churchill Livingstone Elsever.
9- Karen Whalen; Richard Finkel and Thomas A. Panavelil (2012). Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. 5th edition. Wolters Kluwer Health.
10- Karen Whalen; Richard Finkel and Thomas A. Panavelil (2015). Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. 6th edition. Wolters Kluwer Health.
11- Katzung BG. Basic & clinical pharmacology 11th ed. lange. 2007.
12- Lynn Wecker; Stephanie Watts; Carl Faingold; George Dunaway; Lynn Crespo (2010). Brody's Human Pharmacology. Molecular To Clinical: 5th edition. Mosby Elsever.
13- P.N. Bennett. M.J. Brown (2012). Clinical Pharmacology. 11th edition. Churchill Livingstone.
14- Rang HP.Dale MM.Ritter JM.Pharmacology.Churchill livingstone.6th.2007.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

اللجنة العلمية:
الدكتورة سوسن الماضي
الدكتور أحمد الحسن
الدكتور رامز رستم

التدقيق اللغوي: الدكتور فخري بوش

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات الجامعية