الأدوية المستعملة في اضطرابات جهاز التنفس

Drugs for Disordrs of the Respiratory Syste

I. INTRODUCTION TO PULMONARY DISORDERS.

In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and allergic rhinitis**, the effective diameter of the airways is decreased.** The goal of therapy is to decrease airway resistance by increasing the diameter of the bronchi and decreasing mucus secretion or stagnation in the airways.

A. Asthma. 1. *Asthma is characterized by acute episodes of bronchoconstriction caused by underlying airway inflammation. A hallmark of asthma is bronchial hyperreactivity to numerous* kinds of endogenous or exogenous stimuli.

2. Nonantigenic stimuli (cool air, exercise, and nonoxidizing pollutants) can trigger nonspecific bronchoconstriction after early-phase sensitization..

أوّلاً. مقدمة إلى الاضطرابات الرئويّة :

ينقص قُطر المسالك الهوائيّة في **الربو** و **الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن** و **التهاب الأنف الأَرَجِيّ.**

تتمثل المعالجة بزيادة قُطر القصبات وإنقاص إفراز المُخاط أو رُكوده في المسالك الهوائيّة ..

أ. الربو :

١. يُمَيَّز الربو **بنوائِب حادّة من التضيُّق القَصَبي** بسبب **التهاب** في المسلك التنفسي .

يُعَدّ **فَرط التَّفاعُلِيَّة القصبيّة** لأنواع كثيرة من المنبهات الداخليّة المنشأ والخارجيّة علامة فارقة للربو .

٢. تستطيع مُحَرِّضات غير مُستَضِدِّيَّة (الهواء البارد والجُهد والمُلَوِّثات) إستثارة تَضَيُّقٌ قَصَبِيّ غير نوعي بعد تحسيس الطور—المبكر

MEDICATION	INDICATION
SHORT-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONISTS (SABAs)	
Albuterol	Asthma, COPD
Levalbuterol	Asthma, COPD
LONG-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONISTS (LABAs)	
Arformoterol	COPD
Formoterol	Asthma, COPD
Indacaterol	COPD
Olodaterol	COPD
Salmeterol	Asthma, COPD
INHALED CORTICOSTEROIDS	
Beclomethasone	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Budesonide	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Ciclesonide	Allergic rhinitis, Asthma
Fluticasone	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Mometasone	Allergic rhinitis, Asthma
Triamcinolone	Allergic rhinitis, Asthma
LONG-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONIST/CORTICOSTEROID COMBINATION	
Formoterol/budesonide	Asthma, COPD
Formoterol/mometasone	Asthma, COPD
Salmeterol/fluticasone	Asthma, COPD
Vilanterol/fluticasone	COPD
SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC	
Ipratropium	Allergic rhinitis, COPD
SHORT-ACTING β_2 AGONIST/SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC COMBINATION	
Albuterol/ipratropium	COPD
LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC (LAMA)	
Aclidinium bromide	COPD
Glycopyrrolate	COPD
Tiotropium	Asthma, COPD
Umeclidinium	COPD
LABA/LAMA COMBINATION	
Formoterol/glycopyrrolate	COPD
Indacaterol/glycopyrrolate	COPD
Vilanterol/umeclidinium	COPD
Olodaterol/tiotropium	COPD
LEUKOTRIENE MODIFIERS	
Montelukast	Asthma, Allergic rhinitis
Zafirlukast	Asthma
Zileuton	Asthma
ANTIHISTAMINES (H_1-RECEPTOR ANTAGONISTS)	
Azelastine	Allergic rhinitis
Cetirizine	Allergic rhinitis
Desloratadine	Allergic rhinitis
Fexofenadine	Allergic rhinitis
Loratadine	Allergic rhinitis
α-ADRENERGIC AGONISTS	
Oxymetazoline	Allergic rhinitis
Phenylephrine	Allergic rhinitis
Pseudoephedrine	Allergic rhinitis
AGENTS FOR COUGH	
Benzonatate	Cough suppressant
Codeine (with guaifenesin)	Cough suppressant/expectorant
Dextromethorphan	Cough suppressant
Dextromethorphan (with guaifenesin)	Cough suppressant/expectorant
Guaifenesin	Expectorant
OTHER AGENTS	
Benralizumab	Asthma
Cromolyn[1]	Asthma, Allergic rhinitis
Mepolizumab	Asthma
Omalizumab	Asthma
Reslizumab	Asthma
Roflumilast	COPD
Theophylline	Asthma, COPD

LABA = long-acting β_2 agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; SABA = short-acting β_2 agonist.
[1]Indicates intranasal formulation.

Figure 41.1
Summary of drugs affecting the respiratory system. (For drug dosages, refer to Appendix at the end of the book.

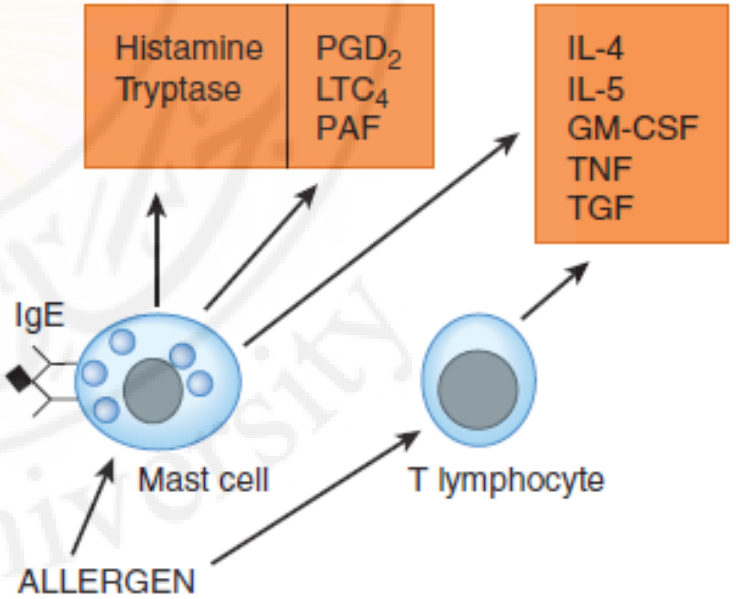
ملخص السبب المناعي المرضي للربو:

1 -- يسبب التعرض للمُستأرج allergen تصنيع الغلوبولين المناعي—ه (IgE) immunoglobulin-E، الذي يرتبط بالخلايا البدينة في مخاطية المسلك التنفسي .

2-- عند إعادة التعرض للمستأرج يسبب تفاعل الضد—المستضد على سطح خلايا ماست إطلاق وسائط التأق :

أ. الهيستامين والبروستاغلاندين—د والليكوتريين—ج وعامل تنشيط الصفيحات platelet activating factor (PAF) .. تسبب هذه العوامل تقلص العضلات الملساء للمسلك التنفسي مسببةً هبوط عاجل لحجم الزفير القسري—بالثانية Forced expiratory volume (FEV1) .





ب. تسبب إعادة التعرض للمستأرج أيضاً تصنيع وإطلاق ضرب من السيتوكينات :

الإنترلوكين—٤ و٥ وعامل نخر الورم—الألفا tumor necrosis factor(TNF-*a*)

وعامل النمو النسيجي من الخلايا التائية والبدينة :

تجذب هذه السيتوكينات وتنشط اليوزينات والعدلات التي تتضمّن منتجاتها البروتين الكاتيوني اليوزيني والبروتين الأساسي الرئيس والبروتآز وعامل تنشيط الصفيحات .

تسبب هذه الوسائط الوذمة وفرط إفراز المخاط وتقلص العضلات الملساء وزيادة في التفاعلية القصبية المترابطة مع الاستجابة الربوية الآجلة ،المُشار إليها بالهبوط الثاني لحجم الزفير القسري—بالثانية بعد ٣—٦ ساعات من التعرض .

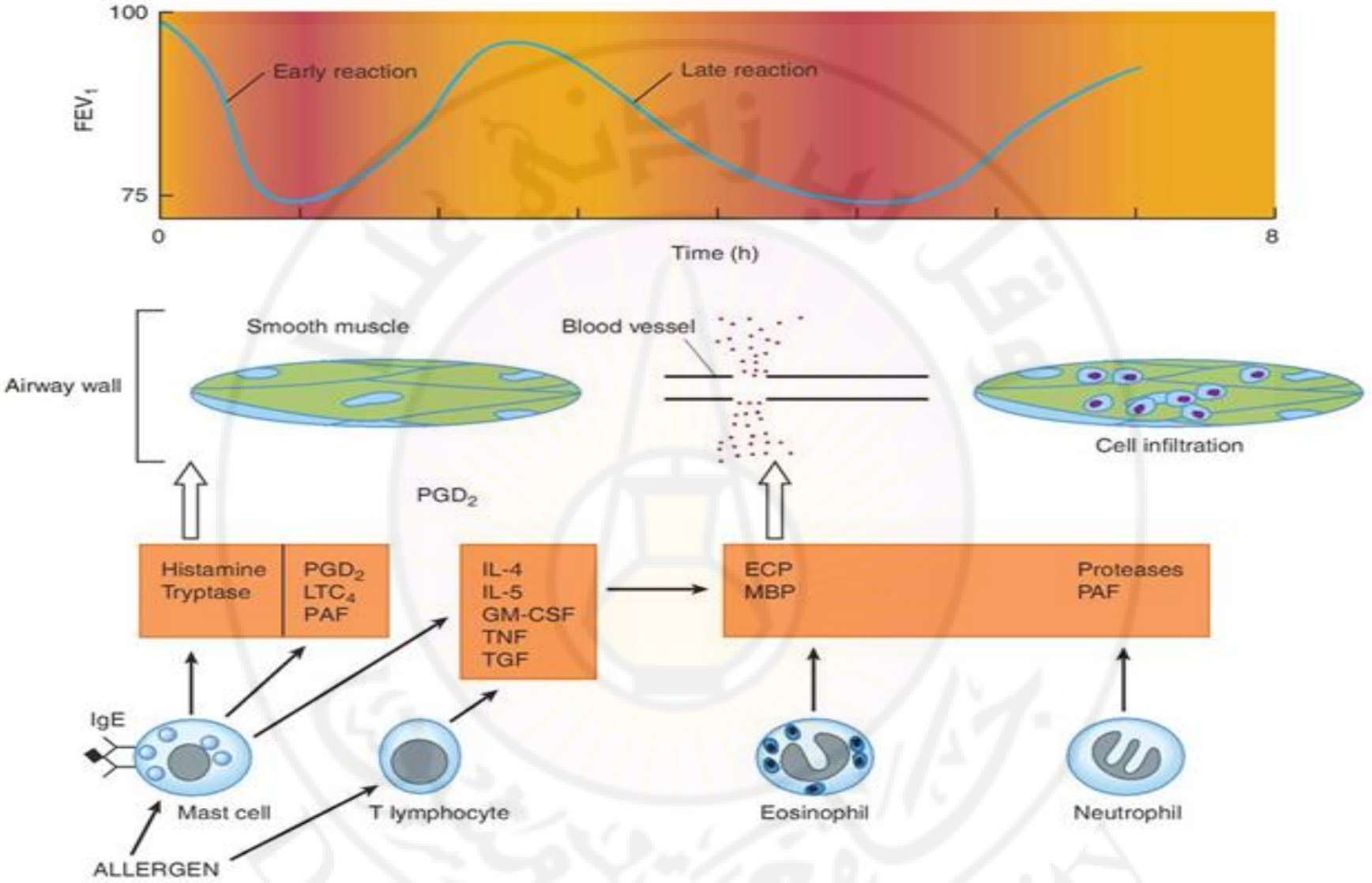


FIGURE 20–1 Conceptual model for the immunopathogenesis of asthma. Exposure to allergen causes synthesis of IgE, which binds to mast cells in the airway mucosa. On reexposure to allergen, antigen-antibody interaction on mast cell surfaces triggers release of mediators of anaphylaxis: histamine, tryptase, prostaglandin D_2 (PGD_2), leukotriene C_4, and platelet-activating factor (PAF). These agents provoke contraction of airway smooth muscle, causing the immediate fall in FEV_1. Reexposure to allergen also causes the synthesis and release of a variety of cytokines: interleukins 4 and 5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor (TNF), and tissue growth factor (TGF) from T cells and mast cells. These cytokines in turn attract and activate eosinophils and neutrophils, whose products include eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP), proteases, and platelet-activating factor. These mediators cause the edema, mucus hypersecretion, smooth muscle contraction, and increase in bronchial reactivity associated with the late asthmatic response, indicated by a second fall in FEV_1 3-6 hours after the exposure.

B. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

1. Chronic bronchitis

a. Chronic bronchitis is characterized by pulmonary obstruction caused by excessive production of mucus due to hyperplasia and hyperfunctioning of mucus-secreting goblet cells; this causes a chronic (>2 months) cough.

b. Chronic bronchitis is often induced by smoking or an environmental irritant.

2. Emphysema

a. Emphysema is a type of COPD characterized by irreversible loss of alveoli due to destruction of cell walls. This decreases the surface area available for gas exchange.

ب. الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن (COPD) Chronic obstructive pulmonary disease :

١. الْتِهابُ القَصَباتِ المُزْمِن Chronic bronchitis :

أ. يتميّز التهاب القصبات المزمن بانسداد رئوي سببه الإنتاج المُفرط للمُخاط جرّاء فَرْطُ تَنَسُّج الخَلاَيا الكَأْسِيَّة goblet cells المُفرزَة للمُخاط وفَرْطُ نشاطها ؛ هذا يُسَبِّب سعالاً مزمناً (أكثر من شهرين).

ب. يُحَرَّض التهاب القصبات المزمن عادةً بالتدخين أو بِمُهَيِّج بيئي .

٢. النُفَاخ Emphysema :

النُفَاخ نمط من الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن مُمَيّز بفَقْد مُتَعَذِّرُ العَكْس لوظيفة الأَسْناخ بسبب تخريب جدران الخلايا . يُنقِص هذا مساحة السطح المتوافر للتبادُل الغازي .

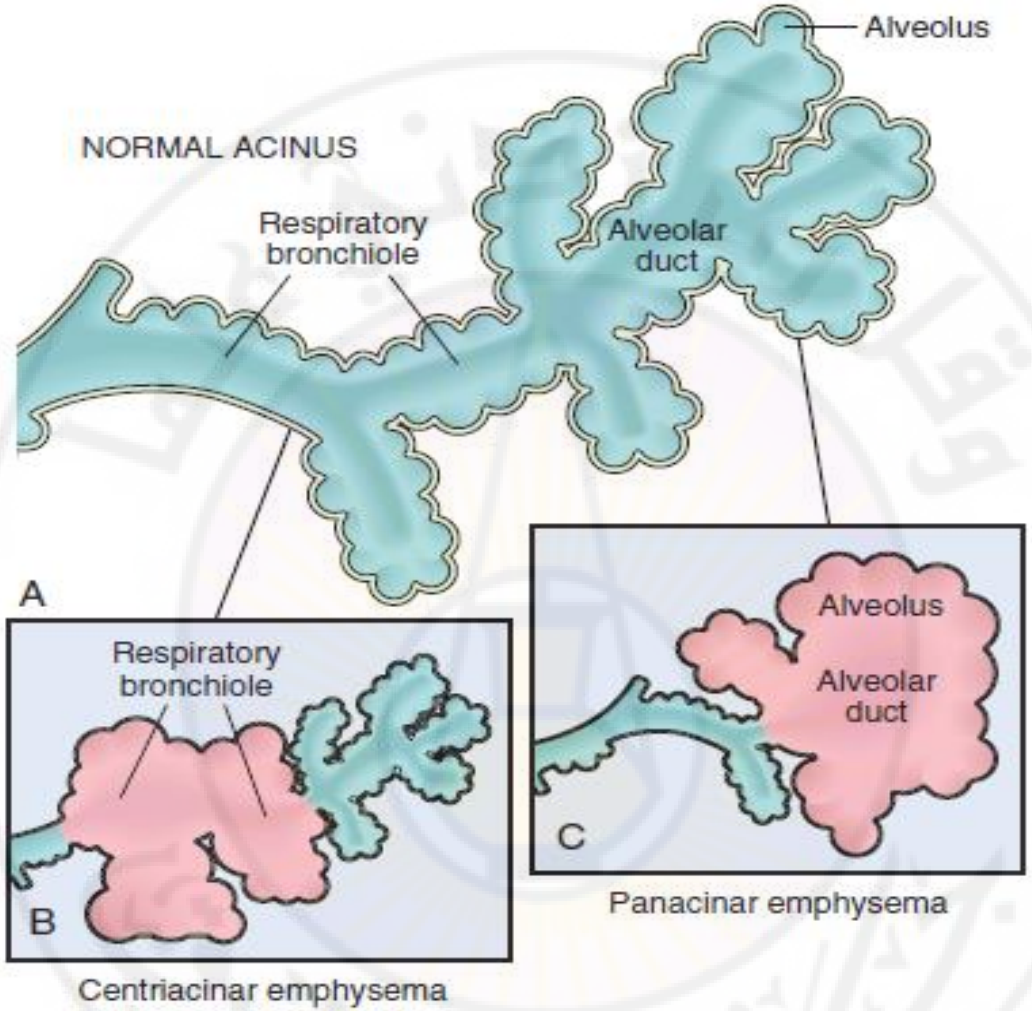


Fig. 13.5 Major patterns of emphysema. (A) Diagram of normal structure of the acinus عُنَيبَةٌ, the fundamental أَساسِيّ unit of the lung. (B) Centriacinar emphysema نُفَاخٌ عُنَيبِيٌّ مَرْكَزِيّ with dilation that initially affects the respiratory bronchioles. (C) Panacinar emphysema نُفَاخٌ شامِلٌ للعُنَيبات with initial distention of all the peripheral structures (i.e., the alveolus سِنْخ and alveolar duct القَناةِ السِّنْخِيَّة); the disease later extends to affect the respiratory bronchioles.

Table 13.1 Disorders Associated With Airflow Obstruction: The Spectrum of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Clinical Entity	Anatomic Site	Major Pathologic Changes	Etiology	Signs/Symptoms
Chronic bronchitis	Bronchus	Mucous gland hypertrophy and hyperplasia, hypersecretion	Tobacco smoke, air pollutants	Cough, sputum production
Bronchiectasis	Bronchus	Airway dilation and scarring	Persistent or severe infections	Cough, purulent sputum, fever
Asthma	Bronchus	Smooth muscle hypertrophy and hyperplasia, excessive mucus, inflammation	Immunologic or undefined causes	Episodic wheezing, cough, dyspnea
Emphysema	Acinus	Air space enlargement, wall destruction	Tobacco smoke	Dyspnea
Small airway disease, bronchiolitis*	Bronchiole	Inflammatory scarring, partial obliteration of bronchioles	Tobacco smoke, air pollutants	Cough, dyspnea

*Can be present in all forms of obstructive lung disease or by itself.

C. Rhinitis .

1. Rhinitis is a decrease in nasal airways due to thickening of the mucosa and increased mucus secretion.
2. Rhinitis may be caused by allergy, viruses, vasomotor abnormalities, or rhinitis medicamentosa.

II. AGENTS USED TO TREAT ASTHMA AND OTHER BRONCHIAL DISORDERS (TABLE 9.1)

Treatment of persistent asthma is a two-pronged approach: controller therapy typically using inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (LABA), and relief therapy with short-acting β2-agonists (SABA) for acute exacerbations

ج. التهاب الأنف Rhinitis :

١. التهاب الأنف هو نَقْص قطر المسالك الهوائيّة بسبب ثِخَن المُخاطِيَّة (الغشاء المخاطيّ) وزيادة إفراز المُخاط .

٢. قد يُحدَث التهاب الأنف بالأَرَجِيَّة (فرط التحسس للمُسْتَضِدّ) والفيروسات وشُذُوذات حَرَكِيّة وِعائِيّة ، أو الْتِهابُ الأَنْفِ الدَّوائِيُّ المَنْشَأ .

ثانياً. الأدوية المستعملة في معالجة الربو والاضطرابات القصبيّة الأُخرى :

تتمثَّل معالجة الربو المُستديم بأُسلوب ثنائي—مُطَوَّل :

مُعالَجَة تَضبيط تستعمِل الستِيرويداتِ القِشْرِيَّة الإنْشاقِيَّة وناهِضات— المستقبلات البيتا β2 المَديدة المَفْعول (LABA) ،

ومُعالجة تفريج بناهضات البيتا β2 القصيرة المفعول (SABA) للسَورات الحادّة .

A. Adrenergic agonists : 1. *General characteristics* .

a. Adrenergic agonists stimulate β2-adrenoceptors, causing an increase in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels, which leads to relaxation of bronchial smooth muscle. These agents also inhibit the release of mediators and stimulate mucociliary clearance.

b. Adrenergic agonists are useful for the treatment of the acute bronchoconstriction (exacerbations) of asthma.

c. Depending on biologic half-life of the drug, these agents are used both for quick relief and for controller therapy. ..

أ. الناهضات الأَدْرينِيَّة الفعل Adrenergic agonists :

١. المُمَيِّزات العامَّة :

أ. تُنَبِّه المُسْتَقْبِلات الأدرِيْنِيَّة البيتا β2 ، مسببةً زيادةً في مستويات أُحادِيُّ فُسْفاتِ الأدينُوزين الحَلَقِي cAMP ، مسببةً استرخاء العضلات الملساء القصبيّة . تُثَبِّط هذه الأدوية أيضاً إطلاق الوسائط وتُنَبِّه التَصْفِيَة المُخَاطِيّة الهَدَبيّة .

ب. تفيد الناهضات الأدرينيّة في معالجة التَضَيُّقُ القَصَبِيّ الحادّ للربو .

ج. تُستعمَل هذه الأدوية اعتماداً على عمر ـــ النصف البيولوجي للدواء في المعالجة التفريجيّة السريعة وفي المعالجة التضبيطيّة للربو .

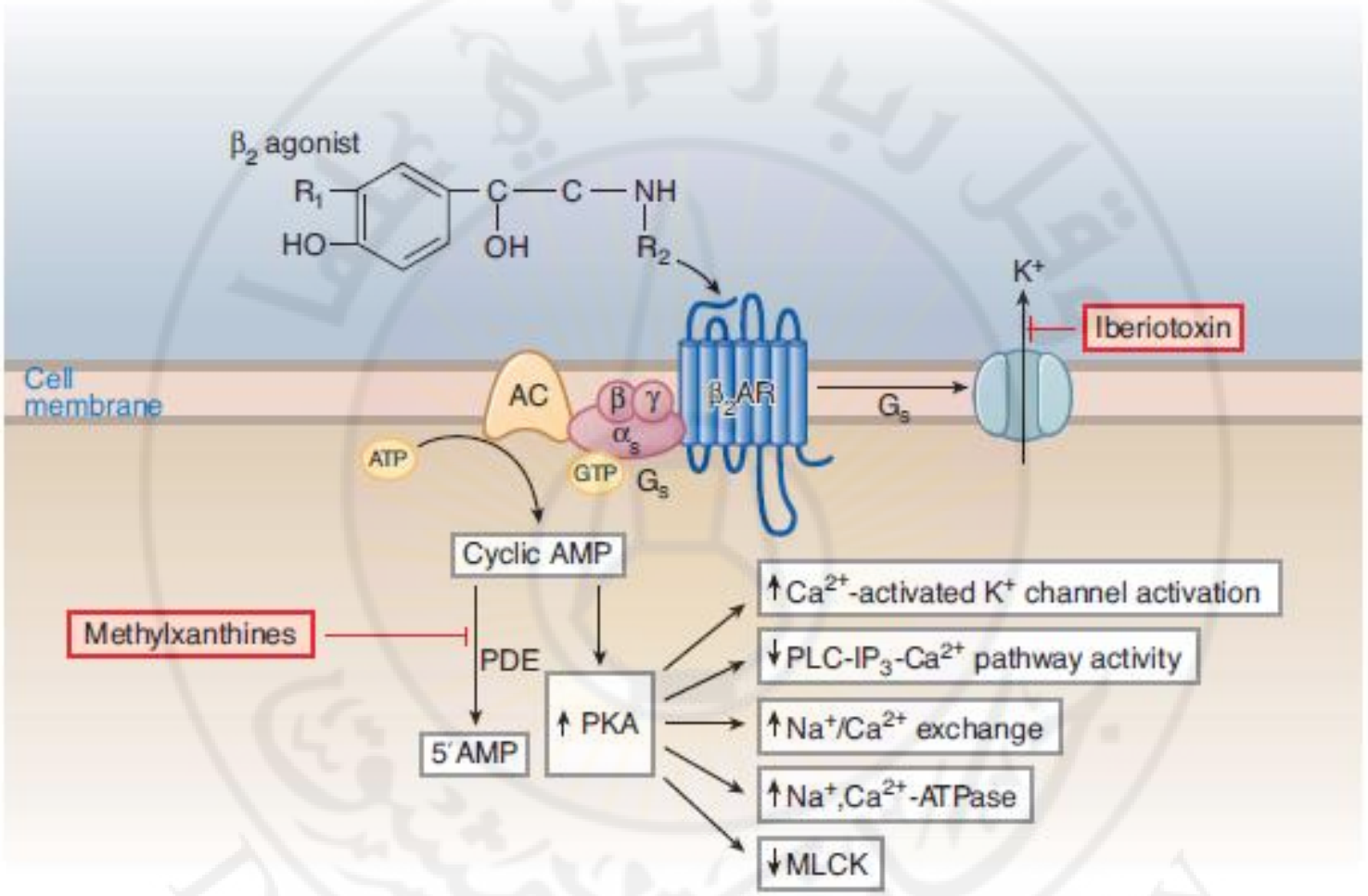


Figure 36–5. *Molecular actions of β_2 agonists to induce relaxation of airway smooth muscle cells.* Activation of β_2 receptors (β_2AR) results in activation of adenylyl cyclase (AC) via a stimulatory G protein (G_s), leading to an increase in intracellular cyclic AMP and activation of PKA. PKA phosphorylates a variety of target substrates, resulting in opening of Ca^{2+}-activated K^+ channels (K_{Ca}), thereby facilitating hyperpolarization, decreased phosphoinositide (PI) hydrolysis, increased Na^+/Ca^{2+} exchange, increased Na^+,Ca^{2+}- ATPase activity, and decreased myosin light chain kinase (MLCK) activity. β_2 Receptors may also couple to K_{Ca} via G_s. PDE, cyclic nucleotide phosphodiesterase.

2. *Short-acting* β2-*adrenoceptor agonists (*SABAs)

a. Albuterol, levalterol

(1) These agents have enhanced β2--receptor selectivity.

(2) These agents are generally administered by inhalation and their onset of action is 5—30 minutes .

(3) Long-term use of these agents for the treatment of chronic asthma is associated with diminished control, perhaps due to β-receptor down-regulation.

b. Nonselective agents

(1) Isoproterenol is a relatively nonselective β-receptor agonist and a potent bronchodilator. Isoproterenol is most effective in asthmatic patients when administered as an inhalant. During an acute attack, dosing every 1–2 hours is typically required; oral preparations are administered 4 times daily (qid) (quater in die).

(2) Epinephrine is available over-the-counter (OTC) and acts as a β1-, β2-, and α1-adrenoceptor agonist. Epinephrine can be administered as an inhalant or subcutaneously (in emergency circumstances); onset of action occurs within 5–10 minutes and duration is 60–90 minutes.

٢. ناهضات المُسْتَقْبِلات الأدرِيْنِيَّة البيتا β2 القصيرة المفعول :

أ. الألبوتيرول albuterol واللافيلبيوتيرول lavalbuterol :

(١) لهذه الأدوية انتقائيّة للمستقبلات البيتا β2

(٢) تُعطى هذه الأدوية عموماً بالاسْتِنْشاق ويبدأ فِعْلها أثناء ٥ــــ٣٠ دقيقة .

(٣) يترابَط الاستعمال المديد لهذه الأدوية في معالجة الربو المزمن مع تَضْبيطٌ مَنقوص للربو ، ربما بسبب التنظيمــــنزولاً للمُستَقبلات البيتا β2 .

ب. الأدوية غير الانتقائيّة :

(١) الايزوبروتيرينول isoproterenol ناهض غير انتقائي للمستقبلة البيتا β ومُوَسِّعٌ قصَبات . يُعَدّ الايزوبروتيرينول فعّالاً جدّاً لمرضى الربو عند إعطائه نَشوقاً . يكون إعطاء هذا الدواء كلّ ١ــــ٢ ساعة مطلوباً نموذجيّاً أثناء الهجمة الحادّة ؛ تُعطى المستحضرات الفمويّة ٤ مرّات في اليوم .

(٢) الإبينِفْرين epinephrine مُتَاح بدُونِ وَصْفَة يعمل ناهضاً للمستقبلات الأدرينيّة الـ β1 والـ β2 والألفا α1. يمكن إعطاء الإبينِفْرين نشوقاً أو تحت الجلد (في حالات الطوارئ) ؛ يبدأ التأثير خلال ٥ــــ١٠ دقائق ويدوم ٦٠ــــ٩٠ دقيقة .

3. *Long-acting β2-adrenoceptor agonists (LABAs)*

a. Salmeterol (Serevent) and formoterol (Foradil)

(1) These agents are administered as inhalants but have a slower onset of action and a longer duration of action than the short-acting preparations. Both have very lipophilic side chains that slow diffusion out of the airway.

(2) These agents are very effective for prophylaxis of asthma but should not be used to treat an acute attack.

(3) Salmeterol can cause arrhythmias.

4. *Adverse effects of adrenergic agonists :* These adverse effects are minimized by inhalant delivery of the adrenergic agonists directly to the airways. (1) Epinephrine and isoproterenol have significant β1-receptor activity and can cause cardiac effects, including tachycardia and arrhythmias, and the exacerbation of angina; (2) The most common adverse effect of β2-adrenoreceptor agonists is skeletal muscle tremor;(3) The adverse effects of α-adrenoceptor agonists include vasoconstriction and hypertension;(4) Tachyphylaxis, a blunting in the response to adrenergic agonists on repeated use, can be countered by switching to a different agonist or by adding a methylxanthine or corticosteroid to the regimen.

٣. ناهضات المُسْتَقْبِلات الأدرِيْنِيَّة البيتا β2 المَديدة المَفْعول

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

(١) تُعطى هذه الأدوية إنشاقاً لكنّ بدء تأثيرها أبطأ ومدّة فعلها أطوَل مقارنةً مع المستحضرات القصيرة المفعول .

(٢) هذان الدواءان فعّالان جدّاً في الوقاية من الربو لكن لا ينبغي استعمالهما لمعالجة الهجمة الحادَّة .

(٣) قد يسبب السالميتيرول اضْطِرابات نظْم القلب .

٤. التأثيرات الضائرة للناهضات الأدرينيّة : يمكن تصغير التأثيرات الضائرة للناهضات الأدرينيّة بإيتائها إنشاقاً إلى المسالك الهوائيّة مباشرةً .

(١) للإبينفرين والإيزوبروتيرينول فعل قوي على المستقبلات البيتا B1 وتسبب تأثيرات قلبيّة ، متضمنة تَسَرُّعُ القَلْب واضْطِرابات النَّظْم وتفاقُم الذَبْحَة.

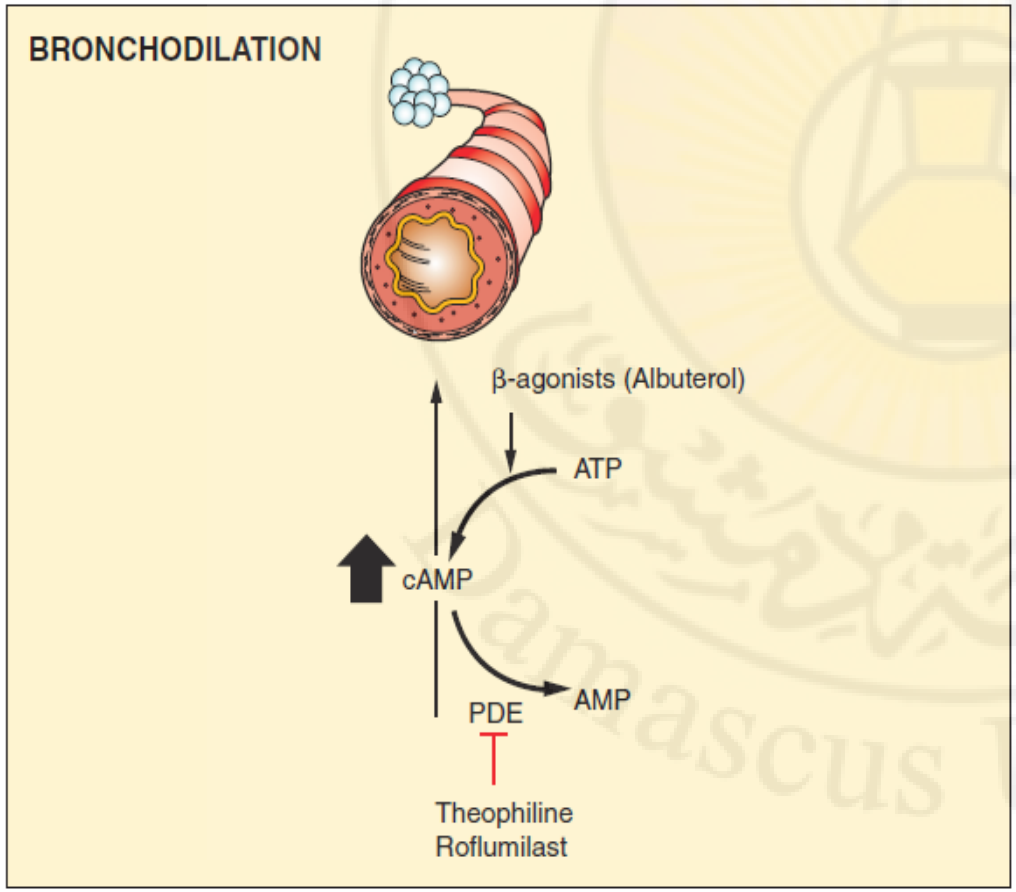
(٢) يُعَدّ رعاش العضلات الهيكليّة أشيَع تأثير ضائر لناهضات المستقبلات الأدرينيّة البيتا B2.

(٣) تتضمَّن التأثيرات الضائرة لناهضات المستقبلات الأدرينيّة الألفا a تَضَيُّق الأَوعِيَة وفَرْطُ الضَّغْطِ .

(٤) يمكن مُعاكسة تَسَرُّعُ المُقاوَمَة (تناقص الاستجابة للناهضات الأدرينيّة الناجِم عن إعادة الاستعمال) بالتبديل إلى ناهِض آخَر أو بإضافة ميثيل زانْتين أو كورتيكوستيرويد إلى النظام العلاجي .

B. Methylxanthines . Theophylline

Mechanism of action (Fig. 9.1) a. Theophylline is **adenosine-receptor antagonist** (adenosine causes bronchoconstriction and promotes the release of histamine from mast cells). In addition, these drugs may decrease the intracellular Ca . Theophylline analogs that lack adenosine-antagonist activity maintain bronchodilator activity. b. **Theophylline inhibits phosphodiesterases**, mostly PDE3 and PDE4 (leading to increased cAMP), but this effect requires rather high doses. Inhibition of PDE4 seems to be the most important for airway effects



ب. مركّبات الميثيل زانثين : الثيوفيللين

آلِيَّةُ الفِعْل الموسعة للقصبات للثيوفيللين (الشكل 9. ١) :

أ. فعل مناهِض لمستقبلة—الأدينوزين

(يسبب الأدينوزين تضييق القصبات ويُعَزِّز إطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة) . إضافةً أنّ هذه الأدوية قد تُنقِص الـ Ca^{2+} داخِلَ الخَلاَيا . لكن مشابهات(مضاهئات) الثيوفيلين التي تفتقد النشاط المُناهِض—للأدينوزين تحتفظ بالنشاط الموسع للقصبات .

ب. يُثَبّط الثيوفيلين إنزيمات الفُسْفُودِي ايسْتِراز phosphodiesterases ، غالباً الـ PDE3 والـ PDE4 (مؤدياً إلى زيادة الـ cAMP) ، لكن هذا التأثير يتطلّب جرعات كبيرة . يبدو أنّ تثبيط الـ PDE4 هو الأهَمّ للتأثيرات على المسلك الهوائي .

Theophylline is a bronchodilator that relieves airflow obstruction in chronic asthma and decreases its symptoms. It may also possess anti-inflammatory activity, although the mechanism of action is unclear. Previously, the mainstay of asthma therapy, *theophylline* has been largely replaced with β2 agonists and corticosteroids due to its narrow therapeutic window, adverse effect profile, and potential for drug interactions. Overdose may cause seizures or potentially fatal arrhythmias. *Theophylline is metabolized in the liver and is a CYP1A2* and 3A4 substrate. It is subject to numerous drug interactions. Serum concentration monitoring should be performed when *theophylline is* used chronically. Methylxanthines stimulate ciliary transport of mucus. Methylxanthines improve respiratory performance by improving the contractility of the diaphragm and by stimulating the medullary respiratory center. Methylxanthines cause an increase in alertness and cortical arousal at low doses; at high doses, this can proceed to severe nervousness and seizures due to medullary stimulation. These agents stimulate gastric acid and pepsinogen release.

Methylxanthines cause diuresis.

These agents are used to treat chronic bronchitis and emphysema. These agents are used to treat apnea in preterm infants (based on stimulation of the central respiratory center); usually, caffeine is the agent of choice for this therapy.

الثيوفيللين موسع قصبات يفرج انسداد المسلك الهوائي في الربو المزمن وقد يمتلك فعاليّة مضادّة للالتهاب ، رغم غموض آليّة الفعل.

حلّ محلّه ناهضات البيتا—٢ والكورتيكوستيرويدات بسبب ضيق نافذته العلاجيّة وتأثيراته الضائرة وتآثراته الدوائيّة.

قد تسبب الجرعة الزائدة اضطرابات نظم مميتة. يستقلب في الكبد وهو ركيزة للـ *CYP1A2* و 3A4. ينبغي رصد تركيزه في المصل عند استعماله فترة طويلة .

تُنَبِّه مركّبات الميثيل زانثين النقل الهدبي للمُخاط .

تُحَسِّن مركّبات الميثيل زانتين الإنْجاز التنفسي بتحسينها قلوصيّة الحجاب الحاجز وتنبيهها مركز التنفس النخاعي .

تسبب مركّبات الميثيل زانتين زيادة في اليَقَظَة واستثارة قِشْر المُخ بالجرعات القليلة ؛ يُواصَل هذا ، بالجرعات الكبيرة ، إلى عَصَبِيَّة شديدة ونوبات بسبب التنبيه النُّخَاعِيّ .

تُنَبِّه هذه الأدوية إطلاق حامض المعدة ومُوَلِّدُ البِبْسين .

تسبب مُرَكّبات الميثيل زانتين إدرار البول .

تُستَعمَل مركبات الميثيل زانثين في معالجة التهاب القصبات المزمن و النُفَاخ .

تستعمل هذه الأدوية لمعالجة انْقِطاعُ النَفَس عند الخَديج (استناداً على تنبيه مَرْكَزُ التَّنَفُّس المركزي) ؛ يكون الكافيين الدواء المختار لهذه المعالجة عادةً .

C. Cholinergic antagonists

Ipratropium and tiotropium are quaternary derivatives of atropine, and *glycopyrrolate and aclidinium are synthetic quaternary compounds. Ipratropium is classified as a short-acting muscarinic antagonist (SAMA), while glycopyrrolate, tiotropium, and aclidinium are classified as long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) based on the duration of action. These* agents are approved as bronchodilators for maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Ipratropium and tiotropium are also used in the acute management* of bronchospasm in asthma and chronic management of asthma, respectively (see Chapter 39). All of these agents are delivered via inhalation. Because of the positive charge, these drugs do not enter the systemic circulation or the CNS, restricting effects to the pulmonary system.

ج. مناهضات الفعل الكولينى : .

الـ $Aclidinium^+$ والـ $glycopyrrolate^+$ والـ $ipratropium^+$ والـ $tiotropium^+$:
موسعات قصبات مُثبتة في معالجة الـ COPD . آيبرِتروبيوم (مناهض مُسكارين قصير—فترة الفعل) و شايتروبيوم (طويل—فترة الفعل) مشتقّان رباعيّان للأتروبين مستعملان في الربو أيضاً وغلايكوبيرولِت وأكليدينيوم (طويلا فترة—الفعل) مركّبان رباعين صنعيّان . كل هذه المركّبات تُعطى إنشاقاً ، فلا تدخل الدوران العام أو الـ CNS .

D. Corticosteroids

Inhaled corticosteroids (ICS) are the drugs of choice for long-term control in patients with any degree of persistent asthma (Figure 29.3). Corticosteroids inhibit the release of arachidonic acid through phospholipase A2 inhibition, thereby producing direct anti-inflammatory properties in the airways (Figure 29.4). A full discussion of the mechanism of action of corticosteroids is found in Chapter 27. No other medications are as effective as ICS in the long-term control of asthma in children and adults. To be effective in controlling inflammation, glucocorticoids must be used regularly. Severe persistent asthma may require the addition of a short course of oral glucocorticoid treatment. Patients with a severe exacerbation of asthma (status asthmaticus) may require intravenous *methylprednisolone* or oral *prednisone* *to reduce airway inflammation.*

د. **الكورتيكوستيرويدات** : الكورتيكوستيرويدات الإنشاقيّة ICS هي الأدوية المختارة للمعالجة المَدِيْدَة عند مرضى الربو المستديم .

تثبط الكورتيكوستيرويدات إطلاق حمض الأراشيدونيك بتثبيطها الفسفولیباز ـــ أ٢ .

يجب استعمالها بانتظام لضمان فعاليتها .

قد يتطلّب الربو الوخيم إضافة مقرر قصير الأمد من قشراني سكّري فموي .

قد تتطلب سورة الربو الوخيمة (الحالَةُ الرَبْوِيَّة) ميتيل بريدنيزون وريدي أو بريدنيزون فموي لإنقاص التهاب المسلك التنفسي .

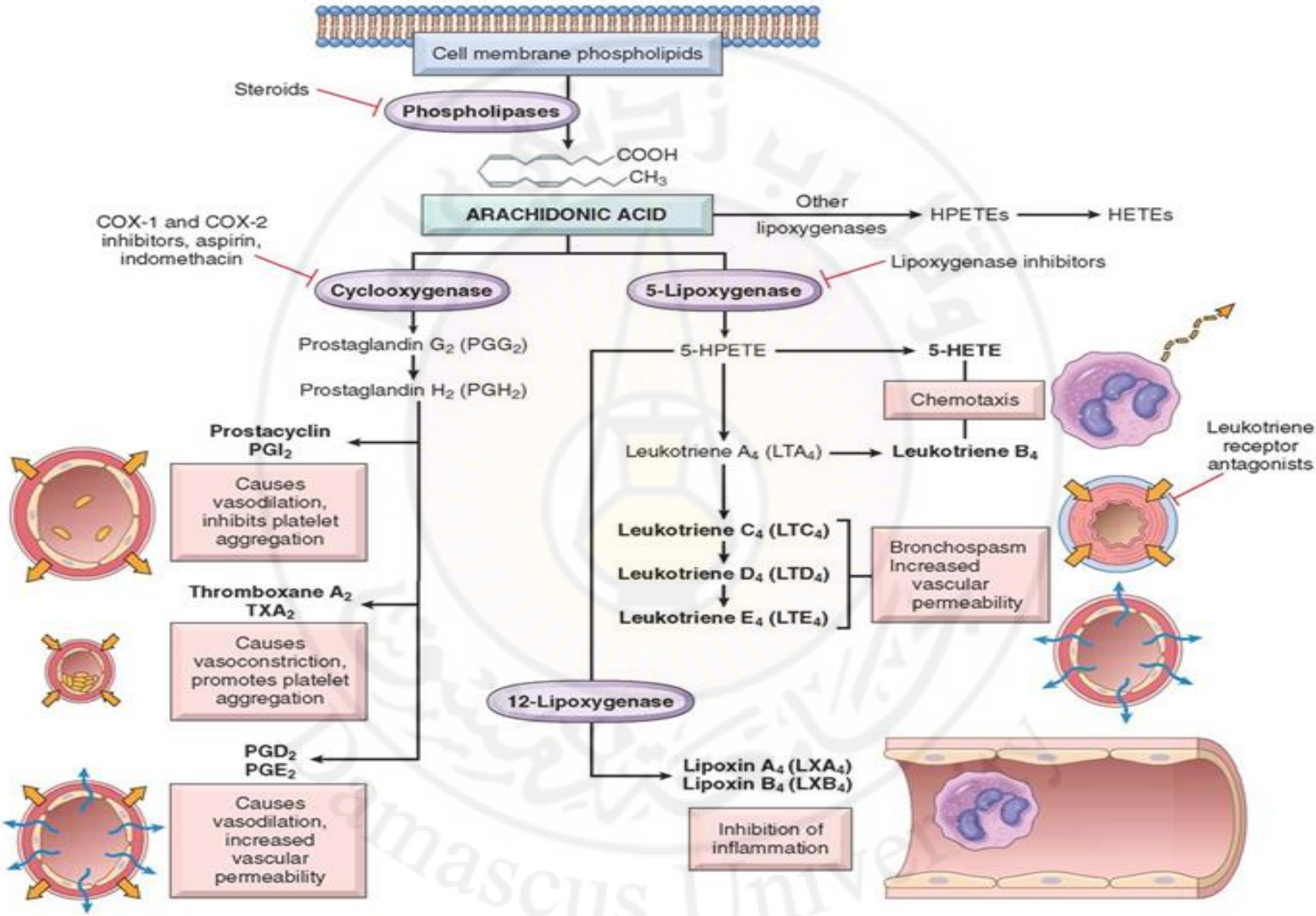


Fig. 3.9 Production of AA metabolites and their roles in inflammation. Clinically useful antagonists of different enzymes and receptors are indicated in *red*. While leukotriene receptor antagonists inhibit all actions of leukotrienes, they are used in the clinic to treat asthma, as shown. *COX-1, COX-2*, Cyclooxygenase 1 and 2; *HETE*, hydroxyeicosatetraenoic acid; *HPETE*, hydroperoxyeicosatetraenoic acid.

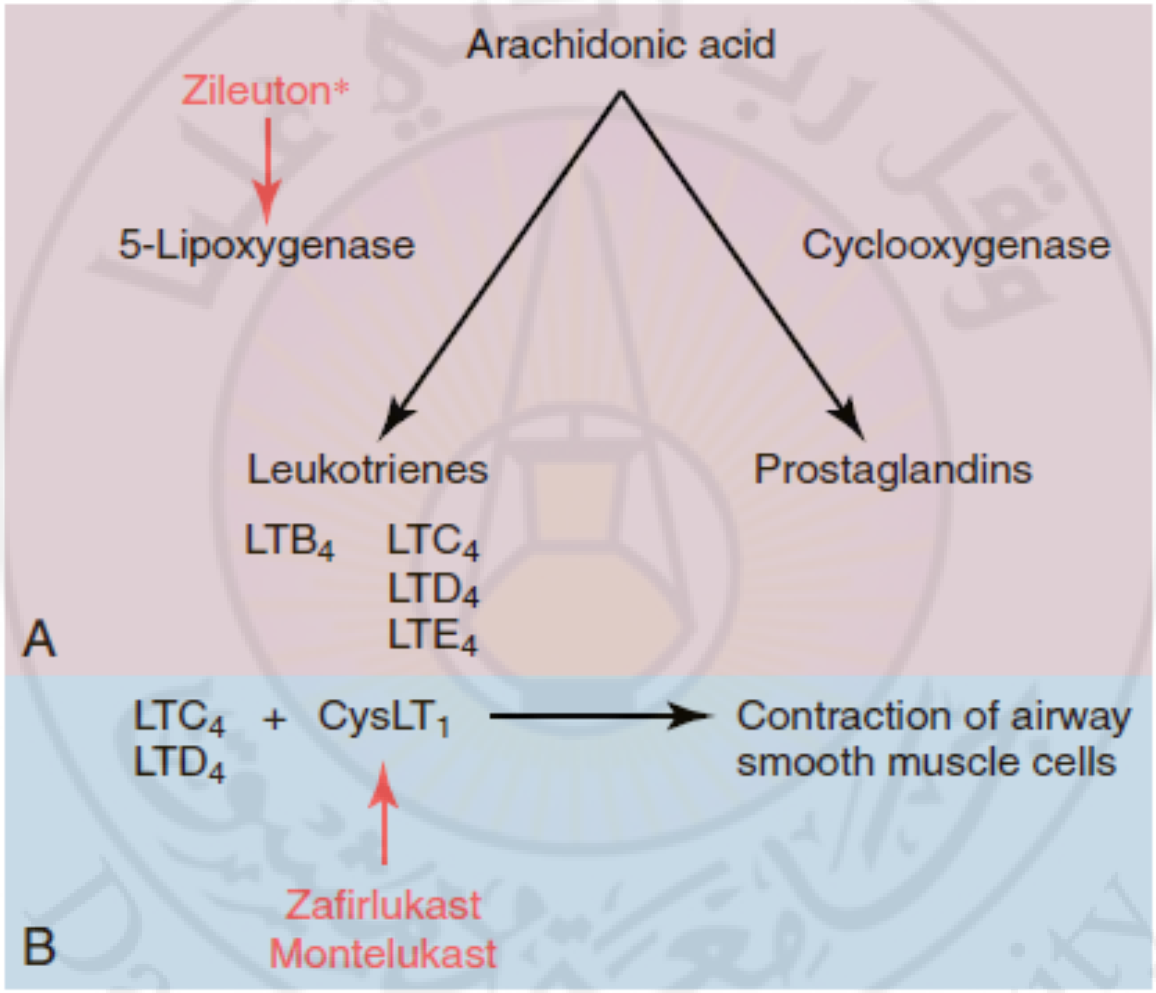


FIGURE 16–2 Newly generated lipid mast cell mediators depicting the sites of action of the LTMs. Zileuton* inhibits 5-lipoxygenase, thereby inhibiting the synthesis of the leukotrienes, whereas zafirlukast and montelukast are antagonists at the $CysLT_1$ receptor. The inhibitory actions of the LTMs are shown in red.

1. Actions on lung: ICS do not directly affect the airway smooth muscle. Instead, ICS therapy directly targets underlying airway inflammation by decreasing the inflammatory cascade (eosinophils, macrophages, and T lymphocytes), reversing mucosal edema, decreasing the permeability of capillaries, and inhibiting the release of leukotrienes. They increase responsiveness to sympathomimetics and decrease mucus production. After several months of regular use, ICS reduce the hyperresponsiveness of the airway smooth muscles to a variety of bronchoconstrictor stimuli, such as allergens, irritants, cold air, and exercise.

١. الأفعال على الرئة : لا تؤثر الكورتيكوستيرويدات الإنشاقيّة مباشرةً على العضلات الملساء للمسلك الهوائي. بل تستهدف مباشرةً التهاب المسلك الهوائي المستبطن بإنقاصها الشلّال الالتهابي (اليوزينات والبلاعم واللمفاويّات التائيّة)، معتكسةً الوذمة المخاطيّة ومنقصةً نفاذيّة الشُعَيرات ومثبطةً إطلاق اللوكوتريينات. **تزيد المستجابيّة لمحاكيات الودِّي** وتُنقِص إنتاج المَخاط . تُنقِص الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية بعد شهور من المعالجة المنتظمة فرط إستجابة العضلات الملساء للمسلك التنفسي تجاه ضرب من المنبهات المُضَيِّقة للقَصَبات، مثل المُسْتَأرِجات و المُهَيِّجات والهواء البارد والجهد .

INHALED CORTICOSTEROIDS

Beclomethasone BECONASE AQ, QVAR Allergic rhinitis, Asthma, COPD

Budesonide PULMICORT, RHINOCORT Allergic rhinitis, Asthma, COPD

Fluticasone FLONASE, FLOVENT Allergic rhinitis, Asthma, COPD

Mometasone ASMANEX, NASONEX Allergic rhinitis, Asthma

The most common adverse effects of inhaled glucocorticoids are hoarseness and **oral candidiasis**; the most serious adverse effects are adrenal suppression and osteoporosis.

Inhaled glucocorticoids are partially absorbed.

تُعَدّ البُحَّة hoarseness وداءُ **المبيضات الفموي** **oral candidiasis** أشيَع التأثيرات الضائرة للقشرانيّات السكّريّة الإنشاقيّة ؛

أخطَر التأثيرات الضائرة هي كَبْت الكُظْر وتَخَلْخُلُ العَظْم osteoporosis .

تُمتَصّ القشرانيّات السكّريّة الإنشاقيّة جزئيّاً .

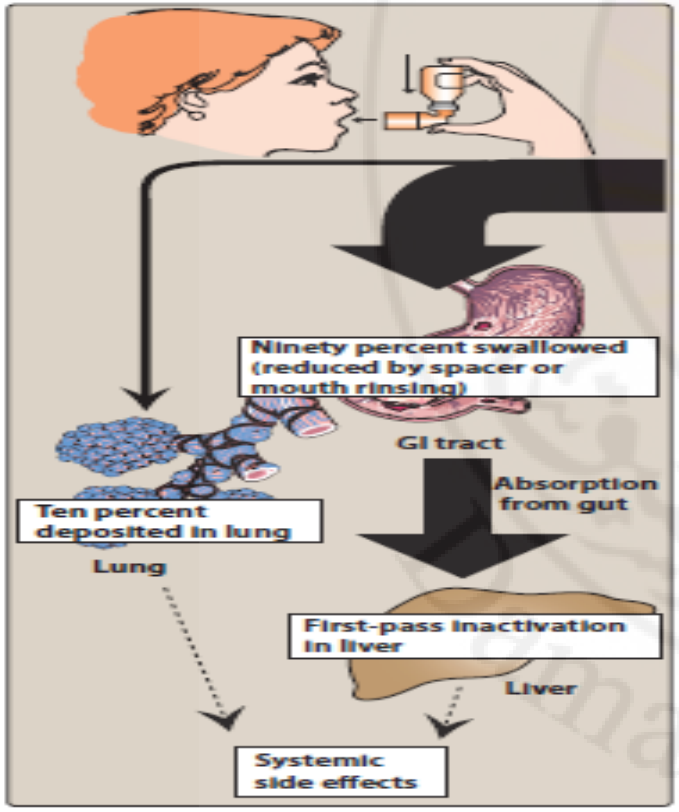


Figure 41.8
Pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. GI = gastrointestinal.

E. Leukotriene inhibitors

1. *Zafirlukast (Accolate) and montelukast (Singulair)*

a. Zafirlukast and montelukast are antagonists of the leukotriene receptor LT1. This blocks the action of the cys-leukotrienes C4, D4, and E4 (LTC4, LTD4, LTE4, respectively).

b. The drugs reduce bronchoconstriction and inflammatory cell infiltration.

c. Most studies with this class of drugs have been done with mild persistent asthma, and they appear to be moderately effective.

d. These drugs are recommended as an alternative to medium-dose inhaled glucocorticoids in moderate and severe persistent asthma.

e. Adverse effects of zafirlukast include headache and elevation in liver enzymes.

f. Zafirlukast and montelukast are administered orally, 1–2 times per day.

g. Zafirlukast inhibits the metabolism of warfarin.

ه. مثبّطات الليكوتريينات Leukotrienes inhibitors :

١. Zafirlukast (Accolate)® و montelukast (Singulair)® :

أ. هذان الدواءان مناهضان لمستقبلة اللوكوتريين LT1 . هذا يحصِر مستقبلات اللوكوتريينات—السيستينيليّة cys—leukotrienes C4, D4, and E4 (الـ LTC4 والـ LTD4 والـ LTE4 ، على الترتيب) .

ب. يُنقِص هذان الدواءان التَضَيُّقَ القَصَبِيّ وارْتِشاح الخلايا الالتهابيّة .

ج.جرَت معظم الدراسات حول هذا الصنف من الأدوية على الربو المُستديم الخفيف ، ويبدو أنّه متوسِّط الفعاليّة.

د. يوصى بهذين الدوائين بديلين عن الجرعة— المُتَوَسِّطَة من القشرانيّات السكّريّة الإنشاقيّة في الربو المُستديم المُعْتَدِل والوخيم .

ه. تتضمّن التأثيرات الضائرة للـ zafirlukast الصداع وزيادة إنزيمات الكبد .

و. يُعطى الـ zafirlukast والـ montelukast فمويّاً ، ١—٢ مرّة في اليوم .

ز. يُثَبِّط الـ zafirlukast استقلاب الوارفارين warfarin

2. *Zileuton (Zyflo)* a. Zileuton inhibits 5-lipoxygenase, the rate-limiting enzyme in leukotriene biosynthesis.

b. Zileuton causes an immediate and sustained 15% improvement in forced expiratory volume in patients with mild persistent asthma.

c. This agent relieves bronchoconstriction from exercise.

d. Zileuton is administered orally, usually 4 times per day.

e. Zileuton may cause liver toxicity; hepatic enzymes should be monitored; elderly women appear to be at highest risk. Zileuton may cause flu-like symptoms: chills, fatigue, and fever.

f. Zileuton inhibits microsomal P-450s and thereby decreases the metabolism of terfenadine, warfarin, and theophylline.

٢. الزِلوتُن ®(Zyflo) Zileuton :

أ. يُثَبِّط الزِلوتُن الأُكْسيجيناز الشَحْمِيَّة ـــ٥ (5ـــlipoxygenase) ،الإنزيم المُحَدِّد ـــللمُعَدَّل في التصنيع الحيوي للوكوتريين .

ب. يسبب الزِلوتُن تحسُّناً عاجلاً ومستديماً بنسبة ١٥% في الحَجْمُ الزَّفيرِيُّ القَسْرِيّ forced expiratory volume عند مرضى الربو المستديم الخفيف .

ج. يُفَرِّج هذا الدواء التَضَيُّقُ القَصَبِيّ الناجم عن الجُهد .

د. يُعطى الزِلوتُن فمويّاً ، ٤ مرّات يوميّاً عادةً .

ه. قد يسبب الزِلوتُن تسمم الكبد ؛ ينبغي رصد إنزيمات الكبد ؛ تكون النساء في اختطار كبير . قد يتسبب الزِلوتُن بأعراض مشابهة ـــلِلنَّزْلَةُ الوافِدَة (الانفلونزا) flu—like symptoms : حمى مترافقة برعدة chill وتعب fatigue و حُمَّى fever .

و. يثبط الزِلوتُن الإنزيمات الصُغْرورِيّة microsomal P—450s فيُنقِص استقلاب التيرفينادين terfenadine والوارفارين warfarin والثيوفيلين theophylline .

F. Monoclonal antibodies

Omalizumab is a monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE). This leads to decreased binding of IgE to its receptor on the surface of mast cells and basophils. Reduction in surface-bound IgE limits the release of mediators of the allergic response. The monoclonal antibodies *mepolizumab, benralizumab, and reslizumab are interleukin-5 (IL*-5) antagonists. IL-5 is the major cytokine involved in recruitment, activation, and survival of eosinophils in **eosinophilic asthma**. These agents are indicated for the treatment of severe persistent asthma in patients who are poorly controlled with conventional therapy. Their use is limited by the high cost, route of administration (IV for *reslizumab and subcutaneous for others), and adverse effect profile. Adverse effects include serious anaphylactic* reactions (rare), arthralgias, fever, rash, and increased risk of infections. New malignancies have been reported.

و. الأضداد الوحيدة النسيلة : الـ Omalizumab يرتبط انتقائيّاً بالـ IgE البشري مؤدياً إلى نقص ارتباطه بمستقبلته على سطح الخلايا البدينة والأسسات ، ممّا يحُدّ من إطلاق وسائط الاستجابة الأَرَجِيَّة . الـ mepolizumab والـ benralizumab والـ reslizumab مناهضات (محصرات) للـ IL—5 ، السيتوكين الرئيس المُكتَنَف في مدَد(جذب) وتنشيط وبقاء اليوزينات في **الربو اليوزيني**.

يوصى بهذه الأدوية لمعالجة الربو الشديد المستديم للمرضى غير المستفيدين جيّداً بالمعالجة التقليديّة . إذ أنّ استعمالها محدود بالتكلفة الكبيرة وطريق الإعطاء (وريدي للريزليزوماب وتحت الجلد للبقية) وبالتأثيرات الضائرة المتضمنة تفاعلات تأقانيّة حادّة (نادرة) وآلام المفاصل والحمى والطفح وزيادة عداوى الجلد . ثمّةَ تقارير عن خُباثات .

G. Roflumilast (Daliresp)

1. Roflumilast is a phosphodiesterase Type 4 inhibitor but may have additional mechanisms of action including anti-inflammatory activity. It is approved for use in COPD but not asthma. The most common adverse effects are nausea, weight loss, and mental health problems, including suicidal thoughts and behavior.

H. Chromones

1. ***Cromolyn sodium*** *is mast cell stabilizer . cromolyn is available as a nasal spray.*

ز. الروفلوميلَست ®(Daliresp) Roflumilast :

الروفلوميلَست مثبط للفُسْفُودِي ايسْتِراز نمط ٤ لكن قد يمتلك آليّات تأثير إضافيّة متضمنةً التأثير المضادّ للالتهاب . مُصادَق على استعماله في الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن وليس في الربو . تَشمُل أشيَع تأثيراته الضائرة الغثيان وفقد الوزن ومشاكِل الصِّحَّةُ النَّفْسِيَّة mental health ، متضمنةً الأفكار الانْتِحاريّة والسُلوك .

ح. الكرومونات Chromones :

كرومولين الصوديوم Cromolyn sodium مُثَبّت للخَلاَيا البَدينَة . يتوافر الكرومولين بَخَّاخ أنف nasal spray .

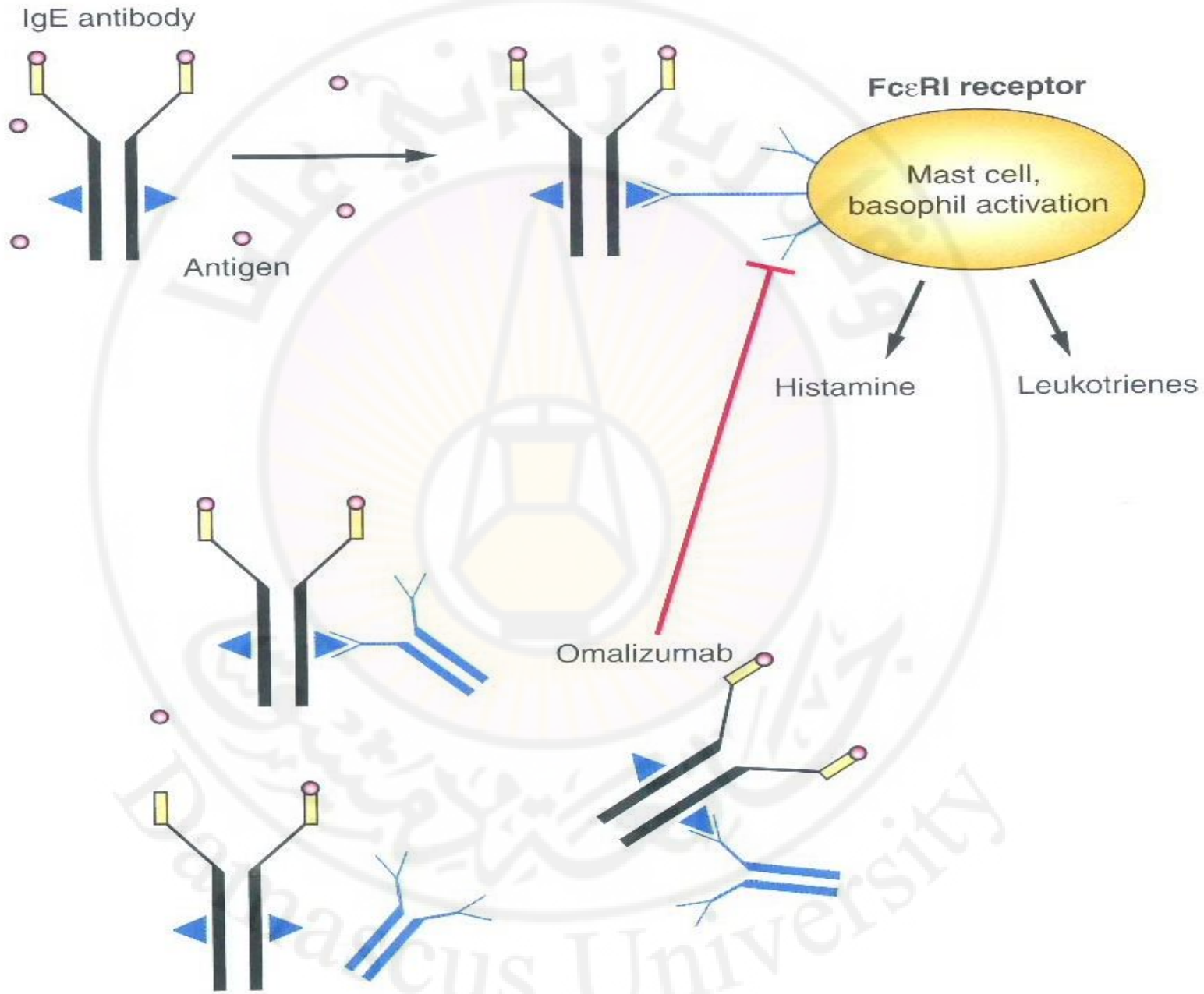


FIGURE 9.3. The mechanism of action of anti-IgE antibodies.

III. DRUGS USED TO TREAT RHINITIS AND COUGH

A. Rhinitis.

Rhinitis is an inflammation of the mucous membranes of the nose and is characterized by sneezing, itching nose/eyes, watery rhinorrhea, nasal congestion, and sometimes, a nonproductive cough . An attack may be precipitated by inhalation of an allergen (dust, pollen, animal dander)..Antihistamines and/or intranasal corticosteroids are preferred for allergic rhinitis .

ثالثاً. الأدوية المستعملة لمعالجة التهاب الأنف والسعال :

أ. **التهاب الأنف :** هو التهاب الأغشية المخاطية للأنف ويتميز بالعطاس وحكة الأنف والعينين وثر الأنف المائي واحتقان الأنف وأحياناً سعال غير منتج . قد تحصل الهجمة باستنشاق مُسْتَأرِج (غبار ، طلع ، زغب الحيوان"وسف صغير من الشعر أو الريش يسبب الأرجية للإنسان") .. تفضل مضادات الهيستامين والستيرويدات القشرية داخل الأنف في التهاب الأنف الأَرَجِيّ .

a. Antihistamines.

First generation antihistamines, such as diphenhydramine (Benadryl,Compose)® and chlorpheniramine, brompheniramine , are usually not preferred due to adverse effects, such as sedation, performance impairment, and other anticholinergic effects.

Azelastine (Astelin, Astepro)®, cetirizine (Zyrtec)®, desloratadine (Clarinex)®, loratadine (Claritin)®, fexofenadine (Allergra)® are second generation (non sedating) antihistamines , which are preferred for rhinitis now.

Combination of antihistamines with decongestants are effective when congestion is a feature of rhinitis .

أ. مضادات الهيستامين :

لا يفضل الجيل الأول مثل diphenhydramine (Benadryl,Compose)® and chlorpheniramine, brompheniramine بسبب التأثيرات الضائرة مثل التهدئة وخلل الأداء وغيرها من تأثيرات مضادة للفعل الكوليني .

يستعمل من الجيل الثاني Azelastine (Astelin, Astepro)®, cetirizine (Zyrtec)®, desloratadine (Clarinex)®, loratadine (Claritin)®, fexofenadine (Allergra)® .

توليف مضادات الهيستامين مع مضادات الاحتقان فعّال عندما يكون الاحتقان ملمحاً في التهاب الأنف.

ب. ناهِضات المُسْتَقْبِلات الأدرِيْنِيَّة—الألفا *a*—adrenoceptor agonists :

(١) تعمَل ناهِضات المُسْتَقْبِلات الأدرِيْنِيَّة—الألفا *a* مُزيلات لاحْتِقان الأنف nasal decongestants .

(٢) تتضَمَّن هذه الأدوية الإبينفرين و الأُكْسِي مِيتازُولين oxymetazoline، اللذان يُعطَيان بشكل ضَبائِب aerosols أنفيّة ؛ سُودُوإِيفِيدْرِين pseudoephedrine، الذي يُعطى فمويّاً ؛ و فينيليفرين phenylephrine الذي قد يُعطى فمويّاً أو على شكل بخّاخ للأنف .

(٣) يتميَّز إعطاء الضبوب بسرعة بَدْء التأثير وقلّة التأثيرات الجانبيّة وزيادة الميل لإحداث احتقان الأنف الإرْتِدادي . أمّا الإعطاء الفموي فيطيل مُدَّة التأثير ويزيد التأثيرات المجموعيّة وينقص احتمال حدوث الاحتقان المرتد والاعتماد .

(٤) **آلية فعلها** تضييق الشرينات المتوسعة في المخاطية الأنفية عبر تنبيه المستقبلات الألفا ١ *a* مما ينقص مقاومة المسلك الهوائي في الأنف .

(٥) تتضمّن التأثيرات الضائرة لناهِضات المُسْتَقْبِلات الأدرِيْنِيَّة—الألفا α العصبيّة nervousness والرعاش tremor والأرق insomnia والدوخة dizziness والْتِهابُ الأَنْفِ الدَّوائِيُّ المَنْشَأ rhinitis medicamentosa (التهاب المُخاطِيَّة المزمن بسبب الاستعمال المطوّل لمُضَيِّقات الأَوعِيَة المَوْضِعِيَّة ، مُمَيَّز بالاحْتِقان الارْتِدادِيّ وتَسَرُّعُ المُقاوَمَة tachyphylaxis والاعتماد ونَخَرُ المُخاطِيَّة) .

ج. **الكورتيكوستيرويدات الإنشاقيّة :** تُعطى الكورتيكوستيرويدات الموضعيّة بشكل بَخَّاخات أنفيّة لتقليل الامتصاص المجموعي والتأثيرات الضائرة . تتطلَّب هذه الأدوية ١ــــ٢ أسبوع من أجل التأثير الكامل .

Beclomethason e BECONASE AQ, QVAR Allergic rhinitis, Asthma , COPD

Budesonide PULMICORT, RHINOCORT Allergic rhinitis, Asthma, COPD

Ciclesonide ALVESCO, OMNARIS, ZETONNA Allergic rhinitis

Fluticasone FLONASE, FLOVENT Allergic rhinitis, Asthma, COPD

Mometasone ASMANEX, NASONEX Allergic rhinitis, Asthma

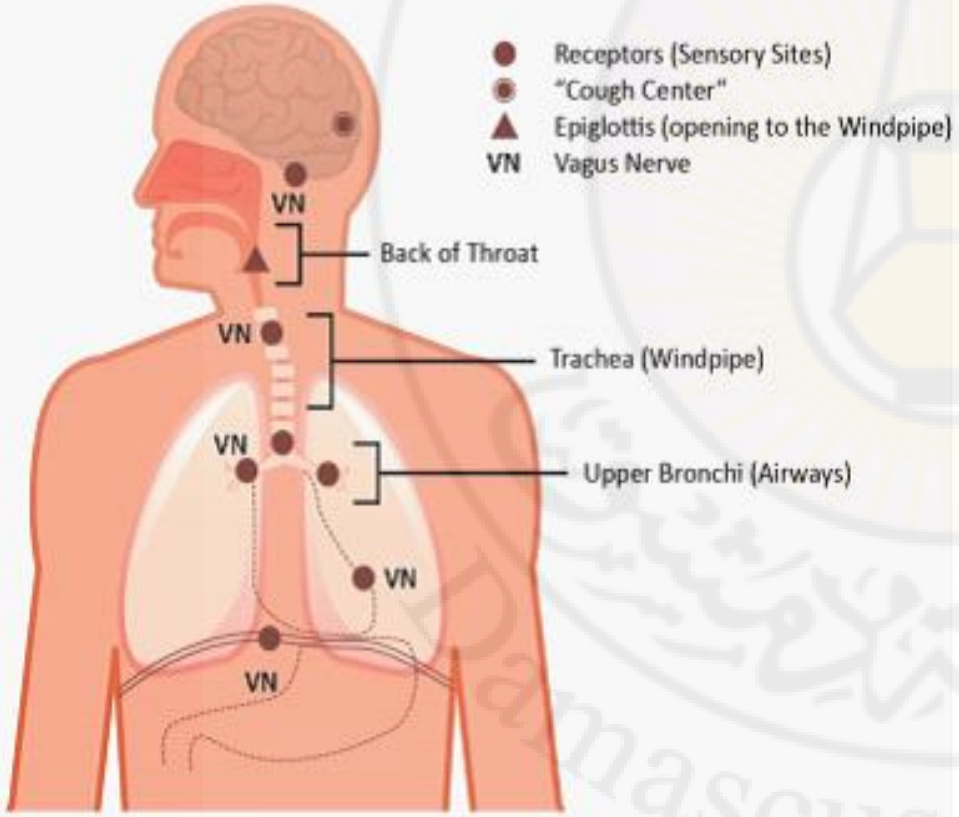
Triamcinolone NASACORT AQ Allergic rhinitis

د. الأدوية الإضافية : إنّ الـ ®(Atrovent) ipratropium **bromide** ، مُناهِض الأسيتيل كُولين ، العَسِيْرُ الامتصاص ، المُعطى عبر البَخَّاخ الأَنْفِيّ nasal spray ، مُصَدّق الاستعمال في الثَرُّ الأَنْفِيّ rhinorrhea المُتَرابِط مع الزُكام common cold أو مع التهاب الأنف الفَصْلِيّ الأَرَجِيّ allergic وغير الأَرَجِيّ .

كرومولين Cromolyn .... لمعالجة الْتِهابُ الأنف و المُلْتَحِمَة الأَرَجِيّ ...

B. Cough : 1. ***Characteristics of cough. Cough is produced by the cough reflex, which is integrated in the cough center in the medulla***. The initial stimulus for cough probably arises in the bronchial mucosa, where irritation results in bronchoconstriction. “Cough” receptors, specialized stretch receptors in the trachea and bronchial tree, send vagal afferents to the cough center and trigger the cough reflex.

2. ***Selected drugs :*** a. Antitussive agents : **(1) Opioids: Codeine(with guifenesin)**
decrease sensitivity of central cough center to peripheral stimuli and decrease mucosal secretions.



ب. السعال Cough :

١. مُمَيِّزات السعال : يحصل السعال عبر منعكس السعال ، الذي يتكامل في مركز السعال في النخاع . قد ينشأ التَّنْبيه البدئي للسعال في المخاطيّة القصبيّة ، حيث يؤدي التهييج إلى تَضَيُّقٍ قَصَبِيّ . إنّ مستقبلات "السعال" ، مُسْتَقْبِلات شَدّ متخصّصَة في الرُّغامَى والشَّجَرَةُ القَصَبِيَّة ، تُرسِل وارِدات مُبْهَمِيّة إلى مركز السعال وتُحَفِّز منعكس السعال .

٢. الأدوية الانتقائيّة :

أ. الأدوية المُضادّة للسُّعال Antitussive agents:

(١) أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Opioids :

الكودين codeine (with guaifenesin)
تُنقِص حساسيّة مركز السعال المركزي تجاه المنبهات المحيطيّة وتُنقِص الإفرازات المخاطيّة

Benzonatate inhibits the activity of sensory receptors that elicit cough

Expectorants stimulate the production of watery, less-viscous mucus

Guaifenesin acts directly via the gastrointestinal tract to stimulate the vagal reflex.

(2) Dextromethorphan (Various)® is the dextrorotatory—isomere of methylated derivative of levorphanol.

يُعَد الدِيكستُرومِيتورفان مُصاوِغاً مُيَمِّناً D-isomers لأحد أفيونيّات الفعل الليفورفانول ..

(3) Benzonatate (Tessalone, Perles)®

مشابه بنيوياً للبروكائين وباقي المخدرات الموضعية من نمط الإستر . ينقص بفعله المخدر موضعيّاً نشاط مستقبلات السعال المحيطية التمطيطية (الحسية المثيرة للسعال) في المسالك الهوائية والرئتين فيمنع منعكس السعال من مصدره ..

b. Expectorants طاردات البلغم

تعمل بطرد المخاط المائي القليل اللزوجة (أي تنبه طرد المخاط المائي القليل اللزوجة) وتتضمن :

Guaifenesin (Various)®

تعمل مباشرةً عبر السبيل المعدي المعوي منبهةً منعكس المبهم .

تهيج المخاطية المعدية فتسبب تنبيه منعكس المسلك التنفسي . تعمل عبر زيادة إفرازات المسلك التنفسي ، مما يساعد في تفكك البَلْغَم . ربما أيضاً ، تزيد عبر إنقاص لزوجة المفرزات كفاءة الآليّات المُخَاطِيّة الهَدَبِيّة في إزالة المفرزات المتراكمة من المسلك التنفسي العلوي والسفلي ..

الباقي للاطلاع

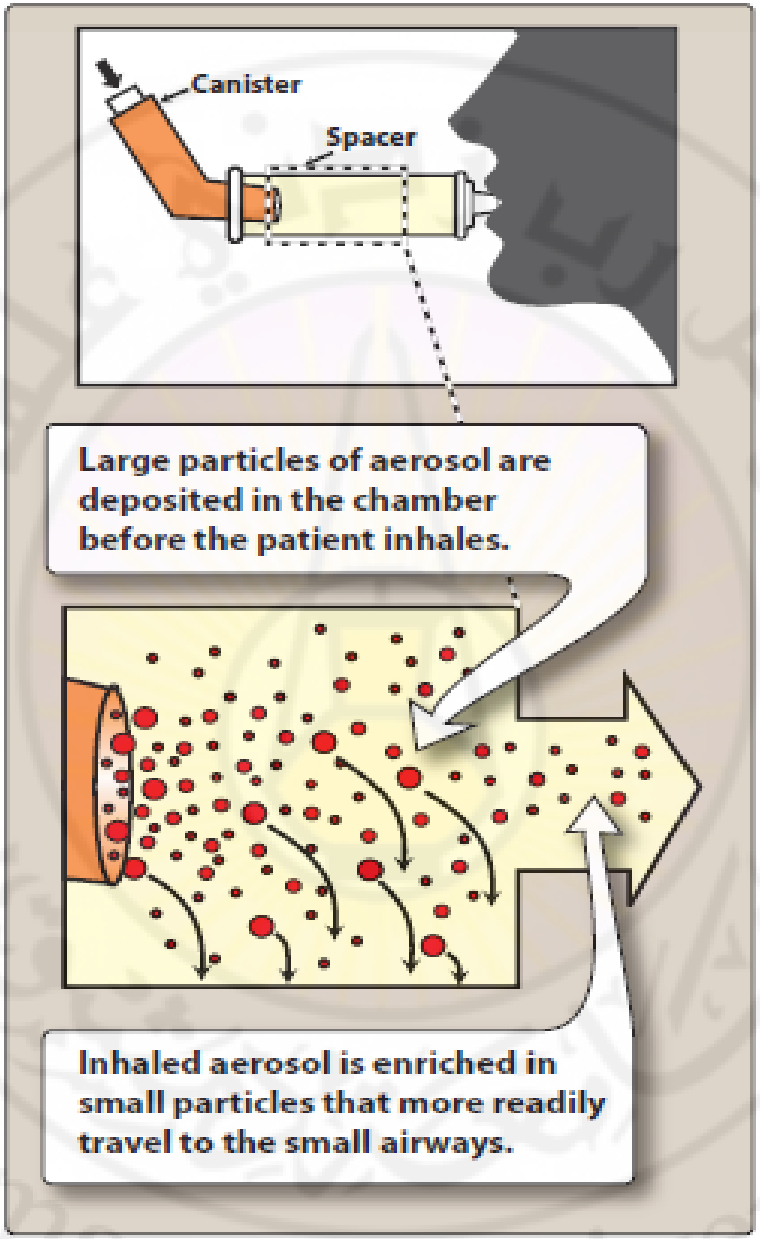


Figure 41.9
Effect of a spacer on the delivery of an inhaled aerosol.

Sit in a comfortable, upright position . أجلس في وضع قائم مريح

Remove the cap of the inhaler. إنزع غطاء المنشقة

Shake the inhaler. رجّ المنشقة

Breathe out and then put the mouthpiece into your mouth and take a deep inhalation, simultaneously pressing the inhaler. أزفر الهواء ثم ضع القطعة الفموية في فمك وخذ نفساً عميقاً، متواكباً مع الضغط على المنشقة

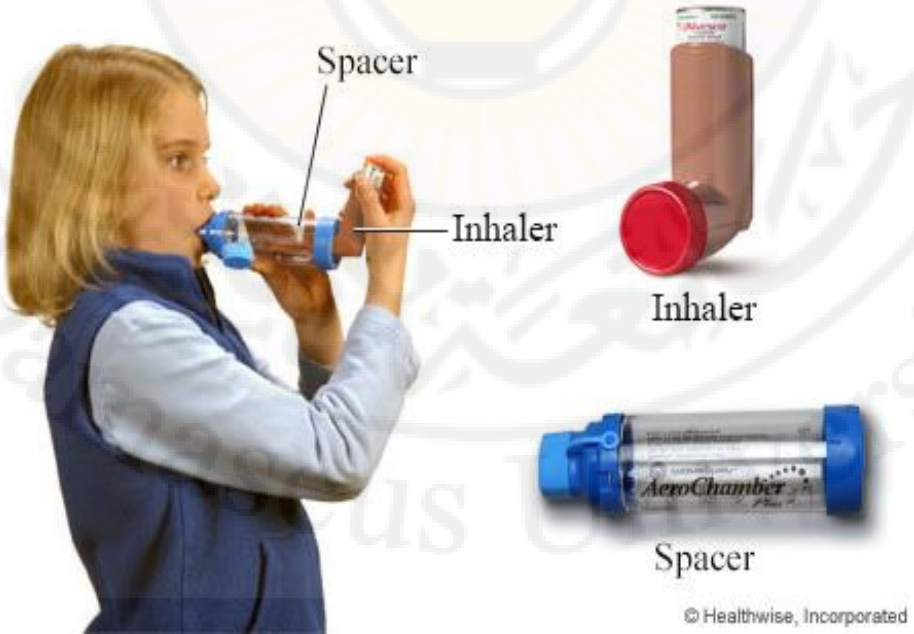
Hold your breath, then exhale slowly. احتفظ بنفسك ثم أزفر ببطؤ

Wipe the mouthpiece and replace the lid. إمسح القطعة الفموية وأعد الغطاء

The inhaler should be stored in a cool dry place. ينبغي حفظ المنشقة في مكان جاف بارد

The essential counselling points should be taken from the inhaler package insert ينبغي أخذ النصائح الضرورية من لصاقة عبوة المنشقة

If you are to take two puffs, wait half a minute before repeating the steps above. إذا كان عليك أخذ بختبن، انتظر نصف دقيقة قبل إعادة نفس الخطوات .



SUMMARY Drugs Used in Asthma

Subclass	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities
BETA AGONISTS				
• Albuterol	Selective β_2 agonist	Prompt, efficacious bronchodilation	Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) • drug of choice in acute asthmatic bronchospasm	Aerosol inhalation • duration several hours • also available for nebulizer and parenteral use • *Toxicity:* Tremor, tachycardia • overdose: arrhythmias
• Salmeterol	Selective β_2 agonist	Slow onset, primarily preventive action; potentiates corticosteroid effects	Asthma prophylaxis	Aerosol inhalation • duration 12–24 h • *Toxicity:* Tremor, tachycardia • overdose: arrhythmias
• *Metaproterenol, terbutaline: Similar to albuterol; terbutaline available as an oral drug*				
• *Formoterol: Similar to salmeterol*				
• Epinephrine	Nonselective α and β agonist	Bronchodilation plus all other sympathomimetic effects on cardiovascular and other organ systems (see Chapter 9)	Anaphylaxis, asthma, others (see Chapter 9) • rarely used for asthma (β_2-selective agents preferred)	Aerosol, nebulizer, or parenteral • see Chapter 9
• Isoproterenol	β_1 and β_2 agonist	Bronchodilation plus powerful cardiovascular effects	Asthma, but β_2-selective agents preferred	Aerosol, nebulizer, or parenteral • see Chapter 9
CORTICOSTEROIDS, INHALED				
• Fluticasone	Alters gene expression	Reduces mediators of inflammation • powerful prophylaxis of exacerbations	Asthma • adjunct in COPD • hay fever (nasal)	Aerosol • duration hours • *Toxicity:* Limited by aerosol application • candidal infection, vocal cord changes
• *Beclomethasone, budesonide, flunisolide, others: Similar to fluticasone*				
CORTICOSTEROIDS, SYSTEMIC				
• Prednisone	Like fluticasone	Like fluticasone	Asthma • adjunct in COPD	Oral • duration 12–24 hours • *Toxicity:* Multiple • see Chapter 39
• *Methylprednisolone: Parenteral agent like prednisone*				
STABILIZERS OF MAST AND OTHER CELLS				
• Cromolyn, nedocromil (no longer available in the USA)	Alter function of delayed chloride channels • inhibits inflammatory cell activation	Prevents acute bronchospasm	Asthma (other routes used for ocular, nasal, and gastrointestinal allergy)	Aerosol • duration 6–8 h • *Toxicity:* Cough • not absorbed so other toxicities are minimal
METHYLXANTHINES				
• Theophylline	Uncertain • phosphodiesterase inhibition • adenosine receptor antagonist	Bronchodilation, cardiac stimulation, increased skeletal muscle strength (diaphragm)	Asthma, COPD	Oral • duration 8–12 h but extended-release preparations often used • *Toxicity:* Multiple (see text)
LEUKOTRIENE ANTAGONISTS				
• Montelukast, zafirlukast	Block leukotriene D_4 receptors	Block airway response to exercise and antigen challenge	Prophylaxis of asthma, especially in children and in aspirin-induced asthma	Oral • duration hours • *Toxicity:* Minimal
• *Zileuton: Inhibits lipoxygenase, reduces synthesis of leukotrienes*				
IGE ANTIBODY				
• Omalizumab	Humanized IgE antibody reduces circulating IgE	Reduces frequency of asthma exacerbations	Severe asthma inadequately controlled by above agents	Parenteral • duration 2–4 d • *Toxicity:* Injection site reactions (anaphylaxis extremely rare)

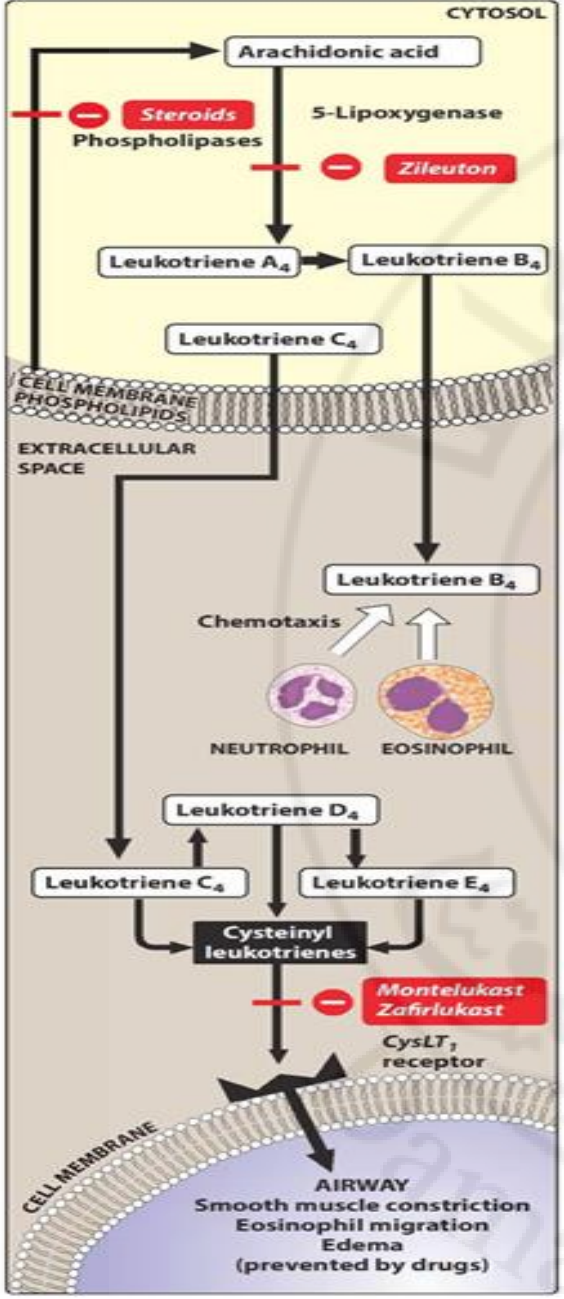


Figure 41.6
Sites of action for various respiratory medications. $CysLT_1$ = cysteinyl leukotriene-1.

LABAs should be used only in combination with an asthma controller medication, such as an inhaled corticosteroid (ICS). ICS remains the long-term controllers of choice in asthma, and LABAs are considered to be useful adjunctive therapy for attaining control in moderate-to-severe asthma. Some LABAs are available as a combination product with an ICS (Figure 41.1). Although both LABAs are usually used on a scheduled basis to control asthma, adults and adolescents with moderate persistent asthma can use the ICS/*formoterol* combination for relief of acute symptoms. Adverse effects of LABAs are similar to quick-acting β_2 agonists. *Bambuterol* is a prodrug of *terbutaline*. Upon administration, it is slowly released over a period of 24 hours by pseudocholinesterase.

D. Corticosteroids

ICS are the drugs of choice for long-term control (preventer) in patients with persistent asthma (Figure 41.4). Corticosteroids (see Chapter 26) inhibit the release of arachidonic acid through inhibition of phospholipase A_2, thereby producing direct anti-inflammatory properties in the airways (Figure 41.6). To be effective in controlling inflammation, these agents must be used regularly. Treatment of exacerbations or severe persistent asthma may require the addition of a short course of oral or intravenous corticosteroids.

1. **Actions on lung:** ICS therapy directly targets underlying airway inflammation by decreasing the inflammatory cascade (eosinophils, macrophages, and T lymphocytes), reversing mucosal edema, decreasing the permeability of capillaries, and inhibiting the release of leukotrienes. After several months of regular use, ICS reduce the hyper-responsiveness of the airway smooth muscle to a variety of bronchoconstrictor stimuli, such as allergens, irritants, cold air, and exercise.
2. **Routes of administration:**
   a. **Inhalation:** The development of ICS has markedly reduced the need for systemic corticosteroid treatment to achieve control of asthma symptoms. However, as with all inhaled medications, appropriate inhalation technique is critical to the success of therapy (see section on Inhaler Technique).
   b. **Oral/systemic:** Patients with a severe exacerbation of asthma (status asthmaticus) may require intravenous *methylprednisolone* or oral *prednisone* to reduce airway inflammation. In most cases, suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal cortex axis does not occur during the oral *prednisone* "burst" (short course) typically prescribed for an asthma exacerbation, Thus, a dose taper is unnecessary prior to discontinuation.
   c. **Adverse effects:** Oral or parenteral corticosteroids have a variety of potentially serious adverse effects (see Chapter 26), whereas ICS, particularly if used with a spacer, have few systemic effects. ICS deposition on the oral and laryngeal mucosa can cause oropharyngeal candidiasis (due to local immune suppression) and hoarseness. Patients should be instructed to rinse the mouth in a "swish-and-spit" method

DRUGS THAT LOWER PLASMA LIPIDS

A. Overview

1. Dietary or pharmacologic reduction of elevated plasma cholesterol (C) levels can reduce the risk of atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease.
2. The association between cardiovascular disease and elevated plasma triglycerides (TGs) is less dramatic, although **elevated TGs** can cause pancreatitis .

HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS (STATINS)
Simvastatin
Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Rosuvastatin
Pravastatin
Pitavastatin
NIACIN
Niacin
FIBRATES
Fenofibrate
Gemfibrozil
BILE ACID SEQUESTRANTS
Cholestyramine
Colestipol
Colesevelam
CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITOR
Ezetimibe
OMEGA-3 FATTY ACIDS
Docosahexaenoic and *eicosapentaenoic acids*
Icosapent ethyl
PCSK9 INHIBITORS
Alirocumab
Evolucumab

Figure 22.2
Summary of antihyperlipidemic drugs. HMG CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; OTC = over-the-counter; PCKS9 = proprotein convertase subtilisin kexin type 9.

أ. النظرة العامّة :

١. إنقاص مستويات كوليستيرول البلازما تغذوياً أو فارماكولوجيّاً يقلل **اختطار التصلب العصيدي** والمرض القلبي الوعائي الناجم عنه .

٢. الترابط بين المرض القلبي الوعائي و **زيادة ثلاثيات الغليسريد** في البلازما أقل ، رغم أنّ هذه الزيادة قد تسبب التهاب بنكرياس .

3. Hyperlipoproteinemias

a. **Cholesterol** is a nonpolar poorly water-soluble substance

(1) It is transported in the plasma in particles that have a hydrophobic core of cholesteryl esters and TGs surrounded by a coat of phospholipids, free C (non-esterified), and one or more apoproteins .

(2) These lipoproteins (LPs) particles vary in the ratio of TGs to colesteryl ester as well as in the type of apoprotein, they are identified as follows :

(a) Very-low density lipoprotein (VLDL) particles

(b) Low-density lipoprotein (LDL) particles

(c) Intermediate-density lipoprotein (IDL) particles

(d) High-density lipoprotein (HDL) particles

b. Diseases of plasma lipids can be manifest as an elevated in TGs or as elevates in C . In several of the complex or combined hyperlipoproteinemias, both **TGs and C can be elevated .**

٣. فرط بروتينات الدم الشحميّة (LPs) :

أ. الكوليستيرول مادّة غير قطبية قليلة الذوبان في الماء .

(١) يُنقَل في البلازما في جسيمات لُبُّها كاره للماء من إسترات الكوليستيرول و TGs محاطة بغلاف من فسفوليبيدات وC حرّ (غير مؤستَر) وصميم بروتين أو أكثر .

(٢) تتغاير جسيمات الـ LPs هذه في نسبة الـ TGs إلى إسترات الـ C وفي نمط صميم البروتين ، وتُعرَف كما يلي : **VLDL و LDL و IDL و HDL .**

ب. تتظاهر أمراض شحوم البلازما **بزيادة** الـ **TGs** أو الـ **C** . **يزداد الإثنين** في بعض الحالات المعقدة لفرط البروتينات الشحمية في الدم .

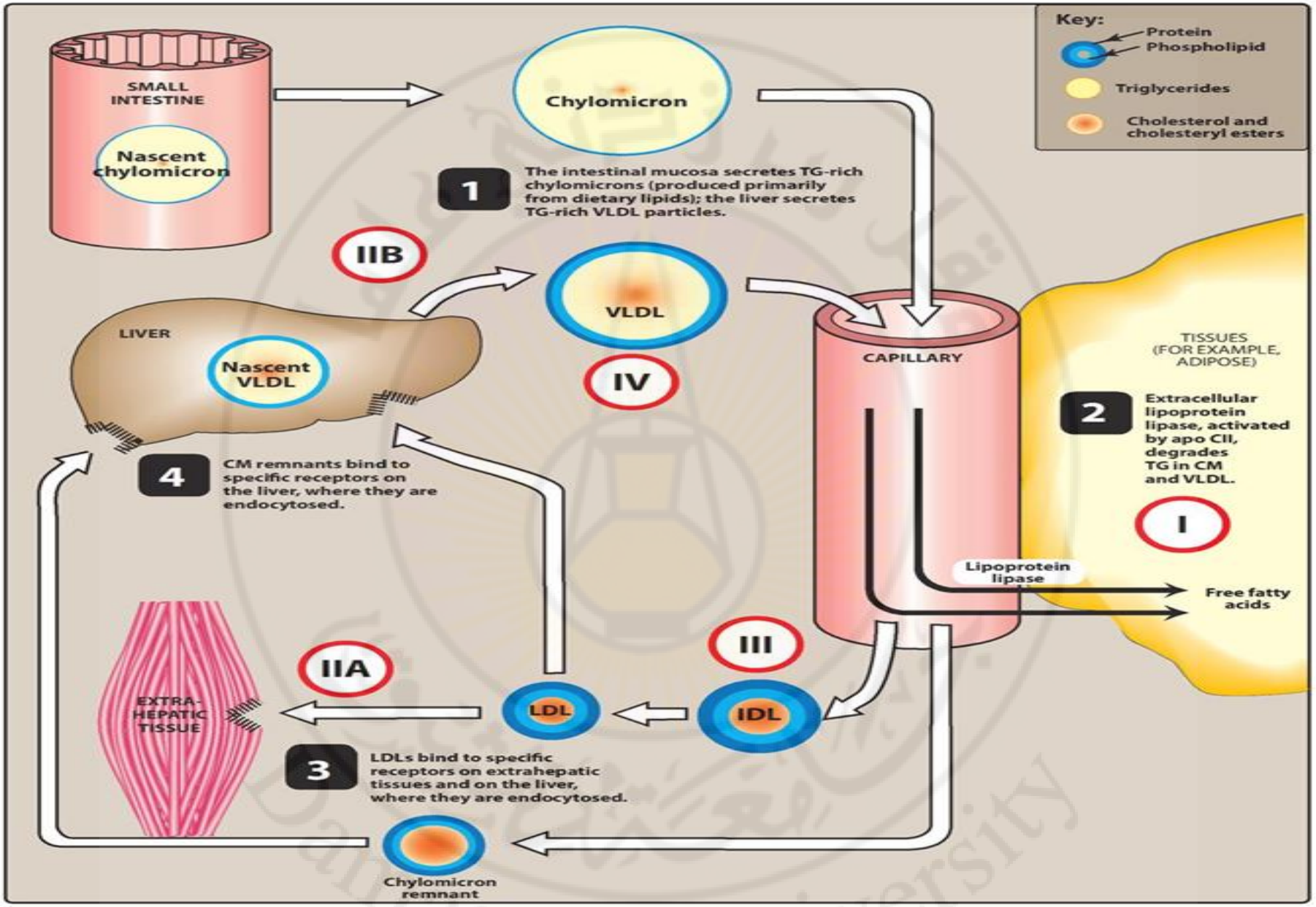
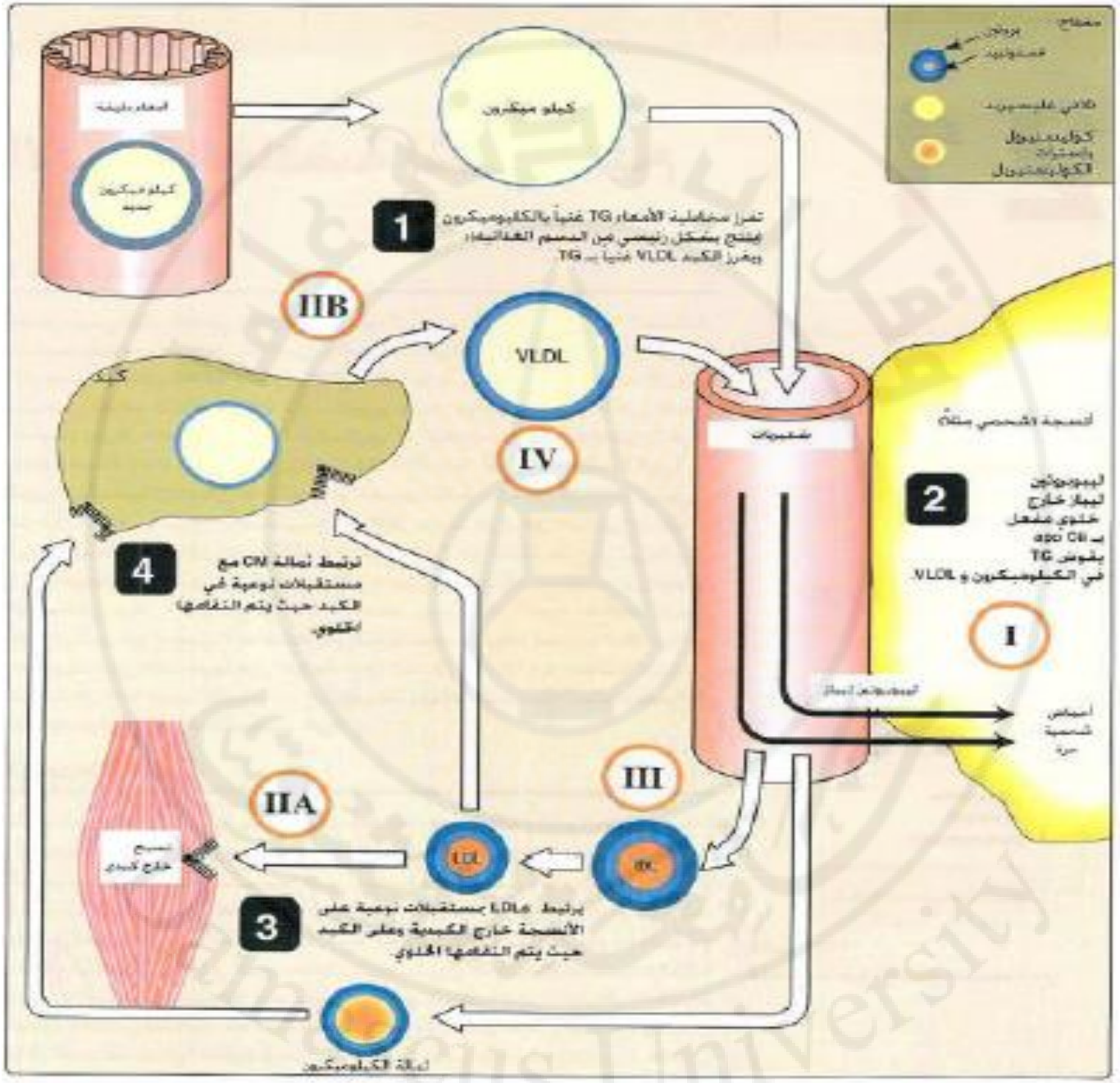


Figure 22.3

Metabolism of plasma lipoproteins and related genetic diseases. Roman numerals in the *white circles* refer to specific genetic types of hyperlipidemias summarized on the facing page. apo CII = apolipoprotein CII found in chylomicrons and VLDL; CM = chylomicron; IDL = intermediate-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; PCKS9 = pro-protein convertase subtilisin kexin type 9; TG = triglyceride; VLDL = very–low-density lipoprotein. (Figure continues on next page)



الشكل 2.21

استقلاب ليبوبروتينات البلازما والأمراض الجينية المرافقة. تشير الأرقام الرومانية إلى الأنماط الوراثية لفرط شحميات الدم المشخصة في
الصفحة المقابلة.

B. Drugs useful in treating hyperlipidemias

1. Inhibitors of C biosynthesis (statins)

a. Specific agents include lovastatin, fluvastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, and rosurvastatin.

b. Mechanism of action (Fig. 4 .6)

(1) These drugs function as competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase (**HMG-CoA reductase**), the rate-limiting enzyme in C biosynthesis.

(2) Reduced C synthesis result in a compensatory increase in hepatic uptake of plasma C mediated by an increase in number of LDL-receptors.

(3) Drugs that inhibit C biosynthesis are quite effective at lowering LDL-C and total C . They can **reduce total C** by as much as 30%--50% and LDL-C by as much as 60% .

ب. الأدوية المفيدة في معالجة فرط شحميات الدم :

١. مثبطات التصنيع الحيوي للكوليستيرول (الستاتينات) :

أ. تتضمن lovastatin وfluvastatin وsimvastatin وpravastatin و atorvastatin و rosurvastatin .

ب. **آليّة الفعل (شكل) :** (١) مثبطات تنافسية للـ 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase (**HMG-CoA reductase**) ، الإنزيم المُحدِّد-للمعدّل في التصنيع الحيوي للكوليستيرول . (٢) يؤدي نقص تصنيع الـ C إلى زيادة معاوضة في أخذ الكبد لـ C البلازما مُتواسَط بزيادة عدد مستقبلات الـ LDL .

(٣) تنقص الـ **C الكُلّي** (٣٠%--٥٠%) و الـ LDL-C (٦٠%) .

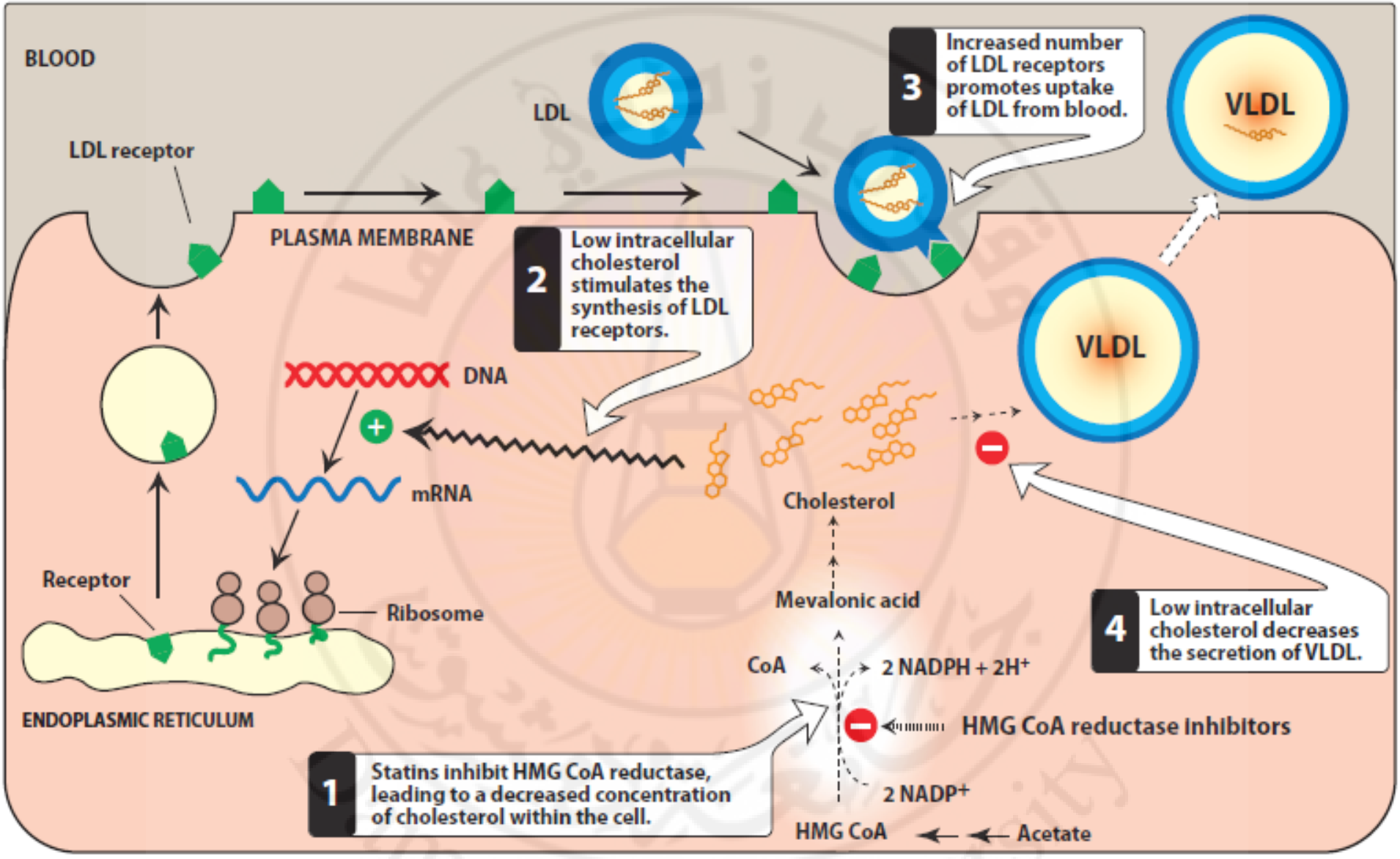


Figure 22.6

Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase by the statin drugs. LDL = low-density lipoprotein; VLDL = very–low-density lipoprotein.



Figure 23.7
Some adverse effects and precautions associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors.

c. Indications

(1) These agents can be used for the management of familial and nonfamilial **hypercholesterolemia**, including hyperlipedemia and mixed dyslipidemia. They can also be used for hyperetriglyceremia .

(2) They are used in the prevention of CV disease .

d. Adverse effects include **myopathy/rhabdomyolysis** (increased creatin phosphokinase {CPK}) , and **elevations in aminotransferases**, with the potential for hepatotoxicity .

e. Drug interactions

(1) Caution must be used with other drugs that increase the risk for skeletal muscle toxicity, such as daptomycin . The incidence of myopathy also increases with concomitant use of certain drugs like niacin and fenofibrates

(2) Fewer drug interactions occur with pravastatin, fluvastatin, and rosovastatin since they are not metabolized through CYP3A4 .

ج. دواعي الاستعمال : (١) لتدبير **فرط كوليستيرول الدم** العائلي وغير العائلي ، متضمناً فرط شحميات الدم وخلل شحميات الدم المُختَلَط وفرط ثلاثيات غليسيريد الدم .

(٢) للوقاية من الداء القلبي الوعائي .

د. تتضمن **التأثيرات الضائرة** **اعتلال العضلات/انحلال الربيدات** (زيادة الفسفوكيناز) و **زيادة الأمينوترانسفيراز** مع إمكانية تسمم الكبد .

ه. التآثرات الدوائية : (١) الحذر عند استعمالها مع أدوية تزيد اختطار تسمم العضلات الهيكلية ، مثل دابتوميسين و نياسين و الفينوفيبرات .

(٢) التآثرات الدوائية أقل مع pravastatin و fluvastatin و rosovastatin لأنها لا تُستَقلَب بالـ CYP3A4

2. Niacin (nicotinic acid) (vitamin B3)

a. Mechanism of action (Fig. 4 .6)

1)Niacin reduces plasma VLDL by **inhibiting the synthesis and esterification of fatty acids in the liver and reducing lipolysis in adipose tissue** ; it markedly decreases plasma TG levels 2) As the substrate VLDL concentration is reduced, the concentration of IDL and LDL, also decrease, thereby reducing plasma C levels 3) HDL levels increase significantly because of reduced catabolism. . (In much smaller doses, nicotinic acid can also be used as a vitamin supplement in the

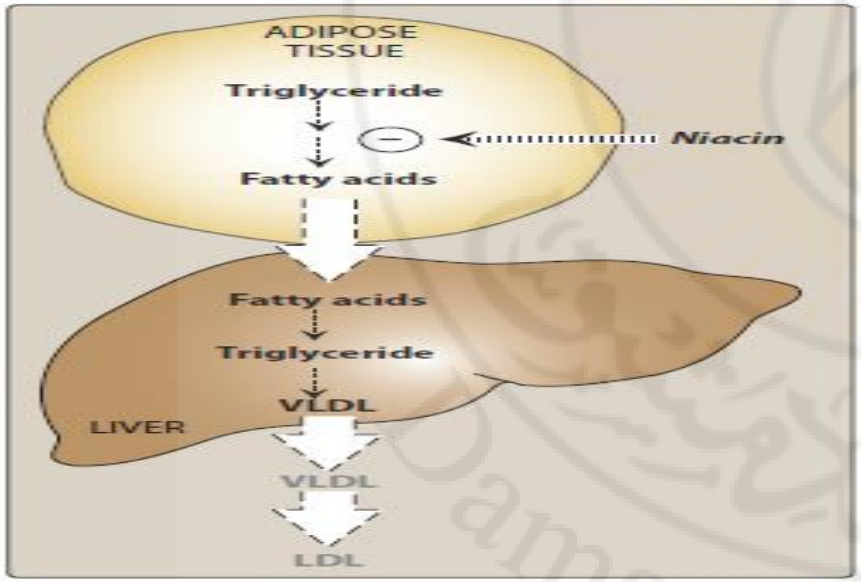


Figure 22.9
Niacin inhibits lipolysis in adipose tissue, resulting in decreased hepatic very–low-density lipoprotein (VLDL) synthesis and production of low-density lipoprotein (LDL) in the plasma.

٢. نياسين Niacin (nicotinic acid, vitamin B3):

أ. آليّة الفعل : (١) ينقص VLDL البلازما **بتثبيطه تصنيع الأحماض الدهنية في الكبد وأسترتها وإنقاص تحلل الشحم في النسيج الشحمي ؛** ينقص TG البلازما على نحو ملحوظ . (٢) بسبب نقص الـ VLDL الركيزة ينقص IDL و LDL ، فينقص بالتالي C البلازما . (٣) يزيد HDL جدّاً بإنقاص تقويضه . (يستعمل حامض النيكوتينيك أيضاً بجرعات أقلّ جدّاً مكمِّل فيتاميني في معالجة البلاغرا) .

يتميّز عوز النياسين / الفيتامين B3 (البلاغرا pellagra / داء الذرة/الاعتماد على الذرة) بالتهاب الجلد dermatitis و الخرف dementia و الإسهال diarrhea (3Ds) . ناجم عن اعتماد غذائي على أطعمة ، خصوصاً الذرة meal (corn meal) واللحم والدبس :("three M's": **meat** (pork fatback); **molasses**; and **meal** (corn meal). (3 M → 3D) .

يلاحظ عادةً مع الكحوليّة المزمنة و متلازمة سوء الإمتصاص .. يتواجد الفيتامين B3 في اللحوم الحمراء و السمك و الدجاج والخضار و dairy products.

b. **Indications** . Niacin is used for the treatment of dyslipidemias, for patients with elevated **LDL-C** (although it is not considered a first-line agent) . It can also be used as a dietary supplement .

c. Adverse effects

(1) The use of niacin is limited due to its poor tolerability .

(2) It may cause **flushing** , **itching** , or a **burning feeling of the skin** ; these effects are mediated by prostaglandins and histamine release and can be diminished by taking aspirin or ipoprofen prior to taking niacin .

(3) Other adverse effects include gastrointestinal distress, including nausea, and elevated liver enzymes .

ب. دواعي الاستعمال : يستعمل النياسين لمعالجة خلل شحميّات الدم ولمرضى ارتفاع الـ **LDL-C** (ليس خط أوّل) ومُكَمِّل للنظام التغذوي .

ج. التأثيرات الضائرة :

(١) محدود الاستعمال بسبب قلّة تحمله .

(٢) قد يسبب **تورّد الوجه وحكّة** ، أو **حسّ حارق للجلد** ؛ هذه التأثيرات مُتواسطة بإطلاق االـ PGs والـ H و **يمكن إزالتها بتناول أسبرين أو آيبوبروفين قُبيل تناول النياسين** .

(٣) ضائقة هضمية تتضمن غثيان وزيادة إنزيمات الكبد و فرط سكّر الدم و اعتلال العضلات ...

3. Fibric acid analogs

a. **Fenifibrate** (1) **Mechanism of action** (Fig. 4 .6)

(a) Fibrates stimulate the action of **peroxisome proliferating activating receptor** α , a class of nuclear receptor . (b) Activating of these receptors alters the transcription of a number of genes involved in TG metabolism, including lipoprotein lipase and apolipoprotein CIII . (c) This **increases** the **peripheral catabolism of VLDL** and **chylomicrons**, resulting in a reduction in the plasma concentration of VLDL, most notably in TGs .

i. An increase in VLDL, metabolism can raise LDL-C, especially in patients with baseline hypertriglyceridemia . (d) Fibrates **reduce hepatic synthesis of C**, which further reduces plasma TGs .

Fibrates bind to PPARα and reduce triglycerides through PPARα-mediated stimulation of fatty acid oxidation

٣. مضاهئات حامض الفيبريك : أ. الـ Fenifibrate : (١) آليّة الفعل :

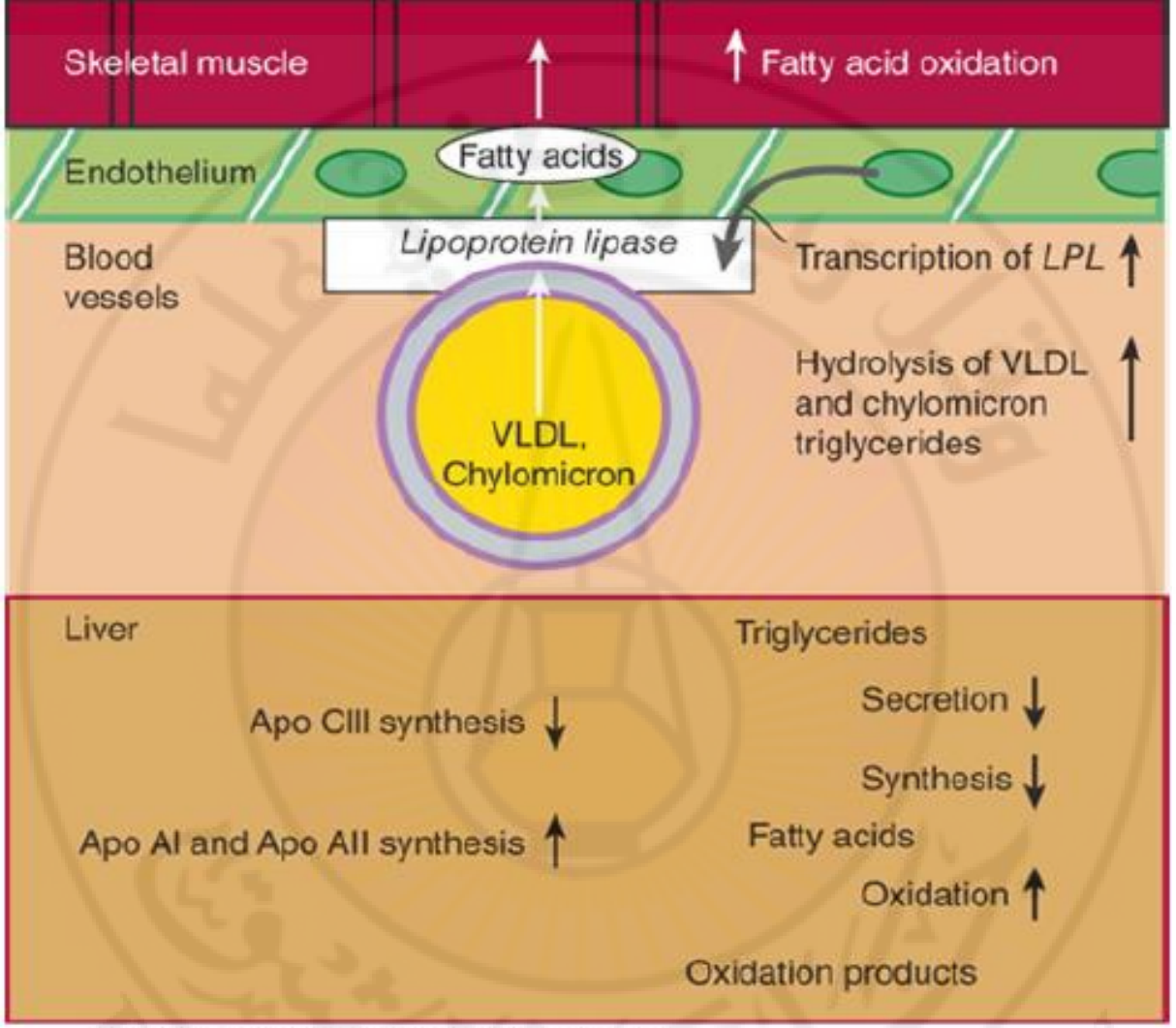
(أ) تنبه **الفيبرات فعل المستقبلة الألفا المُنَشّطة ـــبالِمُكاثِرْ البَيرُوكْسِيزومي (PPARα)** ، صنف من المستقبلات النووية .

(ب) تنشيط هذه المستقبلات يُغيّر انتساخ عدد من الجينات المُكتَنَفة في استقلاب الـ TGs ، متضمنة التنظيم صعوداً لليبوبروتين ليباز والـ apo A-I, and apo A-II و نزولاً لصميم البروتين الشحمي CIII (المثبط للـ LPL ولتحلل الشحم بالتالي) .

(ج) هذا **يزيد التقويض المحيطي للـ VLDL والدقائق الكيلوسيّة** ، مؤدياً إلى نقص VLDL البلازمي ، خصوصاً الـ TGs { زيادة استقلاب الـ VLDL تزيد الـ LDL—C ، خصوصاً عند مرضى فرط ثلاثيات غليسريد الدم .. } .

(د) **تُنقِص** الفيبرات **التصنيع الكبدي للـ C** ، ممّا ينقص إضافيّاً TGs البلازما .

ترتبط بالـ PPARα لتنقص الـ TGs عبر تنبيه أكسدة الـ FA المتواسَط—بالـ PPARα .



Source: Bertram G. Katzung, Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Fifteenth Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

FIGURE 35–4 Hepatic and peripheral effects of fibrates. These effects are mediated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor-α, which decreases the secretion of VLDL and increases its peripheral metabolism. LPL, lipoprotein lipase; VLDL, very-low-density lipoproteins.

(2) **Indications**

(a) Fenofibrates is indicated as an adjunct agent for the management of **hypertriglyceridemia** . It is also used to raise HDL .

(b) It is approved for the management of hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia, although it is not a first-line agent and should not be used in the absence of hypertriglyceridemia .

(3) Adverse effects and contraindications

(a) A common adverse effect is elevated serum transaminases .

(b) Fenofibrate may also cause GI-distress, including dyspepsia .

(c) It can cause gallstones and myalgia .

(4) Drug interactions

(a) Fenofibrate can **displace** other albumin-bound drugs, most notably the **sulfonylureas** and **warfarin** ; this may increases their free fraction and augment their effects .

(b) It can increase the risk of myopathy when used with statins ; therefore, close monitoring is recommended when used together .

(٢) **دواعي الاستعمال :** (أ) يوصى الفينوفيبريت مساعداً في تدبير **فرط ثلاثيات غليسيريد الدم** ولزيادة الـ HDL . (ب) مصدوق لتدبير فرط C الدم أو فرط شحميّات الدم المختلط ، ليس خط أوّل ولا ينبغي استعماله في غياب فرط ثلاثيات غليسيريد الدم .

(٣) **التأثيرات الضائرة وموانع الاستعمال :** (أ) زيادة الترانسأميناز شائع (ب) قد يسبب الفينوفيبرات ضائقة هضمية متضمنة عسر الهضم . (ج) يسبب حصيّات صفراويّة و **ألم عضلات** .

(٤) **التآثرات الدوائية :** (أ) يزيح **الفينوفيبرات** الأدوية المرتبطة بالألبومين ، وأهمها **مركّبات السلفونيل يوريا** و**الوارفارين** ؛ قد يزيد هذا نسبتها الحرّة ويقوّي تأثيراتها . (ب) يزيد اختطار اعتلال العضلات عند استعماله مع ستاتينات ؛ لهذا يوصى بالرصد عند مشاركتهما .

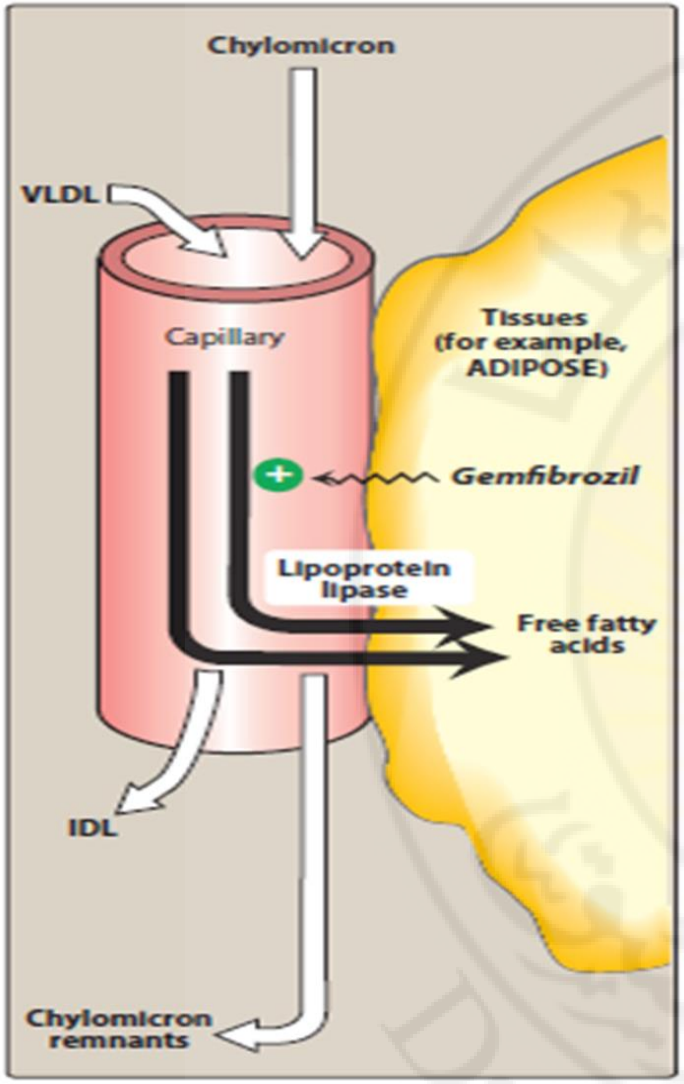


Figure 22.10
Activation of lipoprotein lipase by gemfibrozil. IDL = intermediate-density lipoprotein; VLDL = very-low-density lipoprotein.

b. Gemfibrozil

(1) Mechanism of action (Fig. 4 .6)

(a) It decreases VLDL levels through **inhibition of lipolysis and decreases in hepatic fatty acid uptake**, as well as inhibition of hepatic secretion of VLDL .

(b) It also increases HDL-C .

(c) It may be more effective in reducing TGs than fenofibrate .

(2) Indications . It is used for the management of **hypertriglyceridemia** .

(3) Adverse effects may include GI-distress, including dyspepsia , abdominal gain, and nausea .

(4) Drug interactions . It can increase thr risk of myopathy when used with statins ; therefore, close monitoring is recommended when used together .

ب. الـ Gemfibrozil : (١) آليّة الفعل :

(أ) ينقص الـ VLDL **بتثبيطه تحلل الشحم وإقلال الأخذ الكبدي للحامض الدهني** ، وتثبيط الإفراز الكبدي للـ VLDL .

(ب) يزيد أيضاً الـ HDL-C .

(ج) ربما فعّال أكثر في تنقيص الـ TGs من الفينوفيبريت .

(٢) دواعي الاستعمال : في تدبير **فرط ثلاثيات غليسيريد الدم** .

(٣) التأثيرات الضائرة : ربما ضائقة هضمية تتضمن عسر الهضم وألم البطن والغثيان .

(٤) التآثرات الدوائية : يزيد اختطار **اعتلال العضلات** عند استعماله مع الستاتينات ؛ لهذا يوصى بالرصد عند مشاركتهما .

4. Ezetimibe

a. MOA (Fig. 4 .6)

(1) Ezetimibe **acts within the intestine** to reduce cholesterol absorption .

(a) C is absorbed from the small intestine by a process that includes specific transporters including the **Niemann-Pick C1—Like 1** (NPC1L1) protein, which is important for sterol absorption in the gut .

(b) Ezetimibe binds to and **inhibits the function of NPC1L1** thereby reducing C absorption .

b. Indications . It is approved for **primary hyperlopidemia** and homozygous familial hypercholesterolemia .

c. Adverse effects may include fatigue, abdominal pain, and diarrhea .

٤. الـ Ezetimibe **:**

أ. آليّة الفعل : يعمل ضمن الأمعاء على إنقاص امتصاص الـ C : (أ) يُمتَصّ الـ C من الأمعاء الدقيقة بعمليّة تتضمن نواقل نوعيّة تشمل البروتين **Niemann-Pick C1—Like 1** (NPC1L1) ، المهم في لامتصاص الستيرول في المعي . (ب) الـ Ezetimibe يرتبط **بالـ NPC1L1 ويثبطه** وبالتالي ينقص امتصاص الـ C .

ب. الاستعمالات : مصدوق في **فرط شحميّات الدم الأوّلي** وفرط C الدم العائلي لمتماثلي الزيغوت .

ج. التأثيرات الضائرة قد تتضمن تعب وألم بطن وإسهال .

5. Bile acid sequestrants

a. **Specific agents** include cholestyramine , colistipol , and colesevelam

b. **Mechanism of action** (Fig. 4 .6)

(1) Bile acid sequestrants are **positively charged molecules that bind to the negatively charged bile acids** in the intestines .

(a) They are hydrophilic, but they are not absorbed across the intestine .

(b) In the intestine, the resins bind bile salts and **prevent enterohepatic reutilization of bile acids** .

(c) In addition, they **impair the absorption of dietary cholesterol** .

ه. **محتجزات الحموض الصفراويّة :** cholestyramine و colistipol و colesevelam .

آليّة الفعل : إنّها جزيئات مشحونة إيجاباً ترتبط بالأحماض الصفراوية المشحونة سالباً في الأمعاء .

أ. أليفة للماء ، لا تُمتَصّ عبر الأمعاء .

ب. تربط هذه الراتينات في الأمعاء الأملاح الصفراوية **مانعةً إعادة استخدامها/دورانها المعوي الكبدي** .

ج. إضافةً أنّها **تُخِلّ بامتصاص الكوليستيرول التغذوي** .

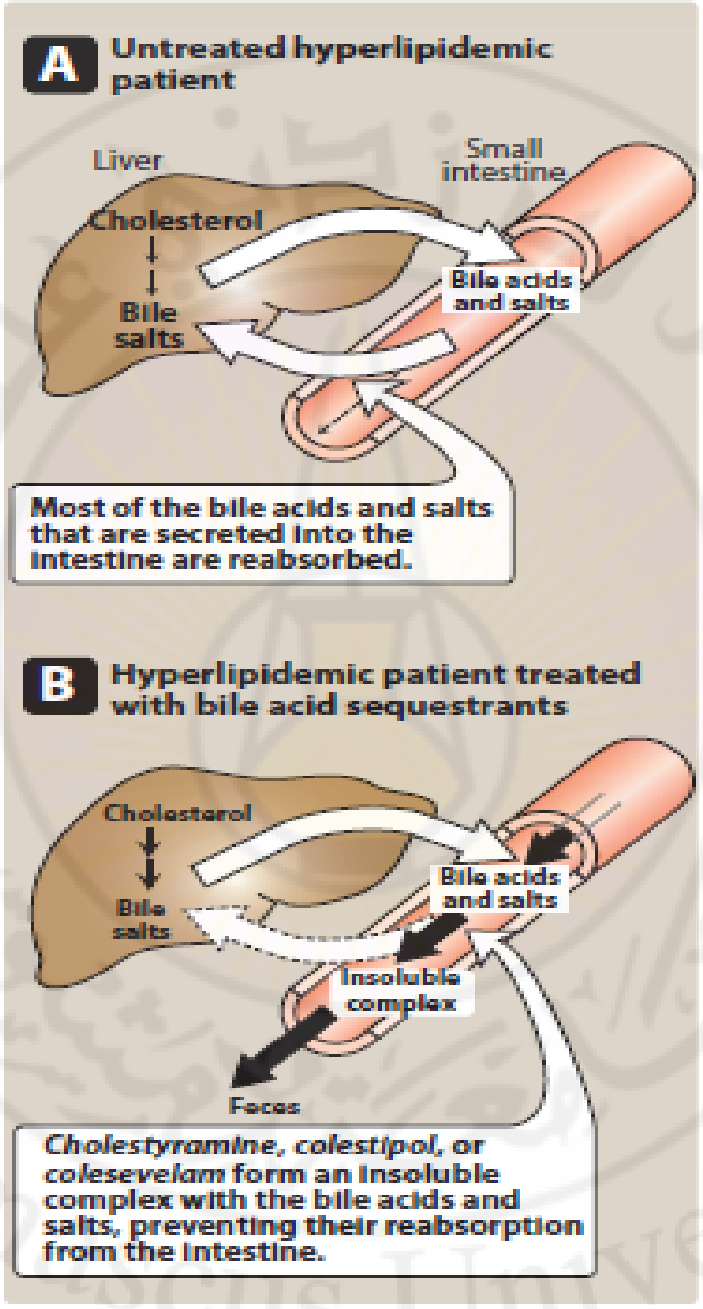


Figure 22.11

Mechanism of bile acid sequestrants.

c. Indications . Bile acid sequestrants are effective in **reducing plasma C** (10%--20%) in patients with some normal LDL-receptors . This excludes patients who completely lack functional LDL-receptors because of a genetic defect (homozygous familial hypercholesterolemia), they are usually reserved for second-line therapy or in combination with statins .

d. Adverse effects

(1) Bile acid sequestrants produce **GI—distress** , including constipation, nausea, and abdominal discomfort . Colesevelam has fewer GI—side effects .

(2) Since they are not absorbed into the blood, they are unlikely to cause systemic effects .

e. Drug interactions

(1) These agents interfere with the absorption of fat-soluble vitamins and anionic drugs, such as digoxin and warfarin . BRS

دواعي الاستعمال : **تنقص C البلازما** (١٠%--٢٠%) لمرضى المفتقدي مستقبلات الـ LDL بسبب تأثير وراثي (فرط C الدم العائلي المتماثل الزيغوت) ، تُدَّخَر عادةً لمعالجة الخط- الثاني أو تعطى بالتوليف مع ستاتينات .

التأثيرات الضائرة : (١) **ضائقة هضمية** متضمنة إمساك وغثيان وعدم راحة البطن . للـ Colesevelam التأثيرات الجانبية الهضمية الأقل . (٢) لا تسبب تأثيرات مجموعية لعدم امتصاصها .

التآثرات الدوائية : تتداخل مع امتصاص الفيتامينات الذوّابة—في الدهن والأدوية الأنيونية (السالبة) ، مثل الديجوكسين والوارفارين .

6. PCSK9 INHIBITION

. The PCSK9 protein binds the LDL receptor at the hepatic cell surface, conducting it to destruction in the lysosome (Figure 35–2) . Humanized antibodies to PCSK9 (evolocumab, alirocumab) that block interaction with the LDL receptor, allowing the receptor to recycle to the cell surface, are currently available. LDL reductions of up to 70% at the highest doses have been achieved with these agents when administered subcutaneously every two weeks. Both can also be given monthly at a higher dose.

٦. مثبطات الـ Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9)

(إنزيم يُنتَج على نحو سائد في الكبد) :

يربِط البروتين PCSK9 مستقبلة الـ LDL على سطح الخلية الكبدية ، موجِّهاً إيّاها إلى التخرُّب في الليزوزوم (**الشكل**) . إنّ الأضداد المُؤنسَنَة المجّهَة إلى الـ PCSK9 (evolocumab و alirocumab) يحصران تأثره مع مستقبلة الـ LDL فيسمحا للمستقبلة أن تعيد دورتها إلى سطح الخلية ومتوافران حالياً . إذ جرى تنقيص الـ LDL حتى ٧٠% بالجرعات الكبيرة من هذين الدوائين عندما أُعطِيا تحت الجلد كل أسبوعين . يمكن أيضاً إعطاؤهما شهرياً بجرعة أكبر .

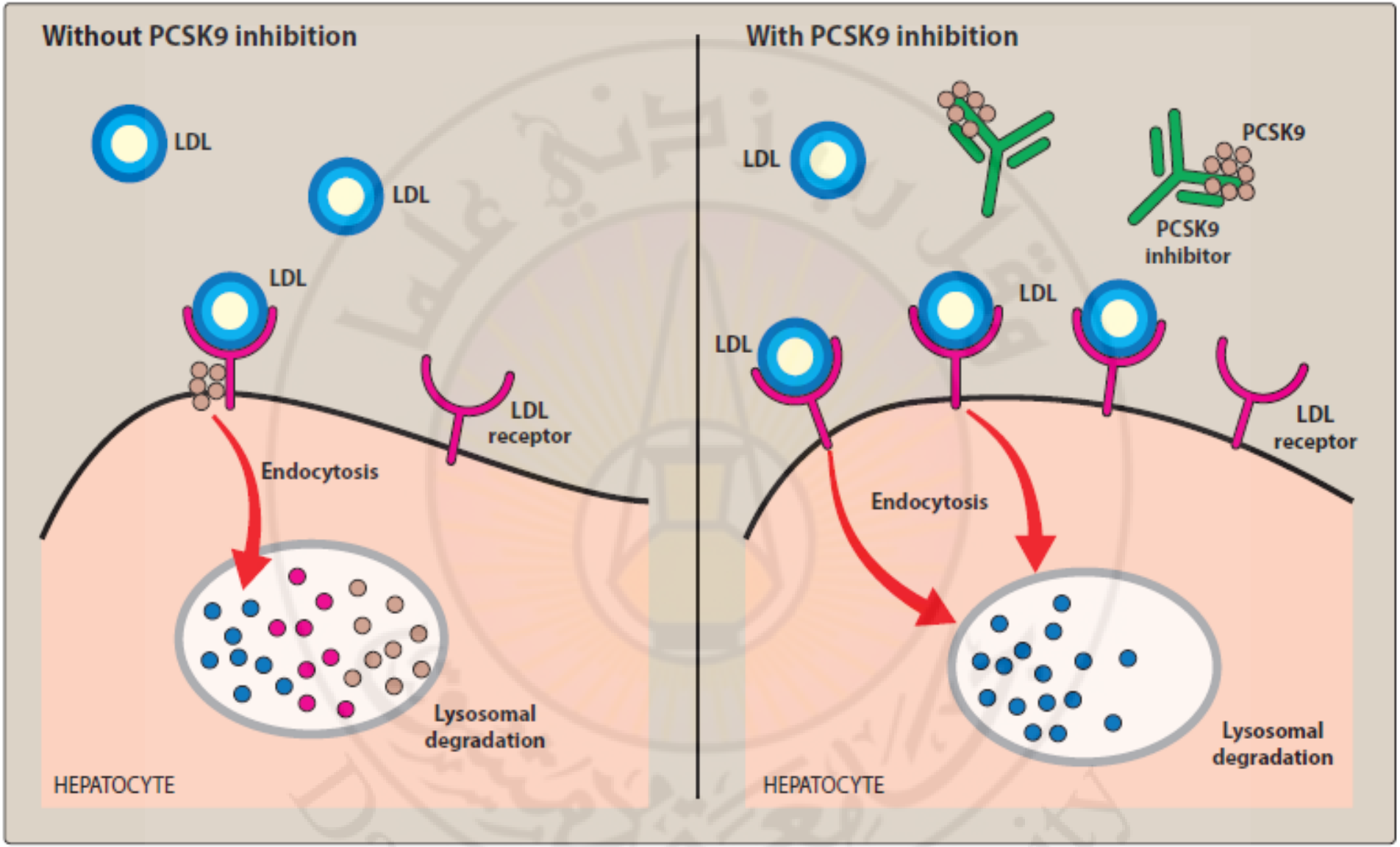


Figure 22.12

Mechanism of action of PCSK9 inhibitors. PCSK9 binds to the LDL receptor on the surface of hepatocytes, leading to degradation of LDL receptors. Inhibition of PCSK9 prevents degradation of LDL receptors and promotes greater clearance of LDL-C from the serum. LDL = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin kexin type 9.

Triglycerides and apo B-100 are reduced (reduction in production of apo B-100 results in reduced hepatic production of the atherogenic lipoproteins VLDL, IDL, LDL, and lipoprotein (a)), and Lp(a) levels decrease by about 25% (Lpa "LDL" is risk factor for atherosclerosis, coronary artery disease, stroke, thrombosis, and aortic stenosis.Sep 2, 2022). Both of these agents have been shown to reduce the incidence of new coronary events in the trials (see Murphy 2019 and Jukema 2019 references). Rarely, hypersensitivity reactions have occurred. Local reactions at the injection site, upper respiratory and flu-like symptoms have been observed more frequently. Use of these agents is restricted to patients who have familial hypercholesterolemia or clinical atherosclerotic cardiovascular disease who require additional reduction of LDL. They are given with diet and maximal tolerated statin or ezetimibe. Studies of PCSK9 inhibition should be approached with caution because of its established role in normal cell biology. PCSK9 circulates in plasma and thus far has been found in kidney, macrophages, and the central nervous system. These agents are very expensive.

يُنقَص الـ TGs والـ apo B—100 ، ومستويات الـ Lp(a) تنقص حوالي ٢٠% . **أظهر الدواءان تنقيصاً لوقوع أحداث تاجيّة جديدة في التجارب السريرية** .حدثت تفاعلات فرط تحسس نادراً . لوحظ أكثر تفاعلات موضعية مكان الحقن وأعراض تنفسية عليا وأعراض مشابهة—للنزلة . استعمال هذين الدوائين مقتصر على مرضى فرط كوليستيرول الدم العائلي أو الداء القلبي الوعائي بالتصلب العصيدي اللذين يتطلبون إنقاصاً إضافيّاً للـ LDL . يعطيان مع نظام غذائي وجرعة أعظمية متحمَّلَة من ستاتين أو إيزيتينيب . ينبغي الإنجاز بحذر عند دراسات تثبيط الـ PCSK9 بسبب دوره الوطيد في البيولوجيا الطبيعية للخلية . يجول الـ PCSK9 في البلازما ولذلك وُجِدَت آثاره في الكلية والبلاعم والـ CNS . هذان الدواءان مكلفان .

7. Omega-3 fatty acids. The effect of dietary fats on hypertriglyceridemia is dependent on the disposition of double bonds in the fatty acids. Omega-3 fatty acids found in fish oils, but not those from plant sources, activate peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-α) and can induce profound reduction of triglycerides synthesis in some patients. They also have anti-inflammatory and antithrombotic activities. Omega-3 fatty acids are available as a prescription medication containing both docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) from marine sources (Lovaza)®. An EPA-only prescription preparation (icosapent ethyl, Vascepa)® is also available and has been shown to reduce elevated triglycerides and remnant lipoproteins, and cardiovascular events. It reduces levels of apolipoprotein C-III, which is an inhibitor of lipoprotein lipase.

٧. **الأحماض الدهنيّة الأوميغا—٣ :** تأثير الدهون التغذويّة على فرط ثلاثيات غليسيريد الدم يعتمد على ترتيب الروابط المضاعفة في الأحماض الدهنيّة . الأحماض الدهنية الموجودة في زيوت السمك ، لا في المصادر النباتية ، تُنَشِّط المستقبلة-الألفا المُنَشّطة — بالمُكاثِرْ البَيرُوكْسِيزومي (PPARα) وتُحَرِّض **نقص كبير في تصنيع ثلاثيات الغليسيريد** عند بعض المرضى . تزيد الأكسدة—البيتا β-oxidation الكبديّة . لها أيضاً فعاليّات مضادّة للالتهاب ومضادة للخُثار .

متوافرة أيضاً دواء وصفي يحتوي على كل من الـ docosahexaenoic acid (DHA) والـ eicosapentaenoic acid (EPA) من مصادر بحريّة (Lovaza)®

ثمة مستحضر وصفي للـ EPA وحيداً (icosapent ethyl Vascepa)® أظهرَ إنقاصاً للـ TG المرتفع وبقايا البروتينات الشحميّة والأحداث القلبية الوعائيّة . إذ أنّه يُنقِص مستويات صميم البروتين الشحمي C—III الذي يثبط الليبوبروتين ليباز .

تنقص الأوميغا—٣ الإخراج/الإفراز الكبدي للـ VLDLs ؛ ربما تنقص التصنيع الكبدي للـ TG ؛ تزيد الأكسدة—البيتا β-oxidation الكبديّة .

TABLE 35–1

The primary hyperlipoproteinemias and their treatment.

Disorder	Manifestations	Diet + Single Drug[1]	Drug Combination
Primary chylomicronemia (familial lipoprotein lipase, cofactor deficiency; others)	Chylomicrons, VLDL increased	Dietary management; Omega-3 fatty acids, fibrate, or niacin (Apo C-III antisense)	Fibrate plus niacin
Familial hypertriglyceridemia	VLDL increased; chylomicrons may be increased	Dietary management; Omega-3 fatty acids, fibrate, niacin, or reductase inhibitor	Fibrate plus niacin
Familial combined hyperlipoproteinemia	VLDL predominantly increased	Omega-3 fatty acids, fibrate, niacin	Two or three of the single agents[2]
	LDL predominantly increased	Reductase inhibitor or ezetimibe	Reductase inhibitor plus ezetimibe
	VLDL, LDL increased	Omega-3 fatty acids, niacin, reductase inhibitor, or fibrate	Niacin or fibrate plus reductase inhibitor[2]

Familial dysbetalipoproteinemia	VLDL remnants, chylomicron remnants increased	Fibrate, reductase inhibitor, niacin, Omega-3 fatty acids	Reductase inhibitor plus fibrate or niacin
Familial hypercholesterolemia			
Heterozygous	LDL increased	Reductase inhibitor, ezetimibe, resin, niacin, or PCSK9 MAB	Two or three of the individual drugs
Homozygous	LDL increased	Atorvastatin, rosuvastatin, ezetimibe, lomitapide or PCSK9 MAB	Combinations of some of the single agents
Familial ligand-defective apo B-100	LDL increased	Reductase inhibitor, niacin, or ezetimibe	Two or three of the single agents
Lp(a) hyperlipoproteinemia	Lp(a) increased	Niacin, PCSK9 MAB (off label)	

[1]Single-drug therapy with marine omega-3 dietary supplement should be evaluated before drug combinations are used.

[2]Select pharmacologically compatible reductase inhibitor (see text).

8. The US Food and Drug Administration has approved bempedoic acid (Nexletol) an oral, once-daily, non-statin LDL cholesterol (LDL-C)-lowering medicine for the treatment of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) who require additional lowering of LDL-C .

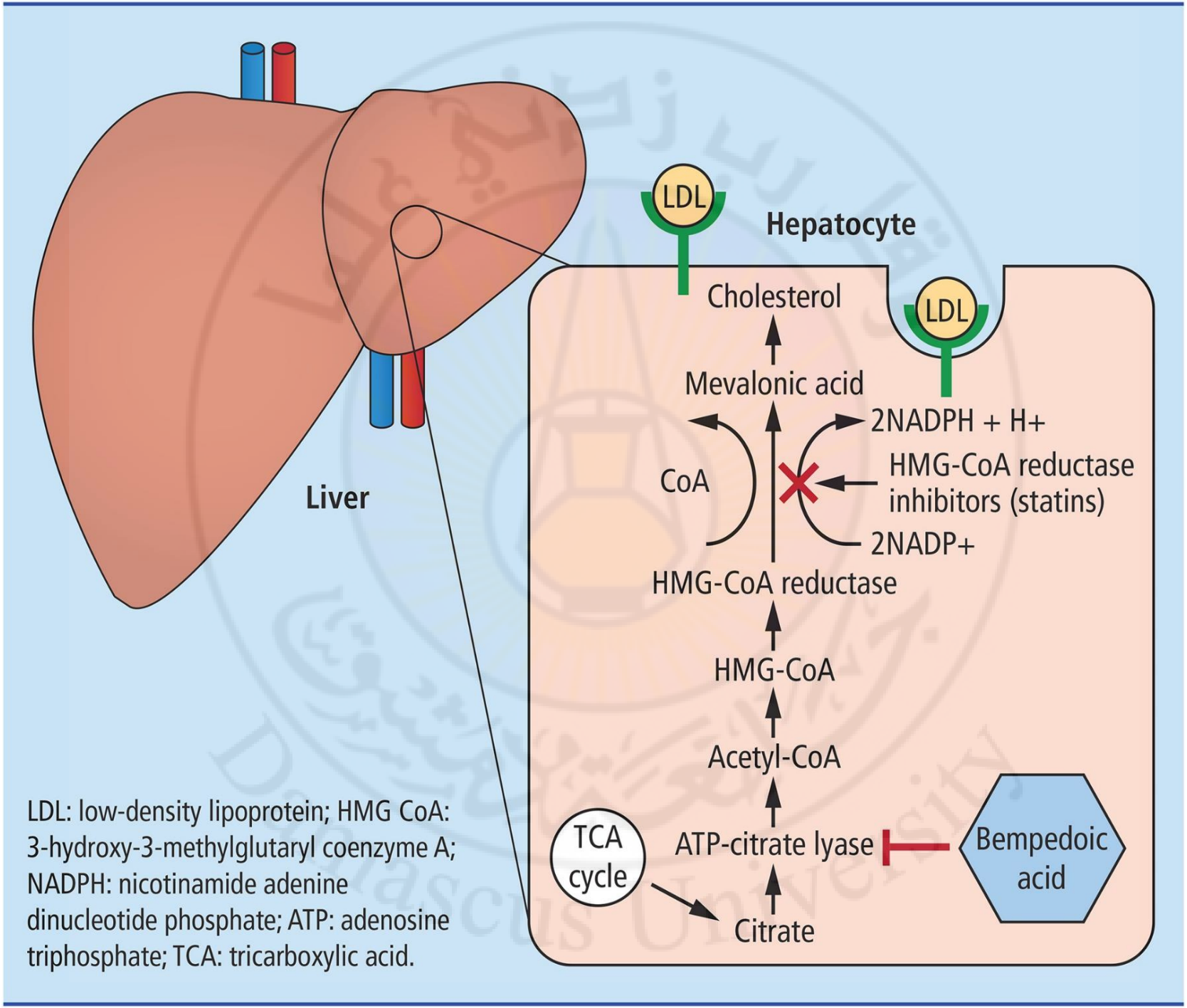
MOA. Bempedoic acid acts by **inhibiting adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL) and consequently cholesterol biosynthesis**, leading to increased expression of LDL receptors and increasing low-density lipoproteins (LDL-C) plasma clearence. It is a prodrug for oral administration with intracellular activation.

Adverse effects and monitoring: Gout, hyperuricemia, leukopenia, thrombocytopenia, tendon rupture. Monitor for signs/symptoms of hyperuricemia and tendon rupture.

٨. صادقت الـ FDA على الـ bempedoic acid (Nexletol)® (جرعة فموية باليوم) الدواء غير الستاتيني الخافض للـ LDL-C لمعالجة البالغين المصابين بفرط كوليستيرول الدم العائلي المتغايري الزيجوت أو الداء القلبي الوعائي التصلبي العصيدي (ASCVD) **المتطلبين خفض إضافي للـ LDL-C** .

آليّة الفعل : يعمل عبرَ **تثبيط ATP-citrate lyase وبالتالي تثبيط التصنيع الحيوي للكوليستيرول** ، مسبباً زيادة تعبير مستقبلات الـ LDL وزيادة تصفية الـ LDL-C من البلازما ، هو طليعة دواء للإعطاء بالفم يتنشط داخل الخلايا .

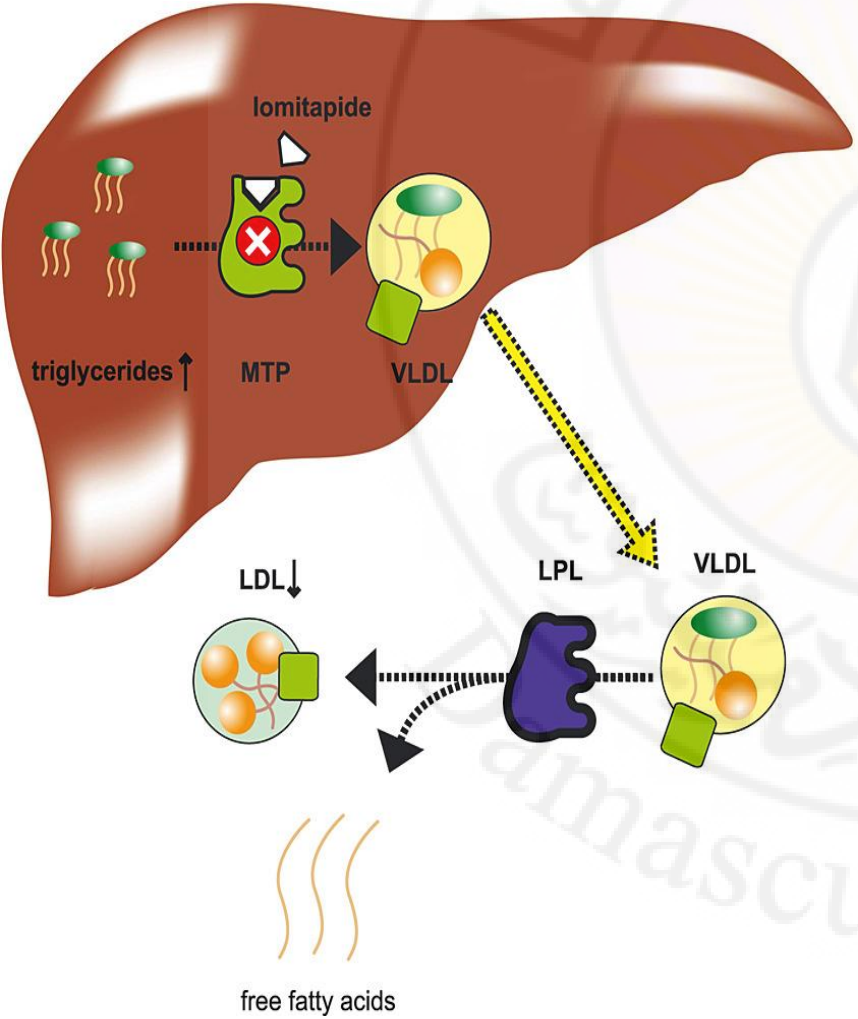
2022



LDL: low-density lipoprotein; HMG CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ATP: adenosine triphosphate; TCA: tricarboxylic acid.

9. INHIBITION OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN

*Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) plays an essential role in the addition of triglycerides to nascent VLDL in liver, and to chylomicrons in the intestine. Its inhibition decreases VLDL secretion and consequently the accumulation of LDL in plasma. An MTP inhibitor, lomitapide, is available but is restricted to patients with homozygous familial hypercholesterolemia. **Mechanism of action**. **Lomitapide** lowers cholesterol through a different pathway, i.e. **through the inhibition of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP)** (Figure1) . MTP is involved in the loading of triglyceride onto apolipoprotein B100, which is a part of the assembly process of very low density lipoprotein (VLDL).*



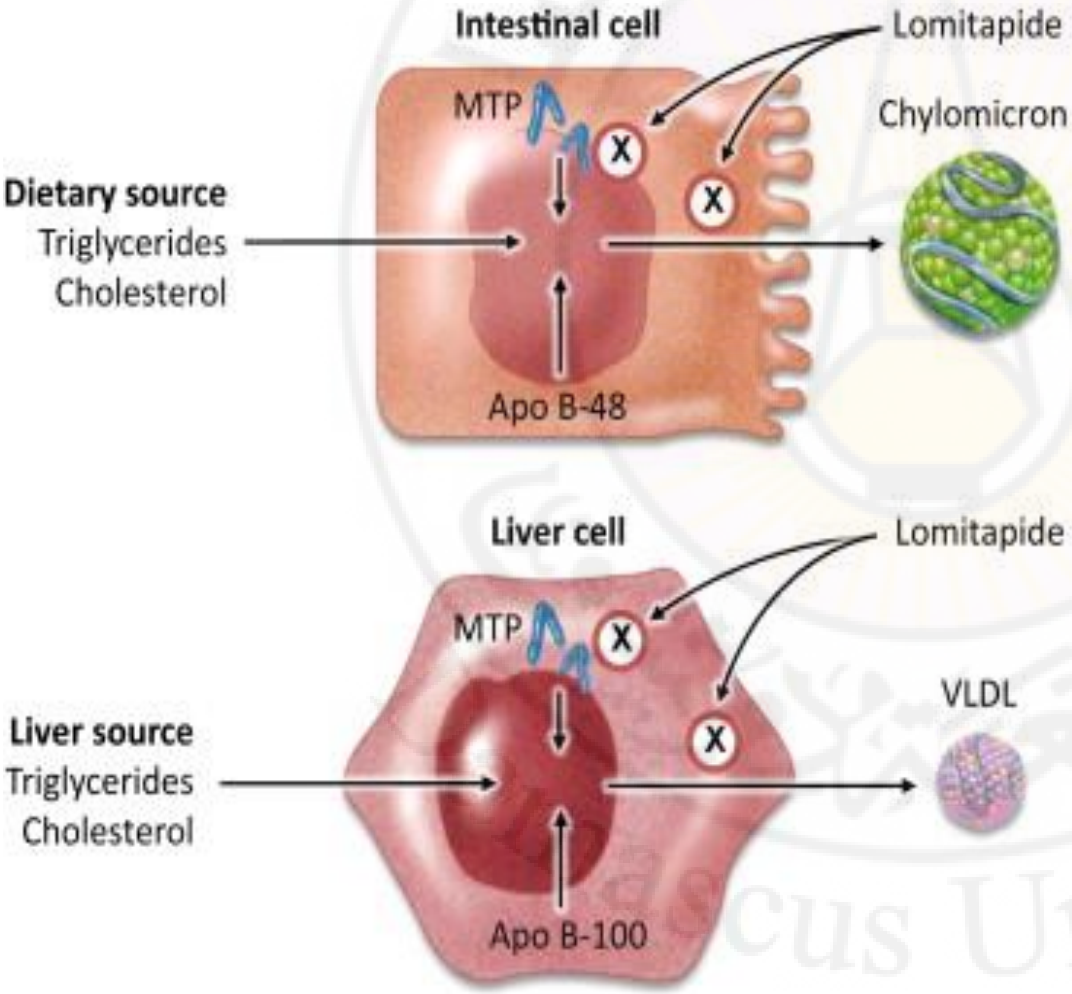
٩. تثبيط بروتين نقل الـ TG الصُغروري (MTP)

: يؤدي هذا البروتين دور ضروري في إضافة TG إلى VLDL ناشئ في الكبد ، والـ CM في الأمعاء . إذ أنّ تثبيطه ينقص إفراز الـ VLDL وبالتالي ينقص تراكم الـ LDL في البلازما .

الـ lomitapide : مثبط للـ MTP متوافر ، لكن استعماله يقتصر على المرضى بفرط كوليستيرول الدم العائلي المتماثلي الزيجوت .

آليّة الفعل : يخفض اللوميتابيد الكوليستيرول **عبر تثبيط بروتين نقل الـ TG الصغروري (MTP)** (**الشكل**) . إذ أنّ الـ MTP مُكتَنَف في تحميل الـ TG في صميم البروتين الشحمي B100 كَجُزء من عمليّة تجميع الـ VLDL .

It causes accumulation of triglycerides in the liver in some individuals. Elevations in transaminases can occur. Patients must maintain a low-fat diet to avoid steatorrhea and should take steps to minimize deficiency of essential fat-soluble nutrients. Lomitapide is given orally in gradually increasing doses of 5- to 60-mg once daily 2 hours after the evening meal. It is available only through a restricted risk evaluation and mitigation strategy (REMS) program



يسبب تراكم الـ TGs في الكبد عند البعض ويزيد الترانس أمينار يجب على المرضى المحافظة على نظام غذائي منقوص—الدهن لتجنب التشحم وينبغي اتخاذ خطوات لتصغير عوز التغذويّات الضرورية الذوابة—في الدهن .

يعطى **اللوميتابيد** بالفم بزيادة الجرعة تدريجياً من ٥ —إلى ٦٠ —ملغ مرّة باليوم بعد وجبة المساء بساعتين .

متوافر فقط عبر برنامج استراتيجيّة التقييم الشديد للاختطار وتخفيفه (REMS) ٢٠٢١ .

10. mipomersen *is* ***approved by the FDA only as an orphan drug for use in HoFH*** *, a relatively rare genetic condition.*

mipomersen is an antisense oligonucleotide that reduces the hepatic secretion of VLDL by binding messenger RNA encoding ApoB and preventing its transcription.

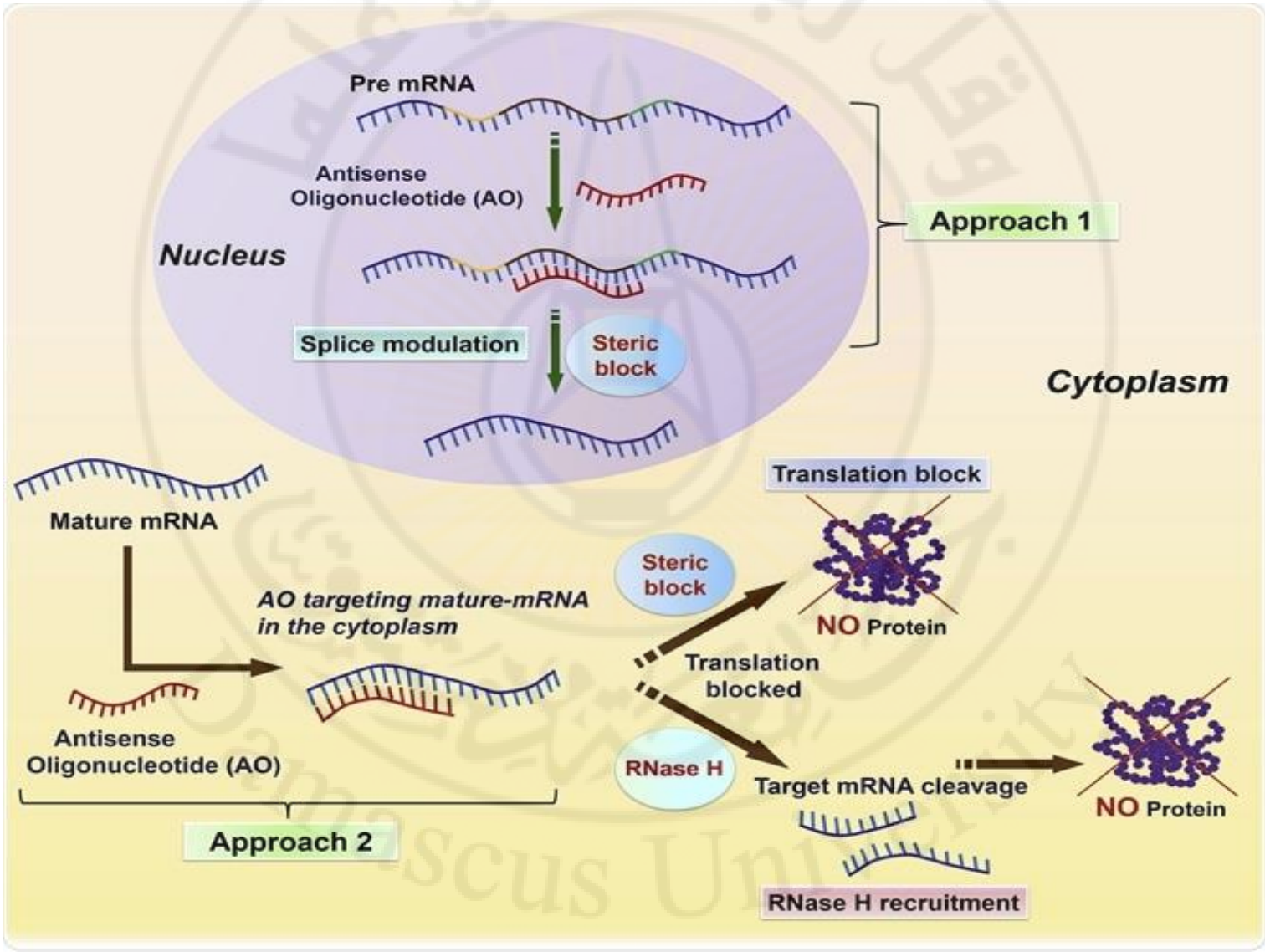
The drug may elevate serum hepatic transaminase levels, which must be monitored, and many patients experience injection site reactions, flu-like symptoms, nausea, and headache. Antisense medications are discussed in greater detail in Chapter 46 under *Genetic Pharmacology*. S.

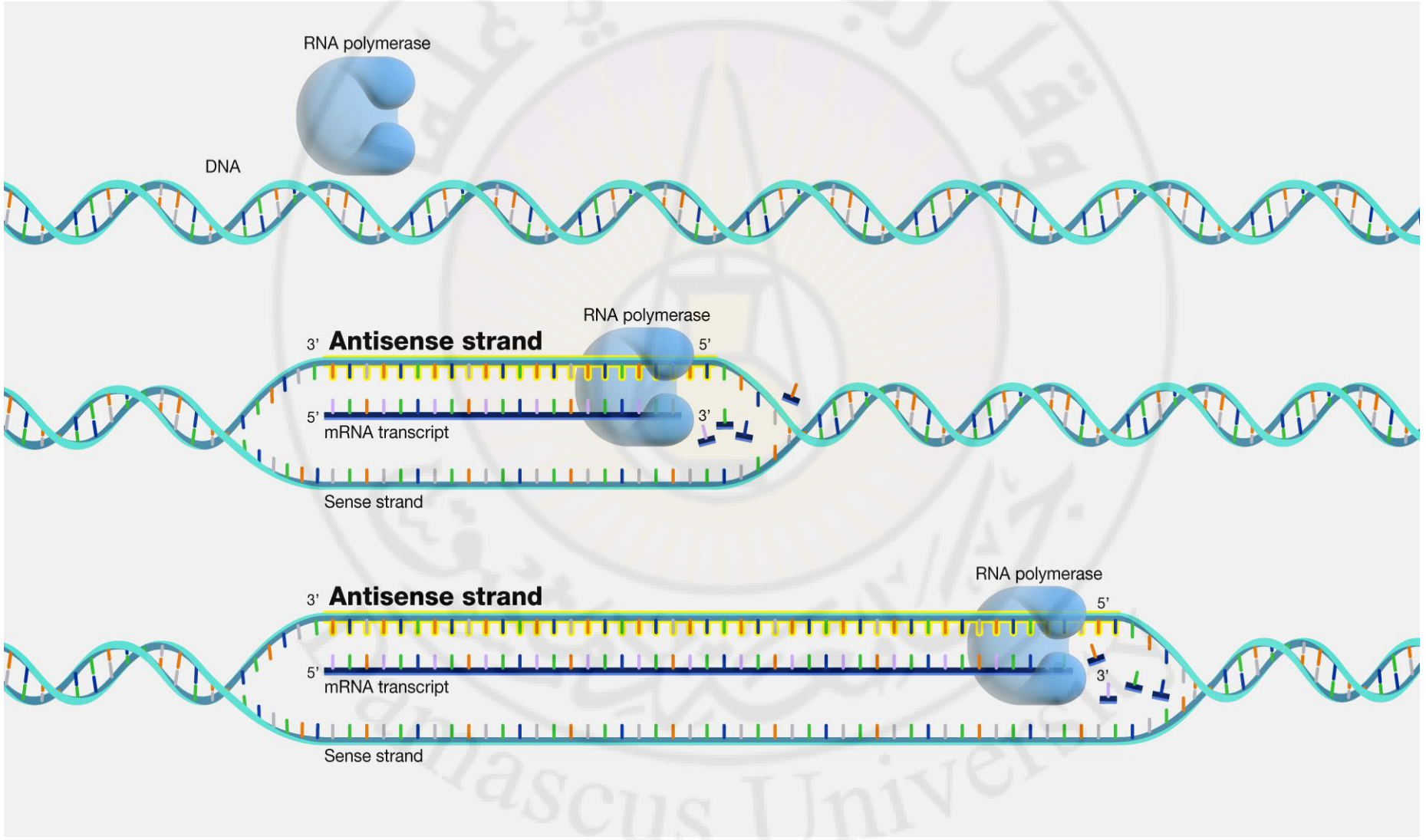
١٠. الـ mipomersen مصدوق من الـ FDA فقط كدواء نادر للاستعمال في الـ HoFH
(الحالة الوراثية النادرة نسبيّاً) . إنه **قليل النوكليوتايْد مضاد لسريدة الترميز/ antisense**
يرتبط بالرنا المِرسال المُرَمّز/المُشَفِّر للصميم **ApoB** (apolipoprotein B-100 "apoB-100")
(mRNA) مانِعاً انتساخه (يعمل كسريد مُتَمِّم) فينقص إفراز الـ VLDL من الكبد .

حقنة تحت الجلد أسبوعيّاً .

قد يزيد مستويات الترانس أميناز الكبدي في المصل ، مما يوجب الرصد ويسبب تفاعلات في مقر الحقن وأعراض تشبه ـــالنزلة وغثيان وصداع .

What is Antisense Technology?




RNA polymerase
DNA
RNA polymerase
3'
Antisense strand
5'
5'
mRNA transcript
3'
Sense strand
RNA polymerase
3'
Antisense strand
5'
5'
mRNA transcript
3'
Sense strand

Drugs Acting on the Gastrointestinal Tract

BRS

ANTIMICROBIAL AGENTS (for eradication of H. pylori)
- Amoxicillin
- Bismuth compounds
- Clarithromycin
- Metronidazole
- Tetracycline

H_2-HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS
- Cimetidine
- Ranitidine
- Nizatidine
- Famotidine

PROTON-PUMP INHIBITORS (PPIs)
- Omeprazole
- Pantoprazole
- Lansoprazole
- Rabeprazole
- Esomeprazole
- Dexlansoprazole

PROSTAGLANDINS
- Misoprostol

ANTIMUSCARINIC AGENTS
- Dicyclomine

ANTACIDS
- Aluminum hydroxide
- Calcium carbonate
- Magnesium hydroxide
- Sodium bicarbonate

MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS
- Bismuth subsalicylate
- Sucralfate

Figure 42.1
Summary of drugs used to treat peptic ulcer disease. (For drug dosages, refer to Appendix at the end of the book.)

PHENOTHIAZINES
- Prochlorperazine

5-HT3 SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONISTS
- Dolasetron
- Granisetron
- Ondansetron
- Palonosetron

SUBSTITUTED BENZAMIDES
- Metoclopramide

BUTYROPHENONES
- Droperidol
- Haloperidol

BENZODIAZEPINES
- Alprazolam
- Lorazepam

CORTICOSTEROIDS
- Dexamethasone
- Methylprednisolone

SUBSTANCE P/NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONIST
- Aprepitant, Fosaprepitant
- Netupitant*
- Rolapitant

Figure 42.10
Summary of drugs used to treat CINV. *In combination with *palonosetron*.

IRRITANTS and STIMULANTS
- Bisacodyl CORRECTOL, DULCOLAX
- Castor oil
- Senna EX-LAX, SENOKOT

BULK LAXATIVES
- Methylcellulose CITRUCEL
- Psyllium METAMUCIL, FIBERALL

SALINE and OSMOTIC LAXATIVES
- Magnesium citrate CITROMA
- Magnesium hydroxide MILK OF MAGNESIA
- Polyethylene glycol MIRALAX, GOLYTELY, MOVIPREP, NULYTELY, TRILYTE
- Lactulose CONSTULOSE, ENULOSE, GENERLAC, KRISTALOSE

STOOL SOFTENERS
- Docusate COLACE, DOCU-SOFT

LUBRICANT LAXATIVES
- Glycerin suppositories
- Mineral oil

CHLORIDE CHANNEL ACTIVATORS
- Lubiprostone AMITIZA

Figure 31.13
Summary of drugs used to treat constipation.

DRUGS USED IN DIARRHEA
- Oral rehydration therapy (ORS)
- Probiotics
- Zinc

ANTIMOTILITY AGENTS
- Diphenoxylate + atropine
- Loperamide

ADSORBENTS
- Aluminum hydroxide
- Methylcellulose

AGENTS THAT MODIFY FLUID AND ELECTROLYTE TRANSPORT
- Bismuth subsalicylate

Figure 42.13
Summary of drugs used to treat diarrhea.

5-AMINOSALICYLATES

Oral formulation
- *Balsalazide*
- *Mesalamine*
- *Olsalazine*
- *Sulfasalazine*

Rectal formulation
- *Mesalamine enema*
- *Mesalamine suppository*

CORTICOSTEROIDS

Oral formulation
- *Budesonide delayed-release*
- *Budesonide extended-release*
- *Hydrocortisone*
- *Prednisone*
- *Methylprednisolone*

Intravenous formulation
- *Hyrdrocortisone*
- *Methylprednisolone*

Rectal formulation
- *Budesonide foam*
- *Hydrocortisone suppository*
- *Hydrocortisone enema*
- *Hydrocortisone foam*

BIOLOGIC AGENTS

TNF-α inhibitors
- *Adalimumab*
- *Certolizumab*
- *Golimumab*
- *Infliximab*

α4-Integrin inhibitor
- *Vedolizumab*

IL-12/13 inhibitor
- *Ustekinumab*

IMMUNOMODULATORS
- *Azathioprine*
- *6-Mercaptopurine*
- *Methotrexate*

Figure 42.18
Agents used in the treatment of inflammatory bowel disease. (For drug dosages, refer to Appendix at the end of the book.)

IBS-C AGENTS
- Linaclotide
- Lubiprostone

IBS-D AGENTS
- Alosetron
- Eluxadoline
- Rifaximin

AGENTS FOR ISB-C AND IBS-D
- Dicyclomine
- Hyoscyamine

Figure 42.15
Summary of drugs used to treat irritable bowel syndrome. IBS-C = irritable bowel syndrome with constipation; IBS-D = irritable bowel syndrome with diarrhea.

I. ANTIEMETICS

A. Pathophysiology of nausea and vomiting

1. Nausea and vomiting consists of three stages :

a. Stage 1. **Nausea** is a subjective, unpleasant feeling of the need to vomit. It may be accompanied by tachycardia, diaphoresis, and salivation.

b. Stage 2. **Retching التهوع**, or dry heaving الرفع , is the reverse movement of the stomach and esophagus without vomiting.

c. Stage 3. **Vomiting** is the forceful expulsion of gastric content due to powerful and sustained contractions of muscles in the abdomen and thorax .

أوّلاً : مضادّات القياء : أ. الفيزيولوجيا المرضية للغثيان والقياء :

١. ثمة ثلاث مراحل لحدوث القياء :

أ. المرحلة ١ : **الغثيان** ، شعور شخصاني غير سارّ بالحاجة إلى التقيؤ . قد يترافق مع تسرع قلب وتعرق وإلعاب .

ب. المرحلة ٢ : محاولة التقيؤ ، أو الجيشان/الرفع الجاف ، الحركة المعاكسة للمعدة والمري بدون قياء .

ج. المرحلة ٣ : **التقيؤ** ، الدفع بقوة لمحتوى المعدة بسبب تقلصات قوية ومستديمة لعضلات البطن والصدر .

2. Vomiting occurs when the vomiting centers (present in the lateral reticular formation of the medulla) are stimulated

a. There are four important sources of afferent input to the vomiting center :

(1) The **chemoreceptor trigger zone (CTZ)** (area postrema) is outside the BBB . Drugs such as chemotherapy agents, opioids, and anesthetics stimulate the CTZ, as well as disease states such as uremia . It contains **dopamine (D2), serotonin (5-HT3)** opioid, and **neurokinin (NK1)**—receptors .

(2) The **vestibular center** is important for sensory information about motion, equilibrium, and spatial orientation . It may play an important role in motion sickness . It is rich in **muscarinic (M1)** and **histamine (H1)**-receptors .

(3) The **vagal and spinal afferent nerves** from the **GI—tract** are rich in **5-HT3**-receptors . Irritation from chemotherapy, radiation therapy, distention, or acute infectious gastroenteritis can lead to release of mucosal serotonin and activation of these receptors; this stimulates vagal afferent input to the VC and CTZ .

(4) The **higher cortical centers** play a role in vomiting due to smell, thought, or even **anticipatory vomiting** prior to chemotherapy .

b. These afferent input will lesd to activation of the VC in the medulla, which has M1-, 5-HT3-, and H1-receptors .

٢. يحدث القياء عندما يُنبّه مركز القياء (موجود في التكوين الشبكي الجانبي من النخاع)

أ. ثمة أربع مصادر مهمة من مُدخلات واردة إلى مركز القياء :

(١) **منطقة إثارة المستقبلة الكيميائية (CTZ)** خارج الـ BBB . تتنبه بأدوية المعالجة الكيميائية والأفيونات والمخدرات وبحالات مرضية مثل فرط البولة الدموية . تحتوي على مستقبلات **D2 و 5-HT3 و NK1** .

(٢) **المركز الدهليزي** ، مهم للمعلومات الحسية عن الحركة والتوازن والتوجيه . ذو دور مهم في داء الحركة . غني بالمستقبلات **M1 و H1** .

(٣) **الأعصاب المبهمية والنخاعية الواردة** من الـ **GI—tract** غنية بالمستقبلات **5-HT3** . إذ أنّ التهييج من المعالجة الكيميائية والمعالجة التشعيعية وتمدد البطن أو التهاب المعدة والأمعاء العدوائي تؤدي إلى إطلاق سيروتونين من المخاطية وتنشيط هذه المستقبلات ؛ مما ينبه دخول واردات المبهم إلى الـ VC والـ CTZ .

(٤) تؤدي **المراكز القشرية العليا** دور في القيء بسبب الرائحة والتفكير ، أو حتى **تقيؤ استباقي** قبيل المعالجة الكيميائية .

ب. هذه المدخلات الواردة تؤدي إلى تنشيط الـ VC في النخاع ، الذي يمتلك مستقبلات M1 و 5-HT3 و H1 .

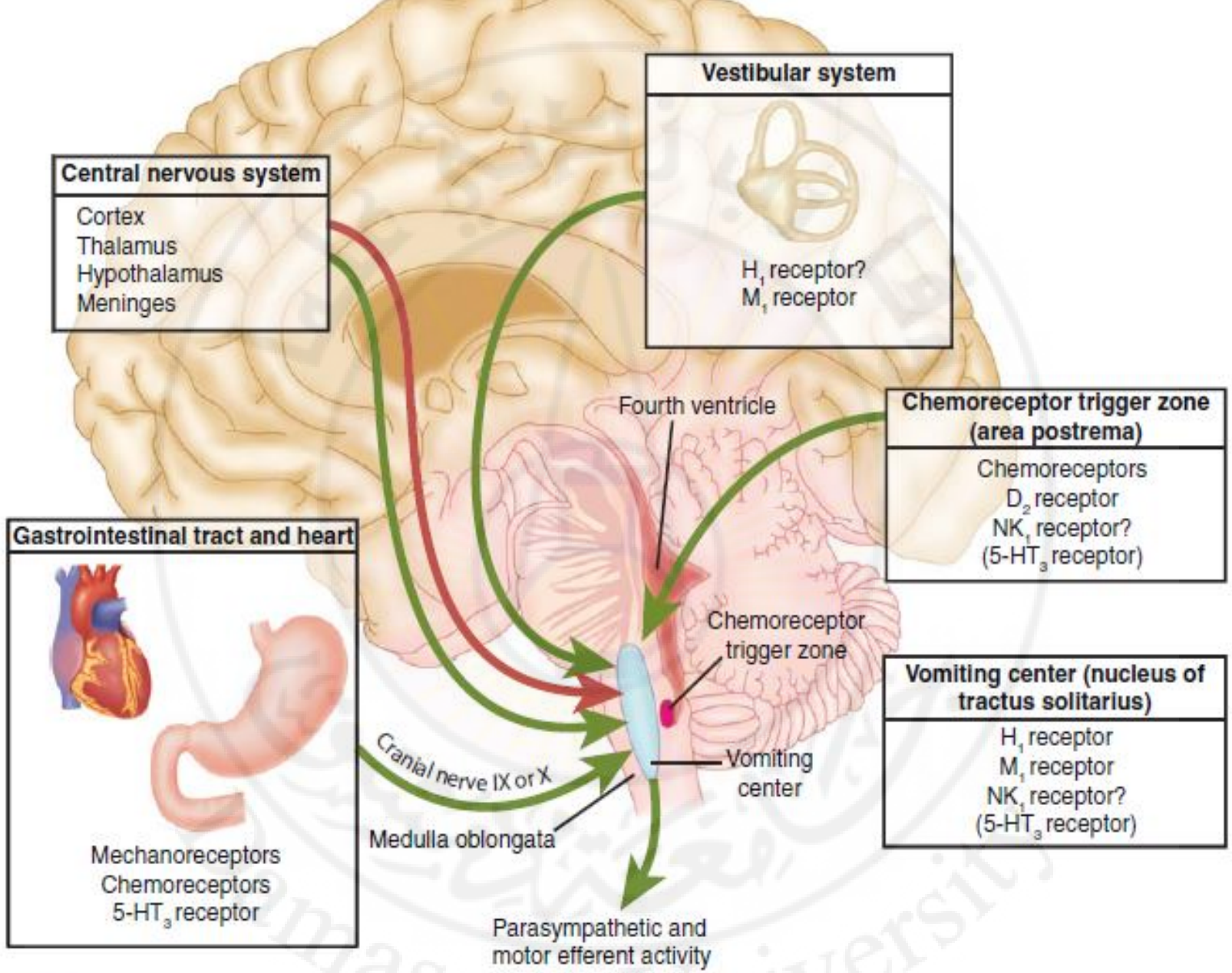


FIGURE 62–6 Neurologic pathways involved in pathogenesis of nausea and vomiting (see text). (Modified and reproduced, with permission, from Krakauer EL et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 2005;352:817.)

B. Antiemetics

1. Muscarinic M1-receptor antagonists. Scopolamine

Mechanism of action (MOA) : these agents block the action of acetylcholine in the vestibular nuclei . They **reduce the excitability of labyrinthine receptors** and depress conduction from the vestibular apparatus to the VC .

Indications : Scopolamine can be used for motion sickness and recovery from anesthetics and surgery .

Administration . It is available as a transdermal patch programmed to deliver the medication over a 3-day period . When used postoperatively, the patch should be removed 24 hours after surgery .

Adverse effects include drowsiness, dry mouth, and blurred vision .

ب. مضادّات القياء :

١. مناهضات (محصرات) المستقبلة المسكارينية M1 : Scopolamine

آليّة الفعل : تحصر فعل الأسيتيل كولين في النوى الدهليزية . **تنقص إستثارة المستقبلات التيهية** وتثبط النقل من الجهاز الدهليزي إلى الـ VC

الاستعمالات : يستعمل السكوبولامين في داء الحركة والإفاقة من المخدرات والجراحة .

الإعطاء : ثمة لصقة عبر الجلد مبرمجة لإيتاء الدواء على مدى ٣ أيّام . عند استعمالها بعد العمليات ، ينبغي نزع اللصقة بعد الجراحة بـ ٢٤ ساعة .

تتضمن **اتأثيرات الضائرة** نعاس وجفاف الفم وتغيم الرؤية .

2. H1-receptor antagonists : meclizine and dimenhydrinate .

MOA : Inhibiting histamine and cholinergic pathways of the vestibular apparatus . They block the CTZ, diminish vestibular stimulation, and depress labyrinthine function through central anticholinergic activity .

Indications : to treat **motion sickness** and **vertigo**.

Adverse effects : sedation and dry mouth . They may also have other anticholinergic side effects .

٢. مناهضات المستقبلة H1 : meclizine and dimenhydrinate

آلية الفعل : تثبيط طرق الهيستامين والكولين من الجهاز الدهليزي . تحصر الـ CTZ وتنهي التنبيه الدهليزي وتثبط الوظيفة التيهية خلال النشاط الكوليني المركزي .

الاستعمالات : لمعالجة **داء الحركة** و **الدوار** .

التأثيرات الضائرة : تهدئة وجفاف فم وربما تأثيرات إضافية مضادة للكولين .

3. Dopamine receptor antagonists : prochlorperazine , promethazine , droperidol , metoclopramide .

MOA : block D2-receptors in the brain, including the **CTZ**, and inhibit peripheral transmission to the VC

(1) **Prochlorperazine** and **promethazine** also block **a1 adrenoceptors** and have **anticholinergic** and **antihistaminic** activity .

(2) **Metoclopramide** also blocks serotonin receptors in CTZ . It enhances the response of Ach of tissue in upper GI tract causing **enhanced motility** and **accelerated gastric emptying** .

Indications :

(1) Promethazine is used to prevent and control nausea and vomiting associated with anesthesia and surgery, including postoperative nausea and vomiting (PONV) . It also approved for motion sickness .

(2) Prochlorperazine is used for management of severe nausea and vomiting .

(3) Droperidol is approved for PONV .

مناهضات المستقبلات الدوبامينية : prochlorperazine , promethazine , droperidol , metoclopramide

آلية الفعل : تحصر المستقبلات D2 في الدماغ ، متضمنةً الـ CTZ وتثبط النقل المحيطي إلى الـ VC .

(١) يحصر الـ **Prochlorperazine** and **promethazine** أيضاً المستقبلات **الأدرينية الألفا-١** وله فعالية **مضادة للكولين** و **مضادة للهيستامين** .

(٢) يحصر الـ **Metoclopramide** أيضاً مستقبلات السيروتونين في الـ CTZ . يحسن استجابة الـ Ach في نسج السبيل الهضمي **فيزيد الحركية** و **يسرع الإفراغ المعدي** .

الاستعمالات :

(١) يستعمل الـ Promethazine أيضاً لمنع وتضبيط القياء المترابط مع التخدير والجراحة ، متضمنا الـ PONV . مصدوق أيضاً في داء الحركة .

(٢) يستعمل الـ Prochlorperazine لتدبير الغثيان والقياء الشديدين .

(٣) الـ Droperidol مصدوق للـ PONV .

(4) Metoclopramide is used for the prevention of PONV and chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) . It also indicated for **diabetes gastroparesis** and **gastroesophageal reflux** due to its ability to stimulate gastric emptying .

Adverse effects : anticholinergic effects such as drowsiness, dry mouth, and blurred vision (less pronounced with droperidol), **extrapyramidal effects** (due to D2-receptor blockade), and orthostatic hypotension (due to a1-receptor blockade), **droperidol** use is associated with **QT prolongation** and **torsade de points** .

Contraindications include **Parkinson disease**, because of the potential for extrapyramidal effects .

(٤) يستعمل الـ **Metoclopramide** لمنع الـ PONV والـ CINV . موصى به لمعالجة **خزل/كسل المعدة السكّري** والـ **GERD** لقدرته على تنبيه إفراغ المعدة .

التأثيرات الضائرة : تأثيرات مضادة للكولين مثل النعاس وجفاف افم وتغيم الرؤية (أقل مع الـ droperidol) و **تأثيرات خارج هرمية** (بسبب إحصار D2) و نقص ضغط وضعي (بسبب إحصار الألفا—١) ، ترابط استعمال الـ **droperidol** مع **إطالة QT** واضراب نظم قلب **torsade de points .**

تتضمن **موانع الاستعمال داء باركنسون** ، بسبب إمكانية حدوث التأثيرات خارج الهرمية .

4. **Selective 5-HT3-receptor antagonists** . Ondansetron, dolasetron, granisetron, palonosetron .

MOA : block 5-HT3-receptors periphery on **vagal nerve** terminals and centrally in the **CTZ** .

Indications : very effective for **CINV** and **PONV** . Some are also approved for radiation-induced nausea and vomiting (**RINV**) .

Adverse effects : may include headache and constipation .

5. Canabinoids . Dronabinol and nabilone .

MOA : Both are preparations of **delta-9-tetrahydrocannabinol**, the active cannabinoid in marijuana . They act by inhibiting the VC through **stimulation of a CB1** subtype of cannabinoid receptors .

Indications : for **CINV** . Dronabinol is also approved for **anorexia** in patients with **AIDS** .

Adverse effects include sedation, tachycardia, and hypotension .

٤ . **مناهضات 5-HT3 الانتقائية :** Ondansetron, dolasetron, granisetron, palonosetron

آلية الفعل : تحصر المستقبلات 5-HT3 على نهايات **العصب المبهم** ومركزيّاً في الـ **CTZ** .

الاستعمالات : فعّالة جدّاً في الـ **CINV** والـ **PONV** . وبعضها مصدوق في الـ **RINV** .

التأثيرات الضائرة : قد تتضمن صداع وإمساك .

٥ . **القنبيّات :** Dronabinol and nabilone

آليّة الفعل : مشتقين من الـ **delta-9-tetrahydrocannabinol** ، **القنبي المفعول الفعال في الماريغوانا . يعملان بتثبيط الـ VC عبر تنبيههما النمط الفرعي CB1 من المستقبلات القنبية .**

الاستعمالات : للـ **CINV** . الدرونابينول مصدوق أيضاً لمعالجة **القهم** لمرضى **الإيدز** .

تتضمن **التأثيرات الضائرة** تهدئة وتسرع قلب ونقص ضغط الدم .

6. Benzodiazepines (see Chapter 5). Lorazepam .

MOA : Enhances the inhibitor effects of **GABA** . The antiemetic mechanism is related to a combination of sedation, reduction in anxiety, and potential depression of the VC .

Indications : off-label as an adjunct with other agents for **CINV** or **anticipatory nausea and vomiting** associated with chemothgerapy .

Adverse effects may include sedation and amnesia .

٦. مركّبات البنزوديآزيبين : Lorazepam

آليّة الفعل : يحسن تثبيط **الغابا** . تتعلق آليته المضادة للقياء بتوليف من تهدئة وتنقيص القلق ، وربما تثبيط الـ VC .

الاستعمالات : خارج نطاق اللصاقة كمساعد مع غيره في الـ **CINV والغثيان و القياء الاستباقيين** المترابطين مع المعالجة الكيميائية .

قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** تهدئة ونسيان .

7. Neurokinin 1 (NK1)-receptoir antagonists. Aprepitant and fosaprepitant (an IV prodrug of aprepitant) .

MOA : Aprepitant inhibits the **substance P/neurokinin 1(NK1)**-receptor . It **augments the antiemetic activity of 5-HT3-receptor antagonists** and **corticosteroids** to inhibit acute and delayed phases of chemotherapy-induced emesis .

Indications : They are used for management of **CINV**, **both acute and delayed**, usually in **combination with 5-HT3 antagonists and CSs** . It is also approved for PONV .

Adverse effects include fatigue . Aprepitant can also cause hiccups .

Drug interactions : They are metabolized by CYP3A4 enzymes . They also moderately inhibit CYP3A4 . Caution must be taken when used with other drugs that use the same pathway

٧ . مناهضات مستقبلات الكاينين العصبي (NK1)—١ :

Aprepitant and fosaprepitant (an IV prodrug of aprepitant)

آلية الفعل : يثبط الأبريبيتانت مستقبلة المادة—P/الكاينين العصبي—١ . يعزز النشاط المضاد للقياء لمناهضات الـ 5-HT3 والستيروئيدات القشرية في لتثبيط المراحل الحادة والمؤجلة من القياء المحرض—بالمعالجة الكيميائية .

الاستعمالات : لتدبير الـ CINV ، الحاد والمؤجل ، عادةً بالتوليف مع مناهضات 5-HT3 و CSs . مصدوق أيضاً للـ PONV .

تتضمن **التأثيرات الضائرة** تعب . يمكن أن يسبب أيضاً فوّاق .

التآثرات الدوائية : تستقلب بالـ لا CYP3A4 ، تثبط أيضاً الـ CYP3A4 . ينبغي الحيطة عند استعمالها مع أدوية تستخدِم نفس الطريق الاستقلابي .

IV. AGENTS USED FOR UPER GI TRACT DISORDERS

A. Agents that neutralize acid (antacids) : are weak bases that react with gastric hydrochloric acid to form salt and water . They rapidly reduce intragastric acidity .

a. Sodium bicarbonate

(1) Adverse effects :

(a) Gastric distention and **bleching تجشؤ** may occur due to carbon dioxide .

(b) Sodium chloride may cause **fluid retention** .

(c) Some unracting sodium bicarbonate is absorbed and can cause **metabolic alkalosis** . It should not be used for long-term treatment .

(2) Contraindications include HT, HF, and renal failure .

الأدوية المستعملة في معالجة اضطرابات السبيل المعدي المعوي (الهضمي) :

أ. الأدوية التي تستعدل الحامض (مضادات الحموضة) : أسس ضعيفة تتفاعل مع حامض الهيدوكلوريك المعدي لتكوّن ملح و ماء . تنقص بسرعة الحموضة داخل المعدة .

أ. Sodium bicarbonate

(١) التأثيرات الضائرة :

(أ) ربما **توسع معدي وتجشؤ** بسبب CO2 .

(ب) قد يسبب كلوريد الصوديوم **احتجاز السوائل** .

(ج) يمتص بعض بيكربونات الصوديوم غير المتفاعلة وقد تسبب **قلاء استقلابي** . ينبغي عدم استعمالها فترة طويلة .

(٢) تتضمن **موانع الاستعمال** HT و HF وفشل الكلية .

b. Calcium carbonate may cause **nausea** and **belching** . It is partially absorbed from GI tract and may cause **metabolic alkalosis** . It should not be used for long-term treatment .

c. Magnesium hydroxide is not absorbed from GI tract and therefore produces **no systemic effects** . This agent can used for **long-term therapy** . It causes **diarrhea** .

d. Aluminum hydroxide may cause **constipation** .

Many products have a **combination of magnesium hydroxide** and **aluminum hydroxide** to achieve a **counteracting balance** between each agent's adverse **effects on the bowel** .

Sodium bicarbonate and calcium carbonate have the potential to cause milk-alkali syndrome, which is characterized by high blood calcium and metabolic alkalosis .

Drug interactions : antacids alter the bioavailability of many drugs :

a. The **increase in gastric pH** produced by antacids decreases the absorption of acidic drugs and increases the absorption of basic drugs .

b. The **metal ion** in some preparations can **chelate other drugs** (e.g., **digoxin** and **tetracycline**) and **prevent** their **absorption** .

ب. Calcium carbonate قد تسبب غثيان وتجشؤ . تمنص جزئياً من جهاز الهضم وقد تسبب **قلاء استقلابي** . ينبغي عدم استعمالها فترة طويلة .

ج. Magnesium hydroxide لا تمتص من الهضم **فلا تسبب تأثيرات مجموعية** . يمكن **استعمالها فترة طويلة** . تسبب **إسهال**

د . Aluminum hydroxide قد تسبب **إمساك** .

الكثير من المنتجات **تولف هيدروكسيد المغنزيوم مع هيدروكسيد الألمنيوم لإنجاز توازن** بين تأثيرهما الضائر على الأمعاء .

لبيكربونات الصوديوم وكربونات الكالسيوم إمكانية إحداث متلازمة اللبن والقلوي ، المميزة بزيادة كالسيوم الدم والقلاء الاستقلابي .

التآثرات الدوائية : تغير مضادات الحموضة توافر أدوية كثيرة :

أ. **زيادتها للباهاء المعدي** ينقص امتصاص الأدوية الحامضية ويزيد امتصاص الأدوية القلوية .

ب. **الأيون المعدني** في بعض المستحضرات **يخلب أدوية** (مثل **الديجوكسين والتتراسيكاين**) **ويمنع امتصاصها** .

B. Inhibition of gastric acid production

1. **Histamine H2-receptor antagonists . Ranitidine**, **famotidine**, nizatidine, and cimetidine .

MOA : act as **competitive inhibitors** of the **H2-receptor** on the parietal cell . This result in a **decrease** in histamine-stimulated **gastric acid secretion** . Although gastrin and ACh may induce acid secretion, **histamine** is the predominant final mediator that stimulate parietal acid secretion .

Pharmacological properties : These drugs are rapidly absorbed, and effects are observed within **a few minutes to hours** .. They predominantly inhibit **basal acid secretion**, which account for their efficacy in suppressing nocturnal acid secretion .

Indications include **peptic ulcer disease (PUD) , GERD,** stress-related gastritis (in intensive care settings), and non-ulcer-related dyspepsia .

Adverse effects : (1) **drowsiness** , confusion with IV administration, especially in elderly . **Cimetidine** is also an **androgen-receptor antagonist** and can induce galactorrhea, **gynecomastia**, and impotence .

Drug interactions : Cymetidine is a **cytochrome P-450 inhibitor** . It affects several pathways, including those catalyzed by CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4 . It can **increase the half-life** of drugs that are metabolized by this system, including **warfarin**, **theophylline**, **phenytoin**, and **benzodiazepines** .

ب. تثبيط إنتاج الحامض المعدي : ١. مناهضات الـ H2 : Ranitidine, famotidine, nizatidine, and cimetidine

آليّة الفعل : مثبطات تنافسية للمستقبلة H2 على الخلية الجدارية . يؤدي هذا إلى **نقص إفراز الحامض** المعوي المُنَبَّه بالهيستامين . **الهيستامين** هو الوسيط النهائي السائد المنبه لإفراز الحامض الجداري رغم أنّ الغاسترين والـ ACh قد يحرضان إفراز الحامض .

الخواص الفارماكولوجية : تمتص سريعاً وتؤثر خلال **دقائق إلى ساعات** . تثبط على نحو سائد **إفراز الحامض الأساسي** ، مما يجعلها ناجعة في تثبيط إفراز الحامض الليلي .

تتضمن **الاستعمالات** الـ **PUD** والـ **GERD** والتهاب المعدة المرتبط بالكرب (في ظروف الرعاية المركزة) وعسر الهضم غير المتعلق بالتقرح .

التأثيرات الضائرة : نعاس وتخليط مع الإعطاء الوريدي ، خصوصاً عند كبار العمر . السيميتيدين مناهض لمستقبلات الأندروجين ويمكنه إحداث ثرّ اللبن و **تثدي الرجل** وعنانة .

التآثرات الدوائية : السيميتيدين مثبط للسيتوكروم ب-٤٥٠ مما يخل بطرق تتضمن المحفزة بالـ CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4 . **يزيد عمر-نصف** أدوية تُستقلَب بهذه الإنزيمات متضمنة الـ **warfarin, theophylline, phenytoin**, and **benzodiazepines** .

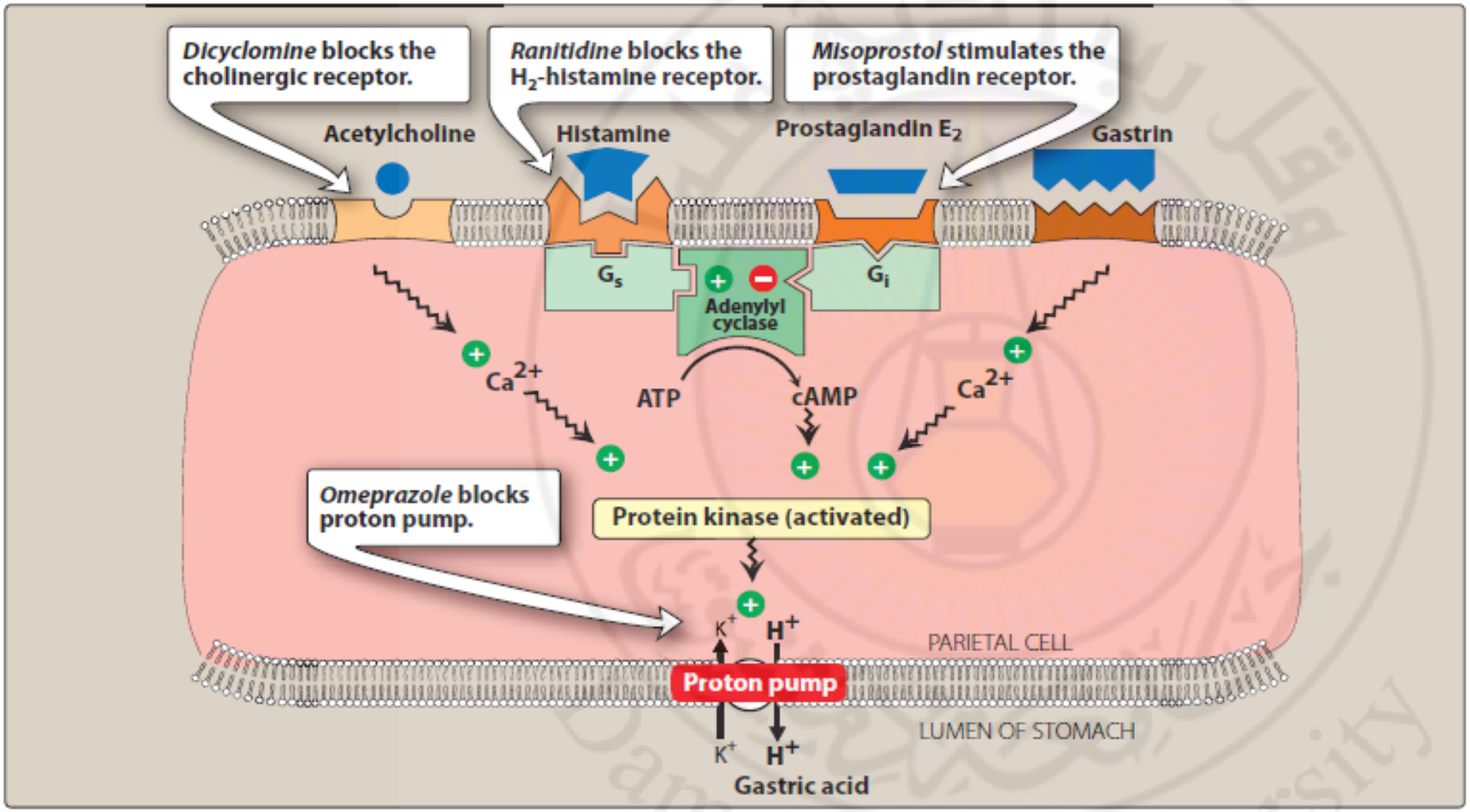


Figure 42.5

Effects of acetylcholine, histamine, prostaglandin E_2, and gastrin on gastric acid secretion by the parietal cells of stomach. G_s and G_i are membrane proteins that mediate the stimulatory or inhibitory effect of receptor coupling to adenylyl cyclase.

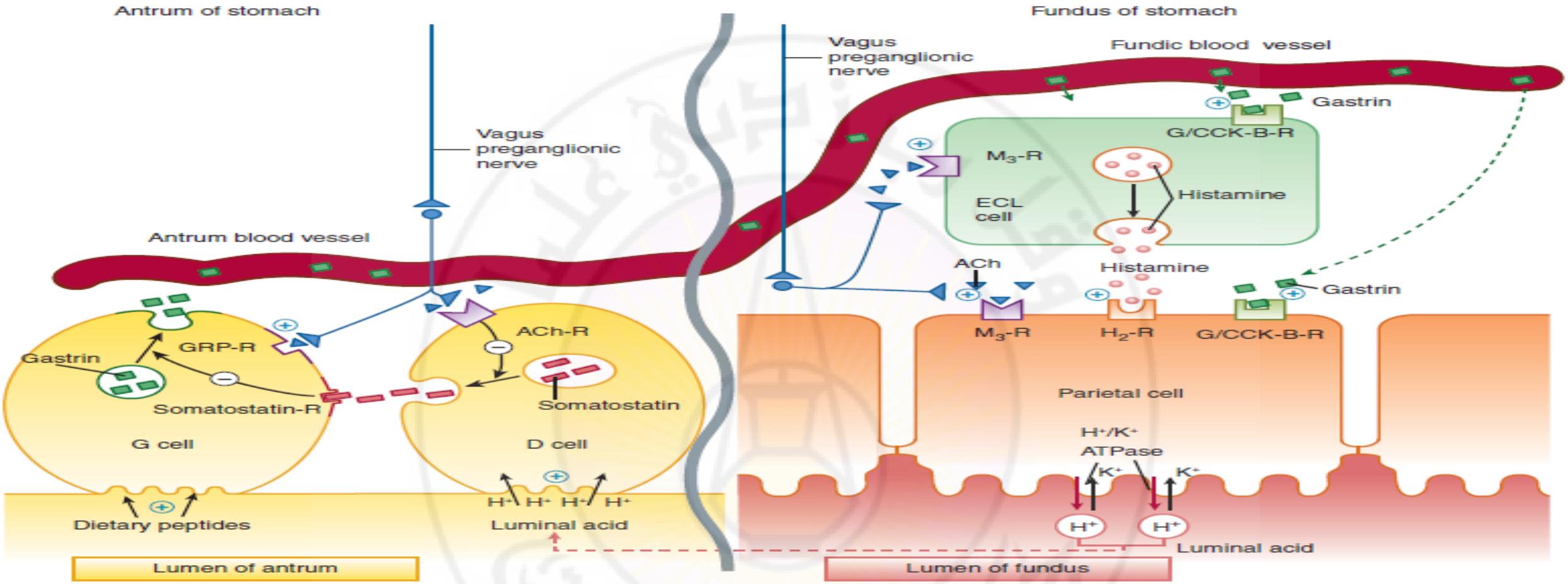


FIGURE 62–1 Schematic model for physiologic control of hydrogen ion (acid) secretion by the parietal cells of the gastric fundic glands. Parietal cells are stimulated to secrete acid (H+) by gastrin (acting on gastrin/CCK-B receptor), acetylcholine (M3 receptor), and histamine (H2 receptor). Acid is secreted across the parietal cell canalicular membrane by the H+/K+-ATPase proton pump into the gastric lumen. Gastrin is secreted by antral G cells into blood vessels in response to intraluminal dietary peptides. Within the gastric body, gastrin passes from the blood vessels into the submucosal tissue of the fundic glands, where it binds to gastrin-CCK-B receptors on parietal cells and enterochromaffin-like (ECL) cells. The vagus nerve stimulates postganglionic neurons of the enteric nervous system to release acetylcholine (ACh), which binds to M3 receptors on parietal cells and ECL cells. Stimulation of ECL cells by gastrin (CCK-B receptor) or acetylcholine (M3 receptor) stimulates release of histamine. Within the gastric antrum, vagal stimulation of postganglionic enteric neurons enhances gastrin release directly by stimulation of antral G cells (through gastrin-releasing peptide, GRP) and and indirectly by inhibition of somatostatin secretion from antral D cells. Acid secretion must eventually be turned off. Antral D cells are stimulated to release somatostatin by the rise in intraluminal H+ concentration and by CCK that is released into the bloodstream by duodenal I cells in response to proteins and fats (not shown). Binding of somatostatin to receptors on adjacent antral G cells inhibits further gastrin release. ATPase, H+/K+-ATPase proton pump; CCK, cholecystokinin; M3-R, muscarinic receptors. K.2018.

2. **Proton pump inhibitors** (PPIs). Omeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, esomeprazole, pantoprazole, and rabeprazole .

MOA :

(1) They are covalent, **irreversible inhibitors** of the **H+/K+_ATPase pump** (proton pump) in parietal cells .

(2) As lipophilic weak base, these agents are delayed-release **prodrugs** (to protect against their destruction by gastric acid), activated in the acidic compartments of parietal cells .

(3) They are rapidly converted to an active cation, which forms a **covalent disulfide linkagfe to the H+/K+_ATPase pump** ; this result in the inactivation, thereby blocking the transport of acid from the cell into the lumen .

٢. **مثبطات مضخة البروتون (PPIs) :** Omeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, esomeprazole, pantoprazole, and rabeprazole .

آليّة الفعل :

(١) **مثبطات تساهمية متعذرة العكس لـ H+/K+_ATPase pump (proton pump)** في الخلايا الجدارية .

(٢) كونها أسس ضعيفة أليفة للشحم فهي **طلائع أدوية** مؤجلة—الإطلاق (لحمايتها من التخرب بالحامض المعدي) ، تتنشّط في الحيزات الحامضة للخلايا الجدارية .

(٣) يجري تحويلها بسرعة إلى كاتيون فعّال ، الذي يُكَوِّن **اتصال تساهمي ثنائي السلفيد مع المضخة** ؛ يؤدي هذا إلى تعطيلها ، محصرةً بالتالي نقل الحمض من الخلية إلى اللمعة .

Pharmacological properties

(1) These agents reduce both **meal-stimulated** and **basal acid secretion** .

(2) Not all PPs are inhibited with the first dose, therefore, complete symptom relief may **take 3—4 days** .

(3) Acid secretion resumes only after new pump molecules are synthesized and inserted into the luminal membrane, providing a prolonged (up to 24-to 48-hour) suppression of acid secretion .

(4) Since they **block the final step in acid production**, PPIs are effective in acid suppression regardless of other stimulating factors .

(5) Their bioavailability is decreased significantly by food; ideally, they should be administered about 1 hour before a meal .

الخواص الفارماكولوجية :

(١) تُنقِص الإفراز الحامضي المحرّض—بالطعام و الأساسي .

(٢) ليس كلّ الـ PPIs تتثبط بالجرعة الأولى ، لهذا قد **يستغرق تفريح الأعراض الكامل ٣—٤ أيام .**

(٣) يعاود إفراز الحمض فقط بعد تصنيع مضخات جديدة وغرزها في الغشاء اللمعي ، موفراً إطالة فعل تثبيط إفراز الحمض (حتى ٢٤ ألى ٤٨ ساعة) .

(٤) توافرها الحيوي ينقص بالطعام ؛ ينبغي إعطاؤها قبل الوجبة بـ ١ ساعة نموذجيّاً .

Indications include GERD, PUD, Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori*-induced ulcers and NSAID-induced ulcers . They are **more effective than H2-antagonists** . PPIs are used in combination with antibiotics, and in some cases, bismuth subsalicylate for the treatment of *H. pylori*-induced ulcers. Patients treatment regimens include the following :

(a) Triple therapy : clarithromycin, amoxicillin, and a PPI

(b) Triple therapy : clarithromycin, metronidazole, and a PPI

(c) Quadruple therapy : bismuth, metronidazole, tetracycline, and a PPI

Adverse effects include nausea, abdominal pain, headache, and **hypomagnesemia** .

Precautions include an increase risk for ***Clostridium difficile-associated*** **diarrhea**, especially in **hospitalized patients** (Reduced gastric acid might facilitate survival of these bacteria in the upper GI tract) .

Drug interactions :

(1) Some PPIs, like pantoprazole, inhibit the CYP2C19 enzyme and may prevent metabolism of clopidogrel to its active metabokite, therefore, decreasing its effectiveness .

(2) They may decrease the bioavailability ov vitamin B12 and other drugs that require acidity for their GI absorption, such as digoxin and ketoconazole .

تتضمن **الاستعمالات** الـ **GERD** والـ **PUD** و **متلازمة زولينجر—إليسون** والقرحة المحرضة—بالملوية البوابية وأيضاً المحرضة بالـ NSAIDs . **فعالة أكثر من الـ H2RAs** . تستعمل بالتوليف مع صادّات ، وفي بعض الحالات مع الـ bismuth subsalicylate لمعالجة القرحات المحرضة—بالملوية البوابية . تتضمن نظم المعالجة :

(a) Triple therapy : clarithromycin, amoxicillin, and a PPI

(b) Triple therapy : clarithromycin, metronidazole, and a PPI

(c) Quadruple therapy : bismuth, metronidazole, tetracycline, and a PPI

تتضمن **التأثيرات الضائرة** غثيان وألم بطن وصداع و **نقص مغنزيوم الدم** .

تتضمن **التحذيرات** زيادة اختطار **الإسهال المترابط مع—المطثية العسيرة** ، خصوصاً **مرضى المستشفيات** (نقص حامض المعدة يسهل نجاة هذه الجراثيم في السبيل المعدي المعوي العلوي) .

التآثرات الدوائية : (١) يثبط البانتوبرازول الـ CYP2C19 وقد يمنع استقلاب **الكلوبيدوغريل** إلى شكله الفعّال فينقص فعاليته . (٢) قد تُنقص التوافر البيولوجي للفيتامين—ب١٢ وأدوية إضافية تتطلب حموضة لامتصاصها من الهضم ، مثل **الديجوكسين** والكيتوكينازول .

C. Agents that promote mucosal defense : 1.Sucralfate . **a. MOA** : Sucralfate is a complex salt of **sucrose sulfate** and **aluminum hydroxide** . It forms a **viscous gel** that binds to positively charged proteins and **adheres to gastric epithelial cells**, including areas of ulceration. It **protects** the surface of the stomach from **degradation by acid and pepsin** .

b. Indications include **duodenal ulcer** management .

c. Adverse effects may include constipation and nausea .

d. Drug interactions. It may bind and impair absorption of certain medications, including quinolone antibiotics, phenytoin, and warfarin .

2. **Misoprostol. a.MOA** . Misoprostol is an analog of **prostaglandin E1**, that acts in the GI tract to **stimulate bicarbonate and mucus production** . It replaces the protective PGs consumed with PG-inhibiting therapies, such as NSAIDs ..

a. **Indication**. It is used for the prevention of **NSAID-induced gastric ulcers** .

b. **Adverse effects** may include diarrhea and abdominal pain .

c. **Precautions**. It may cause **abortion**; therefore, it must be used with caution in women of child-bearing age and is contraindicated in pregnant women .

ج. الأدوية المُعَزِّزة لدفاع المُخاطيّة : ١ . Sucralfate : **أ. آلية الفعل :** إنه ملح مُرَكَّب من **سلفات السكروز وهيدروكسيد الألمنيوم** . يُكَوِّن **هلامة لزجة** ترتبط بالبروتينات المشحونة + وتلتصق بالخلايا الظهارية المعدية ، متضمنة مساحات التقرح . تصون سطح المعدة من **التدرك بالحمض والببسين** . ب. تتضمن **الاستعمالات** تدبير **القرحة الإثنا عشرية** . ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** إمساك وغثيان . د. **التآثرات الدوائية :** قد ترتبط وتخل بامتصاص الكينولونات والفينيتوئين والوارفارين .

٢. الـ **Misoprostol** : **أ. آلية الفعل :** مشابه للـ **PGE1** ، **ينبه إنتاج البيكربونات والمخاط** . يعيض الـ PGs المحصّن المُستَهلك بالعلاجات المثبطة للـ PG ، مثل الـ NSAIDs .. أ. يستعمل لمنع القرحات المحرضة بالـ NSAIDs . ب. قدتتضمن التأثيرات الضائرة إسهال وألم بطن . ج. التحذيرات : قد يسبب إجهاض ؛ لهذا ، يجب استعماله بحذر عند النساء في سن الإنجاب وممنوع الاستعمال عند الحوامل .

VII. AGENTS THAT ACT ON THE LOWER GI TRACT

A. Agents used for constipation

1. General characteristics

a. Laxatives act primarily on the large intestine to promote an **increase in the fluid** accumulated in the bowel, **decrease net absorption of fluid** from the bowel or **alter bowel motility** . These actions facilitate the evacuation of fecal material .

b. They should not be used chronically as they may induce ‘‘**laxative dependence**’’ .

c. Many are contraindicated in bowel obstruction .

2. Bulk-forming laxatives include bran, psylium, methylcellulose, and polycarbophil .

a. MOA . Absorb water in the intestine to form a bulky emollient gel, which promotes peristalsis and reduce transit time . They produce laxative after 2-4 days; **adequate hydration** is required .

b. Indications. These agents are the treatment of choice for **chronic constipation** .

c. Adverse effects. They may cause abdominal cramps, bloating, and flatulence .

الأدوية العاملة على السبيل الهضمي السفلي : أ. الأدوية المستعملة لمعالجة الإمساك :

١. المميزات العامة :

أ. تعمل الملينات أوّليّاً على الأمعاء الغليظة لتعزز **زيادة تراكم السوائل** في الأمعاء **وتنقص محصلة امتصاص السوائل** من الأمعاء أو **تعدل حركة ال**أمعاء . إذ أنّ هذه الأفعال تسهل إفراغ المادة الغائطية .

ب. ينبغي عدم استعمالها على نحو مزمن لأنها تحرض **إدمان الملِّين** .

ج. الكثير منها **ممنوع الاستعمال** في انسداد الأمعاء .

٢. **الملينات المكوِّنة للكتلة :** تتضمن bran, psylium, methylcellulose, and polycarbophil .

أ. آليّة الفعل : تمتص الماء في الأمعاء لتكوّن هلامة حجميّة مُطَرِّية ، تعزز التمَعُّج .. تسبب تليين بعد ٢ــــ٤ أيّام ؛ تتطلّب **إماهة كافية** . ب. **الآستعمالات** : المعالجة المختارة **للإمساك المزمن** .

ج. التأثيرات الضائرة : قد تسبب مغوص البطن وتطبل وغازات .

3. Osmotic laxatives . (1) Salt-containing osmotic laxatives include magnesium citrate, magnesium hydroxide, and sodium phosphate . (2) Salt-free osmotic laxatives include lactulose and polyethylene glycol (PEG) electrolyte solutions .

a. **MOA**. They **retain water** in the lumen by **osmosis**. They **distend** the colon and cause a reflex increase in **peristalsis** to promote bowel evacuation . (1) Onset of action typically occurs 3-4 hour after oral administration and 5-15 minutes after rectal administration . (2) They require adequate hydration for effect .

b. **Indications**. They are used for both acute and chronic constipation .(1) PEG solution may be used for bowel cleaning prior to rectal examination . (2) Lactulose can be also be used for hepatic encephalopathy . Bacterial degradation of lactulose result in an acidic pH . This causes NH3 to convert to NH4+ , which is trapped in the colon for elimination, thereby reducing blood ammonia levels .

c. **Adverse effects**. (1) Abdominal cramping, bloating, flatulence, and diarrhea may occur . (2) Sodium phosphate may cause hypernatremia and phosphatemia, especially in patients with renal dysfunction .

٣. الملينات التناضحية (١) تتضمن الملينات التناضحية المحتوية على—الملح magnesium citrate, magnesium hydroxide, and sodium phosphate . (٢) تتضمن الملينات التناضحية الخالية من—الملح lactulose and polyethylene glycol (PEG) electrolyte solutions .

أ. آليّة الفعل : تحتجز الماء في لمعة الأمعاء **بالتناضح** . **تمدد** القولون وتسبب زيادة انعكاسية في **التمعج** لتعزز إفراغ الأمعاء . (١) يحدث بدء التأثير نموذجياً ٣—٤ ساعات بعد الإعطاء الفموي و ٥—١٥ دقيقة بعد الإعطاء المستقيمي . (٢) تتطلب تميه كافي .

ب. **الاستعمالات** : للإمساك الحاد والمزمن . (١) قد يستعمل محلول الـ PEG لتنظيف الأمعاء قبيل الفحص المستقيمي . (٢) يمكن استعمال اللاكتولوز أيضاً في اعتلال الدماغ الكبدي . إذ أنّ التدرك الجرثومي للاكتولوز يعطي باهاء حامضة . يسبب هذا تحويل الـ NH3 إلى + NH4 ، الذي يُحتَجَز في القولون لينطرح ، بالتالي ينقص مستوى أمونيا الدم .

ج. التأثيرات الضائرة : (١)قد يحدث مغص بطن وتطبل وغازات وإسهال . (٢) قد يسبب فسفات الصوديوم فرط صوديوم الدم وفرط فسفات الدم ، خصوصاً لمرضى الخلل الكلوي .

4. Irritant (stimulant) laxatives (cathartics). Bisacodyl and senna

a. **MOA**. They **stimulate smooth muscle contractions** resulting from their irritant actions on the bowel mucosa . Local bowel **inflammation also promote accumulation of water and electrolytes** . The increased luminal contents stimulate reflex peristalsis, and the irritant action stimulates peristalsis directly . (1) The onset of action occurs in 6—12 hours . (2) These agents require adequate hydration .

b. **Indications**. Both agents may be used for the temporary relief of occasional constipation . Bisacodyl is also approved for bowel cleansing prior to rectal examination .

c. **Adverse effects** may include abdominal cramps and electrolyte disturbances .

d. **Precautions** . Chronic use may result in **cathartic colon**, a condition of colonic distention, and development of laxative dependence .

٤. **الملينات المهيجة/المخرشة (المنبهة)** : Bisacodyl(diphenyl methane) and senna

أ. **آلية الفعل : تنبه تقلصات العضلات الملساء** بسبب أفعالها المهيجة على المخاطية المعوية (الألياف العصبية في مخاطية القولون) . **يعزِّز الالتهاب** الموضعي أيضاً **تراكم الماء والكهرليتات** . زيادة المحتوى اللمعي ينبه منعكس التمعج ، وفعلها المهيج ينبه التمعج مباشرةً . يحتوي السنا على سينوزيدات (مركّبات طبيعية من الغليكوزيدات الأنتراكينونية)

(١) سرعة بدء تأثيرها ٦—١٢ ساعة . (٢) تتطلب تميه كافي .

ب. **دواعي الاستعمال :** يستعملان للتفريج المؤقت للإمساك .. البيزاكوديل مصدوق أيضاً لتنظيف الأمعاء قبيل الفحص المستقيمي .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** مغوص البطن وخلل الكهارل .

د. **التحذيرات** : قد يسبب استعمالها المزمن القولون الإسهالي ، حالة من تمدد القولون ، وتطور اعتماد المليِّن .

5. Stool softener. Docusate sodium

a. **MOA**. Docusate has a **detergent action** that facilitates the **mixing of water and fatty substances** to **increase luminal mass.** (a) it is an anionic surfactant that reduces surface tension of the oil-water interface of stool, which result in enhanced incorporation of water and fat, allowing for stool softening . (b) the onset of action is within 12—72 hours .

b. **Indications**. It is approved for occasional constipation with hard, dry stools. It may be used to **prevent straining** during defecation .

c. **Adverse effects** may include abnormal taste, abdominal cramping, and diarrhea .

d. **Precautions**. Prolonged or frequent use may result in dependence .

٥. مطريات/مُرخيات البراز : Docusate sodium

أ. **آلية الفعل :** له **فعل المنظف** الذي يسهل **خلط/مزج المواد المائية والدهنية ليزيد الكتلة اللمعية** . (أ) فعّال على السطح أنيوني ينقص التوتر السطحي للسطوح المتقابلة من الزيت-والماء في البراز ، مما يحسن اندماج الماء والدهن ، ويسمح بتليين البراز .
(ب) سرعة بدء التأثير خلال ١٢—٧٢ ساعة .

ب. **الاستعمالات** : مصدوق للإمساك العَرَضي ذو البراز القاسي والجاف . قد يستعمل لمنع التغوط بإجهاد .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** شذوذ الذوق ومغص البطن وإسهال .

د. **التحذيرات** : قد يسبب الاستعمال المطول أو المتكرر اعتماد .

6. Lubricating agent. Mineral oil .

a. **MOA**. It **coats fecal contents** and thereby inhibits absorption of water, it softens and lupricates hard stools, allowing for easier passage of stool without irritating the mucosa.

b. **Indications**. It may be used for relief of occasional constipation. Rectal use may also help relieve fecal impaction .

c. **Adverse effects** may include abdominal cramps and **rectal discharge** .

d. **Precautions and contraindications.**

(1) Mineral oil **decreases the absorption of fat-soluble vitamins** (A, D, E, K) .

(2) Aspiration of mineral oil may lead to **lipid pneumonitis** . For this reason , use is contraindicated in bedridden patients or those with difficulty swallowing .

٦.الأدوية المزلقة : Mineral oil .

أ. **آلية الفعل : يغطي محتويات البراز** فيثبط امتصاص الماء ، يلين ويزلق البراز الصلب ، سامحاً بمرور أسهل للبراز بدون تهييج المخاطية .

ب. **الاستعمالات** : لتفريج الإمساك الموسمي . قد يساعد استعماله عبر المستقيم تفريج انحشار البراز .

ج. قد تتضمن تأثيراته الضائرة مغوص البطن **وإفراغ المستقيم** .

د. التحذيرات وموانع الاستعمال :

(١) ينقص امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدهن (A, D, E, K) .

(٢) قد يؤدي ارتشاف الزيت المعدني إلى **التهاب رئة شحمي** . لهذا ، ممنوع استعماله للمرضى الطريحي الفراش وفي حالة صعوبة البلع .

7. opioid-receptor antagonists. Methylnaltrexone, naloxone, naldemedine, and alvimopan .

a. **MOA**. They **block opioid** binding at the **mu-receptor** in **peripheral tissues**, such as the **GI tract**. They inhibit the decreased GI motility and delay in GI transit time due to opioids . These agents **do not affect opioid analgesic effects** .

b. **Indications**. They are used for **opioid-induced constipation**. Alvimopan is only approved for postoperative ileus .

c. **Adverse effects** may include abdominal pain, flatulence, and nausea .

d. **Precautions**

(1) **GI perforations** have been reported in patients with impaired structural integrity of the GI wall, such as PUD, or infiltrative GI tract malignancies .

(2) They may be associated with opioid withdrawal symptoms, such as anxiety, chills, diarrhea, and yawning.

(3) Alvimopan has an increased incidence of MI .

٧. مناهضات المستقبلات الأفيونية : Methylnaltrexone, naloxone, naldemedine, and alvimopan

أ. **آلية الفعل : تحصر ارتباط الأفيونات بالمستقبلات ميو في نسج محيطية** مثل **السبيل الهضمي** فتثبط فعل الأفيونات المُنقِص للحركة المعديّة المعوية والمُؤجِّل لزمن المرور المعدي المعوي . لا تؤثر على التأثيرات المسكنة للأفيونيات .

ب. **الاستعمالات** : في **الإمساك المحرَّض بالأفيون** . الـ Alvimopan مصدوق فقط في انسداد الأمعاء بعد العمليات .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** ألم بطن وغازات وغثيان .

د. **التحذيرات** :

(١) يجري التبليغ عن **انثقابات معدية معوية** عند المرضى المختلي الكمال البنيوي للجدار المعدي المعوي مثل الـ PUD أو خباثات السبيل المعوي المعدي الارتشاحية .

(٢) قد تترابط مع أعراض انسحابية للأفيون مثل القلق والرعشة والإسهال والتثاؤب .

(٣) الـ Alvimopan يزيد حدوث الـ MI .

B. Antidiareal agents

1. General characteristics.

a. Antidiarrheal agents may be used safely in patients with mild to moderate acute diarrhea.

b. They should not be used in patients with blood diarrhea, high fever, or systemic toxicity due to the risk of worsening the underlying condition.

c. They should be discontinued in those whose diarrhea is worsening despite therapy .

2. Opioid agonists. Loperamide, diphenoxylate plus atropine, and difenoxin plus atropine .

a. MOA. They act on the **opioid receptor** in circular and longitudinal **intestinal muscles** They **inhibit peristalsis** and prolong transit time .

الأدوية المضادة للإسهال :

١. المميزات العامة :

أ. قد تستعمل بأمان للمرضى بإسهال حاد خفيف إلى متوسط .

ب. ينبغي عدم استعمالها لمرضى إسهال مدمّى وحمى شديدة أو تسمم مجموعي بسبب اختطار إساءة الحالة المستبطنة .

ج. ينبغي إيقاف استعمالها للذين يسوء عندهم الإسهال رغم المعالجة .

٢. الناهضات الأفيونية : Loperamide, diphenoxylate plus atropine, and difenoxin plus atropine

أ. آلية الفعل : تعمل **على المستقبلة الأفيونية في العضلات المعوية** الدائرية والطولانية . **تثبط التمعج** وتطيل زمن المرور .

a. Administration.

(1) Diphenoxylate and difenoxin are prescription opioid agonists.

(a) Difenoxin is the active metabolite of diphenoxilate.

(b) At standard doses, they do not have analgesic properties, but at higher doses they can cause CNS effects. i. they are combined with small amount of **atropine** to **discourage overdose** (due to potential for **anticholinergic side effects**).

i. The anticholinergic properties of atropine may also contribute to the antidiarrheal action .

ii. Prolonged use can lead to opioid dependence .

(2) **Loperamide** is an OTC drug that does not cross the BBB . It has **no analgesic properties or potential for addiction** .

أ. الإعطاء :

(١) الـ Diphenoxylate والـ difenoxin ناهضان أفيونيّا الفعل وصفيّان .

(أ) الـ difenoxin هو المستقلَب الفعّال للـ diphenoxilate .

(ب) لا يمتلكان خواصاً مسكنة بالجرعات المعيارية ، لكن بالجرعات الكبيرة يمتلكان تأثيرلت على الـ CNS . يولّفان مع جرعة صغيرة من **الأتروبين لإعاقة زيادة الجرعة من قِبَل المدمنين** (بسبب **التأثيرات الجانبية المضادة للكولين**) .

-قد تساهم خواص الأتروبين المضادة للكولين أيضاً في الفعل المضاد للإسهال .

--قد يؤدي طول الاستعمال إلى الإعتماد .

(٢) الـ **Loperamide** دواء OTC لا يعبر الـ BBB . **ليس له خواص مسكنة أو إمكانية الإدمان** .

b. Indications.

(1) Diphenoxylate is approved for the adjunct management of diarrhea.

(2) Difenoxin is used for the treatment of acute nonspecific diarrhea and acute exacerbations of chronic functional diarrhea.

(3) Loperamide is used for chronic diarrhea associated with inflammatory bowel disease (IBD) in adults and acute nonspecific diarrhea and to reduce volume of ileostomy discharge . It may also be used for traveler's diarrhea .

d. **Adverse effects** may include dizziness, drowsiness, and abdominal discomfort .

e. **precautions**. At high doses they may cause severe constipation or paralytic ileus .

ب. دواعي الاستعمال :

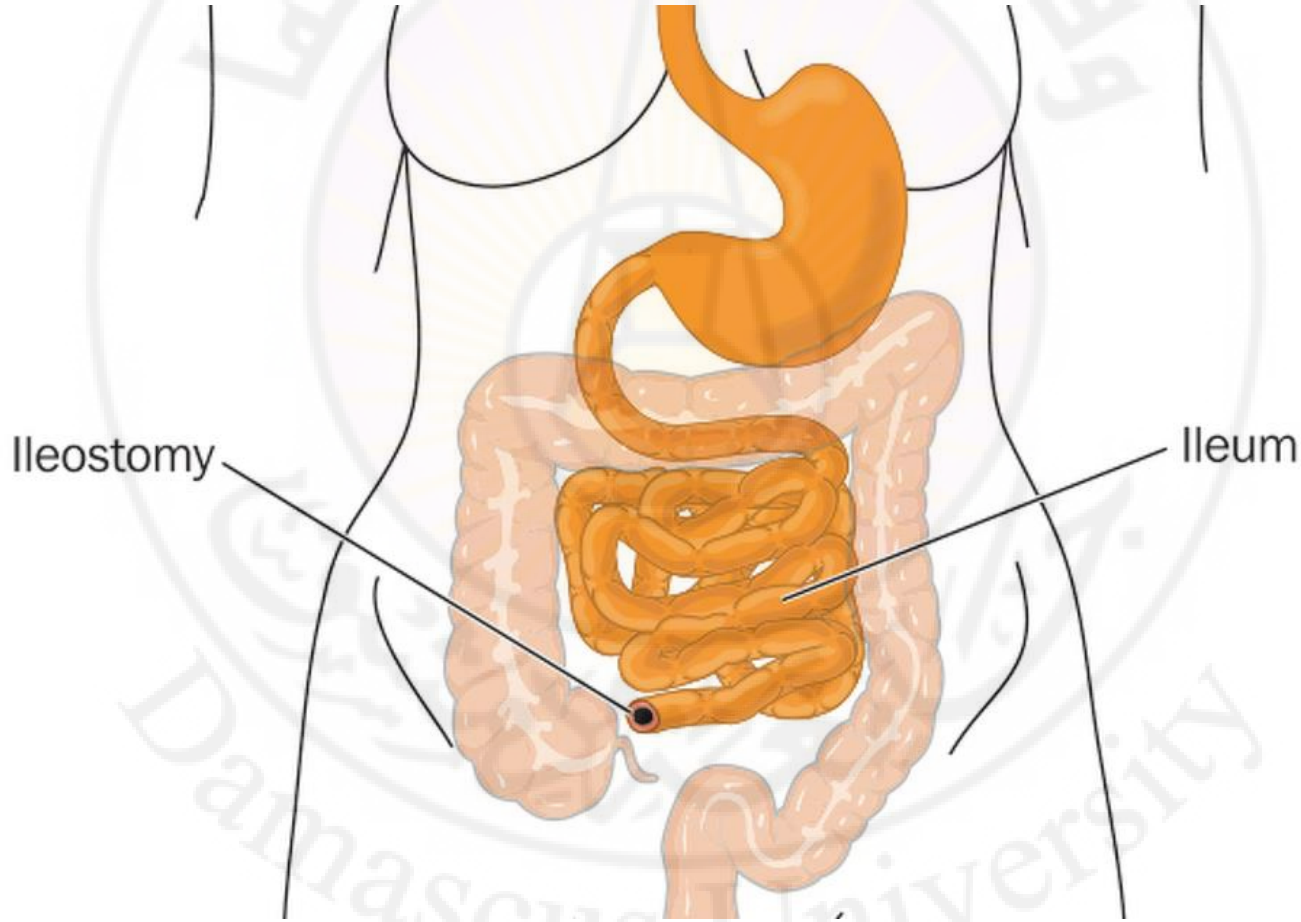
(١) الديفينوكسيليت مصدوق لمساعدة معالجة الإسهال .

(٢) يستعمل الديفينوكسين لمعالجة الإسهال الحادّ غير النوعي والسورات الحادة من الإسهال المزمن الوظيفي .

(٣) يستعمل اللوبيراميد في الإسهال المزمن المترابط مع داء الأمعاء الالتهابي (IBD) عند البالغين والإسهال الحاد غير النوعي ولإنقاص حجم مفرغات فتحة اللفائفي . يمكن استعماله أيضاً في إسهال المسافر .

د. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** دوخة ونعاس وعدم راحة البطن .

ه. **التحذيرات** : قد تسبب بالجرعات الكبيرة إمساك شديد أو انحشار/انسداد اللفائفي .


Ileostomy
Ileum

3. Bismuth subsalicylate.

a. **MOA**. It has **antisecretory** properties (due to salicylate moiety) and **antimicrobial** properties (due to bismuth)..

(1) It may stimulate absorption of fluid and electrolytes across the intestinal wall .

(2) It may inhibit synthesis of a PG responsible for intestinal inflammation and hypermotility .

(3) It exhibits antimicrobial activity directly against bacterial and viral GI pathogens (it **binds to toxins** produced by different microbes, such as *Escherichia coli* .

b. **Indications** include diarrhea and dyspepsia . It is effective for the treatment and prophylaxis of **traveler's diarrhea** . It is used off-lable for *H. pylori* eradication .

c. **Adverse effects** include **fecal discoloration** (grayish black) and **tongue discoloration** (darkening). Tinnitus may also occur .

٣. الـ Bismuth subsalicylate

أ. **آليّة الفعل :** ذو خواص **مضادة للإفراز** (بسبب النصف الساليسيلاتي) و **مضادة للمكروب** (بسبب البزموت) .

(١) قد ينبه امتصاص السوائل والكهارل عبر الجدار المعوي .

(٢) قد يثبط تصنيع الـ PG المسؤول عن التهاب الأمعاء وفرط الحركة .

(٣) يُبدي فعالية مضادة للمكروب مباشرة ضد المُمرِضات المعدية المعوية الجرثومية والفيروسية (**يرتبط بالذيفانات** المُنتَجَة من مكروبات مختلفة ، مثل الإشريكية القولونية .

ب. تتضمن **دواعي الاستعمال** إسهال وعسر هضم . فعّال في المعالجة والوقاية من **إسهال المسافر** . يستعمل خارج نطاق اللصاقة للقضاء على الملويّة البوابية .

ج. تتضمن التأثيرات الضائرة : **صبغ البراز** (أسود مائل للرمادي) **واللسان** (تسويد اللسان) .

4. Octredtide

a. **MOA**. It is an **analogue of somatostatin**. It decreases diarrhea by several mechanisms .

(1) It acts directly on epithelial cells to **reduce the secretion** of a number of **pancreatic and GI hormones,** including **vasoactive intestinal polypeptide (VIP)**, serotonin, gastrin, secretin, and pancreatic polypeptide .

(2) It may also prolong intestinal transit time, promote intestinal absorption, and decrease secretion of fluids and electrolytes .

b. indications.

(1) It is used in case of **severe diarrhea** caused by **carcinoid syndrome** or by **excessive release** of **GI tract hormones**, including gastrin and VIP .

(2) It may be used off-lable for the treatment of diarrhea caused by chemotherapy, graft versus host disease, short-gut syndrome, and dumping syndrome .

(3) It may be used in the treatment of neuroendocrine tumors of the GI tract.

c**. Abverse effects** may include mild GI distress and headache. It may cause the formation of gallstones due to alteration of fat absorption .

٤. الـ Octredtide

أ. آليّة الفعل : مشابه للسوماتوستاتين . ينقص الإسهال بأليّات عديدة :

(١) يعمل مباشرةً على الخلايا الظهارية **لينقص إفراز** عدد من **الهرمونات البنكرياسية** والهضمية ، متضمنة الـ **VIP** والسيروتونين والغاسترين والسكرتين وعديد الببتيد البنكرياسي .

(٢) قد يطيل زمن النقل المعوي فيعزز امتصاص السوائل المعوية وينقص إفراز السوائل والكهارل .

ب. دواعي الاستعمال :

(١) في **الإسهال الشديد** الحادث **بمتلازمة سرطانية** أو **بإطلاق زائد لهرمونات السبيل المعدي المعوي** ، متضمنة الغاسترين والـ VIP

(٢) خارج اللصاقة لمعالجة إسهال المعالجة الكيميائية وداء المضيف الرافض للطُعم ومتلازمة المعي—القصيرة ومتلازمة الإغراق .

(٣) ربما لمعالجة أورام عصبية غدية في السبيل الهضمي .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** ضائقة هضمية وصداع . قد يُكَوِّن حصيات صفراوية بتغييره امتصاص الدهن .

C. Agents used for antiflatulence. Simethicone

a. **MOA.** It has the ability to collapse gas bubbles by forming a thin layer on their surface. It **alters the surface tension** of **gas and mucus bubbles** enabling them to **coalesce**, or form together. This **accelerates** the **passage of gas** through the GI tract through belching, passing of flatus, or increased absorption of gas into the bloodstream .

b. **Indications** . It is indicated for the management of **gas retention**, including the relief of pressure, **bloating**, fullness, and discomfort due to GI gas .

c. **Adverse effects** are minimal but may include mild diarrhea, nausea, and regurgitation .

ج. الأدوية المستعملة ضد الغازات : الـ Simethicone

أ. آليّة الفعل : يَخمِص فقاعات الغاز بتكوينه طبقة رقيقة على سطوحها . **يغيّر التوتر السطحي للغاز والفقاقيع المخاطية** ممكِّناً إيّاها أن **تلتَئِم** ، أو تتكوَّن معاً . هذا يسرع مرور الغاز عبر السبيل المعدي المعوي بالتجشؤ ، **ومرور الغازات** ، أو زيادة امتصاص الغاز إلى مجرى الدم .

ب. دواعي الاستعمال : لتدبير **احتجاز الغاز** ، متضمناً تفريج الضغط **والتطبل** والامتلاء وعدم الراحة بسبب الغازات المعدية المعوية .

التأثيرات الضائرة أصغرية لكن قد تتضمن إسهال وغثيان وتقيؤ .

D. Agents used in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS)

1. **Antispasmodics (anticholinergic agents).** Dicyclomine and hyosyamine .

a. **MOA**. These agents **block the action of ACh** in the **enteric plexus** and on smooth muscle to relieve symptoms of intestinal spasms.

b. **Indications**. They may be used for the management of IBS or other functional GI disorders.

c. **Adverse effects** may include dizziness, dry mouth and blurred vision .

د. الأدوية المستعملة في معالجة متلازمة الأمعاء الهيوجة (IBS) :

١. **مضادّات التشنُّج (الأدوية المضادّة للكولين)** : Dicyclomine and hyosyamine

أ. **آليّة الفعل : تحصِر** هذه الأدوية **فعل الـ ACh** في **الضفيرة المعويّة** وعلى العضلات الملساء لتفريج أعراض التشنُّجات المعويّة .

ب. **دواعي الاستعمال :** لمعالجة الـ IBS وغيرها من الاضطرابات المعدية المعويّة الوظيفية .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** دوخة وجفاف الفم وتغيُّم الرؤية .

2. **Serotonin (5-HT3)—receptor antagonist**. Alosetrone

a. **MOA**. Alosetrone **blocks 5-HT3 receptors** on **enteric neurons** in the GI tract to reduce pain, abdominal discomfort, urgency, and diarrhea.

b. **Indications**. It is approved for the treatment of **women** with **severe IBS** in whom **diarrhea** is the predominant symptom. Due to the risk of GI adverse reactions, it should only be used in women who have not responded to conventional therapy.

c. **Adverse effects** may include headache and constipation.

d. **Precautions**. Due to the risk for **ischemic colitis**, it should be discontinued immediately in patients who experience rectal bleeding, bloody diarrhea, or sudden worsening of abdominal pain (until further evaluation).

٢. **مناهضات (محصرات) مستقبلات السيروتونين—٣ (5—HT3) :** الـ Alosetrone

أ. **آليّة الفعل : يحصِر** الألوستيرون **المستقبلات 5—HT3 على العصبونات المعويّة** في السبيل المعدي المعوي لينقص الألم وعدم راحة البطن والإسهال .

ب. **دواعي الاستعمال :** مصدوق لمعالجة **النساء المصابات بـ IBS شديدة** اللاتي يكون **الإسهال** سائد لديهم .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** صداع وإمساك .

د. **التحذيرات :** ينبغي إيقاف استعمال الدواء فوراً عند المرضى اللذين يعانون من نزف المستقيم والإسهال المُدَمّى أو عند الإساءة الفجائية لألم البطن (حتى يجري تقييم إضافي) بسبب اختطار **التهاب القولون الإقفاري** .

3. Chloride channel activators

a. Type 2 chloride channels (ClC-2) help maintain fluid balance in the bowels.

(1) Activation increases fluid in the bowel to help with the passage of stool.

b. Lubiprostone

(1) MOA. This agent **stimulates ClC-2** in the **small intestine**, thereby increasing intestinal fluid secretion and intestinal motility. It increases fluid in the bowels to help stool to pass.

(2) Indications. It is approved for **IBS with constipation (females only),** chronic idiopathic constipation, and opioid-induced constipation.

(3) Adverse effects may include headache and nausea. **Dyspnea** may also occur, which is often described as chest tightness; it generally occurs shortly after takings the first dose and resolves within a few hours.

٣. مُنَشِّطات قنوات الكلوريد :

أ. تُساعِد قنوات الكلوريد من النمط ٢ (ClC—2) صيانة توازن السوائل في الأمعاء (تنشيطها يزيد السوائل في الأمعاء ليساعد في مرور البراز) .

ب. الـ Lubiprostone

(١) آليّة الفعل : ينبه هذا الدواء الـ **ClC—2** في **الأمعاء الدقيقة** ، فيزيد بالتالي إفراز السائل المعوي والحركة المعوية . يزيد السائل في القولون ليساعد في مرور البراز .

(٢) دواعي الاستعمال : مصدوق من أجل الـ **IBS—c** (**للنساء فقط**) وفي الإمساك المزمن المجهول السبب وفي الإمساك المُحَرَّض—بأفيونيّات الفعل .

(٣) قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** صداع وغثيان . قد يحدُث **عسر النَفَس** أيضاً الموصوف عادةً بتَيَبُّس الصدر ؛ يحدُث عموماً بُعيد تناول الجرعة الأولى ويزول أثناء ساعات قليلة .

c. Linaclotide

(1) **MOA**. This agent **increases** cyclic guanosine monophosphate (**cGMP**) concentrations, which results in **chloride** and bicarbonate **secretion** into the **intestinal lumnen**. Intestinal fluid increases, and GI transit time is decreased.

(2) **Indications**. It is approved for IBS with constipation and chronic idiopathic constipation.

(3) **Advese effects** may include diarrhea, headache, and upper respiratory tract infections.

Both agents are contraindicated with known suspected bowel obstruction.

ج. الـ Linaclotide :

(١) **آليّة الفعل :** يزيد تركيز الـ **cGMP** ، مما يؤدي إلى **إفراز الكلوريد** والبيكربونات في لمعة الأمعاء ، فتزيد السوائل المعوية وينقص زمن النقل المعدي المعوي .

(٢) **دواعي الاستعمال :** مصدوق لمعالجة الـ IBS—c والإمساك المزمن المجهول السبب .

(٣) قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** إسهال وصداع وعداوى المسلك التنفسي العلوي .

د. كل من الدوائين ممنوع الاستعمال عند الاشتباه بانسداد الأمعاء .

E. Agents used in inflammatory bowel disease (IBD)

1. General characteristics for IBD

a. IBD is a spectrum of chronic, idiopathic, and inflammatory intestinal conditions.

b. It causes significant GI symptoms that may include diarrhea, abdominal pain, bleeding, anemia, and weight loss.

c. IBD compromises of two distinct disorders : Ulcerative colitis and Crohn disease.

(1) **Ulcerative colitis** is characterized by **confluent mucosal inflammation** of colon starting at **anal verge** and extending proximally.

(2) **Crohn disease** is characterized by **transmural inflammation** of **any part** of the GI tract, but most commonly the area adjacent to the ileofluent valve (the inflammation is not necessarily confluent; therefore, area of inflammation may be in-between areas of relatively normal mucosa) .

ه. الأدوية المستعملة في داء الأمعاء الالتهابي (IBD) :

١. المميزات العامّة للـ IBD :

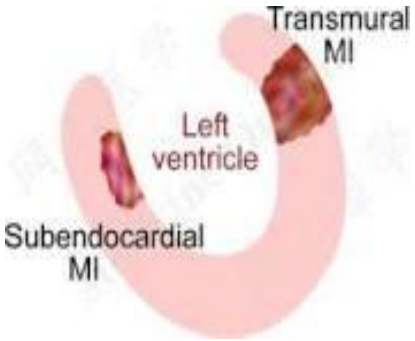
أ. الـ IBD طيف من حالات معوية مزمنة التهابية ومجهولة السبب .

ب. تسبب أعراض هضمية قد تتضمن إسهال وألم بطن ونزف وفقر دم ونقص وزن .

ج. تشمل اضطرابين مميّزين : التهاب القولون التقرحي و داء كرون .

(١) يتميز الـ **UC بالتهاب المخاطية المتصل** للقولون بادئاً من **الحافة الشرجية** وممتدّاً على نحو متقارب/متواصل .

(٢) يتميز الـ **CD بالتهاب عابر للجدار لأيّ جزء** من السبيل المعدي المعوي ، وخصوصاً الناحية المجاورة للمصرة اللفائفية الأعورية (الالتهاب غير مندمج بالضرورة ؛ لهذا قد تكون منطقة الالتهاب بين مساحات من المخاطية الطبيعية نسبياً)



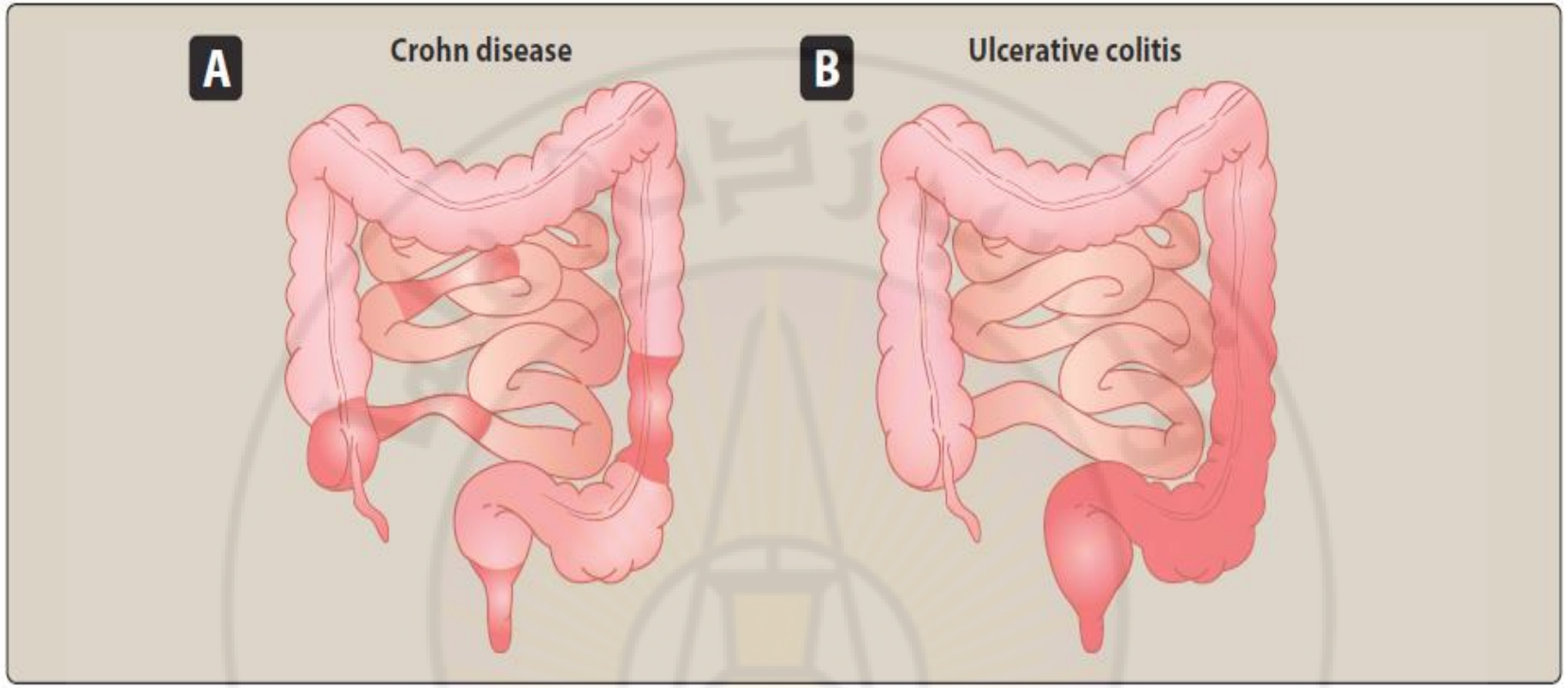


Figure 42.17

Distribution patterns of disease with skip lesions in Crohn's disease **(A)** and continuous involvement of the colon **(B)**, beginning with the rectum, in ulcerative colitis.

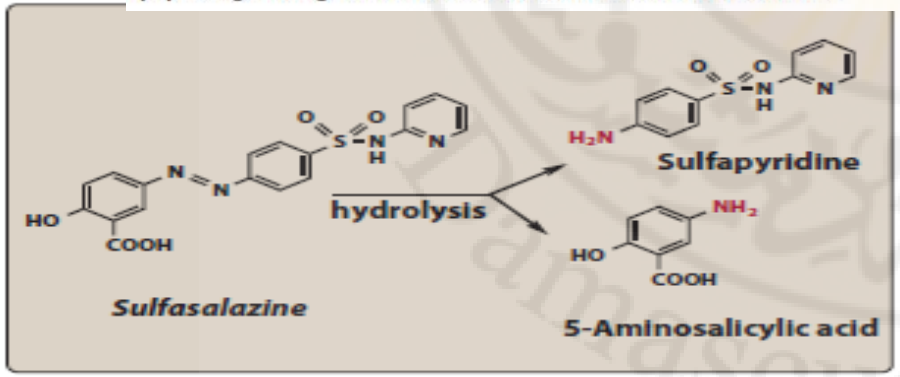


Figure 42.19

Sulfasalazine metabolism.

d. Since the etiology and pathogenesis of these disorders remain unknown, medications are used to **dampen the generalized inflammatory response** (specific goals of pharmacotherapy include controlling acute exacerbations, maintaining remission, and treating specific complications, such as fistulas) .

2. **5-Aminosalicylates (5-ASA)**. Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide, and various forms of mesalamine.

a. MOA :

(1) The specific mechanism is unknown.

(2) They may decrease inflammation by inhibiting cyclooxygenase and lipoxygenase to **decrease prostaglandin and leukotriene synthesis.**

(3) They may **inhibit** the functions of **natural killer (NK) cells**, mucosal lymphocytes, and macrophages.

(4) They may **scavenge oxygen-derived free radicals .**

د. بما أنّ السببيّات المرضيّة لهذين الاضطرابين لا تزال مجهولة ، تستعمل الأدوية **لإنقاص الاستجابة الالتهابية المعممة** (تتضمن المرامي النوعية للمعالجة الدوائية تضبيط السورات الحادة وصيانة الهدأة ومعالجة المضاعفات النوعية ، مثل النواسير) .

٢. الـ **5-Aminosalicylates (5-ASA)** : Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide, and various forms of mesalamine.

أ. آليّة الفعل :

(١) قد تنقص الالتهاب بتثبيطها الـ COX والـ LOX **فتنقص تصنيع الـ PGs والـ LTs** .

(٢) قد **تثبط** وظائف **الخلايا القاتلة الطبيعية** واللمفاويّات في الطبقة المخاطيّة والبلاعم .

(٣) قد **تَكنُس/تزيل الجزور الحُرّة المشتقّة من—الأُكسجين** .

c. Formulations

(1) The effectiveness of therapy depends on achieving high drug concentration at the site of active disease.

(2) They are believed to work **topically** (not systemically) in areas of diseased gastrointestinal mucosa.

(3) To **overcome the rapid absorption** of 5-ASA from the proximal small intestine, a number of formulations have been **designed to deliver it to various distal segments** of the small bowel or colon, including delayed-release capsules and pH-dependent release.

d. indications. These agents are most effective for the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. They may also be used in Crohn disease.

e. Adverse effects are mainly related to the **sulfa moiety.** They may include headache, dyspepsia, and **skin rash.** Sulfasalazine may also cause oligospermia (reversible) and impair folate absorption.

ج. المستحضرات :

(١) تعتمد فعاليّة المعالجة على إنجاز تركيز الدواء عند مقر المرض النشط .

(٢) تعمل **موضعيّاً** (ليس مجموعيّاً) في مناطق المخاطيّة المعديّة المعويّة .

(٣) للتغلب على الامتصاص السريع للـ 5—ASA من الأمعاء الدقيقة القريبة جرى **تصميم** عدد من المستحضرات **لإيتائه إلى القِطَع البعيدة** من الأمعاء الدقيقة والقولون ، متضمنةً كبسولات الإطلاق—الآجل والإطلاق المُعتَمِد—الباهاء .

د. دواعي الاستعمال : هذه الأدوية فعّالة جدّاً في معالجة الـ UC الخفيف إلى المتوسط . يمكن استعمالها أيضاً في معالجة CD .

ه. تتعلق **التأثيرات الضائرة** أساساً **بجزء السلفا** . قد تتضمن صداع وعسر تنفس و **طفح جلد** . قد يسبب السلفاسالازين أيضاً ندرة النطاف (عكوس) وخلل امتصاص الفولات .

DRUG	BRAND(S)	ROUTE	DOSING FREQUENCY	FORMULATION	SITE OF DELIVERY
Balsalazide	Colazal	PO	Three times daily	5-ASA azo bonded to inert carrier molecule; release dependent on cleavage by colonic bacteria	Colon
Mesalamine	Apriso	PO	Once daily	pH-dependent (≥ 6) delayed release with extended-release matrix core	Colon
	Asacol, Asacol HD	PO	Three times daily	pH-dependent (≥ 7) delayed release	Distal ileum, colon
	Canasa	Rectal	Once daily	Suppository	Rectum
	Lialda	PO	Once daily	pH-dependent (≥ 7) delayed-release multimatrix system	Distal ileum, colon
	Pentasa	PO	Four times daily	Ethyl cellulose membrane controlled-release micropellets	Entire small intestine, colon
	Rowasa	Rectal	Once daily	Liquid enema	Rectum, sigmoid colon
Olasalazine	Dipentum	PO	Twice daily	5-ASA azo bonded to another 5-ASA molecule; release dependent on cleavage by colonic bacteria	Colon

Figure 42.20

5-Aminosalicylate formulations.

3. Many other agents can be used for the management of IBD, including glucocorticoids, antimetabolites (azathioprine and methotrexate), and TNF-inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab, and natalizomab) . These agents are discussed in mor detail in other chapters . F

٣. يمكن استعمال أدوية إضافية كثيرة لتدبير الـ IBD ، متضمنةً القشرانيّات السكّريّة و مضادّات الاستقلاب (azathioprine and methotrexate) و مثبطات عامل نخر الورم-الألفا (infliximab, adalimumab, certolizumab) و natalizomab المثبط للإنتغرين .

B. Corticosteroids

Corticosteroids are used in IBD for their anti-inflammatory effects as they are in other inflammatory conditions (see Chapter 26). Although very effective at inducing remission in IBD, long-term maintenance with corticosteroids should be avoided due to the deleterious effects of chronic use. Rectal formulations (for example, *hydrocortisone* enema and *budesonide* foam) have fewer adverse effects than systemic steroids but use is limited to left-sided disease in UC.

ب. الكورتيكوستيرويدات : تستعمل في الـ IBD لتأثيراتها المضادّة للالتهاب . ينبغي تجنب دوام استعمالها فترة طويلة رغم فعاليتها الكبيرة في **تحريض هدأة هذا المرض** بسبب تأثيراتها المُؤْذية بالاستعمال المزمن . للمستحضرات المستقيمية (مثل رحضة الـ budesonide الرغويّة) تأثيرات ضائرة أقل من الستيرويدات المجموعيّة . لكن استعمالها مقتصر على التهاب القولون التقرحي بالجِهَةِ اليُسْرَى .

Enteric-release preparations of oral *budesonide* deliver corticosteroid to a portion of inflamed intestine. This agent has minimal systemic adverse effects due to low bioavailability resulting from extensive firstpass hepatic metabolism. Delayed-release *budesonide* delivers drug to the terminal ileum and proximal large bowel and is used in ileocecal CD. Extended-release *budesonide* delivers drug throughout the colon and is used in UC patients with pancolitis. Although systemic exposure is less than other corticosteroids, the use of *budesonide* in extended maintenance of remission is limited due to concerns with long-term use.

مستحضرات الإطلاق—في الأمعاء للـ budesonide تأتي بالكورتيكوستيرويد إلى جزء الأمعاء الملتهبة . لهذا الدواء تأثيرات ضائرة مجموعيّة أصغريّة بسبب التوافر الحيوي القليل الناجم عن شدّة استقلاب المرور الأوّل في الكبد . **البوديزوناید المؤجّل—الإطلاق** يأتي بالدواء إلى اللفائفي النهائي والأمعاء الغليظة القريبة ويستعمل في داءُ كُرون اللَفائِفِيُّ الأَعْوَرِيّ . أمّا **البوديزوناید المديد—الإطلاق** فيأتي بالدواء خلال كامل القولون ويستعمل لمرضى التهاب القولون التقرحي المصابين بالتهاب القولون الشامل . إنّ استعمال البوديزوناید في المداومة المطولة لهدأة المرض مقيّدَة رغم أنّ التعرض المجموعي أقل من باقي الكورتيكوستيرويدات .

D. Immunomodulators. 1. Methotrexate(*MTX* **).***MTX* is a structural analogue of folic acid that inhibits the production of folinic acid. The exact mechanism of action in CD is unknown. Only intramuscular or subcutaneous administration of *MTX* has efficacy in CD. *MTX* is a recommended monotherapy option for maintenance of remission in CD, but is not recommended in maintenance for UC. Common adverse effects of *MTX* are headache, nausea, vomiting, abdominal discomfort, serum aminotransferase elevations, and rash. Daily administration of folic acid is effective at reducing the incidence of GI adverse effects and is recommended in patients receiving *MTX*.

2. Thiopurines. The thiopurines *azathioprine* and *6-mercaptopurine* (*6-MP*) are oral medications that have corticosteroid-sparing effects in patients with UC and CD. They are considered first line as monotherapy for maintenance of remission. Use of thiopurines in IBD is limited by concerns of toxicity, including bone marrow suppression and hepatotoxicity. Monitoring of complete blood counts and liver function tests is recommended in all patients treated with a thiopurine.

azathioprine action : 1) - DNA synthesis; 2) Damage lymphoid & T- cells.

د. المُعَدِّلات المَناعِيّة :

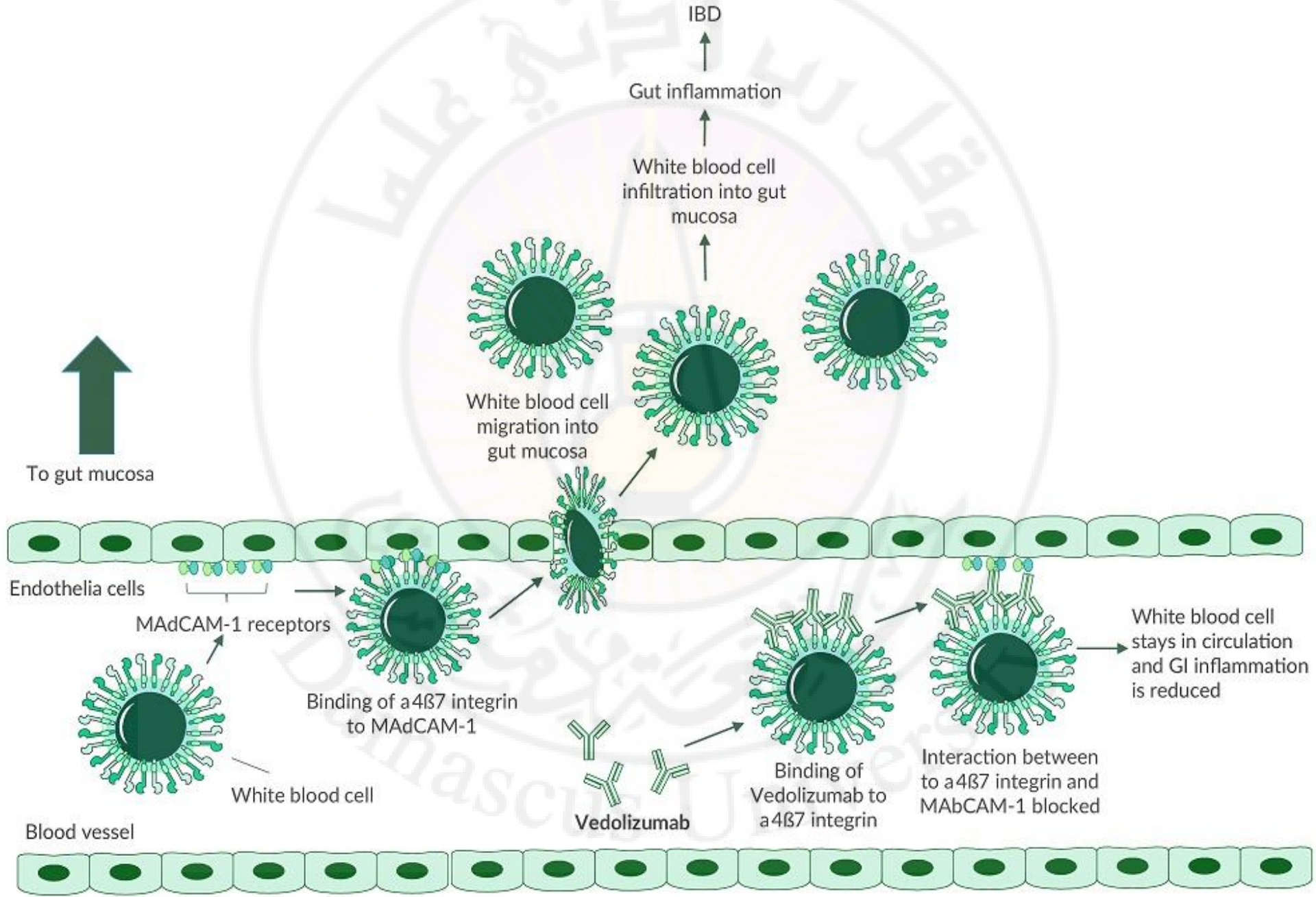
١. الـ Methotrexate (MTX): مضاهئ بنيوي لحامض الفوليك يثبط تصنيعه .آليّة فعله الدقيقة غير معروفة . فقط إعطائه في العضل أو تحت الجلد ناجع في الـ CD . يوصى به وحيداً لإدامة الهدأة في الـ CD ، لكن لا يوصى به للمداومة في الـ UC . تتمثل تأثيراته الضائرة بالصداع والغثيان والقياء وانزعاج البطن وزيادة أمينو ترانسفيراز المصل والطفح . الإعطاء اليومي لحامض الفوليك يُنقِص حدوث التأثيرات الضائرة المعدية المعويّة .

٢. الثيوبورينات Thiopurines : الـ azathioprine والـ 6-mercaptopurine (6-MP) دواءان فمويّان قد يوفّرا استعمال الكورتيكوستيرويد عند مرضى الـ UC والـ CD . إذ أنهما **الخط الأوّل كمعالجة أحاديّة لمداومة الهدأة** . استعمال الثيوبرين في الـ IBD محدود بسبب سميته المتضمنة **تثبيط نقي العظم** وتسمم الكبد . إذ يوصى برصد تعداد الدم الكامل واختبارات وظائف الكبد لكل المرضى المعالجين به .

TNF-α inhibitors : TNF-α inhibitors are parenteral agents that are effective for both induction and maintenance of remission in IBD. *Infliximab* and *adalimumab* are indicated in both moderate–severe CD and UC. *Certolizumab* is indicated for moderate–severe CD, and *golimumab* is indicated for moderate–severe UC. The TNF-α inhibitors are generally reserved as second-line agents in patients with UC who have failed 5-ASAs, are unresponsive to or dependent on corticosteroids, or who present with more severe disease. In CD, the TNF-α inhibitors have a first-line role in patients with moderate–severe disease and those at higher risk of progression and worse outcomes. These agents are associated with the development of immunogenicity and antidrug antibodies that can result in loss of response in a significant proportion of patients.

مثبطات الـ TNF-α: أدوية حقنيّة فعّالة في تحريض هدأة الـ IBD ودوامها . يوصى بالـ Infliximab والـ adalimumab في الـ CD والـ UC المتوسطة—الوخيمة . يوصى بالـ Certolizumab للـ CD المتوسط-الوخيم والـ golimumab للـ UC المتوسط-الوخيم .
هي خط—ثاني لمرضى UC بعد فشل 5-ASAs وغير المستجيبين للكورتيكوستيرويدات أو المرض الشديد جداً . في الـ CD لهذه الأدوية دور الخط—الأوّل للمرض المتوسط—الشديد ولذوي الاختطار الأكبر لتفاقم وسوء النتائج . تترابط مع تطور الاسْتِمْناع وأضداد الدواء التي تُنقِص الاستجابة عند نسبة كبيرة من المرضى .

Mechanism of Action of Vedolizumab[11]



Drugs Acting on the Pulmonary System

INTRODUCTION TO PULMONARY DISORDERS. Athsma

1. **Asthma is characterized by acute episodes of bronchoconstriction caused by underlying airway inflammation .**

A hallmark of asthma is bronchial hypersensitivity to numerous kinds of endogenous or exogenous stimuli . In asthmatic patients, the response to various stimuli is amplified by persistant inflammation. 2. early-phase response : **Antigenic stimuli trigger the release of mediators** (leukotrienes, histamine, PGD2, and many others) that cause a bronchospastic response, with **smooth muscle contraction, mucus secretion,** and **recruitment of inflammatory cells**, such as eosinophils, neutrophils, and macrophages .

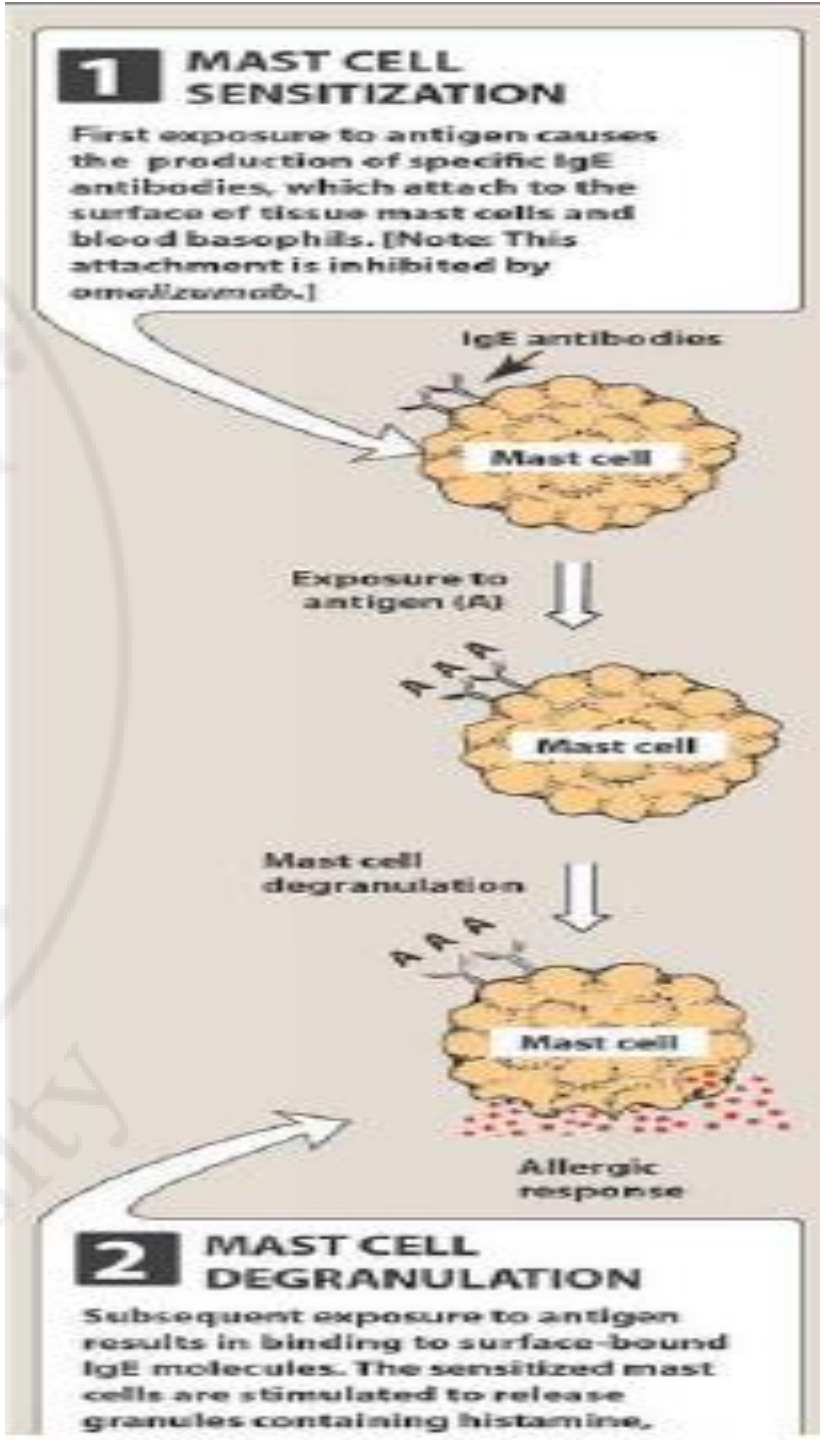
أوّلاً. مقدمة إلى الاضطرابات الرئويّة : أ. الربو :

١. الربو مميّز بنوائب حادّة من تضيق القصبات بسبب التهاب في المسلك الهوائي

أ. العلامة الفارقة للربو هي فرط تحسس القصبات تجاه الكثير من المُنَبِّهات الداخلية المنشأ والخارجيّة .

ب. تتضخّم الاستجابة لمنبهات متنوعة عند المرضى الربويين بالتهاب مستدام .

٢. استجابة الطور المبكر : ثمّةَ منبهات مستضديّة تحرض إطلاق وسائط (لوكوترينات و هيستامين و PGD2 وغيرها كثير) تسبب استجابة تشنج قصبات ، مع **تقلص العضلات الملساء وإفرازات مخاطية ومَدَدْ بخلايا التهابيّة** ، مثل اليوزينات والعَدِلات والبلاعم .



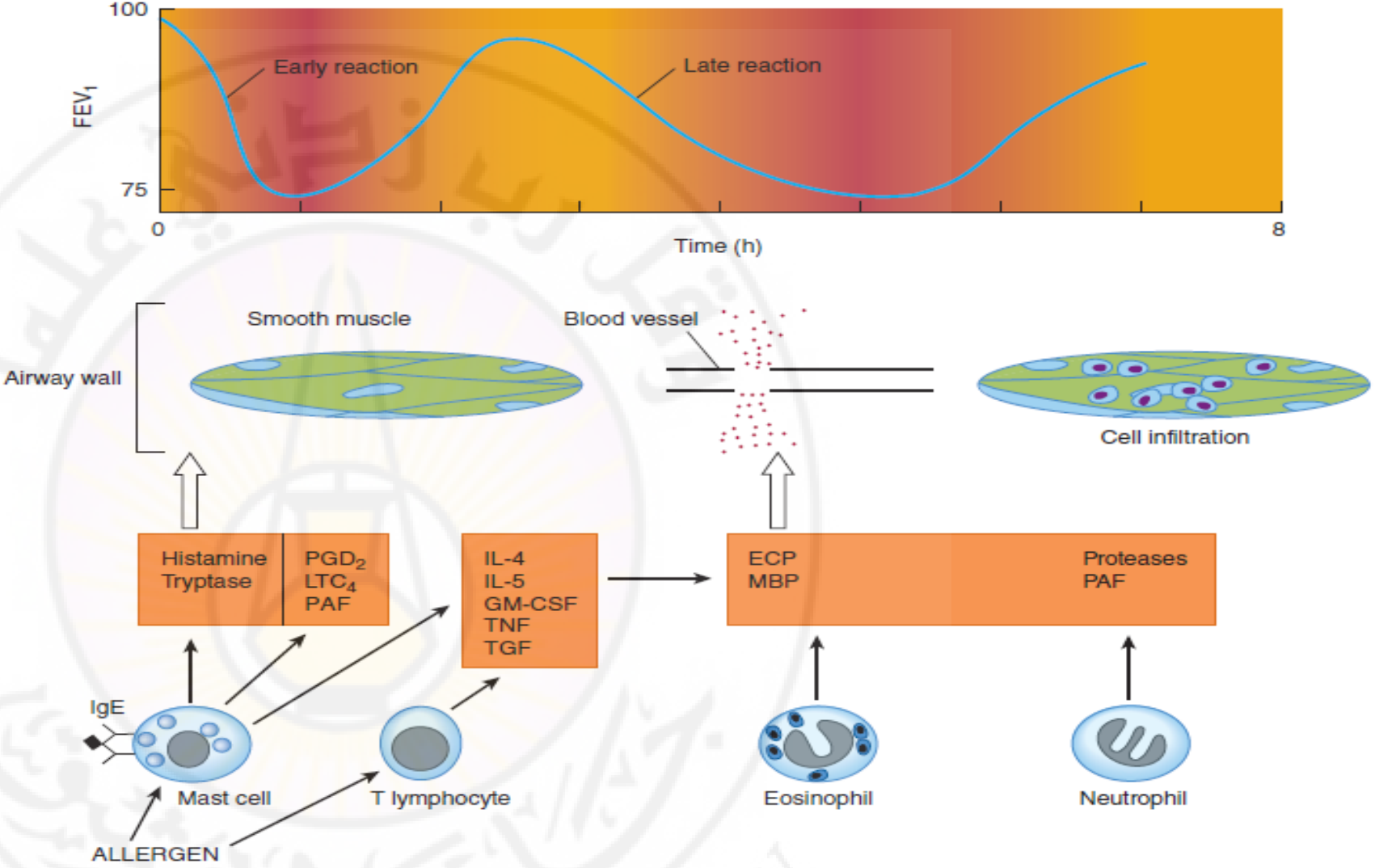
3. late-phase response (may occur within hours or days) . An inflammatory response in which the levels of H and other mediators released from inflammatory cells rise again and may induce bronchospasm. Eventually , fibrin and collagen deposition and tissue destruction occur. Smooth muscle hypertrophy occurs in chronic asthma.

4. Non-antigenic stimuli (cool air, exercise, and non-oxidizing pollutants) can trigger nonspecific bronchoconstriction after early-phase sensitization.

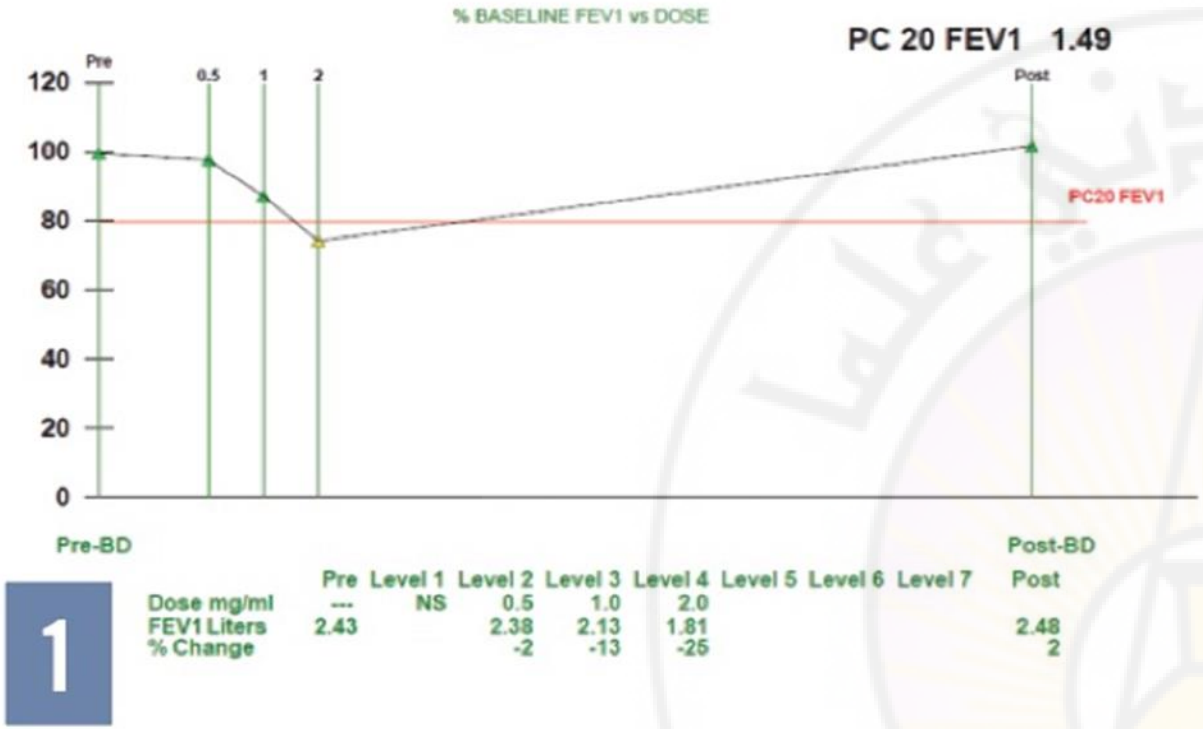
٣. **استجابة الطور ـــ الآجِل** (قد تحدُث أثناء ساعات أو أيّام) : ثمّةَ استجابة التهابية تزداد معها مجدّداً مستويات الهيستامين والوسائط الإضافيّة المنطَلقة من خلايا التهابية وقد تُحَرِض تشنج قصبات . يحدُث ترسُّب فيبرين وكولاجين وتخريب نسيج . يحصل تضخم العضلات الملساء في الربو المزمن .

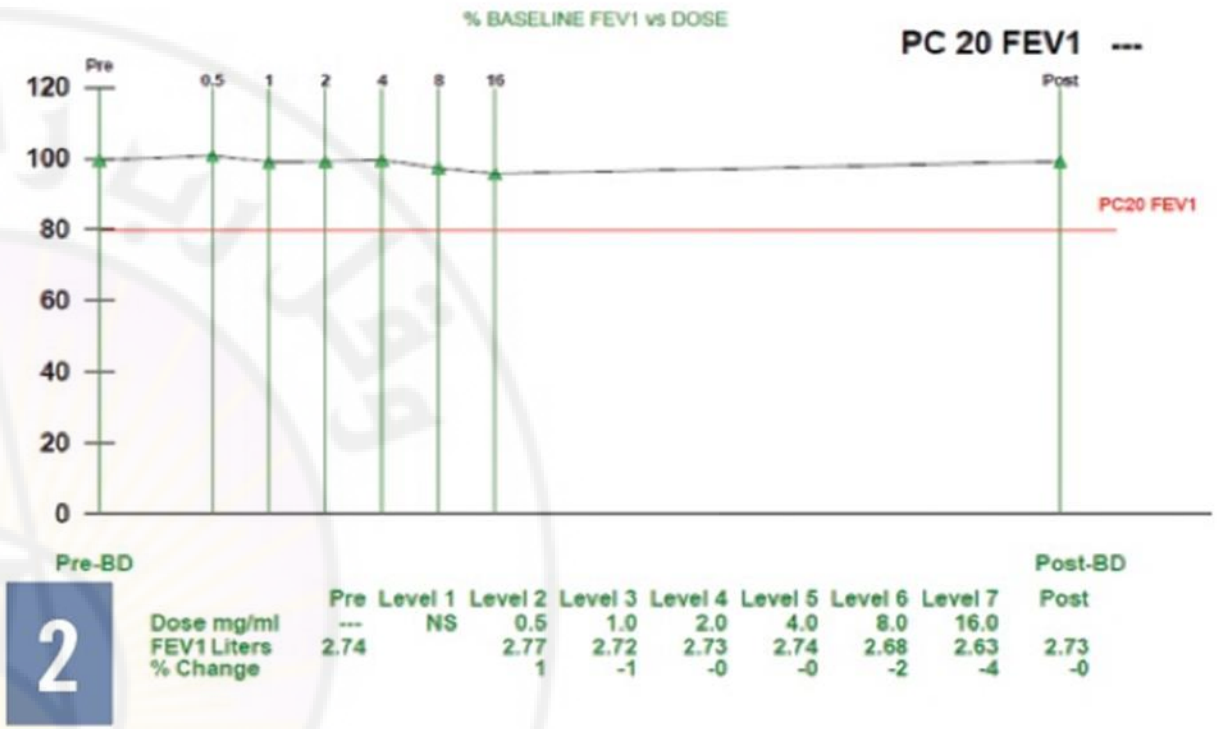
٤. تستطيع منبهات غير ـــ مستضديّة (الهواء البارد والجهد والملوِّثات) تحريض تضيق قصبات غير نوعي بعد تحسيس الطور ـــ المبكر .

FIGURE 20–1 Conceptual model for the immunopathogenesis of asthma. Exposure to allergen causes synthesis of IgE, which binds to mast cells in the airway mucosa. On re-exposure to allergen, antigen-antibody interaction on mast cell surfaces triggers release of mediators of anaphylaxis: histamine, tryptase, prostaglandin D2 (PGD2), leukotriene (LT) C4, and platelet-activating factor (PAF). These agents provoke contraction of airway smooth muscle, causing the immediate fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV1). Re-exposure to allergen also causes the synthesis and release of a variety of cytokines: interleukins (IL) 4 and 5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor (TNF), and tissue growth factor (TGF) from T cells and mast cells. These cytokines in turnattract and activate eosinophils and neutrophils, whose products include eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP), proteases, and platelet-activating factor. These mediators cause the edema, mucus hypersecretion, smooth muscle contraction, and increase in bronchial reactivity associated with the late asthmatic response, indicated by a second fall in FEV1 3–6 hours after the exposure.



الطراز التصوري للسبب المناعي المرضي للربو. يسبب **التعرض للمُستأرج** تصنيع الغلوبولين المناعي—ه ، الذي يرتبط بالخلايا البدينة في مخاطية المسلك الهوائي . عند **إعادة التعرض للمستأرج** يُعزز تفاعل الضد—المستضد على سطح خلايا ماست إطلاق وسائط التأق : الهيستامين والتريبتاز والبروستاغلاندين—د والليكوترين-ج وعامل تنشيط الصفيحات . تعزز هذه العوامل تقلص عضلات ملساء المسلك الهوائي مسببةً هبوط عاجل لحجم الزفير القسري—بالثانية . تسبب إعادة التعرض للمستأرج أيضاً تصنيع وإطلاق ضُرب من السايتوكينات : **الإنترلوكين—٤ و ٥** وعامل التنبيه النسيلي للبلاعم—المحببات وعامل نخر الورم وعامل النمو النسيجي من الخلايا التائية والبدينة . تجذب هذه السايتوكينات وتنشط اليوزينات والعدلات التي تتضمّن منتجاتها البروتين الكاتيوني اليوزيني والبروتين الأساسي والبروتآز وعامل تنشيط الصفيحات . تسبب هذه الوسائط الوذمة وفرط إفراز المخاط وتقلص العضلات الملساء وزيادة في التفاعلية القصبية المترابطة مع الاستجابة الربوية الآجلة المُشار إليها بالهبوط الثاني لحجم الزفير القسري—بالثانية ، ٣—٦ ساعات بعد التعرض .





Examples of methacholine challenge tests. **Figure 1** indicates positive test results. The patient had a drop of FEV_1 greater than 20% from baseline at a 2 mg/mL dose of methacholine. **Figure 2** indicates negative test results, with no significant change in FEV_1 compared with baseline measurement.

5. The **methacholin challenge test** is frequently used in the diagnosis of asthma .
a, Methacholine is a muscarinic cholinergic agonist.
b. Nonasthmatics have a low-level response to methacholine, wherease asthmatic patients have hyperresponsiveness (exaggerated bronchoconstriction).

٥. يستخدم **اختبار تحريض الميثاكولين** في تشخيص الربو .
أ. الميثاكولين ناهِض كولينـي مسكاريني .
ب. استجابة غير الربويين للميثاكولين قليلة ، في حين يكون المرضى الربويين مفرِطي الاستجابة (تضيق قصبات مبالغ به) .

B. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

1. Chronic bronchitis

a. Chronic bronchitis is characterized by **pulmonary obstruction** caused by excessive production of **mucus** due to hyperplasia and hyper-functioning of mucus-secreting goplet cells; this causes a chronic (>2 month) cough.

b. Smoking or environment irritations often induce chronic bronchitis.

2. **Emphysema** is a type of COPD characterized by **irreversible loss of alveoli** due to destruction of cell walls. This decreases the surface area available for gas exchange.

ب. الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) :

١. التهاب القصبات :

أ. يتميز **بانسداد رئوي** سببه الإنتاج الزائد **للمخاط** جرّاء فرط تنسج وفرط-وظيفة الخلايا الكأسية ؛ يسبب هذا سعال مزمن (أكثر من شهرين) .

ب. يحرِّض التدخين والمهيجات البيئية عادةً التهاب قصبات مزمن .

٢. **النُفاخ** نمط من الـ COPD مُمَيَّز **بخسارة متعذرة العكس لوظيفة الأسناخ** بسبب تخريب جدران الخلايا . هذا يُنقِص مساحة السطح المتوافر لتبادل الغاز .

II. AGENTS USED TO TREAT ASTHMA AND OTHER BRONCHIAL DESORDERS

A. Categories of pharmacologic agents

1. Pharmacologic agents used to treat asthma are often divided into two broad categories.

a. **quick-relief medications** (**rescue medications; relievers**) are taken **as needed** for rapid, short-term relief of symptoms. (examples include short-acting β2-agonists).

b. **Long-term control medications** are taken regularly to control chronic symptoms and prevent asthma attacks. (examples include long-acting β2-agonists and inhaled corticosteroids.

ثانياً. الأدوية المستعملة لعلاج الربو وغيره من الاضطرابات القصبية :

أ. تصنيف الأدوية الفارماكولوجية :

١. تقسم الأدوية المستعملة في علاج الربو عادةً إلى فئتين :

أ. **أدوية للتفريج-السريع** (**أدوية الإنقاذ ؛ المُفَرِّجات**) تُؤخَذ **بحسب الحاجة** لتفريج الأعراض السريع والقصير الأمد . (تتضمن الأمثلة ناهضات-البيتا٢-القصيرة-المفعول) .

ب. **أدوية تضبيط طويلة-الأمد** تُؤخَذ بانتظام لكبح الأعراض ومنع هجمات الربو . (تتضمن الأمثلة ناهضات-البيتا٢ الطويلة المفعول والكورتيكوستيروئيدات الإستنشاقية) .

B. Adrenergic agonists

1. **Mechanism of actions (MOA) :** Adrenergic agonists **stimulate β2-adrenoceptors**, causing an increase in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels, which leads to **relaxation of bronchial smooth muscle** (Fig.).

2. **Short-acting β2-adrenoceptor agonists (SABAs) :** albuterol, levalbuterol, terbutaline, and metaproterenol .

(1) These agents have **enhanced β2-receptor selectivity** and are preferred because they produce **less cardiac stimulation** (except metaproterenol, which is nonselsctive).

(2) They are generally administered by inhalation, in which their onset of action is 1—5 minutes.

ب. الأدوية الأدرينيّة :

١. آليّة الفعل : تنبه المستقبلات الأدرينيّة—البيتا٢ ، فتزيد مستويات cAMP ، الذي يؤدي إلى **استرخاء العضلات القصبيّة** (الشكل.) .

٢. ناهضات المستقبلات الأدرينية—البيتا٢ القصيرة المفعول (SABAs) : albuterol, levalbuterol, terbutaline, and metaproterenol .

(١) لهذه الأدوية **انتقائيّة للبيتا٢** ومفضلة لأنها **أقل تنبيهاً للقلب** (باستثناء metaproterenol غير انتقائي) .

(٢) تُعطى عموماً بالاستنشاق فتبدأ تأثيرها خلال ١—٥ دقائق .

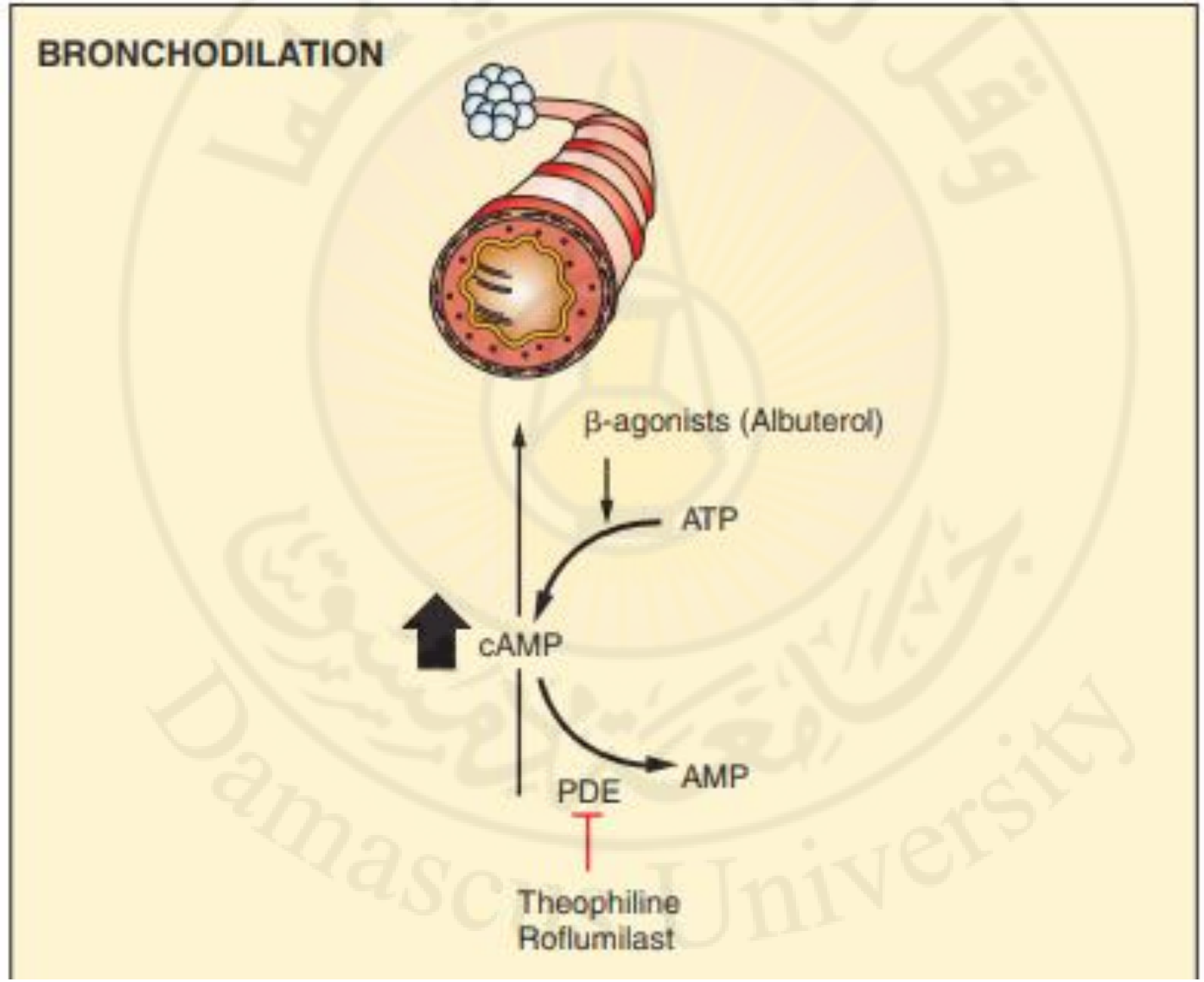

BRONCHODILATION
β-agonists (Albuterol)
ATP
cAMP
AMP
PDE
Theophiline
Roflumilast

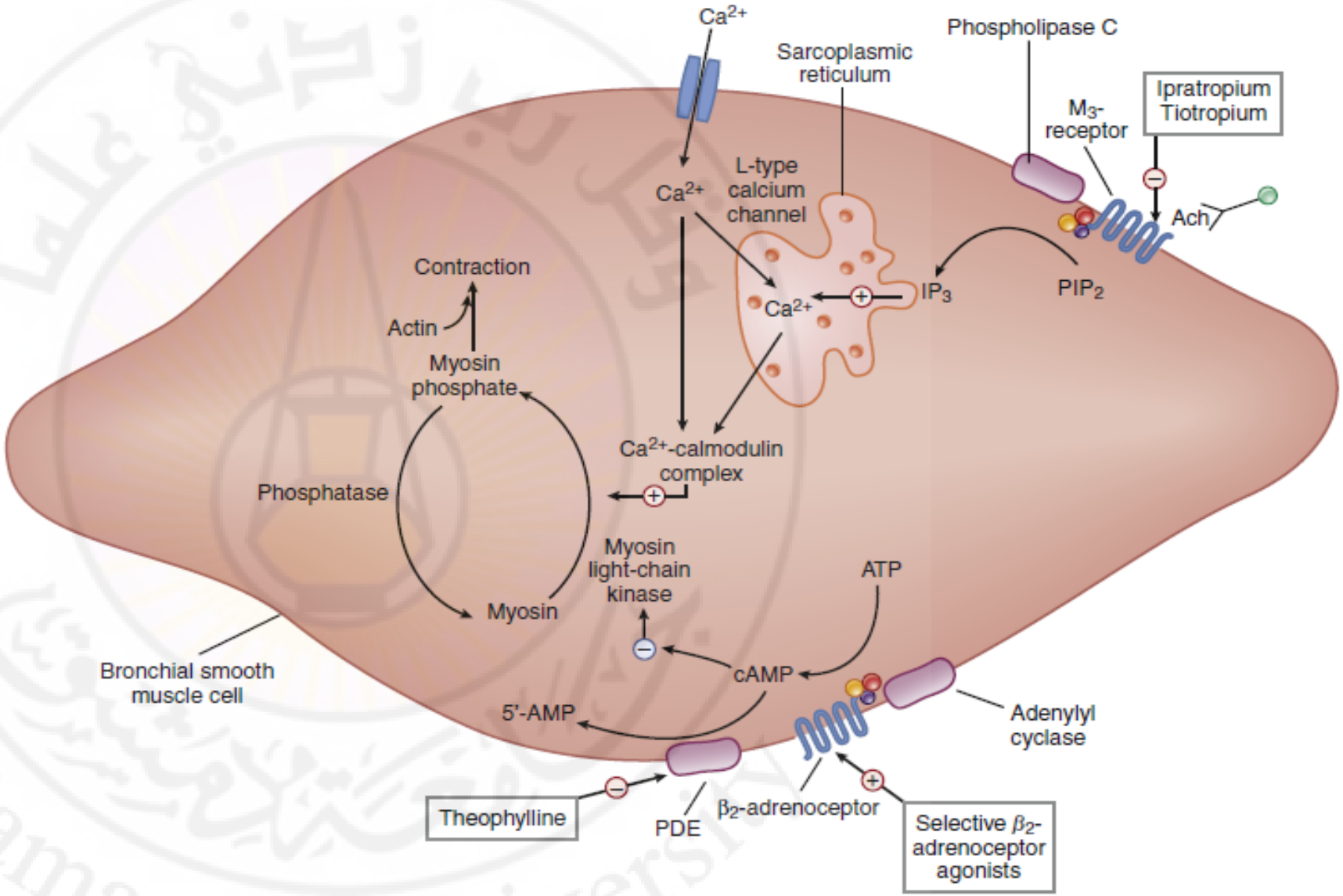
Fig. 27.3 Mechanisms of action of bronchodilators.

Selective beta2-adrenoceptor agonists activate beta2-receptors. This increases cAMP concentrations in smooth muscle and causes the muscle to relax.

Theophylline inhibits phosphodiesterase (PDE) isozymes and blocks the degradation of cAMP to 5′-AMP.

Ipratropium and tiotropium block the stimulation of muscarinic receptors by acetylcholine (ACh) released from vagus nerves and thereby attenuate reflex bronchoconstriction. The effect of ACh is mediated by IP3-induced calcium release and leads to smooth muscle contraction.

AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; IP3, inositol triphosphate.



a. **Indications** : they are used for **quick relief of acute asthma symptoms**, such as shortness of breath, wheezing and chest tightness.

b. SABAs are prescribed for as needed use and **should not be used routinely.**

(1) Escalating use may be a sign that asthma is inadequately controlled.

(2) Long-term use of these agents for the treatment of chronic asthma is associated with diminished control, perhaps due to β-receptor down-regulation.

أ. دواعي الاستعمال : **للتفريج السريع لأعراض الربو الحادّ** ، مثل قصر النَفَس والأزيز وتيبس الصدر .

ب. توصف الـ SABA بحسب الحاجة **و ينبغي عدم استعمالها روتينيّاً** .

(١) تصعيد استعمالها علامة على أنّ الربو غير مضبوط على نحو كافي .

(٢) يترابط الاستعمال الطويل—الأمد لهذه الأدوية لمعالجة الربو المزمن مع نقص تضبيط الربو ، ربما بسبب التصعيد—نزولاً للمستقبلات—البيتا٢ .

3. long-acting β2-adrenoceptor agonists (LABAs)

a. salmeterol, formoterol, and vilametrol : These agents are administered as inhalants but have a slower onset of action and a longer duration of action than the short-acting preparations. They have very lipophilic side chains that slow diffusion out of the airway.

b. Indications. LABSs are **used in combination with inhaled glucocorticoids** for patients with moderate to severe asthma.

(1) They should never be prescribed as monotherapy.

(2) They are very effective for **long-term control of asthma** but should **not be used to treat an acute attack.**

c. Albuterol and terbutaline can be administered orally for long-term control.

٣. ناهضات المستقبلات الأدرينيّة—البيتا٢ الطويلة—المفعول (LABAs) :

آ . Salmeterol , formoterol , and vilametrol : تُعطى إنشاقاً لكنّ سرعة بدء تأثيرها أبطأ ودوام مفعولها أطول مقارنةً مع الـ SABAs . ذات سلاسل جانبية أليفة الشحم جدّاً مِمّا يُبطِء انتشارها بعيداً عن المسلك الهوائي .

ب. دواعي الاستعمال : تستعمل الـ LABAs بالتوليف مع الـ GCs الإنشاقية لمرضى الربو المتوسط إلى الشديد .

(١) ينبغي عدم وصفها كمعالجة وحيدة أبداً .

(٢) فعّالة جدّاً **للتضبيط الطويل—الأمد للربو** لكن **لا ينبغي استعمالها لعلاج الهجمة الحادّة** .

(٣) يمكن إعطاء الألبوتيرول والتيربوتالين عن طريق الفم للتضبيط الطويل—الأمد للربو .

4. Adverse effects

a. The adverse effects of adrenergic agonists are based on receptor occupancy.

b. They are minimized by inhalant delivery directly to the airways.

(1) The most common adverse effects is skeletal muscle **tremor.**

(2) Increased heart rate and palpitations may occure, especially with nonselective agents like metaproterenol.

(3) β2-adrenoceptor agonists may **decrease serum potassium levels.**

٤. التأثيرات الضائرة : يجري تصغيرها بالإيتاء الإنشاقي مباشرةً إلى المسالك الهوائية .

(١) تتمثّل التأثيرات الضائرة الأشيع برعاش العضلات الهيكليّة .

(٢) قد تحدث **زيادة سرعة القلب وخفقاناته** ، خصوصاً مع الأدوية غير الانتقائية مثل ميتابروتيرينول .

(٣) قد **تنقص مستويات بوتاسيوم المصل** .

C. Methylxanthines. Theophylline . **MOA** : (Fig,) :

a. **Theophillin inhibits phosphidiesterase (PDE) enzymes** (mostly PDE3 and PDE4); this prevents degradation of cAMP, leading to **bronchial smooth muscle relaxation.**

b. It is also an **adenosine-receptor antagonist.** (adenosine causes bronchoconstriction and promotes the release of H from mast cells).

c. It may enhance calcium uptake through adenosine-mediated channels, leading to an increase force of contraction of diaphragmatic muscles.

3. Pharmacologic properties

a. Theophylline has a **narrow therapeutic index**; blood levels should be monitored to prevent drug intoxication. The therapeutic range is 5—15 mg/L.

b. Clearance of theophylline has wide variability and is affected by diet, drugs, and liver function.

c. It is metabolized in the liver and excreted by the kidney.

ج. مركّبات الميثيل زانثين : Teophylline . **آليّة الفعل :**

أ. **يثبط إنزيمات الفسفودي إيستيراز** (غالباً PDE3 و PDE4) ؛ هذا يمنع تَدَرُّك الـ cAMP ، مؤدياً إلى **استرخاء العضلات الملساء القصبيّة** .

ب. إنّه أيضاً **مناهض لمستقبلة الأدينوزين** . (يسبب الأدينوزين تضيق قصبات ويعزز إطلاق الـ H من الخلايا البدينة) .

ج. قد يحسن أخذ الكالسيوم عبرَ قنوات متواسَطَة—بالأدينوزين ، مما يزيد قوة تقلص عضلات الحجاب الحاجز .

الخواص الفارماكولوجية : أ. ذو **منسب علاجي ضيّق** ؛ ينبغي مراقبة مراقبة مستوياته في الدم لمنع التسمم به . مجاله العلاجي ٥—١٥ ملغ/لتر .

ب. تصفية الثيوفيلين متغايرة وتتأَثَّر بالنظام الغذائي والأدوية ووظيفة الكبد .

ج. يُستَقلَب في الكبد وتُطرَح عبر الكلية .

4. Indications

a. Theophylline can be used as **add-on therapy** when inhaled corticosteroids or β-adrenoceptors agonists inadequated control asthma symptoms.

b. It may be used treat chronic bronchitis and emphysema.

c. Caffeine, another methylxanthine, may be used to treat apnea in preterm infants (based on stimulation of the central respiratory center).

5. Adverse effects and drug interactions

a. At therapeutic doses, theophylline may cause **insomnia**, restlessness, and worsening of dyspepsia.

b. Mild intoxication may cause **nausea and vomiting** (central emetic effect), headache, tachycardia, and tremors.

c. Severe intoxication may lead to **arrhythmias** and **seizures**.

d. It may interact with cytochrome P450-1A2 (CYP1A2) inducers and inhibitors.

e. Some macrolide and fluoroquinolone antibiotics may increase theophylline levels.

٤. دواعي الاستعمال :

أ. يستعمل الثيوفيلين **إضافيّاً/معالجة مساعدة** عندما لا تكفي الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية وناهضات البيتا-الأدرينية لتضبيط أعراض الربو

ب. قد يستعمل لعلاج التهاب القصبات المزمن والنُفاخ .

ج. قد يستعمل الـ caffeine لعلاج انقطاع النَفَس عند الرُضَّع الخديجين (اعتماداً على تنبيهه لمركز التنفس المركزي) .

٥. التأثيرات الضائرة والتآثرات الدوائية :

أ. قد يسبب الثيوفيلين بجرعاته العلاجية **أرق** وتململ وإساءة عسر الهضم .

ب. يسبب التسمم الخفيف **غثيان وقياء** (تأثير مقيّء مركزي) وصداع و تسرع القلب ورعاشات .

ج. يسبب التسمم الشديد **اضطرابات نظم القلب** و **نوبات** .

د. قد يتآثر مع محرضات الـ CYP1A2 ومثبطاته .

ه. قد تزيد بعض الماكروليدات والفلوروكينولونات مستويات الثيوفيلين .

D. Muscarinic antagonists

1. MOA

a. Muscarinic antagonists are **competitive antagonists of ACh** at the muscarinic receptor. They inhibit ACh-mediated constriction of bronchial airways. Anticholinergics also decrease vagal-stimulated mucus secretion (Fig.

b. Most agents act preferentially on the **muscarinic M3 receptor**.

2. Specific agents

a. **Short-acting** muscarinic antagonists include ipratropium bromide .

b. **Long-acting** muscarinic antagonists include tiotropium, umeclidinum, and glycopyronium .

3. Indications

a. All agents can be used for the **maintenance therapy of COPD** .

b. **Ipratropium** can be used (off-lable) for **acute asthma excerbations** .

c. **Tiotropium** can be used for **asthma maintenance** therapy .

د. مناهضات المسكارينية :

آليّة الفعل : أ. **مناهضات تنافسية مع الـ ACh** على المستقبلة المسكارينية . تثبط تضييق المسالك الهوائية المُتَواسَطـــبالأسيتيل كولين . تَنقص مُناهضات الكولين أيضاً الإفرازات المخاطيّة المُنَبَّهَةـــبالمُبهَم (الشكل.) . ب. تعمل معظم هذه الأدوية تفضيلياً على **المستَقبلة المسكارينية M3** .

الأدوية النوعية : أ. تتضمن مناهضات المسكارينية **القصيرةـــالمفعول** (SAMA) ipratropium bromide . ب. تتضمن مناهضات المسكارينية **الطويلةـــالمفعول** (LAMA) الـ tiotropium والـ umeclidinum والـ glycopyronium .

دواعي الاستعمال : أ. يمكن استعمالها كلها **للمعالجة المداومة للـ COPD** . ب. يمكن استعمال **الإبرَه تيوبيوم** (off—lable) في **سورات الربو الحادة** . ج. يمكن استعمال **التِيوتروبيوم** في المعالجة **المداومة للربو** .

4. Adverse effects

a. These agents are **given by inhalation. Systemic absorption is low**, although some absorption from the lung can occur.

b. Ipratropium bromide and tiotropioum are **quaternary ammonium compounds**; thereby, they are **poorly absorbed** and **do not cross the BBB** . (for this reason , these agents have fewer adverse effects) .

c. **Dry mouth** and abnormal taste may occur. Urinary retention may be seen in elderly patients.

٤. التأثيرات الضائرة :

أ. **تعطى بالإنشاق . امتصاصها المجموعي قليل** ، رغم حدوث بعض الامتصاص من الرئة .

ب. الإبرَه تيوبيوم بروماید و التِيوتروبيوم **مركّبان رباعِيّا الأمونيوم** ؛ بالتالي **قليلا الامتصاص** و **لا يعبرا الـ BBB** . {لهذا السبب ، لهذين الدوائين أقل التأثيرات الضائرة} .

ج. قد يحدث **جفاف الفم** وشذوذ التذوَّق . قد يلاحظ احتباس البول عند المرضى الكبار .

E. Glucocorticoids. beclomethasone , triamcinolone acetate , budesonide , flunisolide, and fluticasone propionate . (GCs are available as oral, topical, and inhaled agents) .

1. **MOA** (Fig.)

a. Glucocorticoids **bind to intracellular glucocorticoid receptors**. They form a steroid-receptor complex, which translocates to the nucleus and binds to glucocorticoid response elements in DNA. This **alters the transcription of several genes**, including those coding for the β-adrenergic receptor and anti-inflammatory proteins.

b. They can **reduce the number of inflammatory cells** and **decrease vascular permeability** and **mucus production** . {While they do not directly affect contractile function of the airway smooth muscle, they can produce a significant increase in airway diameter. (This effect is most likely from attenuating prostaglandin and leukotriene syntheses via annexin 1a (lipocortin) and inhibiting the immune response, including production of cytokines and chemoattractants) }.

ه. القشرانيّات السكّريّة : beclomethasone , triamcinolone acetate , budesonide , flunisolide, and fluticasone propionate . (متوافرة كأدوية موضعيّة وإنشاقيّة) .

١. آليّة الفعل :

أ . **ترتبط بمستقبلات القشرانيّات السكّريّة** داخل الخلويّة . إذ تُكَوِّن معقّد/مركّب الستيروئيد—المستقبلة ، الذي ينتقل إلى النواة ويرتبط بعناصر استجابة القشرانيات السكّريّة في الدَنا . هذا **يُغَيِّر انتساخ جينات عديدة** ، متضمنة تلك المُرَمِّزة/المُشَفِّرَة للمستقبلة الأدرينيّة—البيتا وللبروتينات المضادّة—للالتهاب .

ب. **تنقص عدد الخلايا الالتهابية** و **تنقص النفوذيّة الوعائيّة والإنتاج المخاطي** . {في حين أنّها لا تؤثر مباشرةً على الوظيفة القلوصيّة للعضلات الملساء القصبيّة ، فإنّها تسبب زيادة مُعتدّة في قطر المسلك الهوائي . (هذا التأثير غالباً من تنقيص تصنيع الـ PG والـ LT عبرَ الأنيكسين ١أ (ليبوكورتين) وتثبيط الاستجابة المناعيّة ، متضمنة إنتاج السيتوكينات والجاذبات الكيميائيّة) } .

2. indications.

a. These are **first-line agents for the treatment of persistent asthma.**

(1) Inhaled GCs may be recommended for initial treatment of asthma, with additional agents added as needed.

(2) They are used prophylactically rather than to reverse an acute attack.

(3) Because of their systemic adverse effects, **oral GCs** are usually reserved for severe persistent asthma.

b. Inhaled GCs are poorly effective in COPD.

3. Adverse effects

a. Systemic effects are decreased when administered by inhalation.

b. Common adverse effects of inhaled GCs include hoarseness and **oral candidiasis** .patients should rinse their mouth with water (without swallowing) after each use to prevent oral candidiasis.

c. Serious adverse effects of systemic GCs include adrenal suppression and osteoporosis.

٢. دواعي الاستعمال : أ. أدوية الخط الأوّل لمعالجة الربو المستديم .

(١) قد يوصى باستعمال الـ GCs الإنشاقية للمعالجة البدئية للربو ، مع أدوية إضافيّة بحسب الحاجة .

(٢) تستعمل وقائيّاً أكثر من اعتكاس الهجمة الحادة .

(٣) تُدَّخَر الـ **GCs الفمويّة** عادةً للربو الشديد المستديم بسبب تأثيراتها الضائرة المجموعيّة .

ب. الـ GCs الإنشاقيّة ضعيفة التأثير في الـ COPD .

٣. التأثيرات الضائرة :

أ. تكون التأثيرات المجموعيّة منقوصة عند إعطاؤها إنشاقاً .

ب. تتضمن التأثيرات الضائرة الشائعة للـ GCs الإنشاقية البحّة و **داء المبيضات الفموي** . ينبغي على المرضى أن يغسلوا أفواههم بالماء/يتمضمضوا (بدون ابتلاع) بعد كل أستعمال لمنع داء المبيضات .

ج. تتضمن التأثيرات الضائرة الخطيرة للـ GCs المجموعيّة تثبيط الكظر وتخلخل العظم .

F. Leukotriene pathway inhibitors. a. **leukotriene-receptor antagonists.** zafirlukast and montelukast. **b. MOA** (Fig.)

(1) Cysteinyl leukotrienes (Cys LTs) are synthesized by eosinophils and mast cells, which are prominent in asthmatic inflammation. They are also released from the nasal mucosa following exposure to an allergen, leading to symptoms of allergic rhinitis.

(2) CysLTs include LTC4, LTD4, LTE4 .

(3) Montelukast and zafirlukast are cysteinyl **leukotriene typ-1—receptor antagonists.**

(4) They **reduse airway edema, bronchoconstriction, and inflammatory cell infiltration.**

c. Indications. Montelukast and zafirlukast may be used for the prophylaxis and chronic treatment of asthma. Montelukast may also be used to relieve symptoms associated with allergic rhinitis . Both are administered orally.

d. **Adverse effects** of zafirlukast include headache and elevation in liver enzymes.

e. **Drug interaction**. Zafirlukast may increase the serum concentration of warfarin.

و. مثبطات طريق اللوكوترييناتِ : ١. **مناهضات مستقبلات—اللوكوترييناتِ :** montelukast zafirlukast .

ب. آليّة الفعل :

(١) يجري تصنيع اللوكوترييناتِ السيستيئينية في الخلايا اليوزينيّة والبدينة ، البارز دورها في الالتهاب الربوي . تُطلَق أيضاً من المخاطية الأنفيّة بعد التعرض لمُستأرِج ، ممّا يؤدي إلى أعراض التهاب أنف أرجي .

(٢) تتضمن اللوكوترييناتِ السيستيئينية LTC4 و LTD4 و LTE4 .

(٣) الـ zafirlukast والـ montelukast **مناهضان لمستقبلات اللوكوتريين** السيستينية **من النمط—١** .

(٤) يُنقِصان الوذمة المسهكيّة والتضيق القصبي وارتشاح الخلايا الالتهابية .

ج. دواعي الاستعمال : يمكن استعمال هذين الدوائين للوقاية والمعالجة المزمنة للربو . يستعمل المونتي لوكاست أيضاً لتفريج الأعراض المترابطة مع التهاب الأنف الأرجي . يعطى الدوائين فمويّاً .

د. تتضمن **التأثيرات الضائرة** للزافيرلوكلست صداع وزيادة إنزيمات الكبد .

ه. **التآثر الدوائي :** قد يزيد الزافيرلوكاست تركيز الوارفارين في المصل .

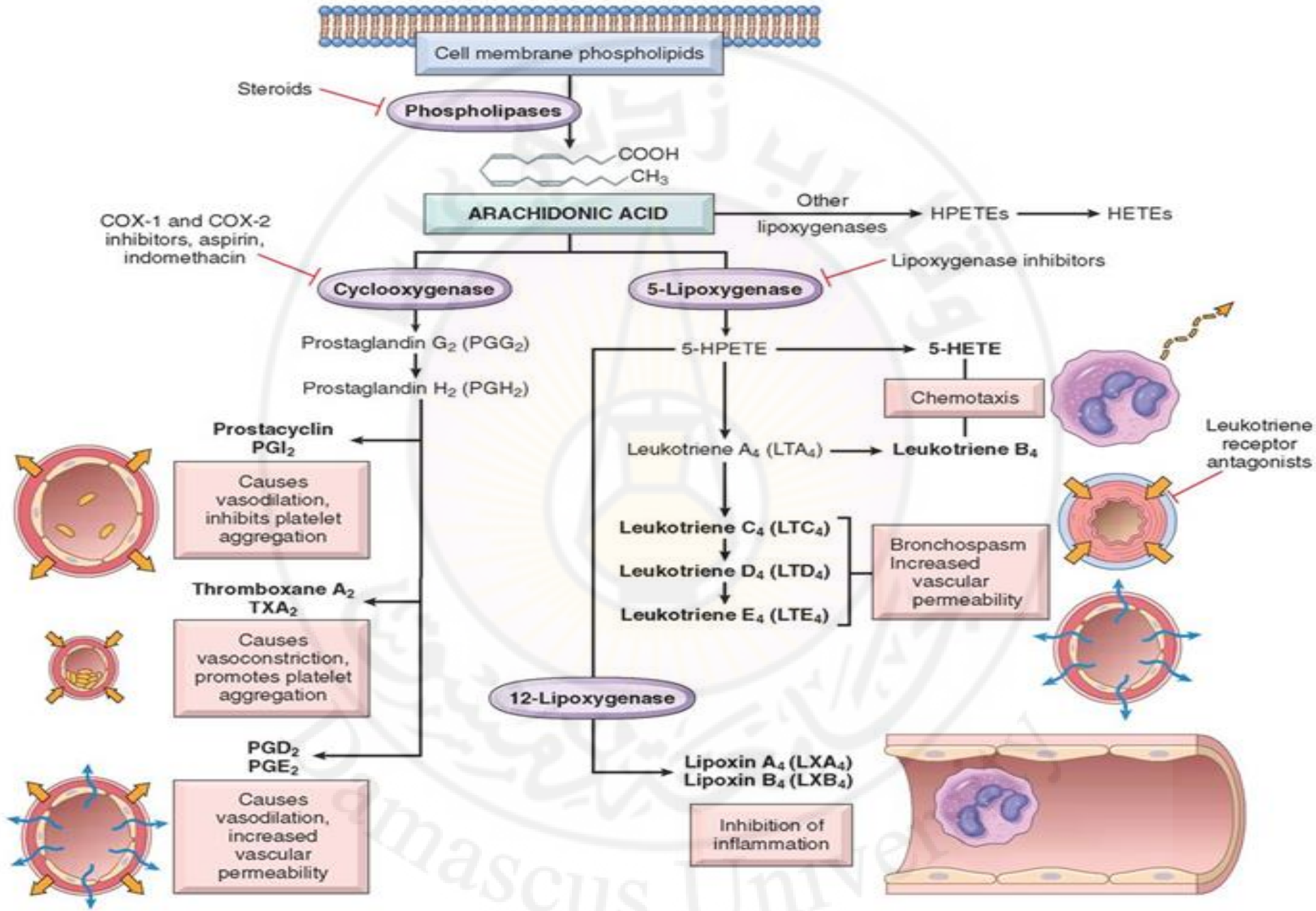


Fig. 3.9 Production of AA metabolites and their roles in inflammation. Clinically useful antagonists of different enzymes and receptors are indicated in *red*. While leukotriene receptor antagonists inhibit all actions of leukotrienes, they are used in the clinic to treat asthma, as shown. *COX-1, COX-2*, Cyclooxygenase 1 and 2; *HETE*, hydroxyeicosatetraenoic acid; *HPETE*, hydroperoxyeicosatetraenoic acid.

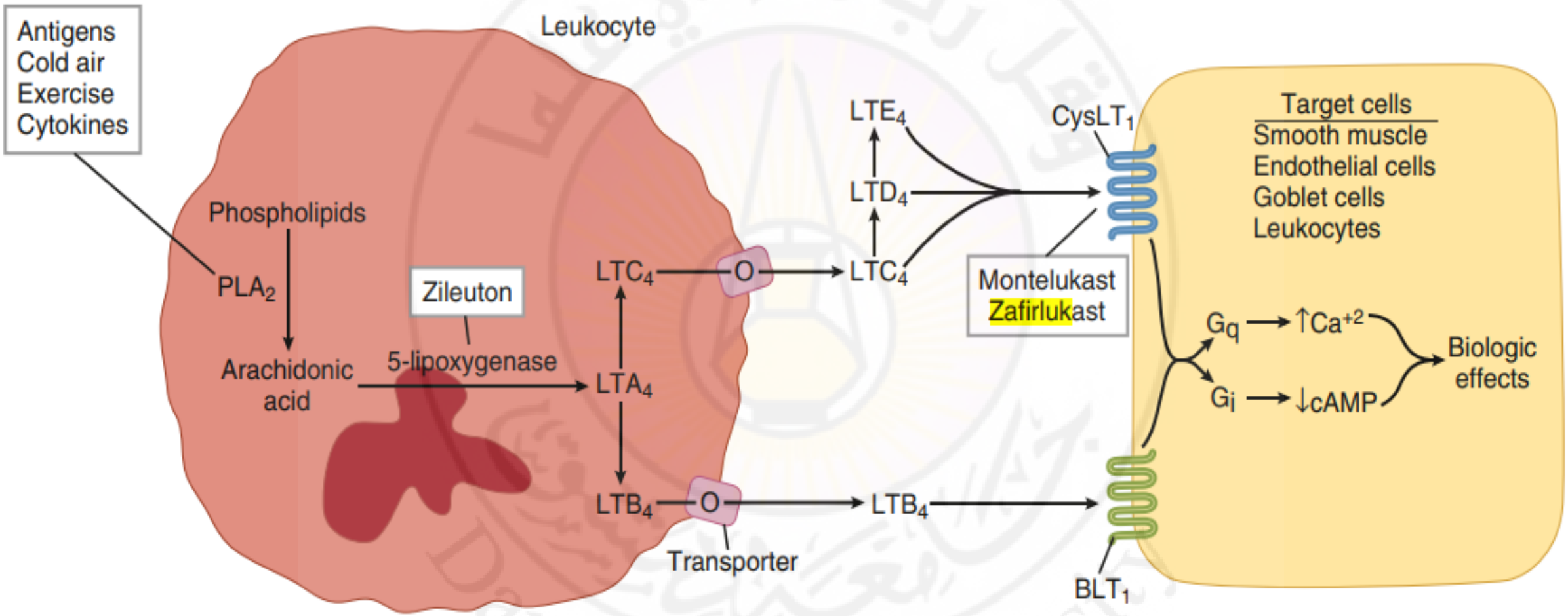


FIG. 27.2 Synthesis and effects of leukotrienes and sites of drug action. Asthmatic stimuli (antigens, cold air, exercise, cytokines, and others) activate phospholipase A_2 (*PLA_2*), leading to formation of leukotriene A_4 (*LTA_4*) by 5-lipoxygenase, which is inhibited by zileuton. LTA_4 is converted to leukotriene B_4, which activates B leukotriene receptors, such as BLT_1. LTA_4 is also converted to the cysteinyl leukotrienes C_4, D_4, and E_4, which activate cysteinyl leukotriene receptors, such as $CysLT_1$. These receptors are blocked by montelukast and zafirlukast. Leukotriene receptors are coupled with G_q and G_i, leading to increased intracellular calcium, decreased cAMP, activation of protein kinases, and biologic effects.

2. 5—lipoxygenase inhibitors. Zileuton

a. **MOA** . Zileuton **inhibits 5—lipoxygenase**, the rate-limiting enzyme in leukotriene biosynthesis. Inhibiting leukotriene formation can help **decrease the inflammation, mucous secretion, and bronchoconstriction** associated with astmma (Fig.)

b. **Indications.** Zileuton is approved for **prophylaxis and chronic treatment of asthma** in adults and children >/= 12 years of age. It is administered orally.

c. **Adverse effects.** Zileuton can cause headaches. It also has the potential to cause **hepatotoxicity**; therefore, liver enzymes should be monitored; elderly women appear to be at highest risk.

3. It is important to note that the leukotriene pathway is one of many responsible for the inflammatory symptoms associated with asthma. For this reason, **leukotriene pathway inhibitors are less effective than inhaled corticosteroids**, which affect several processes involved with inflammation.

٢. مثبطات الـ ٥ـــليبوكسيجيناو : Zileuton

أ. آليّة الفعل : الـ Zileuton **يثبط الـ ٥ـــليبوكسيجيناز** ، الإنزيم المُحَدِّد**ـــ**للمعدّل في التصنيع الحيوي للوكوتريين . إذ أنّ تثبيط تكوين اللوكوتريين يساعد في **إنقاص الالتهاب والمفرزات المخاطية وتضيق القصبات** المترافقة مع الربو .

ب. دواعي الاستعمال : الزِلُوتُن مصدوق **للوقاية والمعالجة المزمنة للربو** عند البالغين والأطفال من عمر الـ ١٢ عام . يعطى فموياً .

ج. التأثيرات الضائرة : يسبب الزلوتن صداع وله إمكانية **تسميم الكبد** ؛ لهذا ، ينبغي مراقبة إنزيمات الكبد .

٣. من المهم ملاحظة أنّ طريق اللوكوتريين واحد من أسباب كثيرة مسؤولة عن الأعراض الالتهابية المترابطة مع الربو . لهذا السبب ، **مثبطات طريق اللوكوتريينات أقل فعاليّة من الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية** ، التي تؤثر على عمليات عديدة مُكتَنَفَة في الالتهاب .

G. Anti-IgE antibody . Omalizumab .

1. **MOA**. Omalizumab **binds free IgE in the serum, forming trimers and hexamers**. The drug binds to IgE at the same site that the high-affinity IgE receptor (Fc-epsilon-RI) binds, so IgE bound to drug cannot bind its receptor on mast cells and basophils.

a. It also lowers free serum IgE concentrations by as much as 90%. Since it does not block the allergen—antibody reaction, it leads to a reduction in allergen concentrations.

b. These activities reduce both early-phase degranulation reaction of mast cells and the late-phase release of mediators.

2. indications. Omalizumab is used as an adjunct treatment for **asthma** in patients over 6 yeaes old whose asthma is **inadequately controlled with inhaled GCs and LABA,** as well as in asthmatic patients with **allergies** (by allergy skin tests or in vitro measurements of allergen-specific IgE). It is administered by subcutaneous injection every 2—4 weeks.

3. Adverse effects include injection site reactions and arthralgia. It may also cause **anaphylaxis**; therefore, patients should be monitored after administration.

ز. الضد المضاد للـ IgE : الـ Omalizumab .

١. **آليّة الفعل : الـ Omalizumab ضدّ أحادي النسيلة يربط الـ IgE الحر في المصل ، مكوّناً ثلاثيات القسيمات وسداسيات القسيمات** . يرتبط هذا الدواء بالـ IgE بنفس المقر الذي يرتبط به الـ IgE بمستقبلته بألفة كبيرة (Fc-epsilon-RI) ، بحيث لا يستطيع الـ IgE المرتبط بالدواء أن يرتبط بمستقبلته على الخلايا البدينة والأسِسات .

أ. يُنقِص أيضاً التراكيز المصلية للـ IgE الحر ٩٠% . بما أنّه لا يحصر تفاعل الضد—المستضد ، فهو فقط ينقص تراكيز المستأرِج .

ب. هذه الفعاليات تنقص تفاعل انخساف الخلايا البدينة للطور—المبكر و إطلاق وسائط الطور—الآجل .

٢. **دواعي الاستعمال :** يستعمل معالجة مساعدة **للربو** للمرضى الأكبر من ٦ سنوات ذوي الربو **غير المضبوط كفايةً بالـ GCs الإنشاقية والـ LABA** ، وللربويين ذوي **الأرجيّات** (باختبارات الجلد الأرجيّة أو في قياسات الـ IgE النوعي—الاستئراج) . يعطى (SC) كل ٢-٤ أسابيع .

٣. تتضمن **التأثيرات الضائرة** تفاعلات مقر الحقن وألم مفاصل . قد يسبب **تأق** ؛ لهذا ، ينبغي مراقبة المرضى بعد الإعطاء .

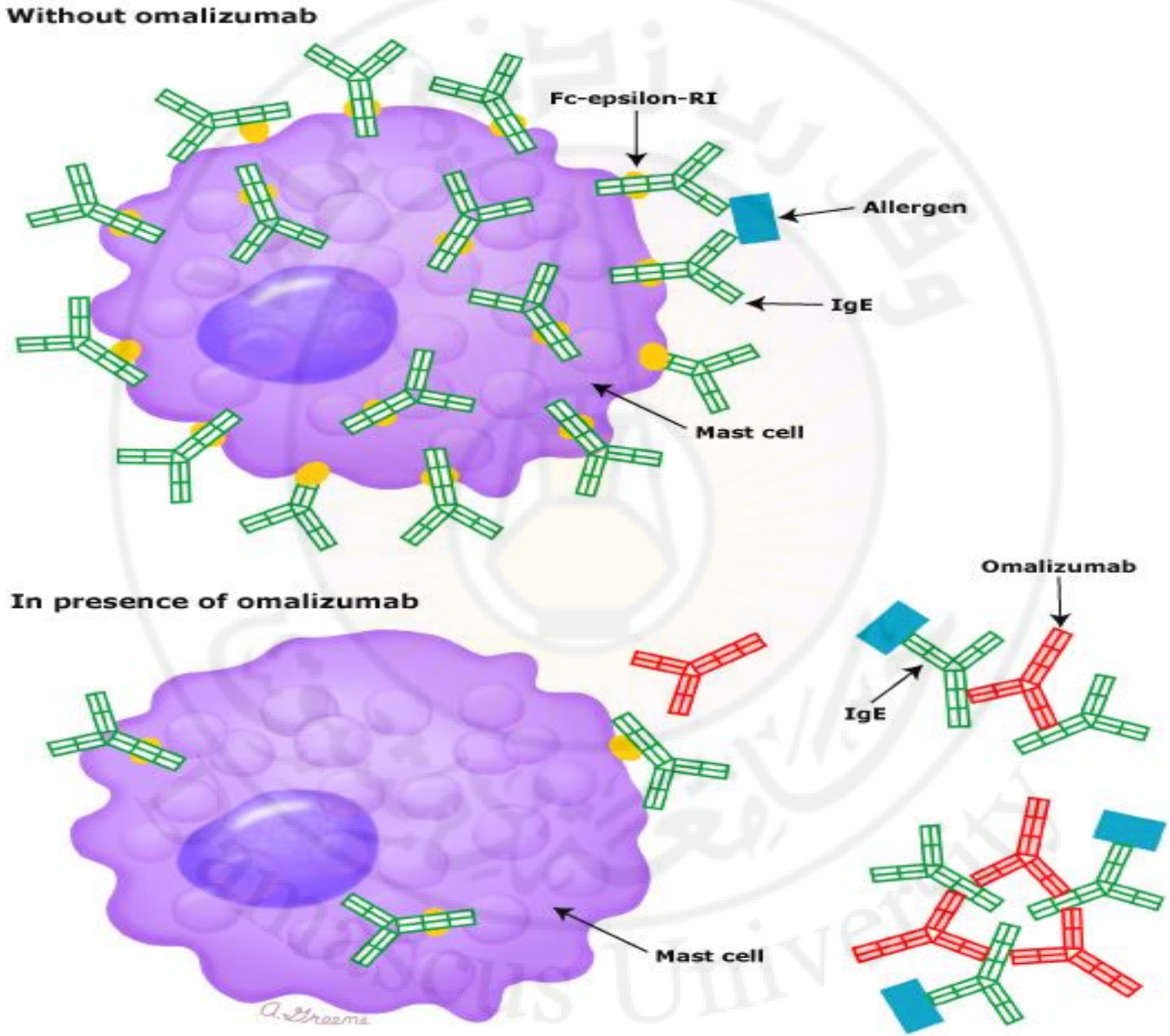

Without omalizumab
Fc-epsilon-RI
Allergen
IgE
Mast cell
In presence of omalizumab
Omalizumab
IgE
Mast cell

TABLE 20–1

Monoclonal antibodies for use in asthma.[1]

Antibody Name	Isotype	Target
Omalizumab	Humanized IgG1	IgE
Mepolizumab	Humanized IgG1	IL-5
Benralizumab	Humanized IgG1	IL-5 receptor
Reslizumab	Humanized IgG4	IL-5
Dupilumab	Humanized IgG4	IL-4 receptor

[1]Approved or in phase 2 or 3 clinical trials.

Damascus University

H. Phosphodiesterase—4 enzyme (PDE4) inhibitor . Roflumilast

1. **MOA**. Roflomilast is a PDE4 inhibitor; it leads to **increase cAMP levels and bronchodilation**. It may also have anti-inflammatory activity through inhibition of cytokine release and decrease neutrophils.
2. **Indications**. It is approved to **reduce the risk of COPD exacerbations.**
3. **Adverse effects** include nausea, diarrhea, and weight loss. It may be associated with neuropsychiatric reactions and should be used with caution in patients with a history of depression or suicidal thought and behavior.

ح. مثبط الـ PDE4 : الـ Roflumilast .

١. **MOA :** مثبط للـ PDE4 ؛ يؤدي هذا إلى زيادة مستويات الـ **cAMP** وتوسيع القصبات . ربما له فعالية مضادة-للالتهاب عبر تثبيط إطلاق السيتوكين وتنقيص العَدِلات .

٢. **دواعي الاستعمال :** مصدوق **لإنقاص اختطار سورات الـ COPD** .

٣. تتضمن **التأثيرات الضائرة** غثيان وإسهال ونقص وزن . قد يترابط مع تفاعلات عصبية نفسيّة وينبغي الحذر عند استعماله لمرضى لديهم تاريخ من اكتئاب أو أفكار وسلوك انتحاري .

I. Chromones (see chapter 6). Cromolyn sodium

1. **MOA.** Cromolyn sodium is a **mast cell stabilizer**. It prevent the release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS—A) from sensitized mast cells. They do not affect airway smooth muscle tone .
2. **Indications**. It can be given by nebulization **for chronic control of asthma**.
3. **Adverse effects** are rare but may include **dry mouth, throat irritation**, and **cough**.

ط. الكروموناتCromolyn sodium :.

١. **آليّة الفعل : مُثَبِّت للخلايا البدينة** . يمنع إطلاق الـ H والـ SRS—A من الخلايا البدينة المُحسَّسة . لا يؤثر على توتُّر عضلات المسلك الهوائي .

٢. **دواعي الاستعمال :** يمكن إعطاؤه بالمِرذاذ **للتضبيط المزمن للربو** .

٣. **التفاعلات الضائرة** نادرة قد تتضمن **جفاف الفم وتهييج الحلق وسعال** .

Damascus University

DRUGS USED TO TREAT RHINITIS AND COUGH

A. Rhinitis

1. Rhinitis is inflammation and swelling of the mucous membrane of nose, characterized by one or more of the following : nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching, and sneezing . {inflammation mediators (H, LTs, PGs, kinins) produce mucus production, vasodilation, parasympathetic stimulation, and airway widening) } .
2. It may be caused by allergens, viruses, vasomotor abnormalities, or rhinitis medicamentosa {rebound nasal congestion due to extended use of topical decongestion}.

ثانياً. الأدوية المستعملة لعلاج التهاب الأنف والسعال :

أ. التهاب الأنف :

١. التهاب الأنف التهاب وتورم الغشاء المخاطي للأنف ، مُمَيَّز بواحد أو أكثر من ما يلي : احتقان الأنف و سيلان الأنف و حكّة الأنف و عطاس .

{ تُحدِث وسائط الالتهاب (H و LTs و PGs و كينينات) منتجات مخاطية وتوسيع أوعية وتنبيه اللاودي وتوسعة المسلك الهوائي } .

٢. قد يُحدَث بالمُستأرِجات والفيروسات وشذوذات وعائية حركيّة ، أو التهاب أنف دوائي المنشأ {احتقان أنف مُعاود بسبب استعمال مُطوّل لمزيلات احتقان موضعيّة} .

B. Agents used to treat rhinitis

1. **antihistamines**. First-generation agents include diphenhydramine, hydroxyzine, brompheniramine, and chlorpheniramine. Second-generation agents include loratadine, cetirizine, and fexofenadine.

a. **MOA**. Antihistamines are **histamine (H1)-receptor antagonists**. They do not block the release of H. they also decrease secretions through their anticholinergic activity.

b. **Indications**. Antihistamines can reduce sneesing, itching, and rhinorrhea. {compared to intranasal GCs, they are less effective for nasal congestion}.

c. **Adverse effects. First-generation** antihistamines cause **sedation** since they are lipophilic and cross the BBB. They can also cause **anticholinergic effects** such as dry mouth and dry eyes. **Second-generation agents** are **less sedating.**

ب. الأدوية المستعملة لعلاج التهاب الأنف :

١. مضادّات الهيستامين :

تتضمن أدوية الجيل—الأول : diphenhydramine, hydroxyzine, brompheniramine, chlorpheniramine .

تتضمن أدوية الجيل—الثاني : loratadine و cetirizine و fexofenadine .

أ. آليّة الفعل : مضادات الهيستامين **مناهضات لمستقبلة—الهيستامين ١** . لا تحصر إطلاق الـ H . تُنقِص أيضاً الإفرازات عبر فعاليتها المضادّة للكولين .

ب. **دواعي الاستعمال** : تنقص العطاس والحكة وسيلان الأنف .{أقل فعالية في معالجة احتقان الأنف مقارنةً مع الـ GCs داخل الأنف} .

ج. التأثيرات الضائرة : تسبب مضادات الهيستامين من **الجيل—الأول تهدئة** لأنها أليفة الشحم تعبر الـ BBB . تسبب أيضاً **تأثيرات مضادة للكولين** مثل جفاف الفم والعينين . أدوية **الجيل—الثاني أقل تهدئة** .

2. α-**Adernoceptor agonists.** Oxymetazoline and phenylephrine are available as intranasal sprays. Phenylephrine and pseudoephedrine can be administered orally. (1) While **intranasal** administration allows for rapid onset and has few systemic effects, it also has increased risk for **rebound nasal congestion**. (2) oral administration allows for a longer duration of action but has an increased risk for systemic effects.

a. **MOA.** α-Adernoceptor agonists reduce airway resistance by **constricting dilated arterioles in the nasal mucosa.**

b. **Indication.** They are used for the treatment of nasal congestion.

c. **Adverse effects** may include nervousness, tremor, insomnia, dizziness, and rhinitis medicamentosa (chronic mucosal inflammation due to prolonged use of topical vasoconstrictors, characterized by rebound congestion, tachyphylaxis, dependence, and eventual mucosal necrosis).

٢. **ناهضات المستقبلات الأدرينية—الألفا :** الـ Oxymetazoline والـ phenylephrine متوافران بخاخات داخل الأنف .
يمكن إعطاء الـ Phenylephrine والـ pseudoephedrine بالفم .

(١) يسمح الإعطاء **داخل الأنف** ببدء تأثير سريع وتأثيراته المجموعية قليلة ، لكنه ذو اختطار زائد **لاحتقان الأنف الارتدادي/المعاود** .

(٢) يسمح الإعطاء الفموي بدوام فعل أطول لكن اختطار التأثيرات المجموعية زائد .

أ. آليّة الفعل : تنقص ناهضات—الألفا مقاومة المسلك الهوائي **بتقبيض الشُرَينات المتوسعة في المخاطية الأنفية** .

ب. دواعي الاستعمال : لمعالجة احتقان الأنف .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** عصبية ورعاش وأرق ودوخة والتهاب الأنف الدوائي (التهاب المخاطية المزمن بسبب طول استعمال مضيقات الأوعية الموضعية ، مُمَيَّز باحتقان معاود وتسرع تمنيع واعتماد ونخر مخاطية..) .

3. Inhaled corticosteroids. Beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, and mometasone.

a. **MOA**. Inhaled GCs exert their anti-inflammatory action through a wide range of effects on various inflammatory cells and mediators, including mast cells and histamine.

b. **Indications**. These agents are effective for management of nasal congestion and maintenance therapy for allergic rhinitis. They require 1-2 weeks for full effect.

4. Anticholinergics might be more effective in rhinitis, but doses required produce systemic adverse effects. Ipratropium, a poor absorbed ACh antagonist administered by nasal spray, is approved for rhinorrhea associated with the common cold or with allergic or non-allergic seasonal rhinitis.

٣. الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية : Beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, and mometasone.

أ. **آليّة الفعل :** مجال واسع من تأثيرات على خلايا ووسائط التهابية متنوعة ، متضمنة الخلايا البدينة والهيستامين .

ب. **دواعي الاستعمال :** فعّالة في معالجة احتقان الأنف ومعالجة مداومة لإلتهاب الأنف الأرجي . تتطلب ١ـــ٢ أسبوع للتأثير التام .

٤. قد تكون مضادات الكولين فعالة جدّاً في التهاب الأنف ، لكن الجرعات المطلوبة تسبب تأثيرات ضائرة مجموعية . الـ Ipratropium ، مناهض للأسيتيل كولين ضئيل الامتصاص يعطى ببخاخ الأنف ، مصدوق في سيلان الأنف المترابط مع الزكام الشائع أو مع التهاب الأنف الفصلي الأرجي وغير الأرجي .

C. Cough.

Characteristic of cough. Cough is produced by the cough reflex, which is integrated in the cough center in the medulla.

(1) The initial stimulus for cough probably arises in the bronchial mucosa, where irritation result in bronchoconstriction.

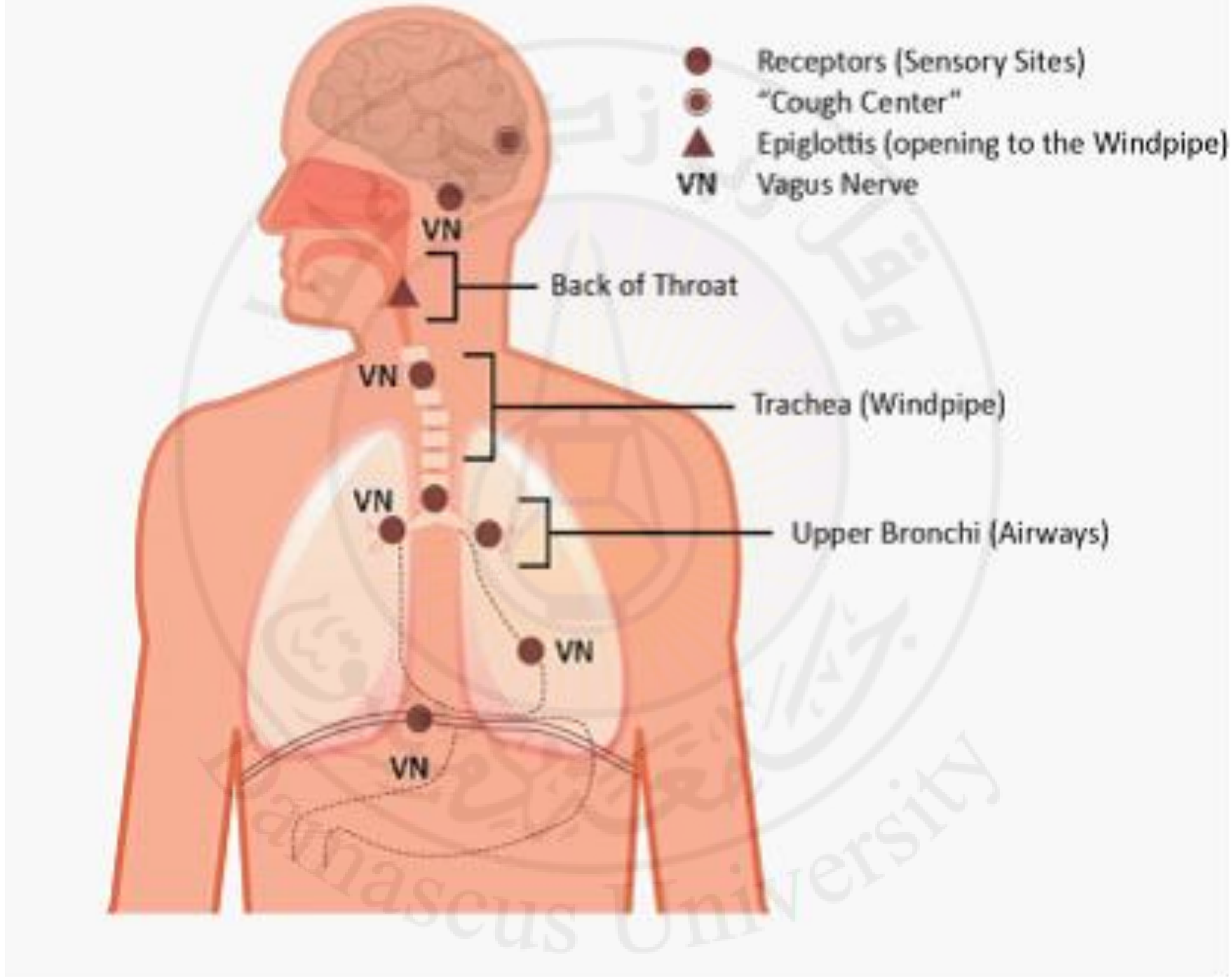
(2) Cough receptors, specialized stretch receptors in the trachea and bronchial tree, send vagal afferents to the cough center and trigger the cough reflex (Fig.).

ج. السعال :

مميزات السعال : يحدث السعال عبر منعكس السعال ، الذي يتكامل في مركز السعال في النخاع .

(١) ربما ينشأ المنبه البدئي للسعال في المخاطية القصبية ، حيث يؤدي التهييج/التخريش إلى تضيق القصبات .

(٢) مستقبلات السعال ، مستقبلات تمطيط/شَدّ متخصصة في الرغامى والشجرة القصبية ، تُرسِل وارِدات مُبهَميّة إلى مركز السعال فتُثير منعكس السعال (الشكل.) .


Receptors (Sensory Sites)
"Cough Center"
Epiglottis (opening to the Windpipe)
VN Vagus Nerve
VN
Back of Throat
VN
Trachea (Windpipe)
VN
Upper Bronchi (Airways)
VN
VN

D. Agents used to treat cough.

1. Antitussive agents

a. opioids. Codeine, hydrocodone, and hydromorphone

(1) These agents decrease sensitivity of central cough center to peripheral stimuli and decrease mucosal secretions (by suppressing the brainstem cough center through mu and kappa opioid receptor agonism.)

(2) Antitussive actions occur at doses lower than those required for analgesia.

(3) These agents produce constipation, nausea, and respiratory depression.

b. Dextromethorphan

(1) Dextromethorphan is the D-isomer of an opioid; it is active as an antitussive agent, but has less analgesic activity or addictive liability than codeine.

(2) Dextromethorphan is less constipating than **codeine**.

د. الأدوية المستعملة لعلاج السعال : ١. الأدوية المضادة للسعال : أ. أفيونيّات الفعل : الـ Codeine والـ hydrocodone والـ hydromorphone .

(١) تنقص حساسية مركز السعال المركزي تجاه المنبهات المحيطية وتنقص الإفرازات المخاطية .

(٢) تحصل الأفعال المضادة للسعال بالجرعات الأقل من الجرعات المُسكِّنة .

(٣) تسبب هذه الأدوية إمساك وغثيان وتثبيط التنفس .

ب. الـ Dextromethorphan :

(١) هو مُصاوِغ D-isomer لأحد أفيونيّات الفعل الليفورفانول ؛ فعّال كمضاد للسعال ، لكن فعاليته المسكنة والمدمنة قليلة مقارنة مع الكوديئين .

(٢) أقل إحداثاً للإمساك من **الكوديئين** .

c. Benzonatate

(1) Benzonatate is glycerol derivative chemically similar to procaine and other ester-type anesthetics.

(2) It reduce the activity of peripheral cough receptors and also appears to reduce the threshold of the central cough center.

2. **Expectorants** stimulate the production of watery, less-viscous mucus; they include guaifenesin.

(1) Guaifenesin acts directly via the gastrointestinal tract to stimulate the vagal reflex.

(2) Near-emetic doses of guaifenesin are required for beneficial effect; these doses are not attained in typical over-the-counter preparations.

ج. الـ Benzonatate :

(١) مشتق من الغليسيرول مماثل كيميائياً للبروكائين وباقي المخدرات الإيسترية .

(٢) ينقص نشاط مراكز السعال المحيطية وينقص عتبة مركز السعال المركزي .

٢. **المقشعات** : تنبه إنتاج مخاط مائي أقل—لزوجة ؛ تتضمن الـ guaifenesin .

(١) غواي فينيسين يعمل مباشرةً عبر السبيل المعوي المعدي لينبه منعكس المبهم .

(٢) الجرعات القريبة من—المقيئة للغوايفينازين مطلوبة للتأثير النافع ؛ لا يمكن الحصول على هذه الجرعات في مستحضرات الـ OTC النموذجية .

3. **Mucolytics**. *N*-Acetylcysteine

(1) *N*-Acetylcysteine reduces the viscosity of mucus and sputum by **cleaving disulfide bonds**.

(2) It is delivered as an inhalant and modestly reduces COPD exacerbation rates by roughly 30%.

(3) Intravenous *N*-Acetylcysteine is used as an antidote for acetaminophen toxicity (unrelated to its mucolytic activity). F

٣. حالّات المخاط : *N*-Acetylcysteine

(١) يُنقِص لزوجة المخاط والقشع **بشطره روابط ثنائي السلفيد** .

(٢) يؤتى إنشاقاً وينقص معدلات سورات الـ COPD على نحو متوسط تقريباً ٣٠% .

(٣) يستعمل الـ *N*-Acetylcysteine في الوريد درياقاً للتسمم بالأسيت أمينوفين (غير متعلق بفعله الحالّ للمخاط) .

Drugs Acting on the Pulmonary System

INTRODUCTION TO PULMONARY DISORDERS. Athsma

1. **Asthma is characterized by acute episodes of bronchoconstriction caused by underlying airway inflammation .**

A hallmark of asthma is bronchial hypersensitivity to numerous kinds of endogenous or exogenous stimuli . In asthmatic patients, the response to various stimuli is amplified by persistant inflammation. 2. early-phase response : **Antigenic stimuli trigger the release of mediators** (leukotrienes, histamine, PGD2, and many others) that cause a bronchospastic response, with **smooth muscle contraction, mucus secretion,** and **recruitment of inflammatory cells**, such as eosinophils, neutrophils, and macrophages .

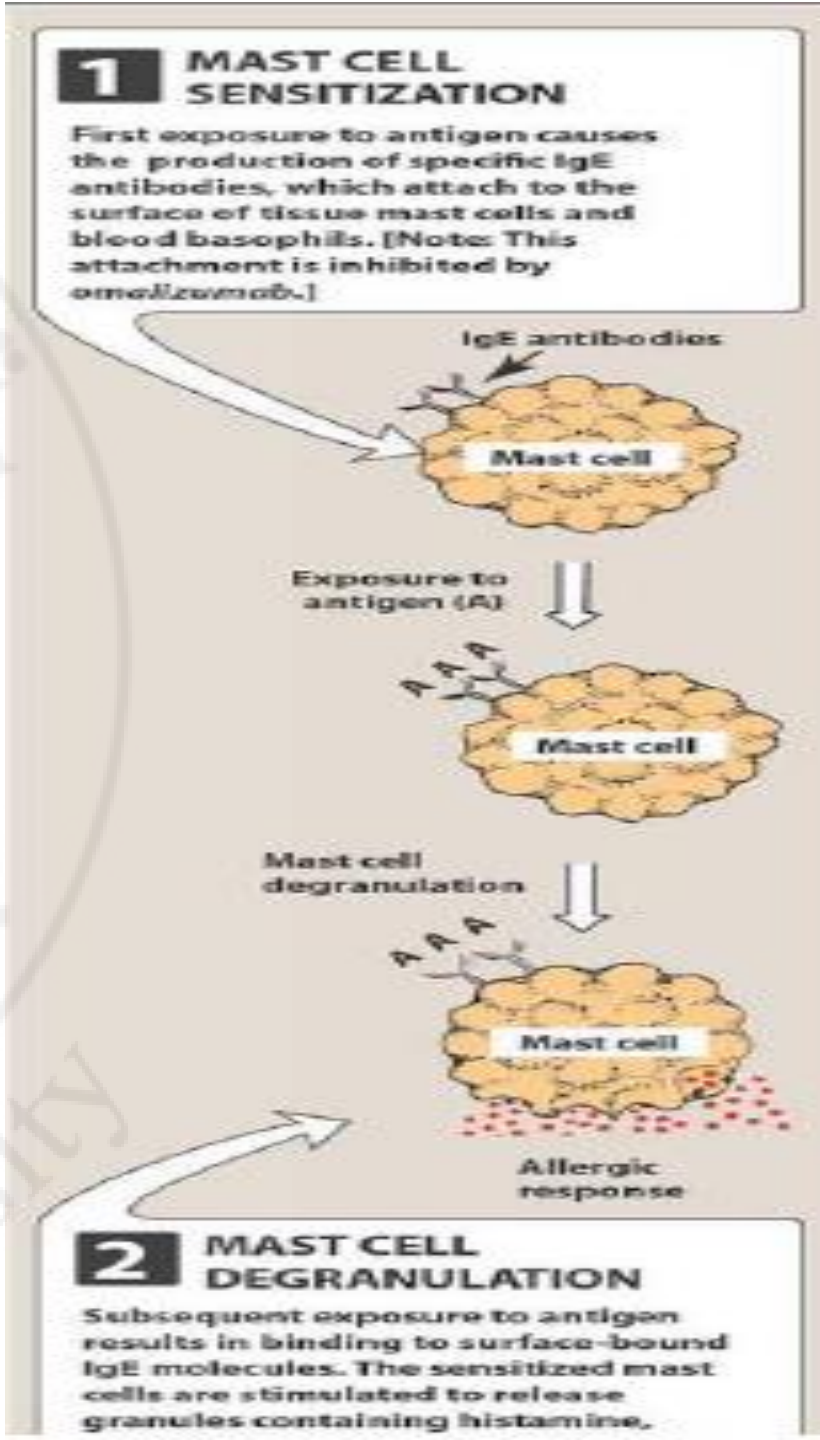
أوّلاً. مقدمة إلى الاضطرابات الرئويّة : أ. الربو :

١. الربو مميّز بنوائب حادّة من تضيق القصبات بسبب التهاب في المسلك الهوائي

أ. العلامة الفارقة للربو هي فرط تحسس القصبات تجاه الكثير من المُنَبِّهات الداخلية المنشأ والخارجيّة .

ب. تتضخّم الاستجابة لمنبهات متنوعة عند المرضى الربويين بالتهاب مستدام .

٢. استجابة الطور المبكر : ثمّةَ منبهات مستضديّة تحرض إطلاق وسائط (لوكوترينات و هيستامين و PGD2 وغيرها كثير) تسبب استجابة تشنج قصبات ، مع **تقلص العضلات الملساء وإفرازات مخاطية ومَدَدْ بخلايا التهابيّة** ، مثل اليوزينات والعَدِلات والبلاعم .



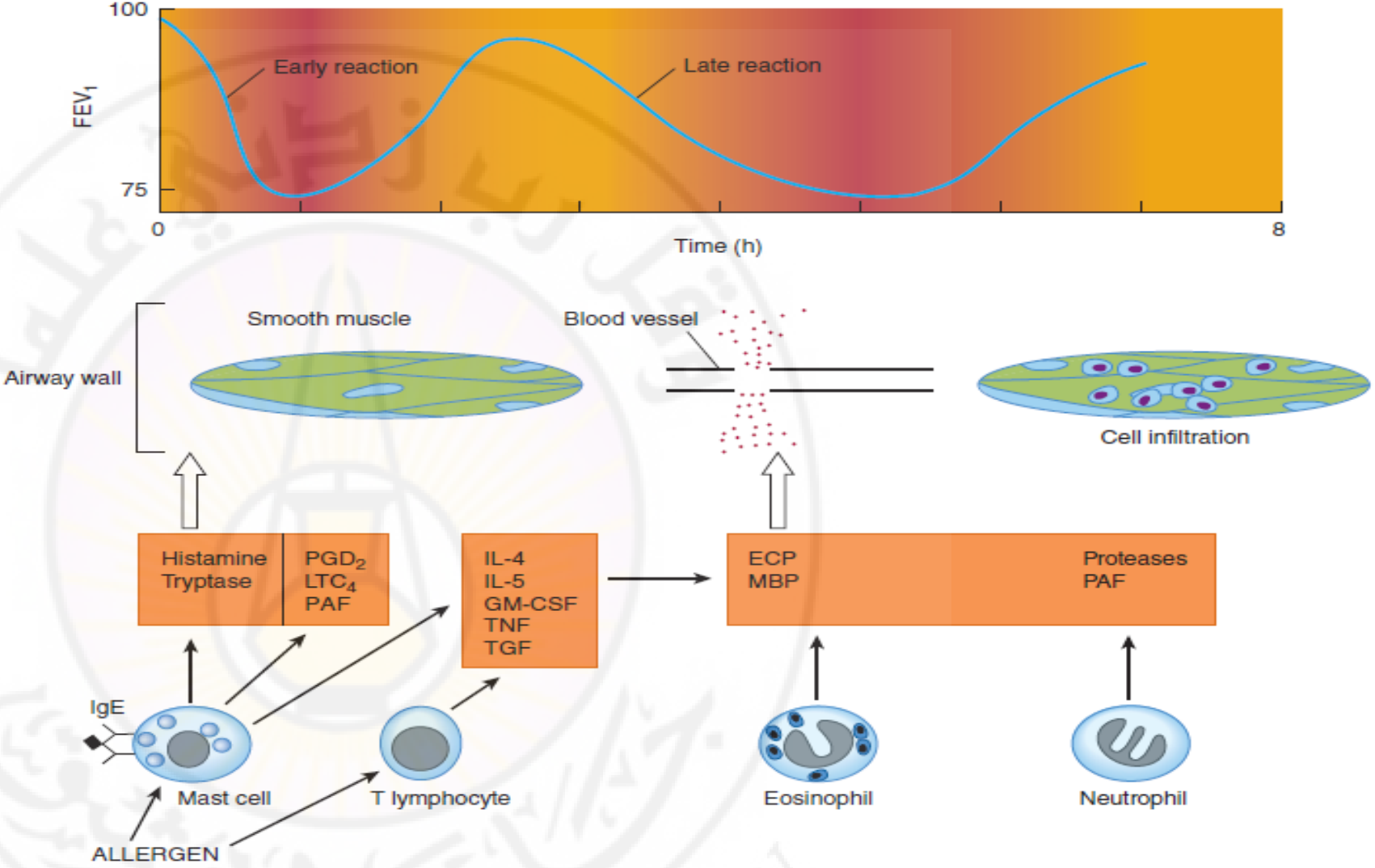
3. late-phase response (may occur within hours or days) . An inflammatory response in which the levels of H and other mediators released from inflammatory cells rise again and may induce bronchospasm. Eventually , fibrin and collagen deposition and tissue destruction occur. Smooth muscle hypertrophy occurs in chronic asthma.

4. Non-antigenic stimuli (cool air, exercise, and non-oxidizing pollutants) can trigger nonspecific bronchoconstriction after early-phase sensitization.

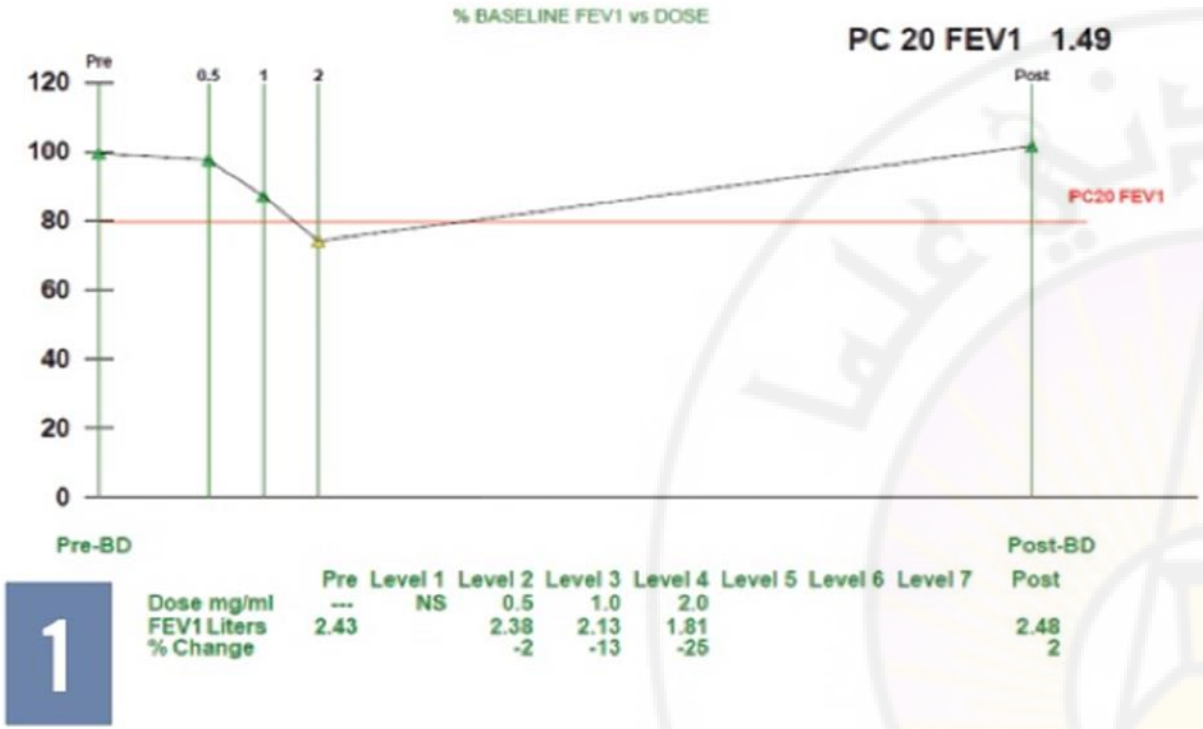
٣. **استجابة الطور ـــ الآجِل** (قد تحدُث أثناء ساعات أو أيّام) : ثمّةَ استجابة التهابية تزداد معها مجدّداً مستويات الهيستامين والوسائط الإضافيّة المنطَلقة من خلايا التهابية وقد تُحَرِض تشنج قصبات . يحدُث ترسُّب فيبرين وكولاجين وتخريب نسيج . يحصل تضخم العضلات الملساء في الربو المزمن .

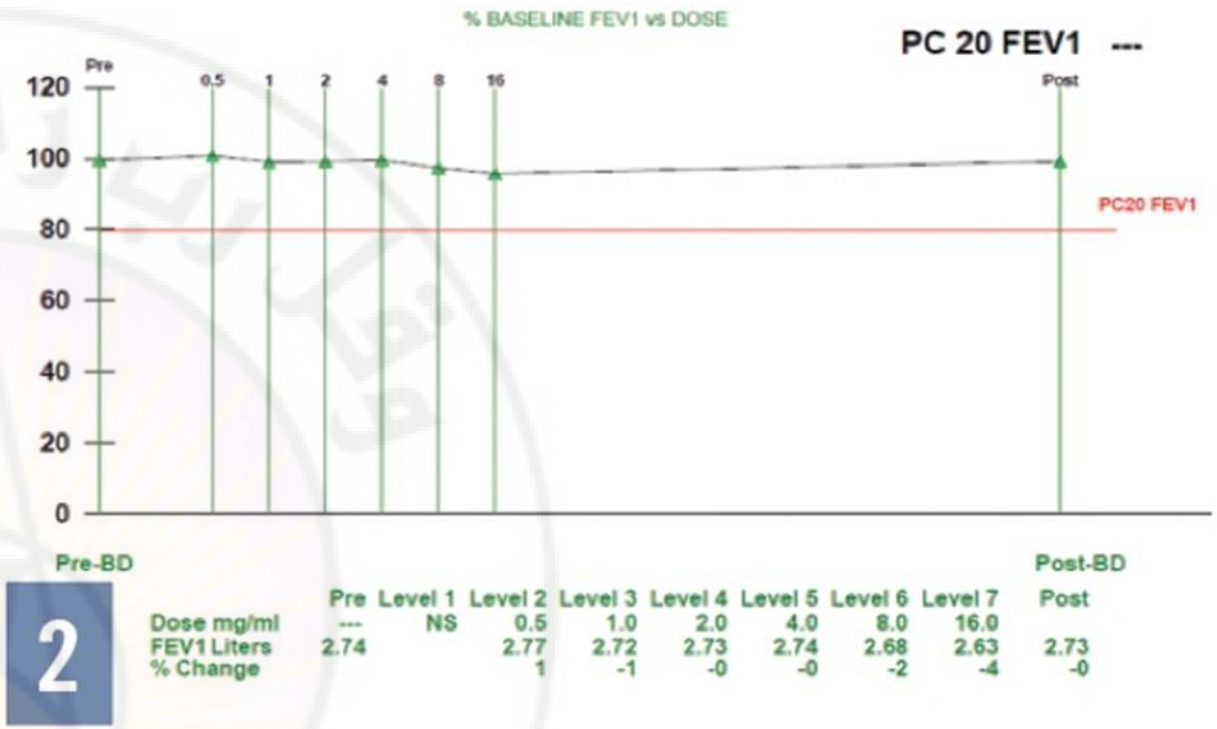
٤. تستطيع منبهات غير ـــ مستضديّة (الهواء البارد والجهد والملوِّثات) تحريض تضيق قصبات غير نوعي بعد تحسيس الطور ـــ المبكر .

FIGURE 20–1 Conceptual model for the immunopathogenesis of asthma. Exposure to allergen causes synthesis of IgE, which binds to mast cells in the airway mucosa. On re-exposure to allergen, antigen-antibody interaction on mast cell surfaces triggers release of mediators of anaphylaxis: histamine, tryptase, prostaglandin D2 (PGD2), leukotriene (LT) C4, and platelet-activating factor (PAF). These agents provoke contraction of airway smooth muscle, causing the immediate fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV1). Re-exposure to allergen also causes the synthesis and release of a variety of cytokines: interleukins (IL) 4 and 5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor (TNF), and tissue growth factor (TGF) from T cells and mast cells. These cytokines in turnattract and activate eosinophils and neutrophils, whose products include eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP), proteases, and platelet-activating factor. These mediators cause the edema, mucus hypersecretion, smooth muscle contraction, and increase in bronchial reactivity associated with the late asthmatic response, indicated by a second fall in FEV1 3–6 hours after the exposure.



الطراز التصوري للسبب المناعي المرضي للربو. يسبب **التعرض للمُستأرج** تصنيع الغلوبولين المناعي—ه ، الذي يرتبط بالخلايا البدينة في مخاطية المسلك الهوائي . عند **إعادة التعرض للمستأرج** يُعزز تفاعل الضد—المستضد على سطح خلايا ماست إطلاق وسائط التأق : الهيستامين والتريبتاز والبروستاغلاندين—د والليكوترين-ج وعامل تنشيط الصفيحات . تعزز هذه العوامل تقلص عضلات ملساء المسلك الهوائي مسببةً هبوط عاجل لحجم الزفير القسري—بالثانية . تسبب إعادة التعرض للمستأرج أيضاً تصنيع وإطلاق ضُرب من السايتوكينات : **الإنترلوكين—٤ و ٥** وعامل التنبيه النسيلي للبلاعم—المحببات وعامل نخر الورم وعامل النمو النسيجي من الخلايا التائية والبدينة . تجذب هذه السايتوكينات وتنشط اليوزينات والعدلات التي تتضمّن منتجاتها البروتين الكاتيوني اليوزيني والبروتين الأساسي والبروتآز وعامل تنشيط الصفيحات . تسبب هذه الوسائط الوذمة وفرط إفراز المخاط وتقلص العضلات الملساء وزيادة في التفاعلية القصبية المترابطة مع الاستجابة الربوية الآجلة المُشار إليها بالهبوط الثاني لحجم الزفير القسري—بالثانية ، ٣—٦ ساعات بعد التعرض .





Examples of methacholine challenge tests. **Figure 1** indicates positive test results. The patient had a drop of FEV_1 greater than 20% from baseline at a 2 mg/mL dose of methacholine. **Figure 2** indicates negative test results, with no significant change in FEV_1 compared with baseline measurement.

5. The **methacholin challenge test** is frequently used in the diagnosis of asthma .
a, Methacholine is a muscarinic cholinergic agonist.
b. Nonasthmatics have a low-level response to methacholine, wherease asthmatic patients have hyperresponsiveness (exaggerated bronchoconstriction).

٥. يستخدم **اختبار تحريض الميثاكولين** في تشخيص الربو .
أ. الميثاكولين ناهِض كولينـي مسكاريني .
ب. استجابة غير الربويين للميثاكولين قليلة ، في حين يكون المرضى الربويين مفرِطي الاستجابة (تضيق قصبات مبالغ به) .

B. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

1. Chronic bronchitis

a. Chronic bronchitis is characterized by **pulmonary obstruction** caused by excessive production of **mucus** due to hyperplasia and hyper-functioning of mucus-secreting goplet cells; this causes a chronic (>2 month) cough.

b. Smoking or environment irritations often induce chronic bronchitis.

2. **Emphysema** is a type of COPD characterized by **irreversible loss of alveoli** due to destruction of cell walls. This decreases the surface area available for gas exchange.

ب. الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) :

١. التهاب القصبات :

أ. يتميز **بانسداد رئوي** سببه الإنتاج الزائد **للمخاط** جرّاء فرط تنسج وفرط-وظيفة الخلايا الكأسية ؛ يسبب هذا سعال مزمن (أكثر من شهرين) .

ب. يحرِّض التدخين والمهيجات البيئية عادةً التهاب قصبات مزمن .

٢. **النُفاخ** نمط من الـ COPD مُمَيَّز **بخسارة متعذرة العكس لوظيفة الأسناخ** بسبب تخريب جدران الخلايا . هذا يُنقِص مساحة السطح المتوافر لتبادل الغاز .

II. AGENTS USED TO TREAT ASTHMA AND OTHER BRONCHIAL DESORDERS

A. Categories of pharmacologic agents

1. Pharmacologic agents used to treat asthma are often divided into two broad categories.

a. **quick-relief medications** (**rescue medications; relievers**) are taken **as needed** for rapid, short-term relief of symptoms. (examples include short-acting β2-agonists).

b. **Long-term control medications** are taken regularly to control chronic symptoms and prevent asthma attacks. (examples include long-acting β2-agonists and inhaled corticosteroids.

ثانياً. الأدوية المستعملة لعلاج الربو وغيره من الاضطرابات القصبية :

أ. تصنيف الأدوية الفارماكولوجية :

١. تقسم الأدوية المستعملة في علاج الربو عادةً إلى فئتين :

أ. **أدوية للتفريج-السريع** (**أدوية الإنقاذ ؛ المُفَرِّجات**) تُؤخَذ **بحسب الحاجة** لتفريج الأعراض السريع والقصير الأمد . (تتضمن الأمثلة ناهضات-البيتا٢-القصيرة-المفعول) .

ب. **أدوية تضبيط طويلة-الأمد** تُؤخَذ بانتظام لكبح الأعراض ومنع هجمات الربو . (تتضمن الأمثلة ناهضات-البيتا٢ الطويلة المفعول والكورتيكوستيروئيدات الإستنشاقية) .

B. Adrenergic agonists

1. **Mechanism of actions (MOA) :** Adrenergic agonists **stimulate β2-adrenoceptors**, causing an increase in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels, which leads to **relaxation of bronchial smooth muscle** (Fig.).

2. **Short-acting β2-adrenoceptor agonists (SABAs) :** albuterol, levalbuterol, terbutaline, and metaproterenol .

(1) These agents have **enhanced β2-receptor selectivity** and are preferred because they produce **less cardiac stimulation** (except metaproterenol, which is nonselsctive).

(2) They are generally administered by inhalation, in which their onset of action is 1—5 minutes.

ب. الأدوية الأدرينيّة :

١. آليّة الفعل : تنبه المستقبلات الأدرينيّة—البيتا٢ ، فتزيد مستويات cAMP ، الذي يؤدي إلى **استرخاء العضلات القصبيّة** (الشكل.) .

٢. ناهضات المستقبلات الأدرينية—البيتا٢ القصيرة المفعول (SABAs) : albuterol, levalbuterol, terbutaline, and metaproterenol .

(١) لهذه الأدوية **انتقائيّة للبيتا٢** ومفضلة لأنها **أقل تنبيهاً للقلب** (باستثناء metaproterenol غير انتقائي) .

(٢) تُعطى عموماً بالاستنشاق فتبدأ تأثيرها خلال ١—٥ دقائق .

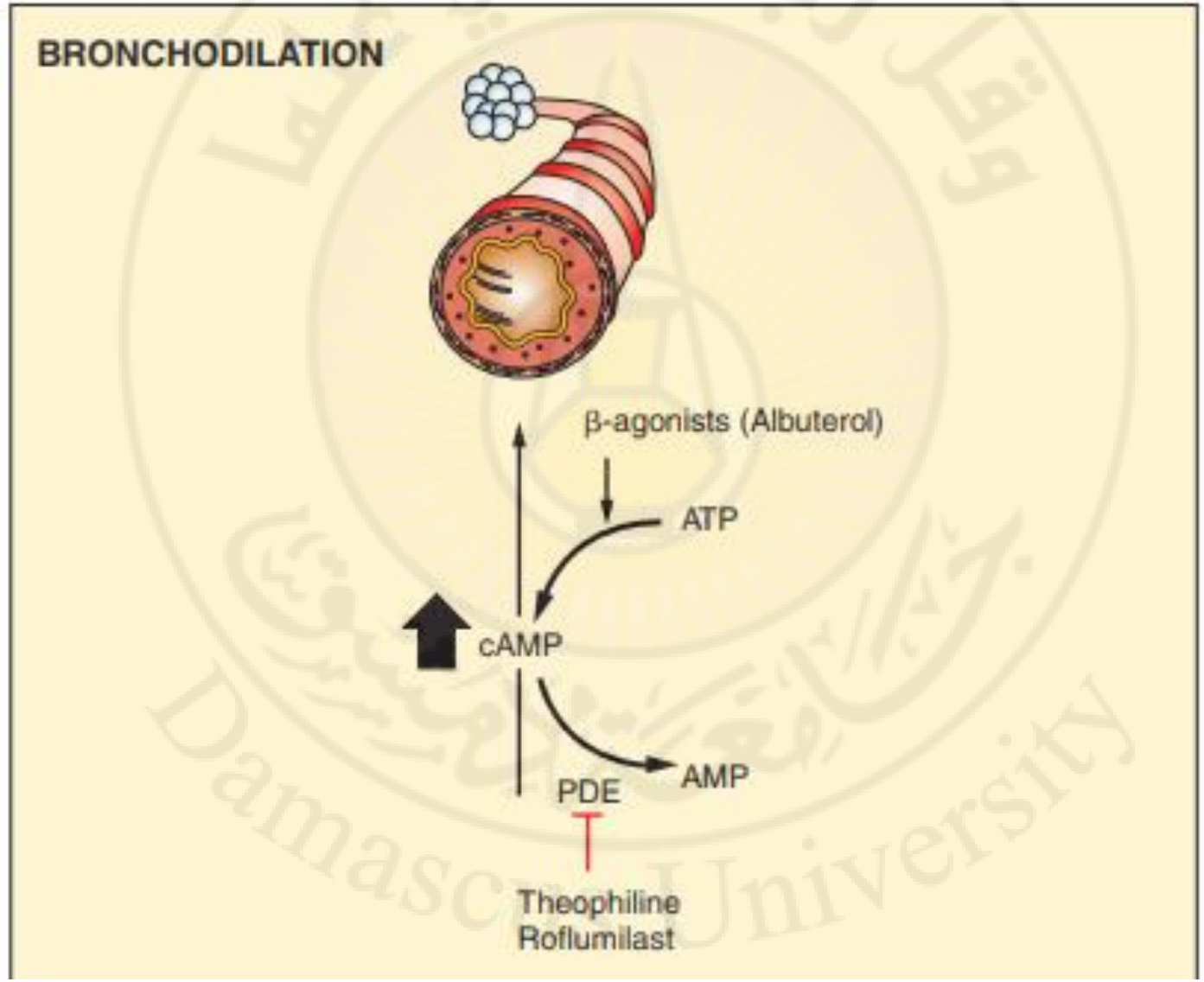

BRONCHODILATION
β-agonists (Albuterol)
ATP
cAMP
AMP
PDE
Theophiline
Roflumilast

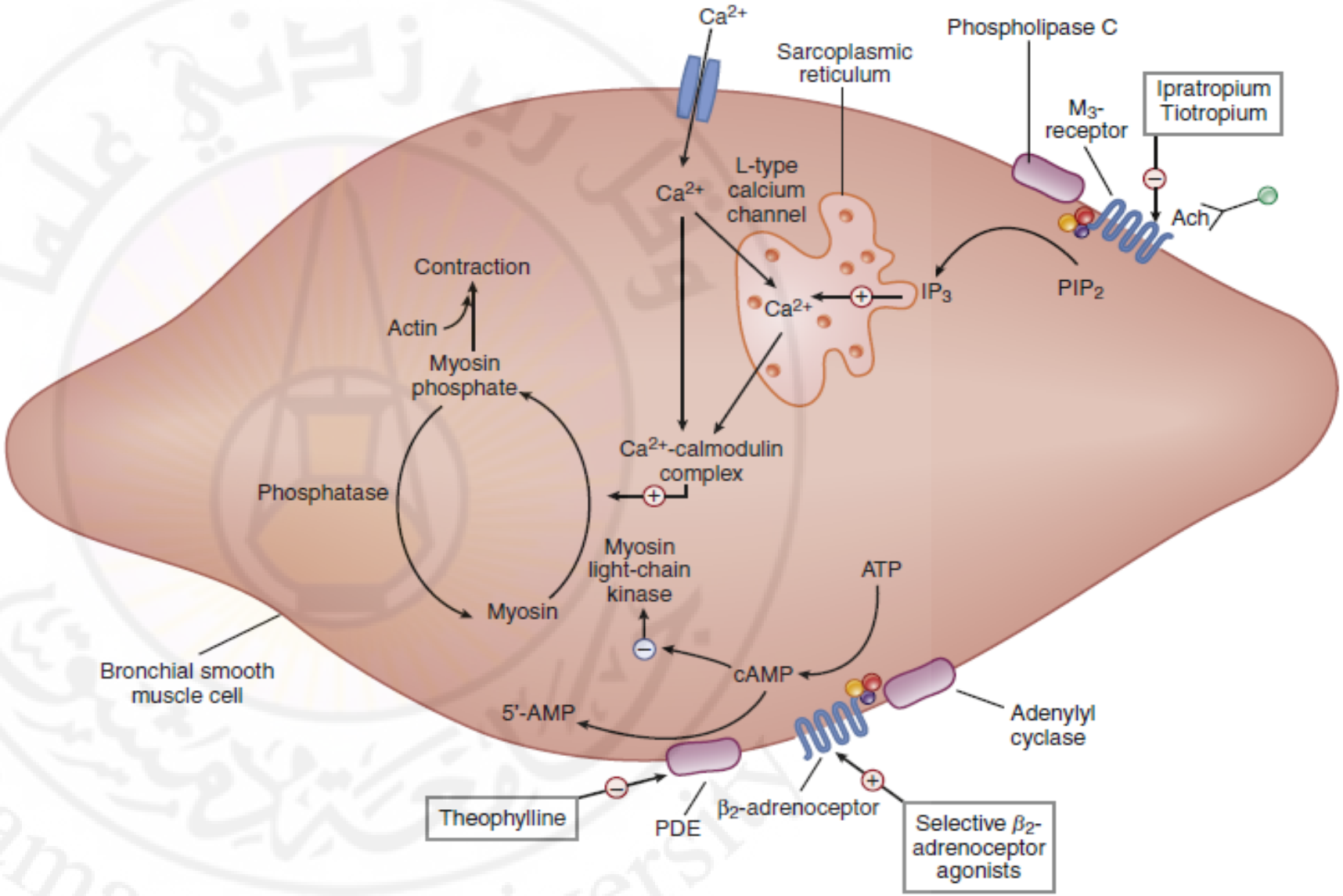
Fig. 27.3 Mechanisms of action of bronchodilators.

Selective beta2-adrenoceptor agonists activate beta2-receptors. This increases cAMP concentrations in smooth muscle and causes the muscle to relax.

Theophylline inhibits phosphodiesterase (PDE) isozymes and blocks the degradation of cAMP to 5′-AMP.

Ipratropium and tiotropium block the stimulation of muscarinic receptors by acetylcholine (ACh) released from vagus nerves and thereby attenuate reflex bronchoconstriction. The effect of ACh is mediated by IP3-induced calcium release and leads to smooth muscle contraction.

AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; IP3, inositol triphosphate.



a. **Indications** : they are used for **quick relief of acute asthma symptoms**, such as shortness of breath, wheezing and chest tightness.

b. SABAs are prescribed for as needed use and **should not be used routinely.**

(1) Escalating use may be a sign that asthma is inadequately controlled.

(2) Long-term use of these agents for the treatment of chronic asthma is associated with diminished control, perhaps due to β-receptor down-regulation.

أ. دواعي الاستعمال : **للتفريج السريع لأعراض الربو الحادّ** ، مثل قصر النَفَس والأزيز وتيبس الصدر .

ب. توصف الـ SABA بحسب الحاجة **و ينبغي عدم استعمالها روتينيّاً** .

(١) تصعيد استعمالها علامة على أنّ الربو غير مضبوط على نحو كافي .

(٢) يترابط الاستعمال الطويل—الأمد لهذه الأدوية لمعالجة الربو المزمن مع نقص تضبيط الربو ، ربما بسبب التصعيد—نزولاً للمستقبلات—البيتا٢ .

3. long-acting β2-adrenoceptor agonists (LABAs)

a. salmeterol, formoterol, and vilametrol : These agents are administered as inhalants but have a slower onset of action and a longer duration of action than the short-acting preparations. They have very lipophilic side chains that slow diffusion out of the airway.

b. Indications. LABSs are **used in combination with inhaled glucocorticoids** for patients with moderate to severe asthma.

(1) They should never be prescribed as monotherapy.

(2) They are very effective for **long-term control of asthma** but should **not be used to treat an acute attack.**

c. Albuterol and terbutaline can be administered orally for long-term control.

٣. ناهضات المستقبلات الأدرينيّة—البيتا٢ الطويلة—المفعول (LABAs) :

آ . Salmeterol , formoterol , and vilametrol : تُعطى إنشاقاً لكنّ سرعة بدء تأثيرها أبطأ ودوام مفعولها أطول مقارنةً مع الـ SABAs . ذات سلاسل جانبية أليفة الشحم جدّاً مِمّا يُبطِء انتشارها بعيداً عن المسلك الهوائي .

ب. دواعي الاستعمال : تستعمل الـ LABAs بالتوليف مع الـ GCs الإنشاقية لمرضى الربو المتوسط إلى الشديد .

(١) ينبغي عدم وصفها كمعالجة وحيدة أبداً .

(٢) فعّالة جدّاً **للتضبيط الطويل—الأمد للربو** لكن **لا ينبغي استعمالها لعلاج الهجمة الحادّة** .

(٣) يمكن إعطاء الألبوتيرول والتيربوتالين عن طريق الفم للتضبيط الطويل—الأمد للربو .

4. Adverse effects

a. The adverse effects of adrenergic agonists are based on receptor occupancy.

b. They are minimized by inhalant delivery directly to the airways.

(1) The most common adverse effects is skeletal muscle **tremor.**

(2) Increased heart rate and palpitations may occure, especially with nonselective agents like metaproterenol.

(3) β2-adrenoceptor agonists may **decrease serum potassium levels.**

٤. التأثيرات الضائرة : يجري تصغيرها بالإيتاء الإنشاقي مباشرةً إلى المسالك الهوائية .

(١) تتمثّل التأثيرات الضائرة الأشيع برعاش العضلات الهيكليّة .

(٢) قد تحدث **زيادة سرعة القلب وخفقاناته** ، خصوصاً مع الأدوية غير الانتقائية مثل ميتابروتيرينول .

(٣) قد **تنقص مستويات بوتاسيوم المصل** .

C. Methylxanthines. Theophylline . **MOA** : (Fig,) :

a. **Theophillin inhibits phosphidiesterase (PDE) enzymes** (mostly PDE3 and PDE4); this prevents degradation of cAMP, leading to **bronchial smooth muscle relaxation.**

b. It is also an **adenosine-receptor antagonist.** (adenosine causes bronchoconstriction and promotes the release of H from mast cells).

c. It may enhance calcium uptake through adenosine-mediated channels, leading to an increase force of contraction of diaphragmatic muscles.

3. Pharmacologic properties

a. Theophylline has a **narrow therapeutic index**; blood levels should be monitored to prevent drug intoxication. The therapeutic range is 5—15 mg/L.

b. Clearance of theophylline has wide variability and is affected by diet, drugs, and liver function.

c. It is metabolized in the liver and excreted by the kidney.

ج. مركّبات الميثيل زانثين : Teophylline . **آليّة الفعل :**

أ. **يثبط إنزيمات الفسفودي إيستيراز** (غالباً PDE3 و PDE4) ؛ هذا يمنع تَدَرُّك الـ cAMP ، مؤدياً إلى **استرخاء العضلات الملساء القصبيّة** .

ب. إنّه أيضاً **مناهض لمستقبلة الأدينوزين** . (يسبب الأدينوزين تضيق قصبات ويعزز إطلاق الـ H من الخلايا البدينة) .

ج. قد يحسن أخذ الكالسيوم عبرَ قنوات متواسَطَة—بالأدينوزين ، مما يزيد قوة تقلص عضلات الحجاب الحاجز .

الخواص الفارماكولوجية : أ. ذو **منسب علاجي ضيّق** ؛ ينبغي مراقبة مراقبة مستوياته في الدم لمنع التسمم به . مجاله العلاجي ٥—١٥ ملغ/لتر .

ب. تصفية الثيوفيلين متغايرة وتتأَثَّر بالنظام الغذائي والأدوية ووظيفة الكبد .

ج. يُستَقلَب في الكبد وتُطرَح عبر الكلية .

4. Indications

a. Theophylline can be used as **add-on therapy** when inhaled corticosteroids or β-adrenoceptors agonists inadequated control asthma symptoms.

b. It may be used treat chronic bronchitis and emphysema.

c. Caffeine, another methylxanthine, may be used to treat apnea in preterm infants (based on stimulation of the central respiratory center).

5. Adverse effects and drug interactions

a. At therapeutic doses, theophylline may cause **insomnia**, restlessness, and worsening of dyspepsia.

b. Mild intoxication may cause **nausea and vomiting** (central emetic effect), headache, tachycardia, and tremors.

c. Severe intoxication may lead to **arrhythmias** and **seizures**.

d. It may interact with cytochrome P450-1A2 (CYP1A2) inducers and inhibitors.

e. Some macrolide and fluoroquinolone antibiotics may increase theophylline levels.

٤. دواعي الاستعمال :

أ. يستعمل الثيوفيلين **إضافيّاً/معالجة مساعدة** عندما لا تكفي الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية وناهضات البيتا-الأدرينية لتضبيط أعراض الربو

ب. قد يستعمل لعلاج التهاب القصبات المزمن والنُفاخ .

ج. قد يستعمل الـ caffeine لعلاج انقطاع النَفَس عند الرُضَّع الخديجين (اعتماداً على تنبيهه لمركز التنفس المركزي) .

٥. التأثيرات الضائرة والتآثرات الدوائية :

أ. قد يسبب الثيوفيلين بجرعاته العلاجية **أرق** وتململ وإساءة عسر الهضم .

ب. يسبب التسمم الخفيف **غثيان وقياء** (تأثير مقيّء مركزي) وصداع و تسرع القلب ورعاشات .

ج. يسبب التسمم الشديد **اضطرابات نظم القلب** و **نوبات** .

د. قد يتآثر مع محرضات الـ CYP1A2 ومثبطاته .

ه. قد تزيد بعض الماكروليدات والفلوروكينولونات مستويات الثيوفيلين .

D. Muscarinic antagonists

1. MOA

a. Muscarinic antagonists are **competitive antagonists of ACh** at the muscarinic receptor. They inhibit ACh-mediated constriction of bronchial airways. Anticholinergics also decrease vagal-stimulated mucus secretion (Fig.

b. Most agents act preferentially on the **muscarinic M3 receptor**.

2. Specific agents

a. **Short-acting** muscarinic antagonists include ipratropium bromide .

b. **Long-acting** muscarinic antagonists include tiotropium, umeclidinum, and glycopyronium .

3. Indications

a. All agents can be used for the **maintenance therapy of COPD** .

b. **Ipratropium** can be used (off-lable) for **acute asthma excerbations** .

c. **Tiotropium** can be used for **asthma maintenance** therapy .

د. مناهضات المسكارينية :

آليّة الفعل : أ. **مناهضات تنافسية مع الـ ACh** على المستقبلة المسكارينية . تثبط تضييق المسالك الهوائية المُتَواسَطـــبالأسيتيل كولين . تَنقص مُناهضات الكولين أيضاً الإفرازات المخاطيّة المُنَبَّهَةـــبالمُبهَم (الشكل.) . ب. تعمل معظم هذه الأدوية تفضيلياً على **المستَقبلة المسكارينية M3** .

الأدوية النوعية : أ. تتضمن مناهضات المسكارينية **القصيرةـــالمفعول** (SAMA) ipratropium bromide . ب. تتضمن مناهضات المسكارينية **الطويلةـــالمفعول** (LAMA) الـ tiotropium والـ umeclidinum والـ glycopyronium .

دواعي الاستعمال : أ. يمكن استعمالها كلها **للمعالجة المداومة للـ COPD** . ب. يمكن استعمال **الإبرَه تيوبيوم** (off—lable) في **سورات الربو الحادة** . ج. يمكن استعمال **التِيوتروبيوم** في المعالجة **المداومة للربو** .

4. Adverse effects

a. These agents are **given by inhalation. Systemic absorption is low**, although some absorption from the lung can occur.

b. Ipratropium bromide and tiotropioum are **quaternary ammonium compounds**; thereby, they are **poorly absorbed** and **do not cross the BBB** . (for this reason , these agents have fewer adverse effects) .

c. **Dry mouth** and abnormal taste may occur. Urinary retention may be seen in elderly patients.

٤. التأثيرات الضائرة :

أ. **تعطى بالإنشاق . امتصاصها المجموعي قليل** ، رغم حدوث بعض الامتصاص من الرئة .

ب. الإبرَه تيوبيوم بروماید و التِيوتروبيوم **مركّبان رباعِيّا الأمونيوم** ؛ بالتالي **قليلا الامتصاص** و **لا يعبرا الـ BBB** . {لهذا السبب ، لهذين الدوائين أقل التأثيرات الضائرة} .

ج. قد يحدث **جفاف الفم** وشذوذ التذوَّق . قد يلاحظ احتباس البول عند المرضى الكبار .

E. Glucocorticoids. beclomethasone , triamcinolone acetate , budesonide , flunisolide, and fluticasone propionate . (GCs are available as oral, topical, and inhaled agents) .

1. **MOA** (Fig.)

a. Glucocorticoids **bind to intracellular glucocorticoid receptors**. They form a steroid-receptor complex, which translocates to the nucleus and binds to glucocorticoid response elements in DNA. This **alters the transcription of several genes**, including those coding for the β-adrenergic receptor and anti-inflammatory proteins.

b. They can **reduce the number of inflammatory cells** and **decrease vascular permeability** and **mucus production** . {While they do not directly affect contractile function of the airway smooth muscle, they can produce a significant increase in airway diameter. (This effect is most likely from attenuating prostaglandin and leukotriene syntheses via annexin 1a (lipocortin) and inhibiting the immune response, including production of cytokines and chemoattractants) }.

ه. القشرانيّات السكّريّة : beclomethasone , triamcinolone acetate , budesonide , flunisolide, and fluticasone propionate . (متوافرة كأدوية موضعيّة وإنشاقيّة) .

١. آليّة الفعل :

أ . **ترتبط بمستقبلات القشرانيّات السكّريّة** داخل الخلويّة . إذ تُكَوِّن معقّد/مركّب الستيروئيد—المستقبلة ، الذي ينتقل إلى النواة ويرتبط بعناصر استجابة القشرانيات السكّريّة في الدَنا . هذا **يُغَيِّر انتساخ جينات عديدة** ، متضمنة تلك المُرَمِّزة/المُشَفِّرَة للمستقبلة الأدرينيّة—البيتا وللبروتينات المضادّة—للالتهاب .

ب. **تنقص عدد الخلايا الالتهابية** و **تنقص النفوذيّة الوعائيّة والإنتاج المخاطي** . {في حين أنّها لا تؤثر مباشرةً على الوظيفة القلوصيّة للعضلات الملساء القصبيّة ، فإنّها تسبب زيادة مُعتدّة في قطر المسلك الهوائي . (هذا التأثير غالباً من تنقيص تصنيع الـ PG والـ LT عبرَ الأنيكسين ١أ (ليبوكورتين) وتثبيط الاستجابة المناعيّة ، متضمنة إنتاج السيتوكينات والجاذبات الكيميائيّة) } .

2. indications.

a. These are **first-line agents for the treatment of persistent asthma.**

(1) Inhaled GCs may be recommended for initial treatment of asthma, with additional agents added as needed.

(2) They are used prophylactically rather than to reverse an acute attack.

(3) Because of their systemic adverse effects, **oral GCs** are usually reserved for severe persistent asthma.

b. Inhaled GCs are poorly effective in COPD.

3. Adverse effects

a. Systemic effects are decreased when administered by inhalation.

b. Common adverse effects of inhaled GCs include hoarseness and **oral candidiasis** .patients should rinse their mouth with water (without swallowing) after each use to prevent oral candidiasis.

c. Serious adverse effects of systemic GCs include adrenal suppression and osteoporosis.

٢. دواعي الاستعمال : أ. أدوية الخط الأوّل لمعالجة الربو المستديم .

(١) قد يوصى باستعمال الـ GCs الإنشاقية للمعالجة البدئية للربو ، مع أدوية إضافيّة بحسب الحاجة .

(٢) تستعمل وقائيّاً أكثر من اعتكاس الهجمة الحادة .

(٣) تُدَّخَر الـ **GCs الفمويّة** عادةً للربو الشديد المستديم بسبب تأثيراتها الضائرة المجموعيّة .

ب. الـ GCs الإنشاقيّة ضعيفة التأثير في الـ COPD .

٣. التأثيرات الضائرة :

أ. تكون التأثيرات المجموعيّة منقوصة عند إعطاؤها إنشاقاً .

ب. تتضمن التأثيرات الضائرة الشائعة للـ GCs الإنشاقية البحّة و **داء المبيضات الفموي** . ينبغي على المرضى أن يغسلوا أفواههم بالماء/يتمضمضوا (بدون ابتلاع) بعد كل أستعمال لمنع داء المبيضات .

ج. تتضمن التأثيرات الضائرة الخطيرة للـ GCs المجموعيّة تثبيط الكظر وتخلخل العظم .

F. Leukotriene pathway inhibitors. a. **leukotriene-receptor antagonists.** zafirlukast and montelukast. **b. MOA** (Fig.)

(1) Cysteinyl leukotrienes (Cys LTs) are synthesized by eosinophils and mast cells, which are prominent in asthmatic inflammation. They are also released from the nasal mucosa following exposure to an allergen, leading to symptoms of allergic rhinitis.

(2) CysLTs include LTC4, LTD4, LTE4 .

(3) Montelukast and zafirlukast are cysteinyl **leukotriene typ-1—receptor antagonists.**

(4) They **reduse airway edema, bronchoconstriction, and inflammatory cell infiltration.**

c. Indications. Montelukast and zafirlukast may be used for the prophylaxis and chronic treatment of asthma. Montelukast may also be used to relieve symptoms associated with allergic rhinitis . Both are administered orally.

d. **Adverse effects** of zafirlukast include headache and elevation in liver enzymes.

e. **Drug interaction**. Zafirlukast may increase the serum concentration of warfarin.

و. مثبطات طريق اللوكوترييناتِ : ١. **مناهضات مستقبلات—اللوكوترييناتِ :** montelukast zafirlukast .

ب. آليّة الفعل :

(١) يجري تصنيع اللوكوترييناتِ السيستيئينية في الخلايا اليوزينيّة والبدينة ، البارز دورها في الالتهاب الربوي . تُطلَق أيضاً من المخاطية الأنفيّة بعد التعرض لمُستأرِج ، ممّا يؤدي إلى أعراض التهاب أنف أرجي .

(٢) تتضمن اللوكوترييناتِ السيستيئينية LTC4 و LTD4 و LTE4 .

(٣) الـ zafirlukast والـ montelukast **مناهضان لمستقبلات اللوكوتريين** السيستينية **من النمط—١** .

(٤) يُنقِصان الوذمة المسهكيّة والتضيق القصبي وارتشاح الخلايا الالتهابية .

ج. دواعي الاستعمال : يمكن استعمال هذين الدوائين للوقاية والمعالجة المزمنة للربو . يستعمل المونتي لوكاست أيضاً لتفريج الأعراض المترابطة مع التهاب الأنف الأرجي . يعطى الدوائين فمويّاً .

د. تتضمن **التأثيرات الضائرة** للزافيرلوكلست صداع وزيادة إنزيمات الكبد .

ه. **التآثر الدوائي :** قد يزيد الزافيرلوكاست تركيز الوارفارين في المصل .

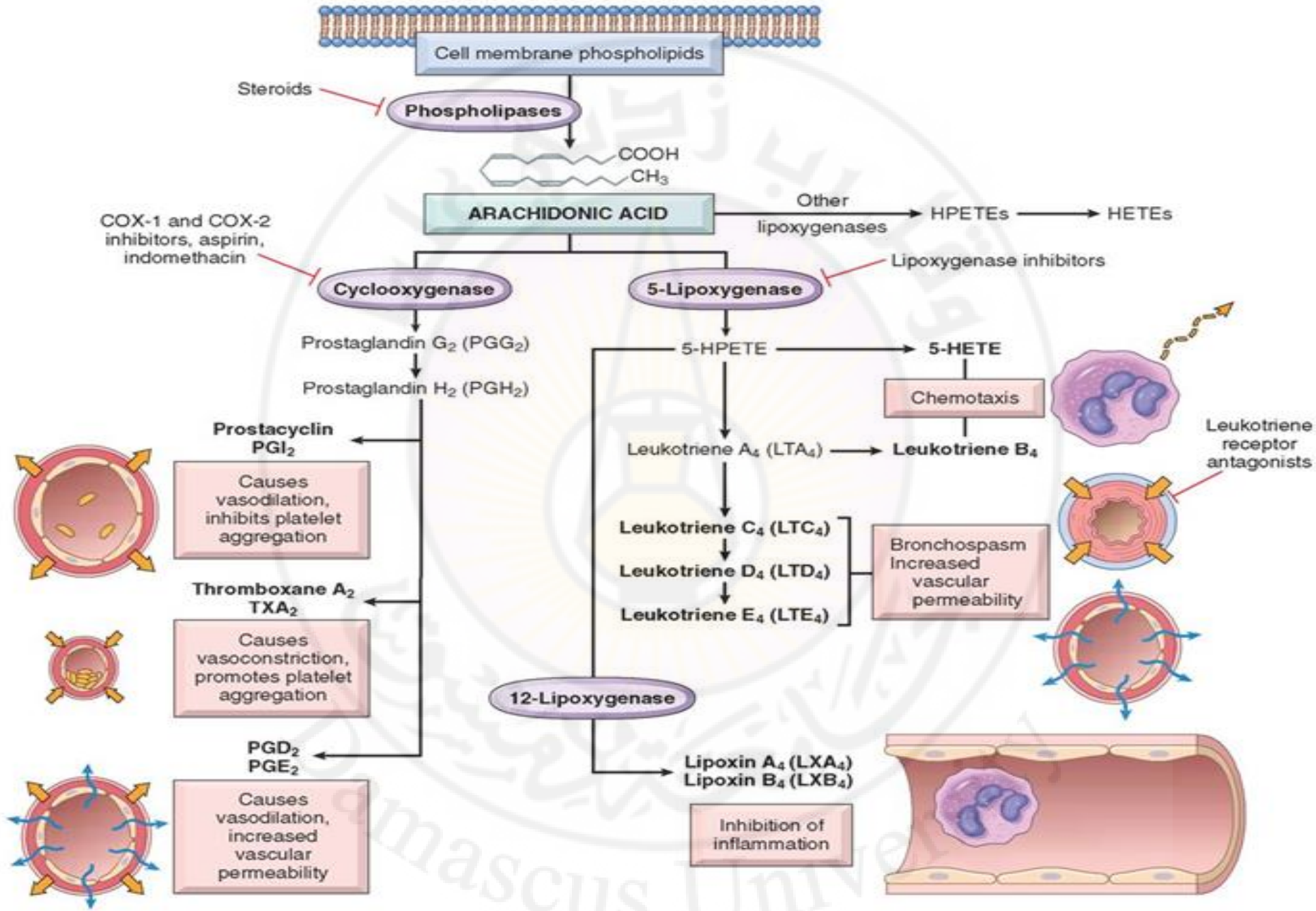


Fig. 3.9 Production of AA metabolites and their roles in inflammation. Clinically useful antagonists of different enzymes and receptors are indicated in *red*. While leukotriene receptor antagonists inhibit all actions of leukotrienes, they are used in the clinic to treat asthma, as shown. *COX-1, COX-2*, Cyclooxygenase 1 and 2; *HETE*, hydroxyeicosatetraenoic acid; *HPETE*, hydroperoxyeicosatetraenoic acid.

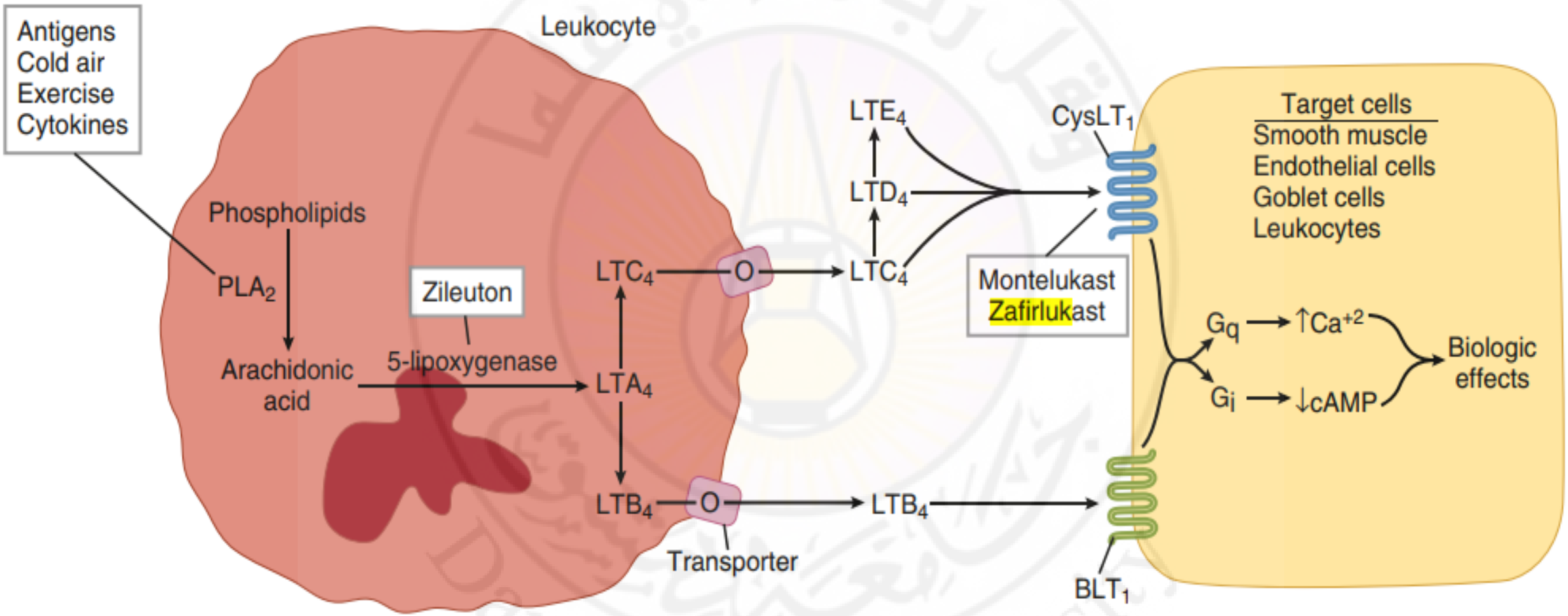


FIG. 27.2 Synthesis and effects of leukotrienes and sites of drug action. Asthmatic stimuli (antigens, cold air, exercise, cytokines, and others) activate phospholipase A_2 (*PLA_2*), leading to formation of leukotriene A_4 (*LTA_4*) by 5-lipoxygenase, which is inhibited by zileuton. LTA_4 is converted to leukotriene B_4, which activates B leukotriene receptors, such as BLT_1. LTA_4 is also converted to the cysteinyl leukotrienes C_4, D_4, and E_4, which activate cysteinyl leukotriene receptors, such as $CysLT_1$. These receptors are blocked by montelukast and zafirlukast. Leukotriene receptors are coupled with G_q and G_i, leading to increased intracellular calcium, decreased cAMP, activation of protein kinases, and biologic effects.

2. 5—lipoxygenase inhibitors. Zileuton

a. **MOA** . Zileuton **inhibits 5—lipoxygenase**, the rate-limiting enzyme in leukotriene biosynthesis. Inhibiting leukotriene formation can help **decrease the inflammation, mucous secretion, and bronchoconstriction** associated with astmma (Fig.)

b. **Indications.** Zileuton is approved for **prophylaxis and chronic treatment of asthma** in adults and children >/= 12 years of age. It is administered orally.

c. **Adverse effects.** Zileuton can cause headaches. It also has the potential to cause **hepatotoxicity**; therefore, liver enzymes should be monitored; elderly women appear to be at highest risk.

3. It is important to note that the leukotriene pathway is one of many responsible for the inflammatory symptoms associated with asthma. For this reason, **leukotriene pathway inhibitors are less effective than inhaled corticosteroids**, which affect several processes involved with inflammation.

٢. مثبطات الـ ٥ـــليبوكسيجيناو : Zileuton

أ. آليّة الفعل : الـ Zileuton **يثبط الـ ٥ـــليبوكسيجيناز** ، الإنزيم المُحَدِّد**ـــ**للمعدّل في التصنيع الحيوي للوكوتريين . إذ أنّ تثبيط تكوين اللوكوتريين يساعد في **إنقاص الالتهاب والمفرزات المخاطية وتضيق القصبات** المترافقة مع الربو .

ب. دواعي الاستعمال : الزِلُوتُن مصدوق **للوقاية والمعالجة المزمنة للربو** عند البالغين والأطفال من عمر الـ ١٢ عام . يعطى فموياً .

ج. التأثيرات الضائرة : يسبب الزلوتن صداع وله إمكانية **تسميم الكبد** ؛ لهذا ، ينبغي مراقبة إنزيمات الكبد .

٣. من المهم ملاحظة أنّ طريق اللوكوتريين واحد من أسباب كثيرة مسؤولة عن الأعراض الالتهابية المترابطة مع الربو . لهذا السبب ، **مثبطات طريق اللوكوتريينات أقل فعاليّة من الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية** ، التي تؤثر على عمليات عديدة مُكتَنَفَة في الالتهاب .

G. Anti-IgE antibody . Omalizumab .

1. **MOA**. Omalizumab **binds free IgE in the serum, forming trimers and hexamers**. The drug binds to IgE at the same site that the high-affinity IgE receptor (Fc-epsilon-RI) binds, so IgE bound to drug cannot bind its receptor on mast cells and basophils.

a. It also lowers free serum IgE concentrations by as much as 90%. Since it does not block the allergen—antibody reaction, it leads to a reduction in allergen concentrations.

b. These activities reduce both early-phase degranulation reaction of mast cells and the late-phase release of mediators.

2. indications. Omalizumab is used as an adjunct treatment for **asthma** in patients over 6 yeaes old whose asthma is **inadequately controlled with inhaled GCs and LABA,** as well as in asthmatic patients with **allergies** (by allergy skin tests or in vitro measurements of allergen-specific IgE). It is administered by subcutaneous injection every 2—4 weeks.

3. Adverse effects include injection site reactions and arthralgia. It may also cause **anaphylaxis**; therefore, patients should be monitored after administration.

ز. الضد المضاد للـ IgE : الـ Omalizumab .

١. **آليّة الفعل : الـ Omalizumab ضدّ أحادي النسيلة يربط الـ IgE الحر في المصل ، مكوّناً ثلاثيات القسيمات وسداسيات القسيمات** . يرتبط هذا الدواء بالـ IgE بنفس المقر الذي يرتبط به الـ IgE بمستقبلته بألفة كبيرة (Fc-epsilon-RI) ، بحيث لا يستطيع الـ IgE المرتبط بالدواء أن يرتبط بمستقبلته على الخلايا البدينة والأسِسات .

أ. يُنقِص أيضاً التراكيز المصلية للـ IgE الحر ٩٠% . بما أنّه لا يحصر تفاعل الضد—المستضد ، فهو فقط ينقص تراكيز المستأرِج .

ب. هذه الفعاليات تنقص تفاعل انخساف الخلايا البدينة للطور—المبكر و إطلاق وسائط الطور—الآجل .

٢. **دواعي الاستعمال :** يستعمل معالجة مساعدة **للربو** للمرضى الأكبر من ٦ سنوات ذوي الربو **غير المضبوط كفايةً بالـ GCs الإنشاقية والـ LABA** ، وللربويين ذوي **الأرجيّات** (باختبارات الجلد الأرجيّة أو في قياسات الـ IgE النوعي—الاستئراج) . يعطى (SC) كل ٢-٤ أسابيع .

٣. تتضمن **التأثيرات الضائرة** تفاعلات مقر الحقن وألم مفاصل . قد يسبب **تأق** ؛ لهذا ، ينبغي مراقبة المرضى بعد الإعطاء .

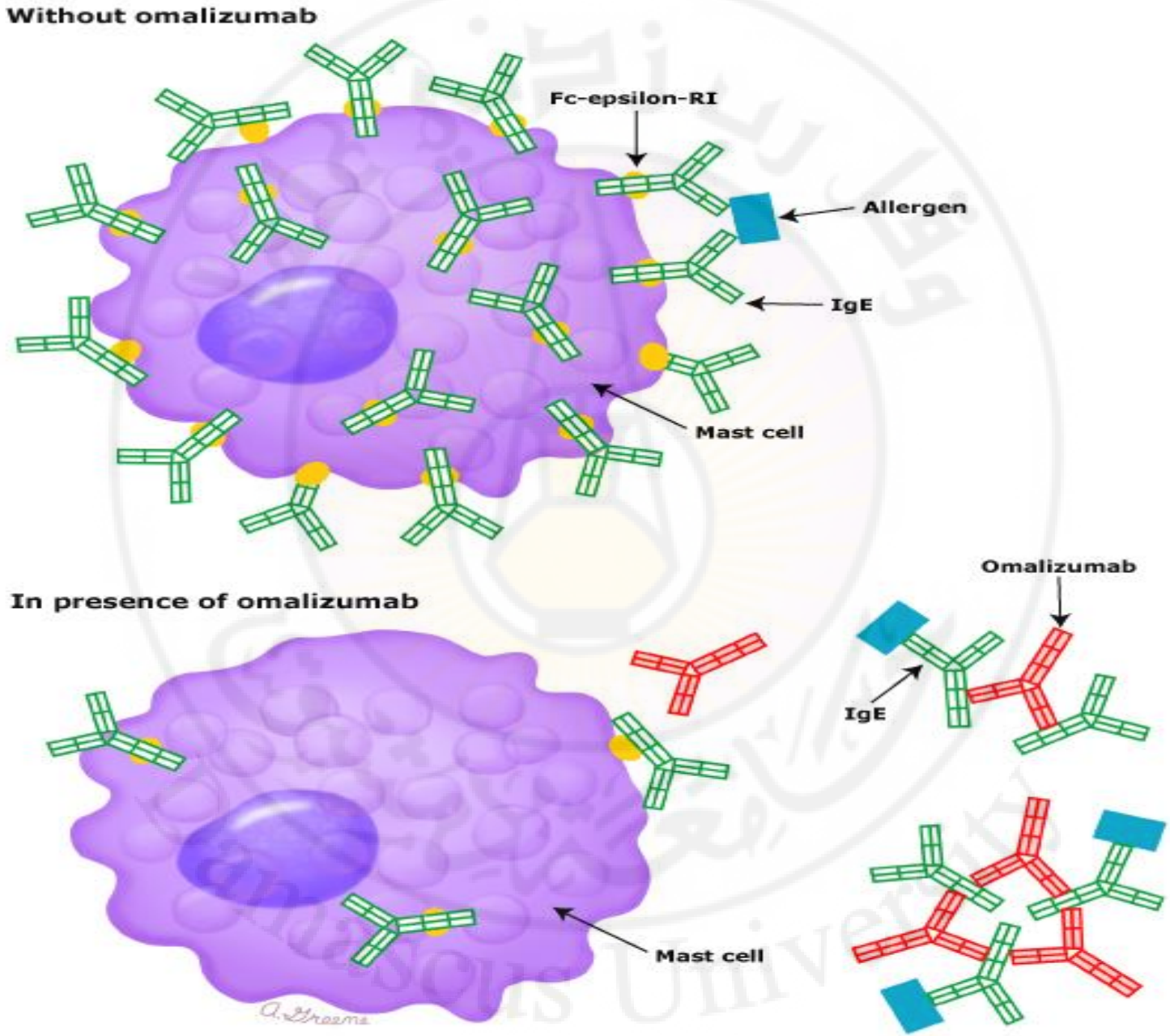

Without omalizumab
Fc-epsilon-RI
Allergen
IgE
Mast cell
In presence of omalizumab
Omalizumab
IgE
Mast cell

TABLE 20–1

Monoclonal antibodies for use in asthma.[1]

Antibody Name	Isotype	Target
Omalizumab	Humanized IgG1	IgE
Mepolizumab	Humanized IgG1	IL-5
Benralizumab	Humanized IgG1	IL-5 receptor
Reslizumab	Humanized IgG4	IL-5
Dupilumab	Humanized IgG4	IL-4 receptor

[1]Approved or in phase 2 or 3 clinical trials.

Damascus University

H. Phosphodiesterase—4 enzyme (PDE4) inhibitor . Roflumilast

1. **MOA**. Roflomilast is a PDE4 inhibitor; it leads to **increase cAMP levels and bronchodilation**. It may also have anti-inflammatory activity through inhibition of cytokine release and decrease neutrophils.
2. **Indications**. It is approved to **reduce the risk of COPD exacerbations.**
3. **Adverse effects** include nausea, diarrhea, and weight loss. It may be associated with neuropsychiatric reactions and should be used with caution in patients with a history of depression or suicidal thought and behavior.

ح. مثبط الـ PDE4 : الـ Roflumilast .

١. **MOA :** مثبط للـ PDE4 ؛ يؤدي هذا إلى زيادة مستويات الـ **cAMP** وتوسيع القصبات . ربما له فعالية مضادة-للالتهاب عبر تثبيط إطلاق السيتوكين وتنقيص العَدِلات .

٢. **دواعي الاستعمال :** مصدوق **لإنقاص اختطار سورات الـ COPD** .

٣. تتضمن **التأثيرات الضائرة** غثيان وإسهال ونقص وزن . قد يترابط مع تفاعلات عصبية نفسيّة وينبغي الحذر عند استعماله لمرضى لديهم تاريخ من اكتئاب أو أفكار وسلوك انتحاري .

I. Chromones (see chapter 6). Cromolyn sodium

1. **MOA.** Cromolyn sodium is a **mast cell stabilizer**. It prevent the release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS—A) from sensitized mast cells. They do not affect airway smooth muscle tone .
2. **Indications**. It can be given by nebulization **for chronic control of asthma**.
3. **Adverse effects** are rare but may include **dry mouth, throat irritation**, and **cough**.

ط. الكروموناتCromolyn sodium :.

١. **آليّة الفعل : مُثَبِّت للخلايا البدينة** . يمنع إطلاق الـ H والـ SRS—A من الخلايا البدينة المُحسَّسة . لا يؤثر على توتُّر عضلات المسلك الهوائي .

٢. **دواعي الاستعمال :** يمكن إعطاؤه بالمِرذاذ **للتضبيط المزمن للربو** .

٣. **التفاعلات الضائرة** نادرة قد تتضمن **جفاف الفم وتهييج الحلق وسعال** .

Damascus University

DRUGS USED TO TREAT RHINITIS AND COUGH

A. Rhinitis

1. Rhinitis is inflammation and swelling of the mucous membrane of nose, characterized by one or more of the following : nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching, and sneezing . {inflammation mediators (H, LTs, PGs, kinins) produce mucus production, vasodilation, parasympathetic stimulation, and airway widening) } .
2. It may be caused by allergens, viruses, vasomotor abnormalities, or rhinitis medicamentosa {rebound nasal congestion due to extended use of topical decongestion}.

ثانياً. الأدوية المستعملة لعلاج التهاب الأنف والسعال :

أ. التهاب الأنف :

١. التهاب الأنف التهاب وتورم الغشاء المخاطي للأنف ، مُمَيَّز بواحد أو أكثر من ما يلي : احتقان الأنف و سيلان الأنف و حكّة الأنف و عطاس .

{ تُحدِث وسائط الالتهاب (H و LTs و PGs و كينينات) منتجات مخاطية وتوسيع أوعية وتنبيه اللاودي وتوسعة المسلك الهوائي } .

٢. قد يُحدَث بالمُستأرِجات والفيروسات وشذوذات وعائية حركيّة ، أو التهاب أنف دوائي المنشأ {احتقان أنف مُعاود بسبب استعمال مُطوّل لمزيلات احتقان موضعيّة} .

B. Agents used to treat rhinitis

1. **antihistamines**. First-generation agents include diphenhydramine, hydroxyzine, brompheniramine, and chlorpheniramine. Second-generation agents include loratadine, cetirizine, and fexofenadine.

a. **MOA**. Antihistamines are **histamine (H1)-receptor antagonists**. They do not block the release of H. they also decrease secretions through their anticholinergic activity.

b. **Indications**. Antihistamines can reduce sneesing, itching, and rhinorrhea. {compared to intranasal GCs, they are less effective for nasal congestion}.

c. **Adverse effects. First-generation** antihistamines cause **sedation** since they are lipophilic and cross the BBB. They can also cause **anticholinergic effects** such as dry mouth and dry eyes. **Second-generation agents** are **less sedating.**

ب. الأدوية المستعملة لعلاج التهاب الأنف :

١. مضادّات الهيستامين :

تتضمن أدوية الجيل—الأول : diphenhydramine, hydroxyzine, brompheniramine, chlorpheniramine .

تتضمن أدوية الجيل—الثاني : loratadine و cetirizine و fexofenadine .

أ. آليّة الفعل : مضادات الهيستامين **مناهضات لمستقبلة—الهيستامين ١** . لا تحصر إطلاق الـ H . تُنقِص أيضاً الإفرازات عبر فعاليتها المضادّة للكولين .

ب. **دواعي الاستعمال** : تنقص العطاس والحكة وسيلان الأنف .{أقل فعالية في معالجة احتقان الأنف مقارنةً مع الـ GCs داخل الأنف} .

ج. التأثيرات الضائرة : تسبب مضادات الهيستامين من **الجيل—الأول تهدئة** لأنها أليفة الشحم تعبر الـ BBB . تسبب أيضاً **تأثيرات مضادة للكولين** مثل جفاف الفم والعينين . أدوية **الجيل—الثاني أقل تهدئة** .

2. α-**Adernoceptor agonists.** Oxymetazoline and phenylephrine are available as intranasal sprays. Phenylephrine and pseudoephedrine can be administered orally. (1) While **intranasal** administration allows for rapid onset and has few systemic effects, it also has increased risk for **rebound nasal congestion**. (2) oral administration allows for a longer duration of action but has an increased risk for systemic effects.

a. **MOA.** α-Adernoceptor agonists reduce airway resistance by **constricting dilated arterioles in the nasal mucosa.**

b. **Indication.** They are used for the treatment of nasal congestion.

c. **Adverse effects** may include nervousness, tremor, insomnia, dizziness, and rhinitis medicamentosa (chronic mucosal inflammation due to prolonged use of topical vasoconstrictors, characterized by rebound congestion, tachyphylaxis, dependence, and eventual mucosal necrosis).

٢. **ناهضات المستقبلات الأدرينية—الألفا :** الـ Oxymetazoline والـ phenylephrine متوافران بخاخات داخل الأنف .
يمكن إعطاء الـ Phenylephrine والـ pseudoephedrine بالفم .

(١) يسمح الإعطاء **داخل الأنف** ببدء تأثير سريع وتأثيراته المجموعية قليلة ، لكنه ذو اختطار زائد **لاحتقان الأنف الارتدادي/المعاود** .

(٢) يسمح الإعطاء الفموي بدوام فعل أطول لكن اختطار التأثيرات المجموعية زائد .

أ. آليّة الفعل : تنقص ناهضات—الألفا مقاومة المسلك الهوائي **بتقبيض الشُرَينات المتوسعة في المخاطية الأنفية** .

ب. دواعي الاستعمال : لمعالجة احتقان الأنف .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** عصبية ورعاش وأرق ودوخة والتهاب الأنف الدوائي (التهاب المخاطية المزمن بسبب طول استعمال مضيقات الأوعية الموضعية ، مُمَيَّز باحتقان معاود وتسرع تمنيع واعتماد ونخر مخاطية..) .

3. Inhaled corticosteroids. Beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, and mometasone.

a. **MOA**. Inhaled GCs exert their anti-inflammatory action through a wide range of effects on various inflammatory cells and mediators, including mast cells and histamine.

b. **Indications**. These agents are effective for management of nasal congestion and maintenance therapy for allergic rhinitis. They require 1-2 weeks for full effect.

4. Anticholinergics might be more effective in rhinitis, but doses required produce systemic adverse effects. Ipratropium, a poor absorbed ACh antagonist administered by nasal spray, is approved for rhinorrhea associated with the common cold or with allergic or non-allergic seasonal rhinitis.

٣. الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية : Beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, and mometasone.

أ. **آليّة الفعل :** مجال واسع من تأثيرات على خلايا ووسائط التهابية متنوعة ، متضمنة الخلايا البدينة والهيستامين .

ب. **دواعي الاستعمال :** فعّالة في معالجة احتقان الأنف ومعالجة مداومة لإلتهاب الأنف الأرجي . تتطلب ١ـــ٢ أسبوع للتأثير التام .

٤. قد تكون مضادات الكولين فعالة جدّاً في التهاب الأنف ، لكن الجرعات المطلوبة تسبب تأثيرات ضائرة مجموعية . الـ Ipratropium ، مناهض للأسيتيل كولين ضئيل الامتصاص يعطى ببخاخ الأنف ، مصدوق في سيلان الأنف المترابط مع الزكام الشائع أو مع التهاب الأنف الفصلي الأرجي وغير الأرجي .

C. Cough.

Characteristic of cough. Cough is produced by the cough reflex, which is integrated in the cough center in the medulla.

(1) The initial stimulus for cough probably arises in the bronchial mucosa, where irritation result in bronchoconstriction.

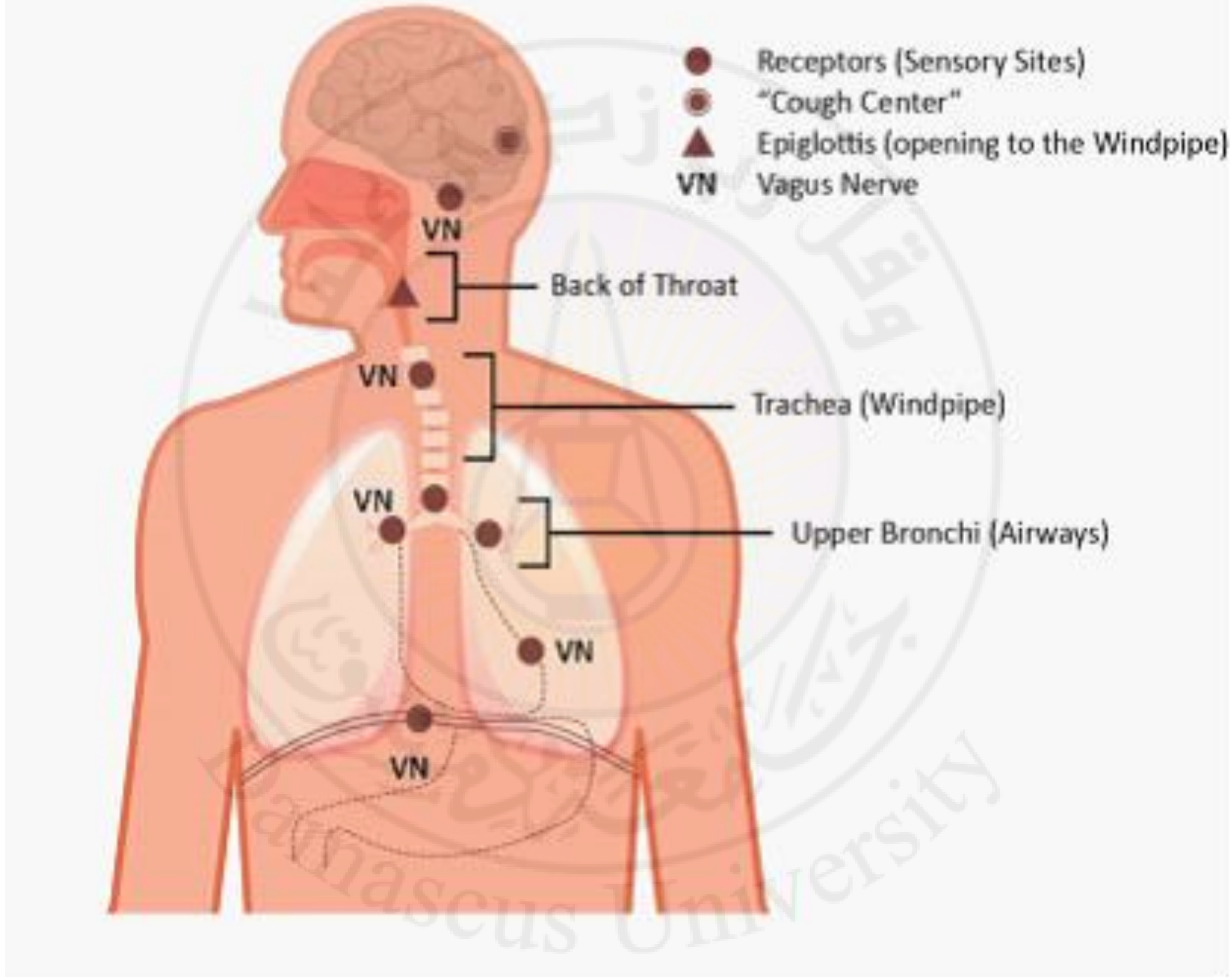
(2) Cough receptors, specialized stretch receptors in the trachea and bronchial tree, send vagal afferents to the cough center and trigger the cough reflex (Fig.).

ج. السعال :

مميزات السعال : يحدث السعال عبر منعكس السعال ، الذي يتكامل في مركز السعال في النخاع .

(١) ربما ينشأ المنبه البدئي للسعال في المخاطية القصبية ، حيث يؤدي التهييج/التخريش إلى تضيق القصبات .

(٢) مستقبلات السعال ، مستقبلات تمطيط/شَدّ متخصصة في الرغامى والشجرة القصبية ، تُرسِل وارِدات مُبهَميّة إلى مركز السعال فتُثير منعكس السعال (الشكل.) .


Receptors (Sensory Sites)
"Cough Center"
Epiglottis (opening to the Windpipe)
VN Vagus Nerve
VN
Back of Throat
VN
Trachea (Windpipe)
VN
Upper Bronchi (Airways)
VN
VN

D. Agents used to treat cough.

1. Antitussive agents

a. opioids. Codeine, hydrocodone, and hydromorphone

(1) These agents decrease sensitivity of central cough center to peripheral stimuli and decrease mucosal secretions (by suppressing the brainstem cough center through mu and kappa opioid receptor agonism.)

(2) Antitussive actions occur at doses lower than those required for analgesia.

(3) These agents produce constipation, nausea, and respiratory depression.

b. Dextromethorphan

(1) Dextromethorphan is the D-isomer of an opioid; it is active as an antitussive agent, but has less analgesic activity or addictive liability than codeine.

(2) Dextromethorphan is less constipating than **codeine**.

د. الأدوية المستعملة لعلاج السعال : ١. الأدوية المضادة للسعال : أ. أفيونيّات الفعل : الـ Codeine والـ hydrocodone والـ hydromorphone .

(١) تنقص حساسية مركز السعال المركزي تجاه المنبهات المحيطية وتنقص الإفرازات المخاطية .

(٢) تحصل الأفعال المضادة للسعال بالجرعات الأقل من الجرعات المُسكِّنة .

(٣) تسبب هذه الأدوية إمساك وغثيان وتثبيط التنفس .

ب. الـ Dextromethorphan :

(١) هو مُصاوِغ D-isomer لأحد أفيونيّات الفعل الليفورفانول ؛ فعّال كمضاد للسعال ، لكن فعاليته المسكنة والمدمنة قليلة مقارنة مع الكوديئين .

(٢) أقل إحداثاً للإمساك من **الكوديئين** .

c. Benzonatate

(1) Benzonatate is glycerol derivative chemically similar to procaine and other ester-type anesthetics.

(2) It reduce the activity of peripheral cough receptors and also appears to reduce the threshold of the central cough center.

2. **Expectorants** stimulate the production of watery, less-viscous mucus; they include guaifenesin.

(1) Guaifenesin acts directly via the gastrointestinal tract to stimulate the vagal reflex.

(2) Near-emetic doses of guaifenesin are required for beneficial effect; these doses are not attained in typical over-the-counter preparations.

ج. الـ Benzonatate :

(١) مشتق من الغليسيرول مماثل كيميائياً للبروكائين وباقي المخدرات الإيسترية .

(٢) ينقص نشاط مراكز السعال المحيطية وينقص عتبة مركز السعال المركزي .

٢. **المقشعات** : تنبه إنتاج مخاط مائي أقل—لزوجة ؛ تتضمن الـ guaifenesin .

(١) غواي فينيسين يعمل مباشرةً عبر السبيل المعوي المعدي لينبه منعكس المبهم .

(٢) الجرعات القريبة من—المقيئة للغوايفينازين مطلوبة للتأثير النافع ؛ لا يمكن الحصول على هذه الجرعات في مستحضرات الـ OTC النموذجية .

3. **Mucolytics**. *N*-Acetylcysteine

(1) *N*-Acetylcysteine reduces the viscosity of mucus and sputum by **cleaving disulfide bonds**.

(2) It is delivered as an inhalant and modestly reduces COPD exacerbation rates by roughly 30%.

(3) Intravenous *N*-Acetylcysteine is used as an antidote for acetaminophen toxicity (unrelated to its mucolytic activity). F

٣. حالّات المخاط : *N*-Acetylcysteine

(١) يُنقِص لزوجة المخاط والقشع **بشطره روابط ثنائي السلفيد** .

(٢) يؤتى إنشاقاً وينقص معدلات سورات الـ COPD على نحو متوسط تقريباً ٣٠% .

(٣) يستعمل الـ *N*-Acetylcysteine في الوريد درياقاً للتسمم بالأسيت أمينوفين (غير متعلق بفعله الحالّ للمخاط) .

DRUGS USED IN HEMOSTATIC DISORDERS

PLATELET INHIBITORS

Thromboxane A_2 inhibitor
Aspirin (Oral)

Vasodilator and inhibitor of *thromboxane A_2 synthesis*
Dipyridamole (Oral)

ADP receptor inhibitors
Clopidogrel (Oral)
Ticlopidine (Oral)
Prasugrel (Oral)
Ticagrelor (Oral)
Cangrelor (IV)

Vasodilator and PDE III inhibitor
Cilostazol (Oral)

GP IIb/IIIa inhibitors
Abciximab (IV)
Tirofiban (IV)
Eptifibatide (IV)

ANTICOAGULANTS

Heparin (IV, SC)
Low molecular weight heparins
Enoxaparin (SC)
Dalteparin (SC)

Synthetic parenteral
Argatroban (IV)
Fondaparinux (IV, SC)

Analogs of hirudin
Bivalirudin (IV)
Desirudin (IV)
Warfarin (Oral)
Dabigatran (Oral)
Apixaban (Oral)
Betrixaban (Oral)
Edoxaban (Oral)
Rivaroxaban (Oral)

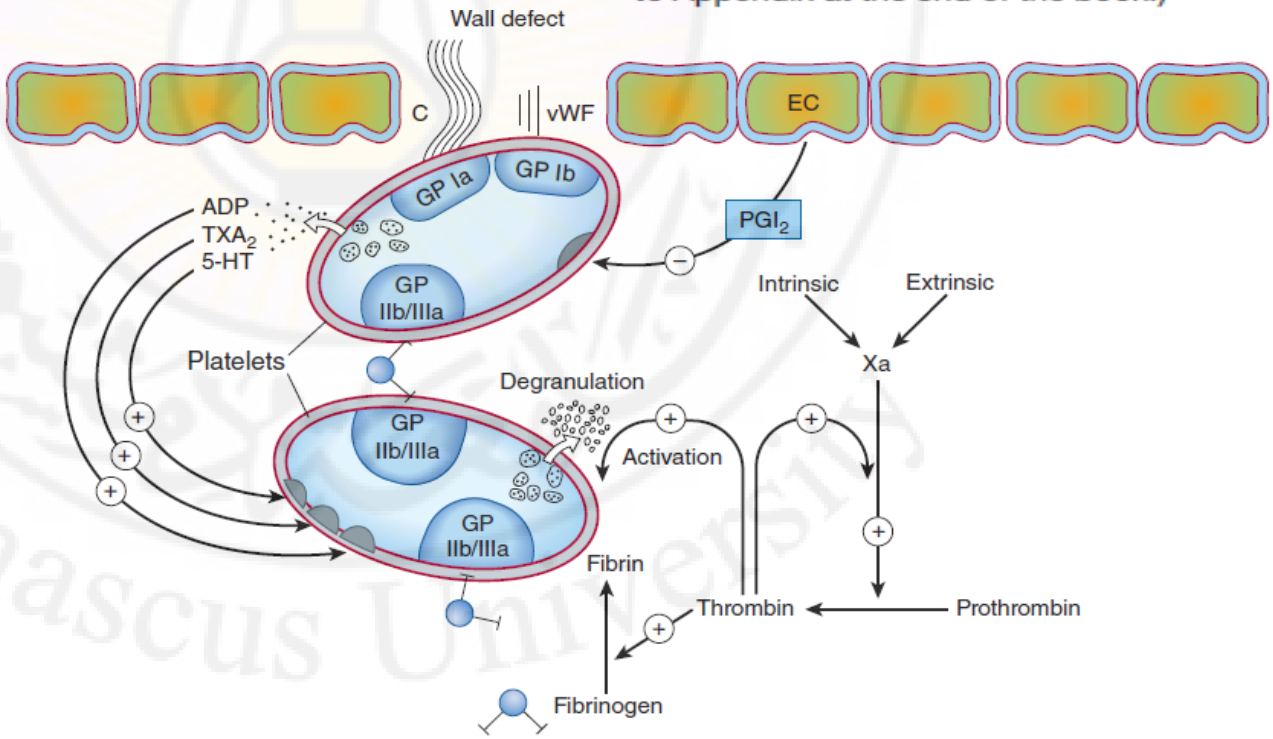
THROMBOLYTIC AGENTS (IV)

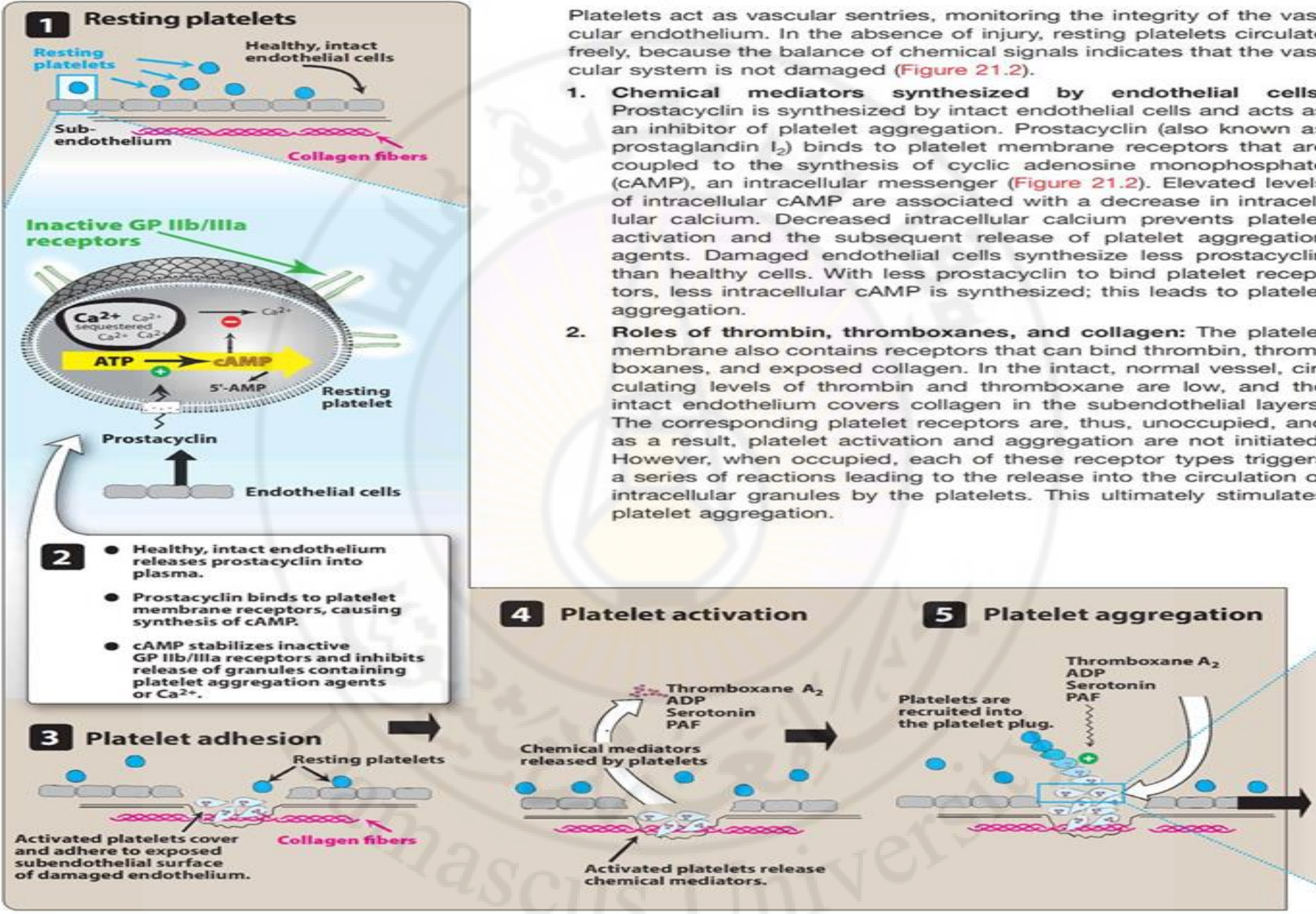
Streptokinase
Urokinase
Alteplase (tPA)
Reteplase
Tenecteplase

TREATMENT OF BLEEDING

Protamine sulfate (IV)
Tranexamic acid (Oral, IV)
Vitamin K_1 (Phytonadione) (SC)
Idarucizumab (IV)
Aminocaproic acid (IV)

Figure 21.1
Summary of drugs used in treating dysfunctions of hemostasis and their route of administration. (For drug dosages, refer to Appendix at the end of the book.)





Platelets act as vascular sentries, monitoring the integrity of the vas cular endothelium. In the absence of injury, resting platelets circulate freely, because the balance of chemical signals indicates that the vas cular system is not damaged (Figure 21.2).

1. **Chemical mediators synthesized by endothelial cells:** Prostacyclin is synthesized by intact endothelial cells and acts a an inhibitor of platelet aggregation. Prostacyclin (also known a prostaglandin I_2) binds to platelet membrane receptors that ar coupled to the synthesis of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), an intracellular messenger (Figure 21.2). Elevated level of intracellular cAMP are associated with a decrease in intracel lular calcium. Decreased intracellular calcium prevents platele activation and the subsequent release of platelet aggregation agents. Damaged endothelial cells synthesize less prostacyclin than healthy cells. With less prostacyclin to bind platelet recep tors, less intracellular cAMP is synthesized; this leads to platele aggregation.
2. **Roles of thrombin, thromboxanes, and collagen:** The platele membrane also contains receptors that can bind thrombin, throm boxanes, and exposed collagen. In the intact, normal vessel, cir culating levels of thrombin and thromboxane are low, and the intact endothelium covers collagen in the subendothelial layers The corresponding platelet receptors are, thus, unoccupied, and as a result, platelet activation and aggregation are not initiated However, when occupied, each of these receptor types triggers a series of reactions leading to the release into the circulation o intracellular granules by the platelets. This ultimately stimulates platelet aggregation.

Figure 21.2
Formation of a hemostatic plug. ATP = adenosine triphosphate; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; GP = glycopro
(Figure continues on next page)

When the endothelium is injured, platelets adhere to and virtually cover the exposed collagen of the subendothelium (Figure 21.2). This triggers a complex series of chemical reactions, resulting in platelet activation.

C. Platelet activation

Receptors on the surface of the adhering platelets are activated by the collagen of the underlying connective tissue. This causes morphologic changes in platelets (Figure 21.3) and the release of platelet granules containing chemical mediators, such as adenosine diphosphate (ADP), thromboxane A_2, serotonin, platelet activation factor, and thrombin (Figure 21.2). These signaling molecules bind to receptors in the outer membrane of resting platelets circulating nearby. These receptors function as sensors that are activated by the signals sent from the adhering platelets. The previously dormant platelets become activated and start to aggregate. These actions are mediated by several messenger systems that ultimately result in elevated levels of calcium and a decreased concentration of cAMP within the platelet.

D. Platelet aggregation

The increase in cytosolic calcium accompanying activation is due to a release of sequestered stores within the platelet (Figure 21.2). This leads to 1) the release of platelet granules containing mediators, such as ADP and serotonin that activate other platelets; 2) activation of thromboxane A_2 synthesis; and 3) activation of glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptors that bind fibrinogen and, ultimately, regulate platelet–platelet interaction and thrombus formation. Fibrinogen, a soluble plasma GP, simultaneously binds to GP IIb/IIIa receptors on two separate platelets,

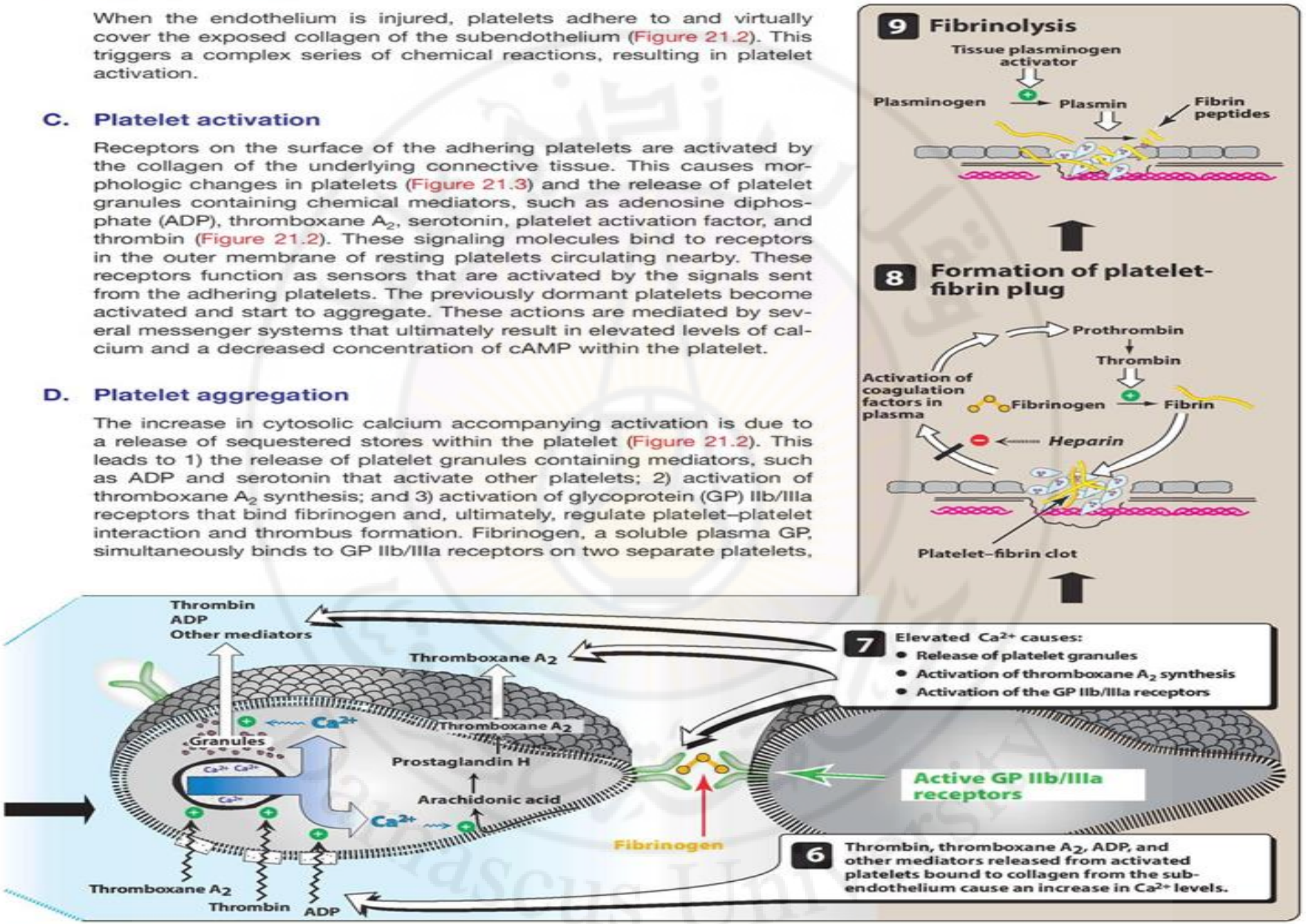


Figure 21.2 (Continued)
Formation of a hemostatic plug. ADP = adenosine diphosphate; PAF = platelet activation factor.

A. Antithrombotics (antiplatelet medications) 1. Aspirin

(see Chapter 6). MOA . Low doses of aspirin (81 mg) produces a clinically relevant antiplatelet effect through **irreversible inhibition of cyclooxygenase-1** (COX-1), which is required for the production of the thromboxane-A2 (promoter of platelet aggregation) .(1) Irrevesible inhibition means its **antiplatelet effect lasts for the life span of platelet** (7—10 days) . The recovery of platelet function is usually 2—3 days .(2) Higher doses (>325 mg) will also inhibit cyclooxygenase-2 (COX-2) and block prostaglandin synthesis for its analgesic and antipyretic effects .(4) Other NSAIDs do not have comparable anti-thrombotic activity .

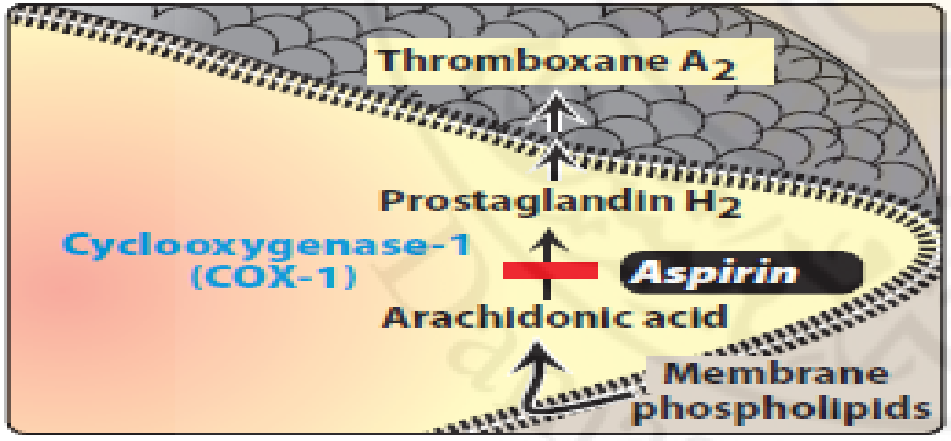


Figure 21.6
Aspirin irreversibly inhibits platelet cyclooxygenase-1.

أ. مضادات الخُثار (الأدوية المضادة للصفيحات) :

١. **الأسبرين : آليّة الفعل :** الجرعات القليلة (٨١ ملغ) تسبب تأثير مضاد للصفيحات بتثبيط مُتَعَذِّر العكس للسيكلوأُكسيجيناز—١ (COX-1) المطلوب لإنتاج الثرومبوكسان—أ٢ (المعزز لتكدس الصفيحات) .

(١) . التثبيط المتعذر العكس يعني أنّ **التأثير المضاد للصفيحات يستديم فترة حياة الصفيحة** (٧—١٠أيام) . استعادة وظيفة الصفيحة يستغرق ٢—٣ أيام .

(٢) الجرعات الأكبر (>325 mg) تثبط الـ COX-2 فتعيق تصنيع الـ PGs وتعطي بذلك تأثيرات مسكنة وخافضة للحرارة .

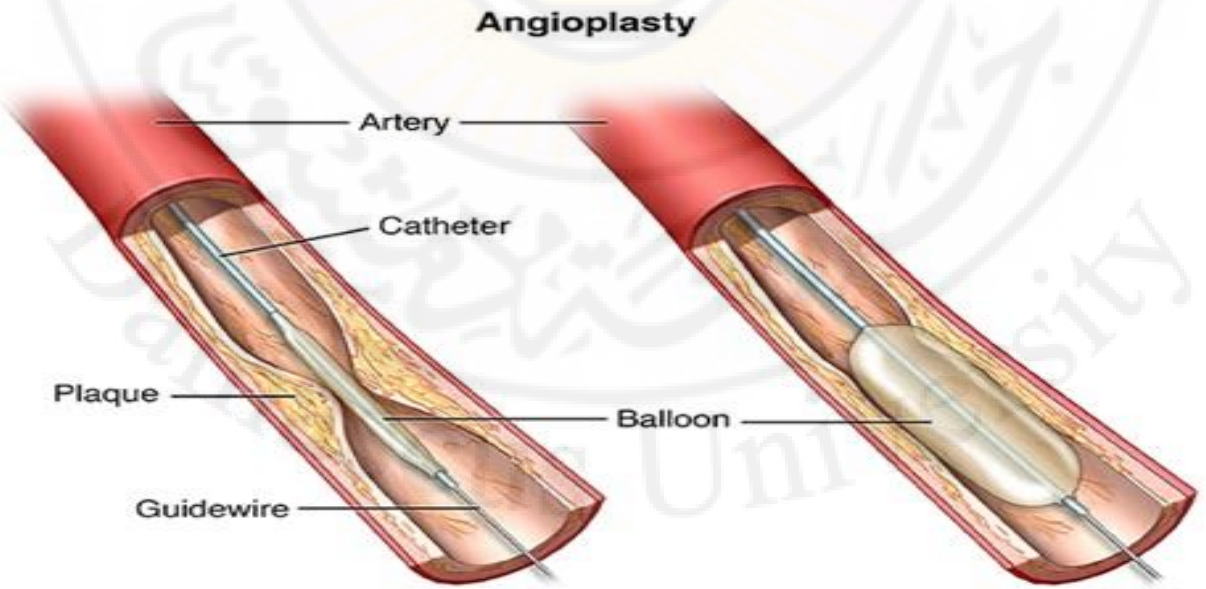
(٣) ليس لباقي الـ NSAIDs فعالية مضادة—للخُثار .

b. Indications . It has many indications, including coronary artery disease, acute coronary syndrome (**ACS**), , stroke, venous thromboembolism (**VTE**) prevention, revascularization procedures, and stent placement .

c. Adverse effects . Its major adverse effect is **bleeding**. Most commonly in the GI tract

ب. دواعي الاستعمال : الداء الشرياني التاجي و المُتَلازِمَة التاجِيَّة الحادَّة ACS والسكتة والوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي (**VTE**) وعمليات إعادة التوعية ووضع الدعامة / الستنت .

ج. التأثيرات الضائرة : النزف . شائع أكثر في السبيل الهضمي .



2. Dipyridamole . **a. MOA** . Dipyridamole {[dye-peer-ID-a-mole]} promotes **vasodilation** and **inhibition of platelet aggregation** . It **inhibits phosphodiesterase (PDE)** breakdown of cAMP and inhibits adenosine reuptake . But increase cAMP , which inhibits platelet activation and aggregation (Fig) .

a. **Indications. (1)** It is used with warfarin to decrease thrombosis in patients after artificial heart valve replacement .(2) With aspirin, it is used to reduce the risk of stroke in patients who have had transient ischemia of the brain or complete ischemic stroke due to thrombosis

c. Adverse effects may include abdominal distress, headache, and dizzines . Similar to other antiplatelet medications, it can increase the risk of bleeding

d. Cilostazol is also a PDE inhibitor that increase cAMP and leads to platelet inhibition and vasodilation . It is used for management of intermittent claudication .

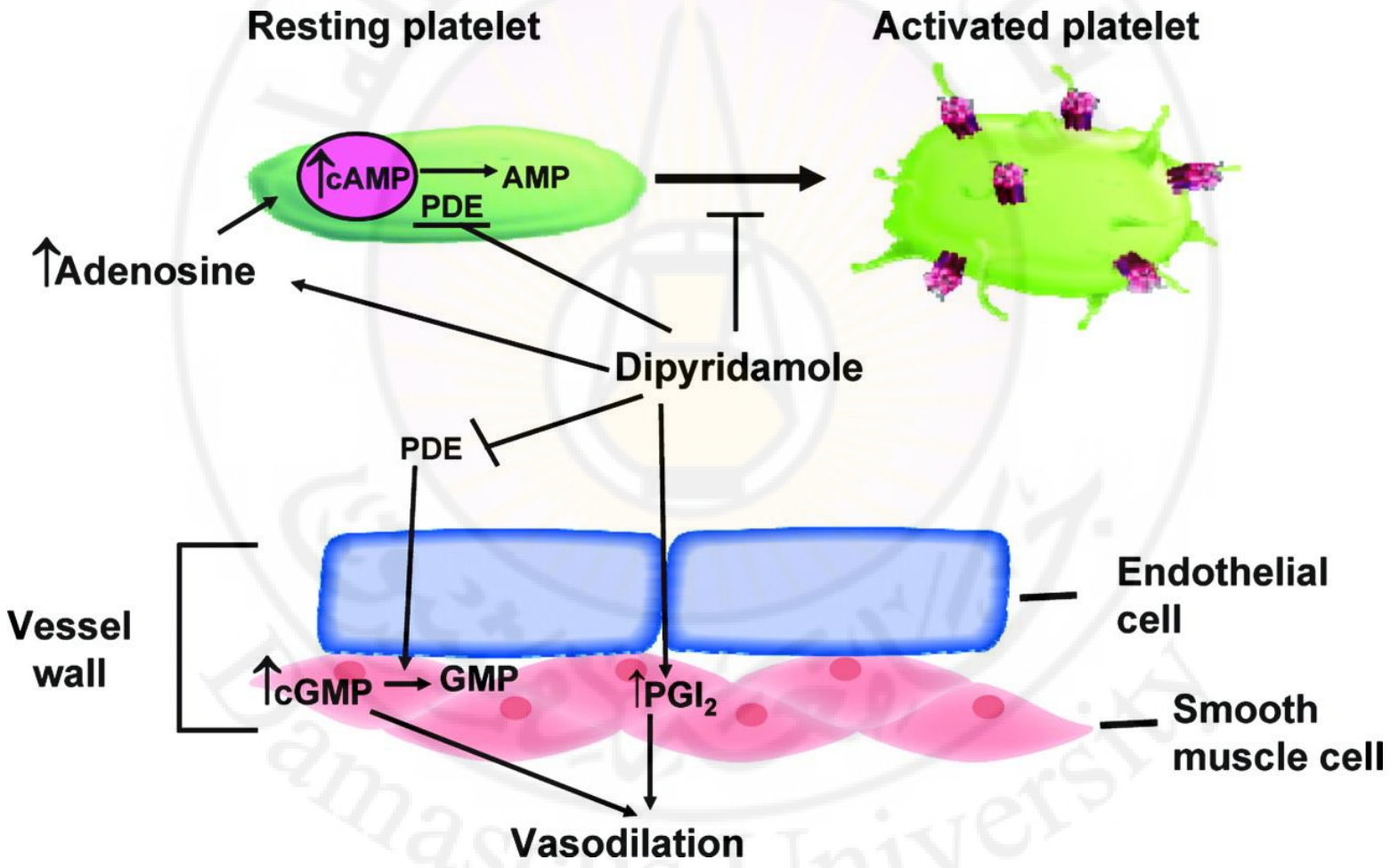
٢. الـ Dipyridamole : **آليّة الفعل : يعزز توسيع الأوعية و يثبط تكدس الصفيحات** . يثبط تدرُّك الـ cAMP بالـ **PDE** ويثبط استرداد الأدينوزين . زيادة الـ cAMP تثبط تنشيط الصفيحات وتكدسها

ب. **دواعي الاستعمال :** (١) مع الوارفارين لإنقاص الخثار لمرضى بعد إعاضة صمّام القلب الصناعي

(٢) مع الأسبرين لإنقاص اختطار السكتة لمرضى مصابين مسبقاً بإقفار عابر في الدماغ أو السكتة الإقفارية التامّة بسبب الخثار .

ج. قد تتضمن **التأثيرات الضائرة** ضائقة بطن وصداع ودوخة . يزيد **اختطار النزف** مثل باقي مضادات الصفيحات .

د. الـ Cilostazol : مثبط للـ PDE أيضاً فيزيد الـ cAMP ويؤدي إلى تثبيط الصفيحات وتوسيع الأوعية . يستعمل لتدبير العرج المتقطع .


Resting platelet
Activated platelet
↑cAMP
AMP
PDE
↑Adenosine
Dipyridamole
PDE
Vessel wall
Endothelial cell
↑cGMP
GMP
↑PGI2
Smooth muscle cell
Vasodilation

3. P2Y12-receptor inhibitors. Specific agents include clopidigrel, prasugrel, and ticaglerol, which are available as oral medications, and cangrelor, which is available for IV therapy . **MOA** (Fig. 7 .4) . The P2Y12-receptors are located on the surface of platelets . Adenosine diphosphate (ADP) acts as an agonist on the P2Y12-receptor, which inhibits adenyl cyclase and allow for platelet activation .

These agents **bind to the ADP P2Y12-receptor on the platelet surface**, which prevents ADP-mediated activation of GPIIb/IIIa-receptor complex, thereby **reducing platelet aggregation** .

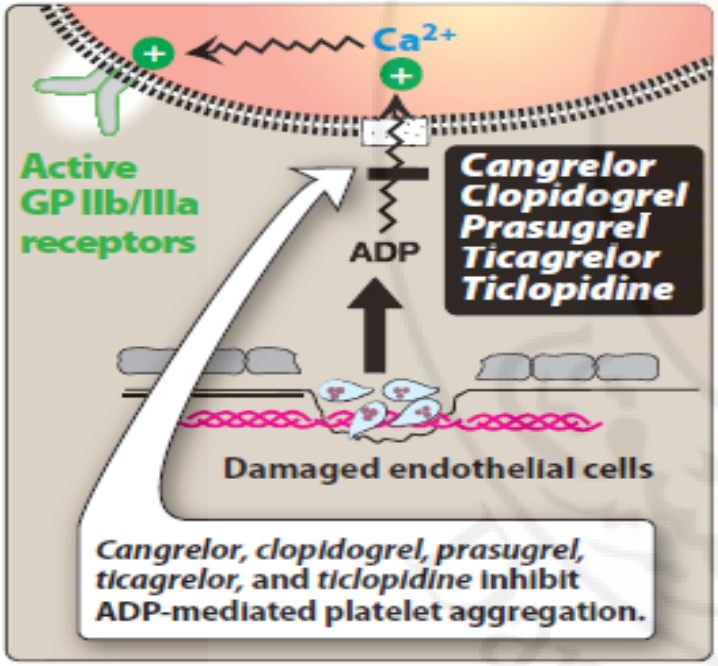


Figure 21.8
Mechanism of action of *cangrelor*, *clopidogrel*, *prasugrel*, *ticagrelor*, and *ticlopidine*. ADP = adenine diphosphate; GP = glycoprotein.

٣. مثبطات الـ **P2Y12-receptor** : clopidogrel و prasugrel و tigaglerol متوافرة للإعطاء بالفم و cangrelor متوافر IV .

آلية الفعل :

(١) هذه المستقبلات P2Y12 متوضعة على سطح الصفيحات . يعمل الـ ADP ناهض على هذه المستقبلات ليثبط الأدينيل سيكلاز ويسمح بتنشيط الصفيحات .

(٢) **ترتبط** هذه الأدوية **بالمستقبلات ADP P2Y12 على سطح الصفيحات** فتمنع تنشيط معقد المستقبلة GPIIb/IIIa المُتواسَطـــبالـ ADP ، **فتنقص** بالتالي **تكدس الصفيحات** .

c. Indications. (1) Clopidogrel is approved to reduce the rate of MI and stroke in patients with ACS and in patients with a recent MI, recent stroke or peripheral arterial disease . It is used off-label to prevent coronary stent thrombosis . (2). Tigarelor is approved to reduce MI and stroke in patients with ACS or a history of MI . It also reduces the rate of stent thrombosis in patients who have been stented for the treatment ACS . (3). Prasugrel is approved for ACS managed with PCI . Cangrelor is also used for PCI (Percutaneous Coronary Intervention) .

d. Adverse effects . (1) these agents can increase the risk of **bleeding** and **hemorrhage** .

e. Drug interactions . (1) clopidogrel is a **prodrug**, and its effectiveness is dependent on its conversion to an active metabolite by the cytochrome P450 **CYP2C19 enzyme** . (a) **PPIs**, like pantoprazole, **inhibits the CYP2C19** enzyme and **may prevent metabolism** of clopidogrel **to its active metabolite** .(b) CYP2C19 poor metabolizers may also have decreased clopidogrel effectiveness .

ج. دواعي الاستعمال : (١) الـ Clopidogrel مصدوق لإنقاص معدل الـ MI والسكتة عند مرضى الـ ACS ومرضى الـ MI الحديث والسكتة الحديثة والداء الشرياني المحيطي . يستعمل بدون توسيم لمنع خثار الستنت/الدعامة التاجية .

(٢) الـ Tigarelor مصدوق لإنقاص الـ MI والسكتة لمرضى الـ ACS وذوي التاريخ مع الـ MI . ينقص أيضاً معدل خثار الستنت/الدعامة لمرضى المعالجين بالستنت من أجل الـ ACS .

(٣) الـ Prasugrel مصدوق للمتلازمة التاجية الحادة ACS المعالجة بالمُداخلة على الأوعية التاجية عَبْرَ الجِلْد **PCI** . الـ Cangrelor مستعمل أيضاً للـ PCI .

د. التأثيرات الضائرة : تزيد اختطار **النزف** و **فقدان الدم الكثير** .

ه. التآثرات الدوائية : الكلوبيدوغريل طليعة دواء تعتمد فعاليته على تحوله إلى مستقلب فعّال بوساطة **الإنزيم CYP2C19** من السيتوكروم P450 .

(أ) الـ **PPIs** مثل الـ pantoprazole **يثبط** الإنزيم **CYP2C19 وقد يمنع استقلاب** الكلوبيدوغريل **إلى مستقلبه الفعّال** .

(ب) ضعيفوا الاستقلاب بالـ CYP2C19 قد تنقص لديهم أيضاً فعالية الكلوبيدوغريل .

4. GPIIb/IIIa inhibitors. Specific agents include abciximab, eptifibatide , and tirifiban .**MOA** (Fig. 7 .4) **(1)** The abundant platelet glycoprotein GPIIb/IIIa play a critical role in platelet aggregation . GPIIb/IIIa is an integrin that, when activated, binds to fibrinogen . There are two GPIIb/IIIa-binding sites on a fibrinogen, thus permitting fibrinogen-mediated platelet aggregation .**(2) Abciximab** is the Fab fragment of a chimeric MAB that contains human and mouse IgG components . It **bind to GPIIb/IIIa and blocks fibrinogen binding** . It also binds to the vitronectin receptor .**(3) Eptifibatide** is a small synthetic peptide that **competes for fibrinogen** binding to GPIIb/IIIa . **Tirofiban** is a peptide mimetic of low molecular weight that binds to the GPIIb/IIIa-receptor . (a) Both agents **inhibit ligand binding to the GPIIb/IIIa-receptor** by their occupancy of the receptor ...

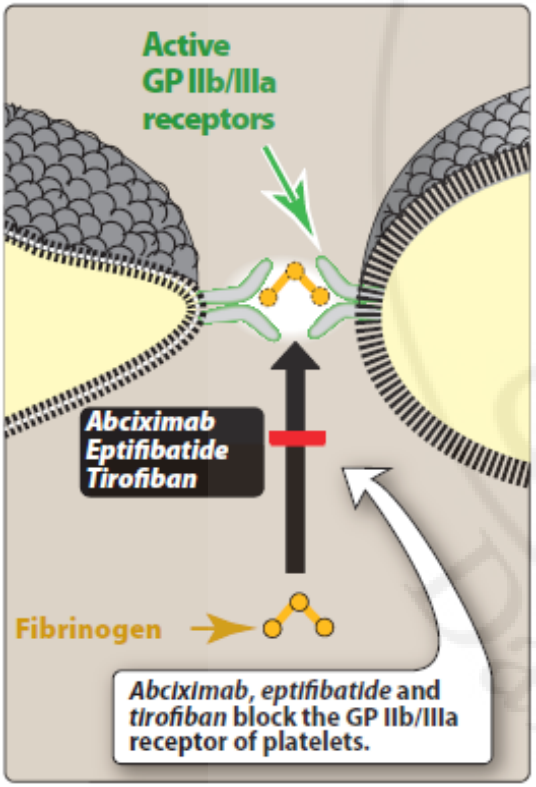


Figure 21.9
Mechanism of action of glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor blockers.

٤. مثبطات الـ GPIIb/IIIa : abciximab و eptifibatide و tirofiban . ب. **آليّة الفعل :** (١) للـ GPIIb/IIIa الصفيحي دور حاسم في تكدس الصفيحات . إذ أنّه جزيء لاصق عندما يتنشّط يرتبط بالفيبرينوجين . ثمّةَ مقرين ارتباط له على الفيبرينوجين ، مما يسمح بتكدس صفيحات متواسَط—بالفيبرينوجين .

(٢) الـ **Abciximab** شدفة Fab لـ MAB خيمري يحتوي على IgG مكوني بشري وفأري . **يرتبط بالـ GPIIb/IIIa فيحصر ارتباط الفيبرينوجين** .

(٣) الـ **Ebtifibatide** ببتيد صغير تصنيعي **يتنافس مع** ارتباط **الفيبرينوجين** بالـ GPIIb/IIIa . الـ Tirofiban محاكي/مقلد ببتيد ذو وزن جزيئي قليل يرتبط بالمستقبلة GPIIb/IIIa. كلّ من الدوائين **يثبط ارتباط اللجين بالمستقبلة GPIIb/IIIa** باحتلاله المستقبلة ..

c. Administration . Due to their short half-lives they are given by a continuous IV infusion .

d. Indications . These drugs have been approved for use in patients undergoing **percutaneous coronary intervention** (**PCI**) , for unstable angina, and for post-MI . Use has decreased with newer antiplatelet agents .

e. Adverse effects . The most common adverse effect is **bleeding**, especially if used in combination with heparin .

ج. الإعطاء : تعطى هذه الأدوية تسريباً وريدياً مستمراً لصغر أعمارها-النصفية .

د. دواعي لاستعمال : مصدوقة للمرضى الخاضعين للـ **PCI** وللذبحة غير المستقرة وبعد الـ MI . قل استعمالها بعد مضادات الصفيحات الأحدث .

ه. التأثيرات الضائرة : **النزف** . خصوصاً بتوليفها مع الهيبارين .

5. Thrombin receptor antagonists. Specific agent . Vorapaxar . **MOA** (Fig. 7 .4) .
Vorapaxar is an antagonist of the protease-activated receptor-1 (PAR-1) that is expressed on platelets . It inhibits thrombin-induced platelet aggregation .

c. Indications . It is indicated in conjunction with aspirin or clopidogrel to reduce cardiovascular events in those with history of MI or with peripheral artery disease

d. Adverse effects include bleeding .

e. Precaution and contraindications (1) Due to the very long half life, vorapaxar is effectively irreversible, in which inhibition of platelet aggregation may last up to 4 weeks after discontinuation .(2) Due to high risk for bleeding, use is contraindicated in patients with history of stroke, transient ischemic attack TIA , intracranial hemorrhage, or with active pathological bleeding .

٥. **مناهضات مستقبلة الثرومبين :** Vorapaxar . **آليّة الفعل :** مناهض للمستقبلة ـــ١ المُنَشَّطَة ـــ بالبروتآز (PAR-1) المُعَبَّرَة على الصفيحات . يثبط تكدس الصفيحات المُحَرَّض ـــ بالثرومبين .

دواعي الاستعمال : يوصى باستعماله بالمساعدة مع الأسبرين أو كلوبيدوغريل لإنقاص الأحداث القلبية الوعائية للمصابين بالـ MI أو الداء الشرياني المحيطي .

تتضمن **التأثيرات الضائرة النزف** .

الاحتياطات وموانع الاستعمال :

(١) متعذر العكس بسبب طول عمر ـــ النصف حيث يستمر تثبيط الصفيحات ٤ أسابيع بعد إيقافه .

(٢) ممنوع الاستعمال لمرضى السكتة والنوْبَةُ الإقْفاريَّةُ العابرَة TIA ونزف داخل القحف أو مع النزف الإمراضي النشط بسبب الاختطار الكبير للنزف .

B. Parenteral anticoagulants

1. Heparin (UFR, unfractionated heparin)

Structure

Heparin is a large sulfated polysaccharide polymer that isolated from porcine or bovine intestines .

2. Each batch is a mixture of different—length polysaccharides, with an average molecular weight of 15,000—20,000 daltons .

ب. مضادّات التخثر الحقنيّة

١. الـ **Heparin (UFR, unfractionated heparin)** :

أ. **البنية :** (١) بوليمر عديد سكاريد مسلفت معزول من أمعاء الخنزير أو البقر .

(٢) كلّ دفعة مزيج من عديدات سكاريد مختلفة—الطول ، بوزن جزيئي وسطي ١٥٠٠٠—٢٠٠٠٠ دالتون .

b. MOA (Fig. 7 .2)

(1) Heparin potentiates the action of antithrombin III (ATIII) . It **binds to ATIII** via a key pentasaccharige sequences and **irreversibly inactivates factor IIa (thrombin) and factor Xa** . It also inactivates coagulation factors IXa, XIa, and XIIa . By decreasing thrombin-mediated events in coagulation, including the conversion of fibrinogen to fibrin, fibrin-mediated clot formation is inhibited .

(a) It does not have anticoagulant activity on its own; binding to ATIII is required . It causes a conformational change, which converts ATIII from a slow to rapid inhibitor of cogulation .

(b) Anticoagulant activity is influenced by chain length (need 18 saccharides to bind thrombin) .

ب. آليّة الفعل : (١) يؤيِّد الهيبارين فعل مضاد الثرومبين III (ATIII) . **يرتبط به** عبرَ تتاليات خماسيّة السكاريد و **يعطِّل العامل IIa (الثرومبين) والعامل Xa على نحو متعذِّر العكس** . يعطل أيضاً عوامل التخثر IXa و XIa و XIIa . إذ يتثبط تكوين الجلطة المتواسطـــبالفيبرين بإنقاص أحداث التخثر المتواسطةـــبالثرومبين ، متضمنة تحويل مولِّد الفيبرين إلى فيبرين .(أ). ليس مضاد تخثر بحد ذاته ؛ يسبب تبدل تهايؤي يُحَوِّل الـ ATIII من مثبط بطيء للتخثر إلى سريع . (ب) تتأثّر الفعالية المضادة للتخثر بطول السلسلة (يتطلب ١٨ سكاريد لربط الثرومبين) .

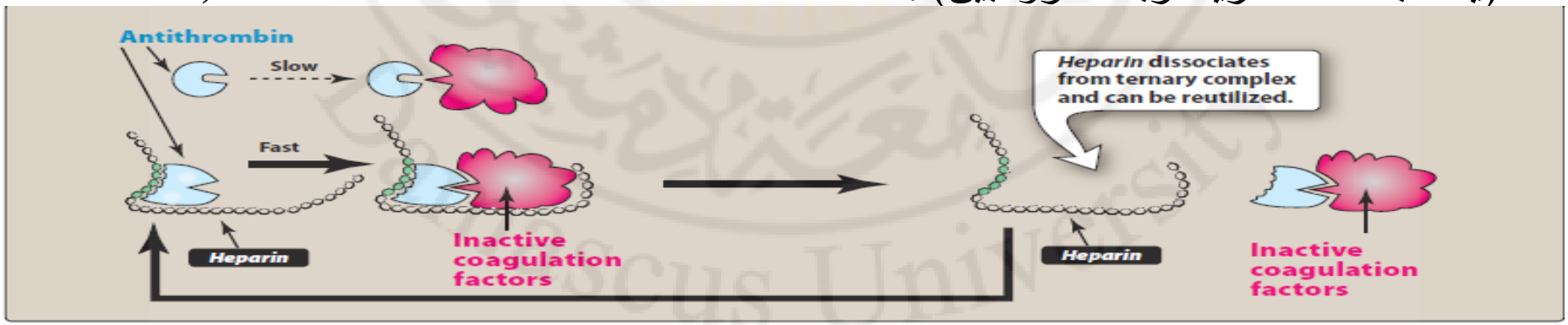


Figure 21.11
Heparin accelerates inactivation of coagulation factors by antithrombin.

(2) It provides anticoagulant immediately after administration .

(3) It cannot inhibit clot-bound factor IIa or Xa .

c. Indications .

(1) It is used for treatment of **acute coronary syndrome** (**ACS**), Deep vein thrombosis (**DVT**), or **pulmonary embolism** (**PE**) .

(2) Heparin can be given to prevent stroke or systemic arterial embolism in patients with atrial fibrillation or mechanical or prosthetic heart valves .

(3) It provides preoperative prophylaxis against **deep vein thrombosis** (**DVT**) and reduces **pulmonary embolism** (**PE**) risk in patients with established thrombosis .

(4) It prevents clotting in extracorporeal circulation devices .

(٢) يوفر فعل مضاد للتخثر حالاً بعد إعطائه .

(٣) لا يثبط العامل IIa المرتبط بالجلطة أو العامل Xa .

ج. دواعي الاستعمال : (١) معالجة **المتلازمة التاجيّة الحادّة** (**ACS**) والخثار في الأوردة العميقة **DVT** أو الانصمام الرئوي **PE** .

(٢) لمنع السكتة أو الصُمّة الشريانية المجموعيّة عند مرضى الرجفان الأذيني أو صمامات القلب الميكانيكية أو الاصطناعية .

(٣) يوفر وقاية قبل العملية ضد **الخثار الوريدي العميق** (**DVT**) وينقص اختطار **الصمة الرئوية** (**PE**) لمرضى الخثار المُوَطّد .

(٤) يمنع التجلط في أدوات الدوران خارج الجسم .

d. Administration and monitoring

(1) Heparin must be given by IV infusion or deep SubQ injection .

(a) Bioavailability is less with SubQ injection compared to IV .

(2) It is not injected IM due to the potentiatial for hematoma .

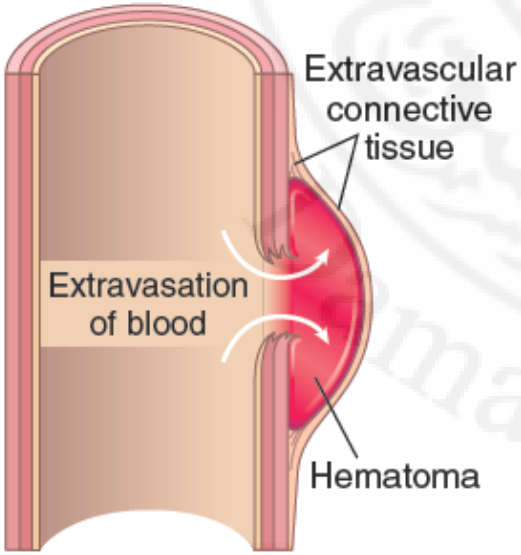
(3) **Activated partial thromboplastin time (aPTT)** is commonly used to monitor heparin therapy . Achieving and maintaining a therapeutic level may be difficult .

د. الإعطاء والرصد :

(١) يجب إعطائه تسريباً IV أو حقن عميق تحت الجلد {التوافر الحيوي أقل مع الحقن تحت الجلد مقارنة مع IV} .

(٢) لا يحقن IM بسبب إحتمال وَرَمٌ دَمَوِيّ .

(٣) **يستخدم زمن الترومبوبلاستين الجزئي النشط (aPTT)** لرصد المعالجة بالهيبارين . إذ قد يكون إنجاز وصيانة المستوى العلاجي صعباً .



e. Adverse effects

(1) **Bleeding** is a common and potentially dangerous adverse effect .

(a) Protamine sulfate can be given for **heparin reversal** .

i. Protamine is a positively charged alkaline protein . When given in the presence of heparin, which is strongly acidic and negatively charged, a salt is formed and stop the anticoagulant activity of heparin .

(2) Moderate thrombocytopenia may occur

(3) Rarely, **heparin-induced thrombocytopenia (HIT)** can occur .

(a) HIT is prothrombotic disorder caused by **antibodies to complexes of platelet factor 4** (PF4) and heparin .

(b) It is a potentially like-threatening complication in which the antibodies cause **thrombocytopenia** (by preipheral pletelet consumption) and **thrombosis** (by platelt activation) .

(4) Long-term use may be associated with osteoporosis .

ه. التأثيرات الضائرة : (١) **النزف** شائع وربما خطير (يمكن إعطاء Protamine sulfate **لاعتكاس الهيبارين** {البروتامين بروتين قلوي مشحون + . عند إعطائه بوجود الهيبارين ، الحامضي القوي المشحون - ، يتكوّن ملح ويوقف الفعالية المضادة للتخثر للهيبارين } .

(٢) قد يحدث نقص صفيحات معتدل .

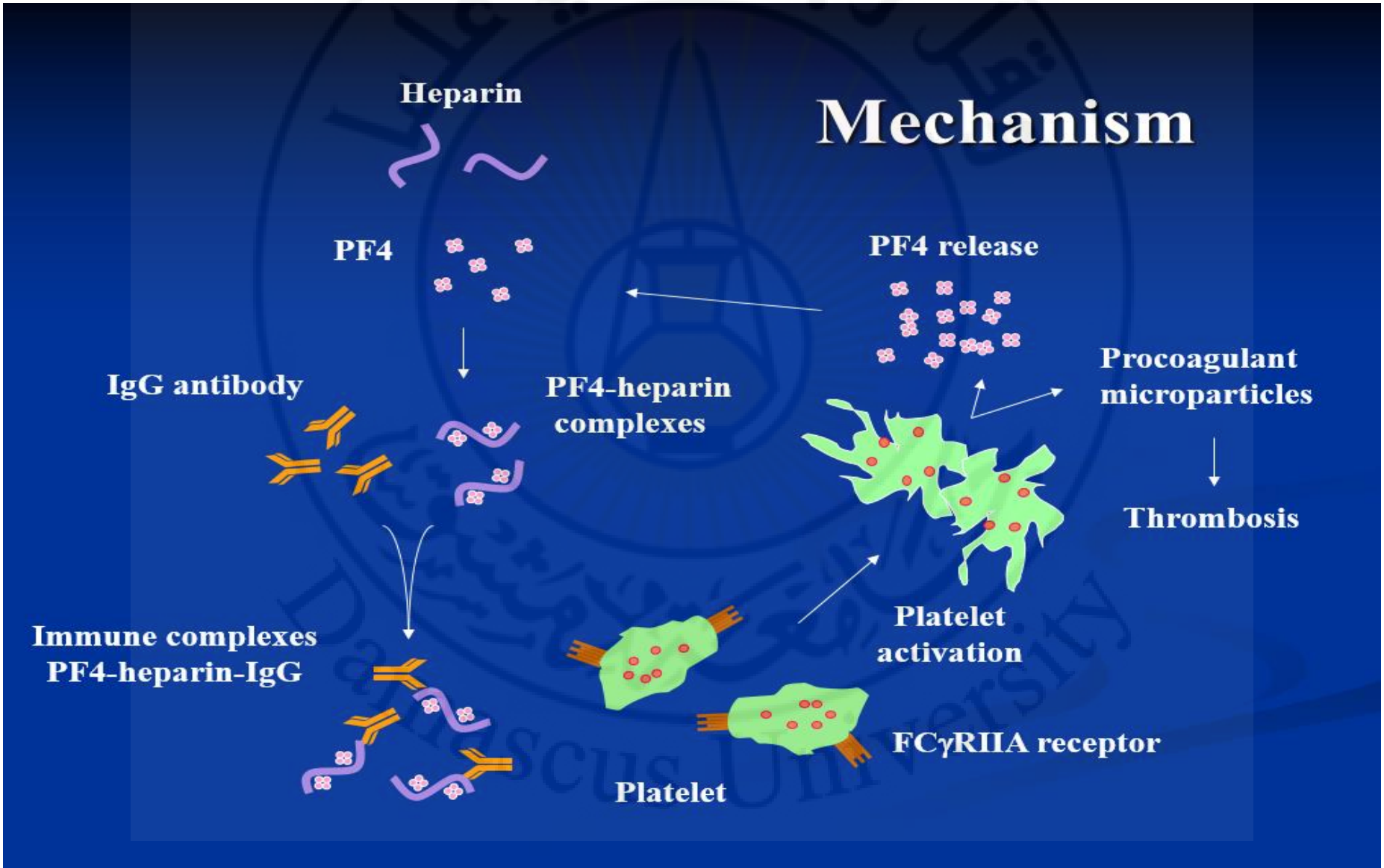
(٣) نادراً ، يحدث **نقص الصفيحات المحرض—بالهيبارين (HIT)** .

(أ) الـ HIT اضطراب مؤيد للخثار سببه **أضداد لمعقدات العامل الصفيحي ٤** (PF4) والهيبارين .

(ب) ثمة إمكانية لمضاعفة مهددة—للحياة تسبب فيها الأضداد **خثار** (باستهلاك الصفيحات المحيطية) و **خثار** (بتنشيط الصفيحات) .

(٤) قد يترابط الاستعمال الطويل—الأمد مع تخلخل العظم .

Mechanism


Heparin
PF4
IgG antibody
PF4-heparin complexes
Immune complexes PF4-heparin-IgG
PF4 release
Procoagulant microparticles
Thrombosis
Platelet activation
FCγRIIA receptor
Platelet

f. Precaution and contraindications

(1) Heparin is contraindicated in patients with active bleeding and in patients with hemophilia, thrombocytopenia, hypertension, or purpura

(2) It should not be used before or after brain, spinal cord, or eye surgery

(3) Extreme caution is advised in the treatment of pregnant women.

g . Drug interactions

(1) Heparin should not be used in combination with other drugs that interferes with platelet aggregation .

و. الاحتياطات وموانع الاستعمال :

(١) ممنوع استعمال الهيبارين لمرضى بنزف نشط ومرضى الناعور وندرة الصفيحات وفرط ضغط الدم والفرفريّة .

(٢) لا ينبغي استعماله قبل وبعد جراحة الدماغ والحبل النخاعي أو العين .

(٣) ينصح بالحذر الشديد في معالجة الحامل .

ز. التآثرات الدوائية : (١) ينبغي عدم استعماله بالتوليف مع أدوية تعترض تكدس الصفيحات .

2. Low molecular weight heparin (LMWH). A. Specific agents includes anoxaparin and daltaparin .b.**MOA** (Fig. 7 ,2) (1)LMWH acts by **increasing ATIII—mediated inhibition** of the formation of **factor Xa** . They have a **higher ratio of antifactor Xa to antifactor IIa activity** . Similar to UFH, it decreases thrombin-mediated events in coagulation, including the conversion of fibrinogen to fibrin; therefore fibrin-mediated clot formation is inhibited . (a) they donot have anticoagulant activity on their own; binding to ATII is requiered . They cause a conformation change, which convers ATIII from a slow to rapid inhibitor of coagulation .

2. الهيبارين الصغير الوزن الجزيئي (LMWH) أ. anoxaparin و daltaparin .

ب. آليّة الفعل : (١) تعمل **بزيادة تثبيط** تكوين **العامل Xa المُتواسَط—بالـ ATIII** . **ذات نسبة أعلى مضادة لنشاط العامل Xa إلى العامل IIa** . تنقص أحداث التخثر المتواسطة—بالثرومبين مثل الـ UFH ، متضمنة تحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين ؛ لهذا ، يتثبط تكوُّن الجلطة المتواسط—بالفيبرين {ليس لها بحد ذاتها فعالية مضادة للتخثر ؛ مطلوب ارتباطها بالـ ATIII . إذ تسبب تبدل تهايُؤي يُحَوِّل الـ ATIII من مثبط بطيء للتخثر إلى سريع} .

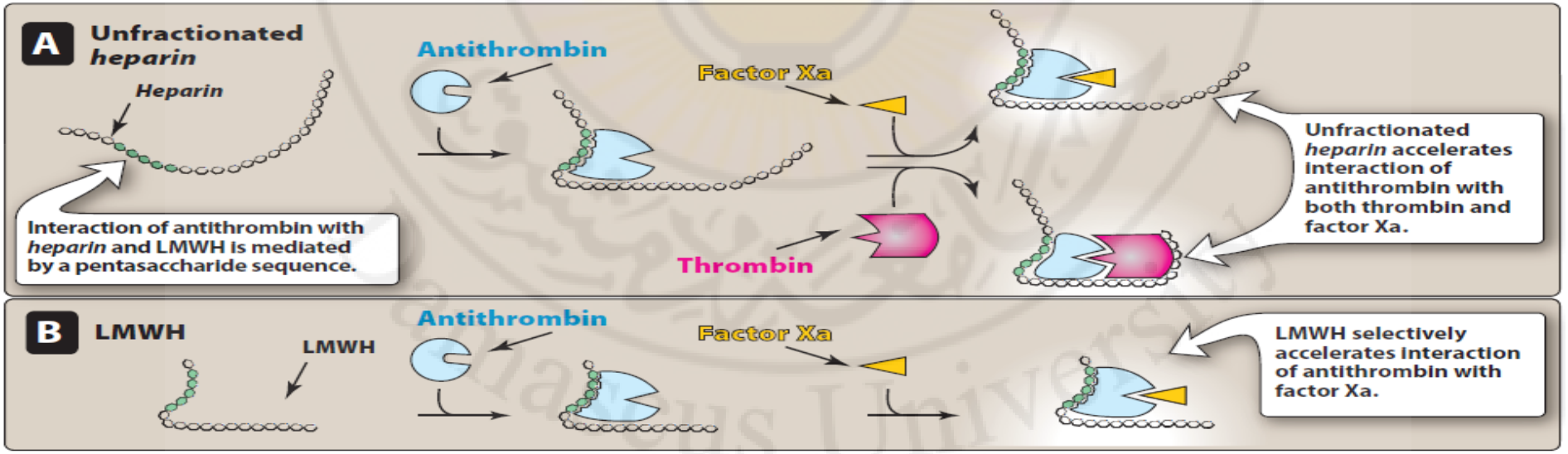


Figure 21.12

Heparin- and low molecular weight heparin (LMWH)–mediated inactivation of thrombin or factor Xa.

c. Indications

(1) Enoxaparin is approved for the management of **ACS** and for **DVT prophylaxis and** treatment .

(2) Daltaparin is approved for DVT prophylaxis, extended treatment of venous thromboembolism for cancer patients, and unstable angina .

d. Administration and monitoring

(1) LMWH offers a **greater pharmacokinetic predictability** than UFH, which allows for once—or twice-a-day SubQ dosing without the need for a PTT monitoring .

(2) Similar to UFH, they should not be given IM .

e. Adverse effects, precautions, contraindications, and drug interactions are similar to those of heparin .

(1) Protamine will only partially reverse the anticoagulant effect of LMWH .

دواعي الاستعمال : (١) الـ Enoxaparin مصدوق لتدبير الـ **ACS ولوقاية** ومعالجة الـ **DVT** .

(٢) الـ Daltaparin مصدوق للوقاية من الـ **DVT** والمعالجة الممتدة للانصمام الخثاري لمرضى السرطان والذبحة غير المستقرة .

د. الإعطاء والرصد/المراقبة : (١) تمنح الـ LMWH **توقُّع حرائكي أعظم** من UFH ، مما يسمح بالتجريع تحت الجلد مرّة—أو مرّتين-في-اليوم بدون الحاجة لرصد الـ PTT .

(٢) ينبغي عدم إعطائها IM مثل الـ UFH .

ه. التأثيرت الضائرة والاحتياطات وموانع الاستعمال والتآثرات الدوائية مماثلة لتلك مع الهيبارين . {البروتامين يعتكس جزئيّاً فقط التأثير المضاد للتخثر للـ LMWH} .

3. Indirect factor Xa inhibitor

a. Specific agent fondaparinux

b. MOA (Fig. 7 .2)

(1) It causes **ATIII-mediated selective inhibition of factor Xa**, which interupts the coagulation cascade and inhibits thrombin formation and thrombus development .

(a) It does not have anticoagulant activity on its own; binding to ATIII is required . It causes a conformational change, which converts ATIII from a slow to rapid inhibitor of coagulation .

c. Indications

(1) Fondaparinux is approved for **prophylaxis of thrombus formation** in patients undergoing hip or knee surgery, treatment of **PE**, and **DVT** .

(2) Off-label, it may be used for the management of HIT .

d. Administreation and monitoring

(1) It has a long half-life, allowing for once daily dosing by SubQ administreation .

e. Adverse effects, precautions, contraindications, and drug interactions are similar to those of heparin .

(1) Propamine will not reverse the activity of fondaparinux .

٣. مثبطات العامل Xa غير المباشرة : fondaparinux

آليّة الفعل : يسبب **تثبيط انتقائي للعامل Xa مُتَواسَطـــبالـ ATIII** ، مِمّا يعترض شلال التخثر ويثبط تكوين الثرومبين وتطور الخثرة . {ليس له بحد ذاته فعالية مضادة للتخثر ؛ يتطلب الارتباط بالـ ATIII . يسبب تبدل تهايؤي يحوّل الـ ATIII من مثبط بطيء للتخثر إلى سريع} .

دواعي الاستعمال :

(١) مصدوق للوقاية من تكوين الخثرة لمرضى جراحة الوَرِك أو الرُكْبَة ومعالجة الـ **PE** والـ **DVT** .

(٢) قد يستعمل بدون توسيم (off-label) بديل في تدبير الـ HIT .

د. الإعطاء والرصد : ذو عمر ـــ نصف طويل يسمح بالتجريع مرة يومياً تحت الجلد .

ه. التأثيرات الضائرة والاحتياطات وموانع الاستعمال والتآثرات الدوائية مماثلة للهيبارين (البروتامين لا يعتكس فعالية الـ fondaparinux) .

4. Parenteral direct thrombin inhibitors (DTIs)

a. Specific agents include bivalirudin, desirudin, and argatroban .

b. MOA (Fig. 7 .2) . (1) These agents directly **bind** to the active site of **thrombin** and inhibiting its downstream effects .

c. Indications

(1) Bivalirudin is approved for **percutaneous coronary intervention** (PCI) and percutaneous transluminal coronary angioplasty, in conjunction with aspirin . It may also be **used in** Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) .

(2) Desirudin is approved for DVT prophylaxis in patients undergoing hip replacement surgery .

(3) Argatroban is approved for prophylaxis or treatment of thrombosis in adults with HIT . It can also be used for PCI in adults who have or are at risk for **HIT** .

d. Adverse effects : Like other anticoagulants, DTIs can cause bleeding . There is no available reversal agent .

٤. مثبطات الثرومبين المباشرة الحقنيّة (DTIs)

أ. تتضمن bivalirudin و desirudin المشابهان للـ hirudin و argatroban .

ب. آليّة الفعل : ترتبط هذه الأدوية مباشرة بالمقر الفعّال **للثرومبين** وتثبط تأثيراته اللاحقة .

ج. دواعي الاستعمال : (١) الـ Bivalirudin مصدوق **للمداخلة التاجية بطَريق الجِلْد** (PCI) ورَأْبُ الوِعاءِ التاجي عَبْرَ اللُّمْعَةِ مِن خِلالِ الجِلْد (تَوسيعُ الوِعاءِ خِلالَ الجِلْد) ، وبالمساعدة مع الأسبرين . وقد **يستعمل في الـ HIT** .

(٢) الـ Desirudin مصدوق للوقاية من DVT لمرضى جراحة استبدال الوَرِك .

(٣) الـ Argatroban مصدوق للوقاية أو معالجة الخثار عند البالغين المصابين بالـ HIT . يستعمل من أجل الـ PCI عند البالغين المصابين أو لديهم اختطار الـ **HIT** .

د. التأثيرات الضائرة : تسبب الـ DTIs **النزف** . لا يتوفر دواء اعتكاس .

C. Oral anticoagulants

1. Direct factor Xa inhibitors

a. Specific agents include rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and betrixaban .

b. MOA . these agents inhibit factor Xa in both the intrinsic and extrinsic coagulant pathways (Fig. 7 .2) . .

c. Indications

(1) Rivaroxaban is approved for the prevention of embolic stroke in patients with atrial fibrillation with nonvalvular heart disease, for the prevention of venous thromboembolism following hip or knee surgery, and for the treatment of venous thromboembolic disease (VTE) .

(2) Apixaban is approved for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation, for the prevention of VTE following hip or knee surgery, and for the treatment and long-term prevention of VTE .

ج. مضادات التخثر الفمويّة :

1.المثبطات المباشرة للعامل Xa : rivaroxaban و apixaban و edoxaban و betrixaban .

آليّة الفعل : تثبط العامل Xa في كل من طريقي التخثر الداخلي والخارجي . .

دواعي الاستعمال : (١) الـ Rivaroxaban مصدوق لمنع السكتة الصمية لمرضى الرجفان الأذيني مع مرض قلب غير صمامي ولمنع الانصمام الخثاري الوريدي بعد جراحة الورك أو الركبة ولمعالجة مرض الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) .

(٢) الـ Apixaban مصدوق لمنع السكتة في الرجفان الأذيني غير الصمّامي ولمنع الـ VTE بعد جراحة الورك أو الركبة وللمعالجة والوقاية طويلة—الأمد للـ VTE .

(3) Edoxaban is approved for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation and to treat VTE following treatment with UFH or LMWH .

(4) Betrixaban is approved for prophylaxis of VTE in adults hospitalized for an acute medical illness who are at risk for thromboembolic complication due to moderate or severe restricted mobility or other risk factors .

Administration and monitoring

(1) Compared to warfarin, these agents have a rapid onset of action and shorter half-lives .

(2) They can be given as a fixed oral dose and do not require close monitoring of therapeutic effect .

(٣) الـ Edoxaban مصدوق لمنع السكتة في الرجفان الأذيني غير الصمّامي ولعلاج الـ VTE بعد المعالجة بالـ UFH أو الـ LMWH .

(٤) الـ Betrixaban مصدوق للوقاية من الـ VTE للبالغين في المستشفى بسبب علّة طبية حادة المختطرين مضاعفات الصمّة الخثارية جرّاء مراضة مُقَيِّدة متوسطة إلى خطيرة أو عوامل اختطار إضافية .

الإعطاء والرصد : (١) لهذه الأدوية بدء تأثير سريع مقارنةً مع الوارفارين وأعمارها النصفية أقصر .

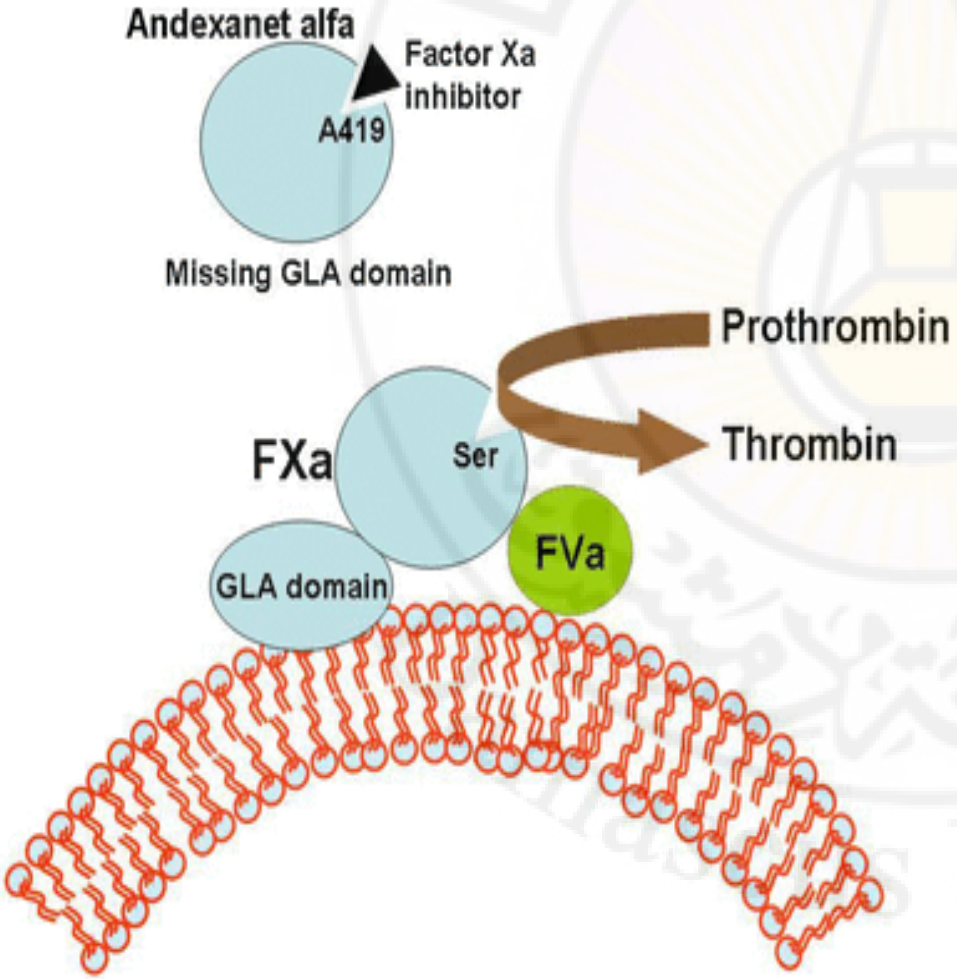
(٢) يمكن إعطاؤها جرعة فموية ثابتة ولا يتطلب تأثيرها العلاجي رصد وثيق .

Adverse effects include bleeding . **Andexanet alfa** is a catalytically inactive form of factor Xa that acts as a "decoy" to bind and sequester the antithrombin . It was approved to **reverse anticoagulation** for apixaban and rivaroxaban .

Precautions and contraindications are similar to those of other anticoagulants .

Drug interactions.

Drugs that inhibit CYP3A4 enzymes can increase the effect of **apixaban** .



تتضمن **التأثيرات الضائرة** نزف .

الـ Andexanet alfa شكل للعامل Xa غير فعّال تحفيزيّاً يعمل كفخّ لربط واحتجاز الـ antithrombin . جرت المصادقة عليه **لاعتكاس الفعل المضاد للتخثر** للـ apixaban والـ rivaroxaban .

الاحتياطات وموانع الاستعمال مماثلة لباقي مضادات التخثر .

التآثرات الدوائية : الأدوية المثبطة للـ CYP3A4 تزيد تأثير الـ **apixaban** .

2. Oral direct thrombin inhibitor. Specific agent dabigatran . **MOA** . This agent is an oral DTI . Similar to the parenteral DTIs it **inhibits both free and fibrin-bound thrombin**, therefore inhibiting coagulation . Inhibition is reversible (Fig. 7 .2)

(1) It prevents cleavage of fibrinogen to fibrin, and inhibits thrombin-induced platelet agrevation .

c. Indications . It is approved for **prophylaxis and treatment of DVT amd PE** . It can also be used to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation .

d. Adverse effects . The primary side effect of dabigatran is **bleeding** .idarucizumab is a humanized monoclonal antibody Fab fragment that binds to dabigatran to **reverse** its anticoagulant effect ..

e. Precaution and contraindications are similar to those of other anticoagulants . It should be used in with caution in renal impairment, as it can lead to prolonged clearance .

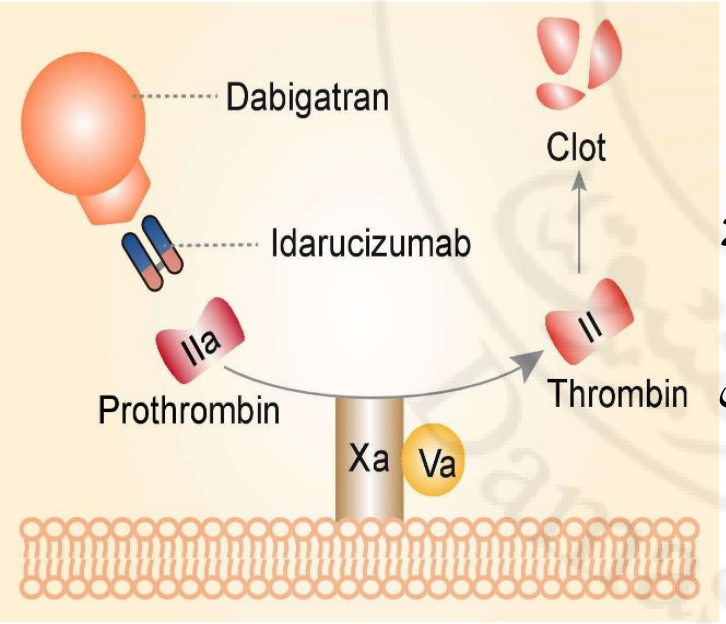
٢. مثبطات الثرومبين المباشرة الفموية : dabigatran

آليّة الفعل : DTI فموي . **يثبط الثرومبين الحر والمرتبط بالفيبرين** ، لهذا يثبط التخثر (مثل آلية الـ DTIs الحقنية) . هذا التثبيط عكوس . يمنع شطر الفيبرينوجين إلى فيبرين ويثبط تكدس الصفيحات المحرض بالثرومبين .

دواعي الاستعمال : مصدوق للوقاية ومعالجة الـ **DVT** والـ **PE** ولإنقاص اختطار السكتة والصمة المجموعية لمرضى الرجفان الأذيني غير الصَمّامي .

التأثيرات الضائرة : **النزف** . الـ idarucizumab هو الشدفة Fab لضد وحيد النسيلة مؤنسَن ، يرتبط بالـ dabigatran **لاعتكاس** تأثيره المضاد للتخثر .

الاحتياطات وموانع الاستعمال مماثلة لباقي مضادات التخثر .ينبغي الحذر عند استعماله في الخلل الكلوي الذي يطيل تصفيته .



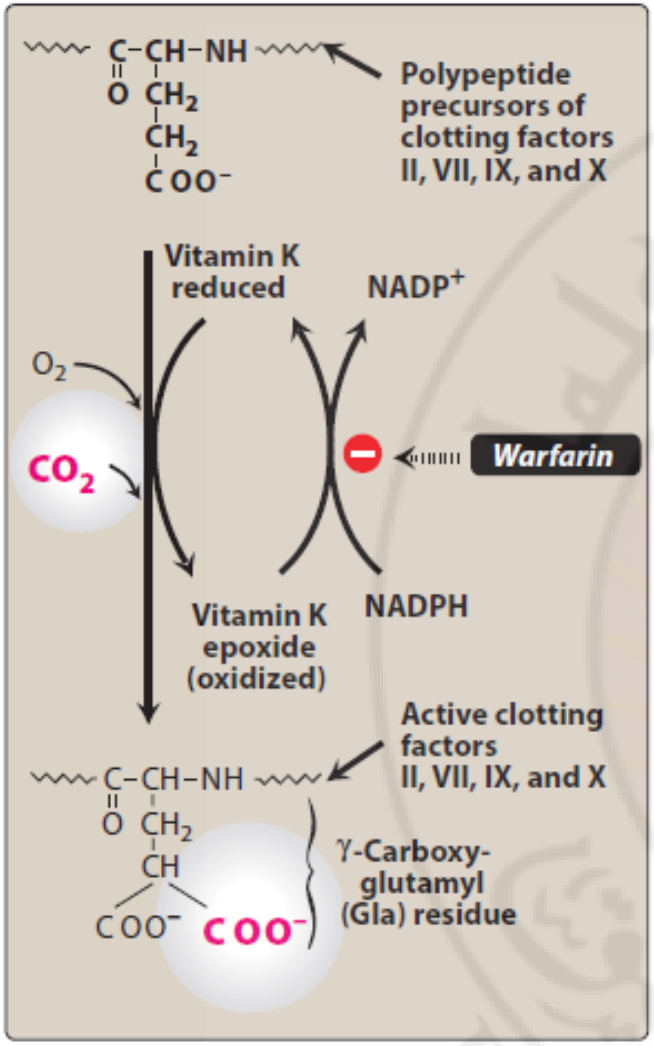


Figure 21.15
Mechanism of action of *warfarin*. $NADP^+$ = oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

3. Warfarin

a. MOA

(1) Vitamin K is required for the synthesis of clotting factors in the liver

(2) Warfarin is a **vitamine K antagonist** . It blocks the regeneration of vitamine K epoxide, thus **inhibiting synthesis** of the vitamin K-dependent clotting factors **II, VII, IX, and X**, as well as the **anticoagulant proteins C and S** .

(a) The clotting factors require carboxylation of a glutamate residue to become activated . Carboxylation requires the reduced form of vitamine K, but **warfarin inhibits the enzyme vitamine K epoxide reductase** .

٣. الـ Warfarin : **أ. آليّة الفعل :** (١) الفيتامين ـــك مطلوب لتصنيع عوامل تجلط في الكبد .

(٢) الوارفارين **مناهص للفيتامين ـــك** . إذ يحصِر تجديد الـ vitamine K epoxide ، **فيثبط بالتالي تصنيع** العوامل **II** و **VII** و **IX** و **X** المعتمدة على الفيتامين ـــك وكذلك **البروتينين C و S المضادين للتخثر .**

(تتطلب عوامل التجلط كربكسلة ثمالة غلوتامات لتتنشّط . تتطلب الكربكسلة الشكل المُرجَع للفيتامين ـــك ، لكنّ **الوارفارين يثبط الإنزيم vitamine K epoxide reductase .**

(3) Clotting factors produced before warfarin therapy decline in concentration as a function of factor half-life .

(a) Factor VII has the **shortest** half-life of 4—6 hours . **Factor II** has the **longest** haklf-life ranging from 42—72 hours . Similar to factor VII, **protein C** also a has a **short**, half-life .

(b) Warfarin **initially decreases protein C levels (an anticoagulant)** faster than the coagulation factors . This may create a **transient hypercoagulation state** .

(c) It does not affect established thrombi .

b. Indications. Warfarin is used for the prevention and treatment of venous and pulmonary thromboembolism, as well as embolic complications due to atrial fibrillation or cardiac valve replacement . It may also be used as an adjunct to reduce systemic embolism, such as a recurrent MI or stroke, after a MI .

(٣) يَنقُص تركيز وعمل عوامل التجلط المُنتَجَة قبل المعالجة بالوارفارين بحسب عمر-نصف العامل .

(أ) للعامل VII عمر-النصف **الأقل** ٤—٦ ساعات . **للعامل II** عمر-النصف **الأطول** ٤٢—٧٢ ساعة . **للبروتين C** أيضاً عمر-نصف **قليل** مثل العامل VII.

(ب) يُنقِص الوارفارين بدئيّاً مستويات البروتين C (مضاد تخثر) أسرع من عوامل التخثر . قد يسبب هذا **حالة فرط تخثر عابرة** .

(ج) لا يؤثر على الخثرات المُوَطَّدَة مسبقاً .

ب. دواعي الاستعمال :

(١) يستعمل الوارفارين **لمنع ومعالجة الانصمام الخثاري الوريدي والرئوي** والمضاعفات الخثارية **للرجفان الأذيني** أو إعاضة صمّام القلب . (٢) قد يستعمل أيضاً مساعداً لتقليل الانصمام المجموعي ، مثل الـ MI المعاودة أو السكتة ، وبعد الـ MI .

c. Administration and monitoring

(1) Due to the **initial potential of a hypercoagulable state, bridging therapy** with UFH or LMWH may be used to **activate immediate anticoagulation** . (a) Overlapping therapy is often used for 5-7 days (to be sure warfarin has adequately depleted the clotting factors) .

(2) The **international normalized ratio (INR),** a standardized measurement of prothrombin time (PT), is used to monitor warfarin therapy . (a) Warfarin must be monitored regularly since it has a **narrow therapeutic range** . Levels can be affected by numerous drug or food interactions, as well as different disease state, such as hepatic dysfunction

INR = Patient PT ÷ Control PT

d. Adverse effects

(1) **Bleeding** is a common and potentially dangerous adverse effect . (a) in some cases of bleeding, **phytonadion (vitamine K)** can be given to **reverse** warfarin's anticoagulant effect

ج. الإعطاء والرصد :

(١) قد تستعمل **معالجة تجسيرية** بالـ UFH أو LMWH **لتنشيط الفعل المضاد للتخثر** بسبب **الإحتمال البدئي لحالة قابلية فرط التخثر** . تستعمل المعالجة المتراكبة عادةً ٥ــــ٧ أيّام (للتأكد أنّ الوارفارين استنفَذَ عوامل التخثر على نحو كافي) .

(٢) تستعمل الـ **INR** ، القياس المعياري لزمن البروثرومبين (PT) ، لرصد المعالجة بالوارفارين . {يجب رصد الوارفارين بانتظام **لضيق مجاله العلاجي** . تتأثّر المستويات بتآثرات دوائية وغذائية كثيرة وبحالات مرضية مختلفة ، مثل خلل الكبد} .

د. التأثيرات الضائرة : (١) **النزف** شائع وربما خطير . (أ) يمكن إعطاء **phytonadion (vitamine K)** في بعض حالات النزف **لاعتكاس** تأثير الوارفارين المضاد للنزف .

e. Precautions and contraindications

(1) Many of the precautions and contraindications are similar to those of UFH and LMWH .

(2) In addition, warfarin is **contraindicated in pregnancy** since it can readily cross the placenta and cause hemorrhage in fetus .

f. Drug interactions

(1) Drugs that **inhibit CYP2C9** (amiodarone, fluconazole, and trimethoprim-sulfamethoixazole) and **CYP3A4** (clarithromycin and ketoconazolke) may **increase INR** and increase the risk of **bleeding** .

(2) Drugs that **induce CYP2C9** (refampin, carbamazepine, and phenobarbital) and **CYP3A4** (refampin, carbamazepine, and phenytoin) can **decrease INR** and **decrease efficacy** of warfarin therapy .

ه. الاحتياطات وموانع الاستعمال :

(١) الكثير منها مماثلة لتلك الخاصة بالـ UFH والـ LMWH .

(٢) الوارفارين **ممنوع الاستعمال في الحمل** لعبوره المشيمة وإحداثه نزف في الجنين .

و. التآثرات الدوائية :

(١) مثبطات الـ CYP2C9 (amiodarone و fluconazole و trimethoprim-sulfamethoixazole) والـ **CYP3A4** (clarithromycin and ketoconazolke) قد **تزيد الـ INR** وتزيد اختطار **النزف** .

(٢) محرضات الـ CYP2C9 (refampin, carbamazepine, and phenobarbital) والـ **CYP3A4** (refampin, carbamazepine, and phenytoin) تنقص معالجة الوارفارين .

(3) Aspirin and salicylates increase warfarin action by inhibiting platelet function and displacement of warfarin from plasma-binding sites .

(4) Certain antibiotics can decrease microbial vitamin K production in the intestine (inhibit micribes responsible for production of vitamin K precursors) . (a) This may results in hypoprothrombinemia, even without warfarin .

(5) Oral contraceptives decrease the effectiveness of warfarin by increasing plasma-clotting factors and decreasing ATIII .

g. Food interactions

(1) Vitamine K-containing foods, such as **green leafy vegetables** like spinach, can decrease the efficacy of warfarin . A balanced diet with consistent vitamin K intake is essential .

(2) Acute ingestion of **alcohol** can inhibit CYP2C9 and increase INR . Chronic ingestion may induce CYP2C9 and decrease INR .

(٣) الأسبرين والساليسيلات تزيد فعل الوارفارين بتثبيط وظيفة الصفيحات وتزيح الوارفارين من مقرات ارتباطه بالبلازما .

(٤) بعض الصادّات تنقص إنتاج المكروبات للفيتامين ك في الأمعاء (تثبط المكروبات المسؤولة عن إنتاج طلائع الفيتامين ك) ، قد يؤدي هذا إلى نقص ثرومبين الدم ، حتى بدون وارفارين .

(٥) مانعات الحمل الفموية تنقص فعالية الوارفارين بزيادتها عوامل التجلط البلازمية وإنقاص الـ ATIII .

ز. التأثرات الغذائية : (١) الأطعمة المحتوية على فيتامين ك ، مثل **أوراق الخضار الخضراء** كالسبانخ ، تنقص نجاعة الوارفارين . النظام الغذائي المتوازن المتسق مع تناول الفيتامين ك ضروري .

(٢) الابتلاع الحاد **للكحول** يثبط الـ CYP2C9 ويزيد الـ INR . الابتلاع المزمن قد يحرض الـ CYP2C9 وينقص الـ INR .

D. Hemostatic agents

1. Vitamine K1 (phytonadione)

a. Vitamine K1 is found in certain foods and is available for oral or parenteral use . It is required for posttranslational modification of clotting factors II, VII, IX, and X .

b. Administration of vitamin K to **newborns** reduces the incidence of **hypoprothrombinemia**, which is especially common in premature infants .

c. IV administration is typical for patient with dietary deficiences and for replenishment of normal levels reduced by antimicrobial therapy or surgery

d. It is effective in reversing **bleeding episodes induced by warfarin** .

د. أدوية استتباب الدم :

١. الـ vitamin K1 (phytonadione) :

أ. موجود في أغذية ومتوافر للاستعمال بالفم وحقناً . مطلوب للتحوير بعد الترجمة لعوامل التجلط II و VII و IX و X .

ب. إعطاؤه **لحديثي الولادة** ينقص وقوع **نقص بروثرومبين الدم** ، الشائع خصوصاً عند الرضع الخديجين .

ج. الإعطاء IV نموذجي لمرضى العوز التغذوي ولتعويض المستويات الطبيعية المنقوصة بالمعالجة المضادة للمكروب أو بالجراحة .

د. فعّال في اعتكاس **نوائب النزف المُحَرَّض بالوارفارين** .

2. Plasma protein preparations include the following :

a. Specific agents

(1) Lyophilized factor VIII concentrate and recombinant factor VIII .

(2) Cryoprecipitate (plasma protein fraction obtained from whole blood)

(3) Concentrates of plasma (variable amounts of factors II, IX, X, and VIII)

(4) Lyophilized factor IX concentrate, recombinant factor IX

(5) Recombinant factor VIIa

(6) Recombinant thrombin

(7) Antithrombin ..

b. Indications

(1) Hemophilia A (classic hemophilia, due to a deficiency in factor VIII)

(2) Hemophilia B (Christmas disease, due to a deficiency in factor IX)

(3) Hereditary ATIII deficiency

(4) In some cases, human plasma can be lifesaving (trauma, massive transfusion, disseminated intravascular coagulation) .

٢. تتضمن مستحضرات بروتينات البلازما ما يلي :

(١) ركازة العامل VIII المُجَفَّدَة و العامل VIII المأشوب .

(٢) الرُسابَةُ البَرْدِيَّة الـ Cryoprecipitate (نسبة من بروتينات البلازما من كامل الدم)

(٣) ركازات من البلازما (مقادير متغايرة من العوامل II و IX و X و VIII)

(٤) ركازة العامل IX المجفدة و العامل IX المأشوب

(٥) العامل VIIa المأشوب

(٦) الثرومبين المأشوب

(٧) مضاد الثرومبين ..

ب. دواعي الاستعمال : (١) الناعور أ (الناعور الكلاسيكي ، سببه عوز العامل VIII) . (٢) **الناعور ب** (داء كريسمس ، سببه عوز العامل IX) . (٣) عوز الـ ATIII الوراثي . (٤) البلازما البشرية تنقذ الحياة في بعض الحالات (الرضح ونقل الدم الجسيم والتخثر المنتشر داخل الأوعية) .

3. Desmopressin acetate increases **factor VIII** synthesis and can be used before minor surgery in patients with **mild hemophilia A**

4. Inhibitors of fibrinolysis

a. Aminocaproic acid is a synthetic agent similar in structure to lysine . It competitively inhibits plasminogen activation (Fig. 7 .3) .

(1) It is used as an adjunct in the treatment of hemophilia, for postsurgical bleeding, and in patients with hyperfibrinolysis .

(2) Tranexamic acid is a more potent analog of aminocaproic acid .

٣. الـ desmopressin acetate يزيد تصنيع **العامل VIII** ويستعمل قبل الجراحة الصغرى لمرضى **الناعور أ الخفيف** .

٤. مثبطات الانحلال الفيبريني :

أ. الـ Aminocaproic acid تصنيعي تماثل بنيته الليزين . يثبط تناقسيّاً منشط البلازمينوجين {يستعمل مساعد في معالجة الناعور وفي النزف بعد الجراحة ولمرضى فرط انحلال الفيبرين}

ب. الـ Tranexamic acid مشابه لحامض الكابروئيك وأقوى منه .

E. Thrombolytics (fibrinolytic drugs)

1. Tissue plasminogen activator (tPA)

a. Specific agents include alteplase and tenecteplase .

b. MOA (Fig. 7 .3)

(1) tPA is an endogenous protease that causes local fibrinolysis by binding to fibrin in a thrombus and converting plasminogen to plasmin .

(2) These drugs **rapidly lyse thrombi** by **catalyzing** the **formation** of the protease **plasmin** from its precursor, plasminogen .

c. Pharmacological properties

(1) Alteplase is a recombinant human protein produced in cultured cells .

(2) Tenecteplase is a genetically engineered form of human tPA that has a longer half-life, higher specificity for fibrin, and greater resistance to plasminogen activator inhibitor-1 than native tPA .

(a) The increase in half-life permits administration as a bolus rather than by continuous infusion .

ه. حالّات الخثرة (الأدوية الحالّة للفيبرين) :

١. منشِّطات البلازمينوجين النسيجي (tPA) : alteplase و tenecteplase .

آليّة الفعل :

(١) الـ tPA بروتآز داخلي المنشأ يسبب انحلال فيبرين موضعي بارتباطه مع الفيبرين في الخثرة وتحويل البلازمينوجين إلى بلازمين .

(٢) هذه الأدوية **تحلّ الخثرات بسرعة بتحفيز تكوين البلازمين** البروتآز من طليعته البلازمينوجين .

ج. الخواص الفارماكولوجية :

(١) الألتيبلاز بروتين بشري مأشوب مُنتَج في خلايا مزروعة/مستنبتة .

(٢) التينكتابلاز شكل مُهَندَس وراثيّاً من الـ tPA البشري ذو عمر ـــ نصف أطول ونوعي أكثر للفيبرين ومقاوم أكثر لمثبط منشط البلازمينوجين ـــ ١ من الـ tPA الطبيعي . إذ تسمح زيادة عمر ـــ النصف بالإعطاء بلعة بدلاً من التسريب المستمر .

d. Indications

(1) Antithrombotics are used in patients with **acute arterial thrombosis** including acute myocardial infarction (AMI) and **stroke** .

(a) The use of thrombolytics has reduced morbidity and mortality associates with acute MI and ischemic stroke .

(b) Outcomes following are **improved if administration occurs promptly after the event** (within 3—6 h) .

(2) tPA has also been used in the treatment of PE and for DVT .

e. Adverse effects

(1) The most common adverse effect of all thrombolytics is **bleeding** .

(a) Bleeding sites include both internal (intracranial, retroperitoneal, GI, genitourinary, respiratory) and superficial sites (venous cutdowns (venous cutdown (=venostomy)) , aterial punctures, sites of recent surgical intervention) .

د. دواعي الاستعمال :

(١) تستعمل لمرضى **الخثار الشرياني الحاد** متضمناً احتشاء عضل القلب الحاد AMI **والسكتة** .

(أ) أنقص استعمال حالّات الخثرة المِراضة ونسبة الوفيّات المترابطة مع الـ MI والسكتة الإقفاريّة .

(ب) **تتحسّن** النتائج **إن حصل الإعطاء فوراً بعد الحَدَث** (خلال ٣—٦ ساعات) .

(٢) يستعمل الـ tPA أيضاً لمعالجة الـ PE وللـ DVT .

ه. التأثيرات الضائرة : **النزف** . تتضمن مقرّات النزوف مقرّات داخلية (داخل القحف وخلف الصفاق وهضمية وتناسلية وتنفسية) وسطحيّة (فغر الوريد والوخزات الشريانية ومقرات المداخلة الجراحية الحديثة) .