

الفصل ١

مقدمة، طرق إعطاء الدواء

مقدمة

علم الأدوية

وتصنيفها كيميائياً وتم تطوير العديد من الأدوية المملوكة لفعالية دوائية مرتفعة بالإضافة لتطوير العديد من الأدوية الانتقائية الحديثة. وقد تم شرح آلية تأثير العديد من الأدوية والتي تتضمن الاستهداف الجزيئي للعديد من الأدوية. ومن المحتمل أن يعزى ذلك إلى تطور الإنتاج الدوائي والذي يشكل أساسيات المعالجة الجذرية. أما التقسيمين الأساسيين للأدوية فهما الديناميكا الدوائية والحركية الدوائية.

الديناميكا الدوائية وهي ما يفعله الدواء بداخل الجسم. وهي تتضمن كل من التأثيرات الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية للأدوية وآلية تأثير الأدوية في مستويات مختلفة تتضمن كل من التأثير الجهازى أو التأثير على العضو أو التأثير تحت الخلوي أو حتى التأثير على مستويات جزيئية. وكمثال على ذلك تداخلات الأدرينالين مع المستقبلات الأدرينرجية. وبالتالي خربض البروتين المتواسط G لغشاء الخلية المرتبط بالأنديل سيكلاز مسبباً زيادة في الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي داخل الخلوي وبالتالي تنبيه العضلة القلبية. وتخلل الغليكوجين الكبدي وزيادة في مستويات سكر الدم.

الحرائك الدوائية وهي ما يفعله الجسم للدواء. وهي تعكس حركة الدواء في الجسم والتغيرات الحاصلة عليه بتأثير الجسم. بما في ذلك الامتصاص. والتوزيع. والارتباط أو التوضع أو التخزين. والنقل الحيوي والاطراح من الجسم. وكمثال على ذلك امتصاص الباراسيتامول بشكل سريع وكامل بعد إعطائه فموياً ووصوله لقمعة التركيز الدموي خلال ١-٣٠ دقيقة. حيث يرتبط ٢٥٪ منها إلى بروتينات البلازما بشكل واسع ويتوزع غالباً بشكل متماثل في كافة أنحاء الجسم (حجم التوزع يقارب ١ ليتر/كغ).

يعرف علم الأدوية عند الإغريق بأنه علم الدواء (Pharmacology - دواء)، وبالحس الخارجي فهو يتعامل بتداخل جزيئات كيميائية معطاة من خارج الجسم (أدوية) مع الأجهزة الحية. وهو يشمل كامل المعلومات الاعتبارية المحيطة بالدواء ولكن الجزء الأكثر أهمية هو الجزء المرتبط بالفعالية وأمان الاستخدام الدواء كهدف طبي.

ضمن مجال الممارسة السنية فإن فهم واسع لعلم الأدوية مع التأكيد على اعتبارات خاصة يكون أساسياً للعديد من الاعتبارات ومنها:

- يجب على أطباء الأسنان وصف أو استخدام الأدوية. وحتى إن كان ذلك ضمن مدى محدود. وذلك لعلاج بعض الحالات السنية.
- يعاني العديد من مرضى السنية من حالات مرضية أخرى فقد يعاني المريض من الداء السكري. أو ارتفاع الضغط. أو التهاب المفاصل. إلخ. وبالتالي فهم قد يتناولون بعض الأدوية القادرة على إحداث تداخلات دوائية سنية أو أنها قد تتداخل مع بعض الأدوية الموصوفة من قبل طبيب الأسنان.
- قد يتعامل طبيب الأسنان مع حالات مرضية إسعافية تظهر فجأة على كرسي طبيب الأسنان.

ومنذ آلاف السنين تم اعتبار الأدوية منتجات طبيعية وخام غير معروفة التركيب ومحدودية الفعالية. وفقط يعرف التأثير الغالب لهذه المواد على الجسم. والذي غالباً ما يكون غير دقيق وتكون آلية الوصول داخلياً لهذا التأثير غير معروفة. وعلى مدى مئة سنة أو أكثر تمت تنقية الأدوية

CHAPTER 1

Introduction, Routes of Drug Administration

INTRODUCTION

Pharmacology

Pharmacology is the science of drugs (Greek: *Pharmakon*—drug; *logos*—discourse in). In a broad sense, it deals with interaction of exogenously administered chemical molecules (drugs) with living systems. It encompasses all aspects of knowledge about drugs, but most importantly those that are relevant to effective and safe use for medicinal purposes.

In the context of dental practice, a broad understanding of pharmacology with emphasis on certain aspects is imperative because:

- Dentists have to prescribe/use drugs, albeit from a limited range, for the treatment of dental conditions.
- Many dental patients concurrently suffer from other medical conditions, e.g. diabetes, hypertension, arthritis, etc. for which they may be taking drugs that may have dental implications or may interact with drugs prescribed by the dentist.
- The dentist may have to deal with a medical emergency arising on the dental chair.

For thousands of years most drugs were crude natural products of unknown composition and limited efficacy. Only the overt effects of these substances on the body were known, that too rather imprecisely; but how the same were produced was entirely unknown. Over the past 100 years or so, drugs have been purified,

chemically characterized and a vast variety of highly potent and selective new drugs have been developed. The mechanism of action including molecular target of many drugs has been elucidated. This has been possible due to prolific growth of pharmacology which forms the backbone of rational therapeutics.

The two main divisions of pharmacology are pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Pharmacodynamics (Greek *dynamis*—power) — What the drug does to the body.

This includes physiological and biochemical effects of drugs and their mechanism of action at organ system/subcellular/macromolecular levels, e.g. adrenaline → interaction with adrenoceptors → G-protein mediated stimulation of cell membrane bound adenylyl cyclase → increased intracellular cyclic 3',5'AMP → cardiac stimulation, hepatic glycogenolysis and hyperglycaemia, etc.

Pharmacokinetics (Greek *kinesis*—movement) — What the body does to the drug.

This refers to movement of the drug in and alteration of the drug by the body; includes absorption, distribution, binding/localization/storage, biotransformation and excretion of the drug, e.g. paracetamol is rapidly and almost completely absorbed orally attaining peak blood levels at 30-60 min, 25% bound to plasma proteins, widely and almost uniformly distributed in the body (volume of distribution ~ 1 L/kg); extensively

وتقسم الأدوية بشكل عام إلى:

عوامل الديناميكية الدوائية وتصمم هذه الأدوية على أساس امتلاكها لتأثيرات ديناميكية دوائية لدى اشخص المتلقي.

عوامل المعالجة الكيميائية وتصمم هذه الأدوية لتنبيط أو قتل العضيات الغازية أو الخلايا الورمية ولا تملك أو تملك تأثيرات ديناميكية دوائية ضعيفة في الشخص المتلقي لهذه الأدوية.

علم الصيدلة وهي فن وعلم العقاقير المركبة والموزعة بموجب الوصفات الطبية أو تحضير أشكال جرعية مناسبة لإعطاء الدواء للإنسان أو للحيوان. وهي تتضمن جميع وتحديد هوية وتنقية وعزل وتصنيع ومعايرة ومراقبة نوعية المواد الدوائية. تدعى مقاييس تصنيع الدواء الواسعة Pharmaceuticals والذي يعتبر علم تقني بالشكل المبني.

علم السموم وهي دراسة التأثير السمي للأدوية وغيره من المواد الكيميائية (منزلية أو بيئية، ملوثات، مواد صناعية، زراعية، مبيدات حشرية) بأطوار الكشف، والمنع أو الوقاية منها والمعالجة الناجمة من السموم. ويتضمن أيضاً دراسة الآثار الجانبية للأدوية وذلك لأن نفس المادة الدوائية قد تستخدم كسم معتمدين بذلك على توازن الجرعة.

تسمية العقار

يملك الدواء عادة ثلاثة أصناف من الأسماء:

(أ) **الاسم الكيميائي** وهو يصف المادة كيميائياً وكمثال على ذلك ١- (إيزوبروبيلأمينو)-٣-(١-نافثيلوكسي) بروبان-٢-٥ ١ بروبانولول. وهذه تسمية غير مناسبة للاستخدام عند وصف العقار. وكمثال على الاسم المختصر RO ١٥-١٧٨٨) الاسم الأخير للفلومازينيل) قد يتم تصميمه من قبل المصنع لكونه مناسباً ومبسّطاً قبل ابتكار اسم للعقار. (ب) **الاسم غير مسجل الملكية للعقار** وهو الاسم المقبول من الجسم/ المرجع العلمي المؤهل ومثال على ذلك الاسم المتخذ في الولايات المتحدة أو الاسم المثبت في المملكة المتحدة. وحفظ أسماء العقاقير الحديثة غير المملوكة بشكل منتظم بالتوافق لاحقاً لاستخدام الاسم غير المملوك والمنصوح به عالمياً فقط.

ويستقلب بشكل كبير في الكبد. وذلك أولاً بضم الغلوكورونيد والسلفونات وتحويلة ألى مستقلبات غير فاعلة يتم طرحها في البول. وهو يملك نصف عمر حيوي في البلازما يقدر من ٢-٣ ساعات وقيم التصفية هي ٥ مل/كغ/دقيقة.

العقار (الدواء): وهو الوحدة الكيميائية الفاعلة والمتواجدة ضمن الدواء والتي قد تستخدم إما للتشخيص أو للوقاية أو للمعالجة من المرض. وقد أضافت منظمة الصحة والأدوية العالمية عام ١٩٩٤ العديد من المفاهيم الإضافية والتعريفية للدواء وبالتالي أصبح تعريفه كالتالي (الدواء هو أي مادة أو منتج يستخدم أو يتوقع استخدامه لإحداث تعديل أو اكتشاف الأجهزة الفيزيولوجية أو الحالات المرضية وذلك بغرض الحصول على منفعة الشخص المتقبل).

ويستخدم مصطلح العقار أيضاً ليشمل كل من المواد المسببة للإدمان أو المخدرات. وعلى كل حال فإن التقيد والتقليل من الاستخدام الحسي هو عبارة عن تراجع غير مرغوب مع عبارة الوقت المكتسب ويجب أن يشير العقار إلى المادة التي تملك بعض التطبيقات العلاجية أو التشخيصية.

وهنا يتم ذكر بعض الاعتبارات الدوائية المهمة وهي:

علم المعالجة الدوائية (Pharmacotherapeutics) وهو تطبيق المعلومات الدوائية كاملة وككل على المرض بغاية منعه أو الوقاية منه. أو mitigation أو الشفاء منه. وكذلك يعتبر كل من اختيار الدواء الأنسب للمرض الموافق وكذلك اختبار الجرعة المناسبة ومدة المعالجة المترافقة مع الأعراض الخاصة التي تظهر على المريض جزءاً من علم المعالجة الدوائية.

علم الأدوية السريري (Clinical pharmacology) وهو الدراسة العلمية للعقار لدى الإنسان. وتتضمن تحريات عن كل من الديناميكية الدوائية والحركية الدوائية في كل من المتطوعين الأصحاء والمرضى. ويشمل ذلك كل من تقييم الفعالية الدوائية وأمان العقار وتجارب المقارنة مع الأشكال الأخرى من المعالجة. ومراقبة نماذج استخدام الدواء. والآثار الجانبية، إلخ. أما هدف علم الأدوية السريري فهو خلق بيانات للاستخدام الأعظمي للعقاقير ولتطبيق الدواء بحيث يكون دليل مثبت.

المعالجة الكيميائية (Chemotherapy) وهي عبارة عن معالجة جهازية للإنسان/ للورم بأدوية خاصة تملك سمية محددة على العضو المصاب/ أو على الخلايا الورمية مع أو بدون تأثيرات على خلايا المضيف.

metabolized in the liver, primarily by glucuronide and sulfate conjugation into inactive metabolites which are excreted in urine; has a plasma half-life ($t_{1/2}$) of 2–3 hours and a clearance value of 5 ml/kg/min.

Drug (French: *Drugue*—a dry herb) It is the single active chemical entity present in a medicine that is used for diagnosis, prevention, treatment/cure of a disease. The WHO (1966) has given a more comprehensive definition—“Drug is any substance or product that is used or is intended to be used to modify or explore physiological systems or pathological states for the benefit of the recipient.”

The term ‘drugs’ is being also used to mean addictive/abused substances. However, this restricted and derogatory sense usage is unfortunate degradation of a time honoured term, and ‘drug’ should refer to a substance that has some therapeutic/diagnostic application.

Some other important aspects of pharmacology are:

Pharmacotherapeutics It is the application of pharmacological information together with knowledge of the disease for its prevention, mitigation or cure. Selection of the most appropriate drug, dosage and duration of treatment in accordance with the specific features of a patient are a part of pharmacotherapeutics.

Clinical pharmacology It is the scientific study of drugs in man. It includes pharmacodynamic and pharmacokinetic investigation in healthy volunteers and in patients; evaluation of efficacy and safety of drugs and comparative trials with other forms of treatment; surveillance of patterns of drug use, adverse effects, etc.

The aim of clinical pharmacology is to generate data for optimum use of drugs and for practice of medicine to be ‘evidence based’.

Chemotherapy It is the treatment of systemic infection/malignancy with specific drugs that have selective toxicity for the infecting organism/malignant cell with no/minimal effects on the host cells.

Drugs, in general, can thus be divided into:

Pharmacodynamic agents These are designed to have pharmacodynamic effects in the recipient.

Chemotherapeutic agents These are designed to inhibit/kill invading parasite/malignant cell and have no/minimal pharmacodynamic effects in the recipient.

Pharmacy It is the art and science of compounding and dispensing drugs or preparing suitable dosage forms for administration of drugs to man or animals. It includes collection, identification, purification, isolation, synthesis, standardization and quality control of medicinal substances. The large scale manufacture of drugs is called *Pharmaceutics*. It is primarily a technological science.

Toxicology It is the study of poisonous effect of drugs and other chemicals (household, environmental pollutant, industrial, agricultural, homicidal) with emphasis on detection, prevention and treatment of poisonings. It also includes the study of adverse effects of drugs, since the same substance can be a drug or a poison, depending on the dose.

Drug nomenclature

A drug generally has three categories of names:

(a) Chemical name It describes the substance chemically, e.g. 1-(Isopropylamino)-3-(1-naphthyl)-propan-2-ol for propranolol. This is cumbersome and not suitable for use in prescribing. A *code name*, e.g. RO 15-1788 (later named flumazenil) may be assigned by the manufacturer for convenience and simplicity before an approved name is coined.

(b) Nonproprietary name It is the name accepted by a competent scientific body/authority, e.g. the United States Adopted Name (USAN) or the British Approved Name (BAN). The nonproprietary names of newer drugs are kept uniform by an agreement to use the ‘recommended International Nonproprietary Name (rINN)’ only. However,

طرق إعطاء الدواء

يمكن إعطاء العديد من الأدوية عبر العديد من الطرق. وفرصة السبيل المفضل أو المناسب تتبع موقف الإعطاء المعتمد على كل من العقار والعوامل المرتبطة بالمرضى. ومعظم الاعتبارات الشائعة هي مرونة وملائمة سبيل الإعطاء المستخدم.

العوامل المتحكمة بسبل الإعطاء

١. كل من الخواص الفيزيائية والكيميائية للعقار (صلب/ سائل/ غاز/ الانحلالية، الثباتية، الباهاء، القدرة التخريشية).
٢. موقع التأثير المطلوب - المحلية (موضعيًا) ويمكن الوصول إليه أو تأثيرًا جهازيًا وغير ممكن الوصول إليه.
٣. معدل ومدى امتصاص العقار من سبل الإعطاء المختلفة.
٤. تأثير العسارة الهاضمة والمرور الاستقلابي الكبدي الأول على الدواء.
٥. تلازم سرعة الاستجابة المطلوبة مع سبيل الإعطاء (معالجة روتينية أو معالجة إسعافية).
٦. دقة الجرعة المطلوبة (الإعطاء بالحقن الوريدي أو بالاستنشاق يستطيعان تأمين توافق دقيق).
٧. حالة المريض (في حالة إغماء، استنفاغ).

ويمكن تقسيم سبل الإعطاء بشكل واسع تبعاً للتأثير الموضعي والتأثير الجهازى.

الطرق الموضعية

وتستخدم هذه الطرق في حال الآفات الموضعية في مواقع مكشوفة أو سهلة الوصول ولأدوية التي يكون امتصاصها الجهازى ضعيفاً من موقع التطبيق. أو أنه غائب تماماً. وبالتالي من الممكن تطبيق تراكيز دوائية مرتفعة على الموقع المطلوب بدون تعرض باقي أعضاء الجسم لنفس العقار. وبالتالي تكون السمية الناتجة عن تطبيق العقار موضعياً غائبة أو مهملة. وبالنسبة للعقاقير (ضمن أشكال جرعية دوائية مناسبة) تمتص من هذه المواقع والسبل ونفس الشيء يمكن استخدامه كسبيل جهازى للإعطاء.

وتتألف سبل الإعطاء الموضعية من:

١. **الموضعي** وهو يشير إلى التطبيق الخارجى للعقار على السطح للحصول على تأثيرات موضعية. ويكون أكثر ملائمة وأكثر فعالية عند توزيع الدواء على سطح الجلد، أو المخاطية الأنفية والفموية البلعومية و

وعلى الرغم من ذلك فقد امتلكت العديد من الأدوية القديمة العديد من الأسماء غير المملوكة وكمثال على ذلك ميبيريدين في الولايات المتحدة الأمريكية (USA) وبثيديدين في كل من الهند والمملكة المتحدة (UK, In-) وهاتين التسميتين تتبعان نفس الدواء. وحتى يتم تضمين الدواء في الموسوعة الدوائية فقد يدعى الاسم الغير مسجل الملكية بالاسم المصدق أو الموافق عليه approved. وبعد ظهور الدواء في المنشورات الرسمية يصبح ذلك اسمه الرسمي. وقد يستخدم في الحديث العام الاسم العام بدل من الاسم غير المملوك. وفي الاشتقاق يكون ذلك غير صحيح فيجب استخدام الاسم العام تبعاً للمجموعة الكيميائية أو الدوائية للمركبات وكمثال على ذلك الأمينوغليكوزيدات المضادة الحيوية. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وغيرها. ولكنه يصبح مرادفاً للاسم غير مسجل الملكية ويعود ذلك للاستخدام الواسع وللقبول الرسمي.

اسم الملكية (الوسم، الماركة) وهو الاسم المصمم من قبل المصنع والذي يرتبط بخواصه أو قد يكون علامة واسمة. وقد يمتلك عقار واحد العديد من الأسماء المملوكة وكمثال على ذلك الأتینولول. أكتارديل. أتیکور. أتین. بیتاکارد. لونول. تینولول. تینورمین وكلها تسمية للاتینولول ناجمة عن مصنعين مختلفين. وتصمم الأسماء التجارية عادةً لتكون جذابة وقصيرة وسهلة للتذكر وغالباً ما توحى لسبب الاستخدام وكمثال على ذلك لوبريسور **LOPRESOR** مقترحة بذلك تسمية للدواء الخافض للضغط. وعادةً ما يختلف الاسم التجارى باختلاف البلدان وكمثال على ذلك القطرة العينية تيمولول ماليات والتي تسوق باسم **TIMOPTIC** في الولايات المتحدة و باسم **GLUCOMOL** في الهند. وحتى نفس المصنع قد يسوق نفس العقار تحت أسماء تجارية مختلفة في بلدان مختلفة. بالإضافة لذلك فقد تمتلك التشكيلات الدوائية المركبة أسمائها التجارية المختلفة. وبالتالي يؤدي ذلك لاضطرابات كثيرة في تسمية الأدوية. وتوجد العديد من الاتفاقيات على استخدام الاسم غير المملوك في وصف: شكل الدواء والاقتصاد في التكلفة والأفضل في الفهم (بروبانولول، سوتالول، تيمولول، بيندولول، ميتوبرولول، اسيتولول، والأتینولول وكلها حاجيات لبيتا). وبالتالي من المهم لإثبات استمرارية كل من النوعية والتوافر الحيوي. وخاصة عند التحكم الرسمي بنوعية منتج التصنيع غير الدقيق. ومن الأفضل وصفه تبعاً للاسم التجارى.

many older drugs have more than one nonproprietary names, e.g. meperidine (USA) and pethidine (UK, India) for the same drug. Until the drug is included in a pharmacopoeia, the nonproprietary name may also be called the *approved name*. After its appearance in the official publication, it becomes the *official name*.

In common parlance, the term *generic name* is used in place of nonproprietary name. Etymologically this is incorrect: 'generic' should be applied to the chemical or pharmacological group (or genus) of the compound, e.g. aminoglycoside antibiotics, tricyclic antidepressants, etc.; but has become synonymous with nonproprietary name due to wide usage and official acceptance.

(c) Proprietary (Brand) name It is the name assigned by the manufacturer(s) and is his property or trade mark. One drug may have multiple proprietary names, e.g. **ALTOL, ATCARDIL, ATECOR, ATEN, BETACARD, LONCIL, TENOLOL, TENORMIN** for atenolol from different manufacturers. Brand names are designed to be catchy, short, easy to remember and often suggestive, e.g. **LOPRESOR** suggesting drug for lowering blood pressure. Brand names generally differ in different countries, e.g. timolol maleate eyedrops are marketed as **TIMOPTIC** in the USA but as **GLUCOMOL** in India. Even the same manufacturer may market the same drug under different brand names in different countries. In addition, combined formulations have their own multiple brand names. This is responsible for much confusion in drug nomenclature.

There are many arguments for using the nonproprietary name in prescribing: uniformity, convenience, economy and better comprehension (propranolol, sotalol, timolol, plindolol, metoprolol, acebutolol, atenolol are all β blockers, but their brand names have no such similarity). However, when it is important to ensure consistency of the product in terms of quality and bioavailability, etc., and especially when official control over quality of manufactured products is not rigorous, it is better to prescribe by the dependable brand name.

ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION

Most drugs can be administered by a variety of routes. The choice of appropriate route in a given situation depends both on drug as well as patient-related factors. Mostly common sense considerations, feasibility and convenience dictate the route to be used.

Factors governing choice of route

1. Physical and chemical properties of the drug (solid/liquid/gas; solubility, stability, pH, irritancy).
2. Site of desired action—localized and approachable or generalized and not approachable.
3. Rate and extent of absorption of the drug from different routes.
4. Effect of digestive juices and first pass metabolism on the drug.
5. Rapidity with which the response is desired (routine treatment or emergency).
6. Accuracy of dosage required (i.v. and inhalational can provide fine tuning).
7. Condition of the patient (unconscious, vomiting).

Routes can be broadly divided into those for (a) local action and (b) systemic action.

LOCAL ROUTES

These routes can only be used for localized lesions at accessible sites and for drugs whose systemic absorption from these sites is minimal, slow or absent. Thus, high concentrations are attained at the desired site without exposing the rest of the body. Systemic side effects or toxicity are consequently absent or minimal. For drugs (in suitable dosage forms) that are absorbed from these sites/routes, the same can serve as a systemic route of administration. The local routes are:

1. Topical This refers to external application of the drug to the surface for localized action. It is often more convenient and efficient mode of delivering the drug to skin, oropharyngeal/nasal

محددات الإعطاء الفموي:

- يكون التأثير بطيئاً وبالتالي لا يكون مناسباً في الحالات الإسعافية.
- طعم غير مستحب (كلورمفنكول) فمن الصعب تطبيقها. ويمكن تعبئة الأدوية كبسولات للتغلب على ذلك.
- قد تسبب الغثيان والإقياء (الإميتين. emetine).
- ولا يستخدم هذا السبيل لدى المرضى في حالات الإغماء والإقياء. وغير المتعاونين.
- قد لا تمتص بعض الادوية الخاصة (الستربتومايسين. streptomycin). وقد يكون امتصاص بعض الأدوية شارد.
- تخرب بعض الأدوية بتأثير العصارة المعدية (البنسلين ج. الأنسولين) أو في الكبد (الغليسيريل ثلاثي النترات. الليدوكائين) بتأثير المرور الاستقلابي الكبدي الأول.

ويكون امتصاصها سريع نسبياً وبالتالي قد يبدأ التأثير خلال دقائق. وعلى الرغم من كونها غير مناسبة في بعض الأحيان إلا أنه من الممكن نزع العقار من موضع تطبيقه بعد الحصول على التأثير المطلوب. وتكون المنفعة الرئيسية من ذلك تجاوز المرور الكبدي وبالتالي حماية العقار من الاستقلاب الكبدي وبالتالي امتصاص الدواء مباشرة إلى الدوران الجهازى. ومن ضمن الادوية المعطاة بالتطبيق تحت اللسان هي الغليسيريل ثلاثي النترات. والبوبيرنورفين. والأكسيتوسين ثنائي الأمين.

٣. **السبيل الشرجي** بعض الأدوية الخرسنة وغير مستحبة الطعم يتم تطبيقها شرجياً كتحاميل أو حقن شرجية مجهزة للتأثير الجهازى. وقد يستخدم هذا السبيل في حال معاناة المريض من حالات إقياء متكررة. وعلى كل حال فقد تكون أكثر إزعاجاً وتعقيداً. وقد يكون الامتصاص أبطأ وغير منتظم وغالباً ما يكون غير متوقع (يمتص محلول الديازيبام بشكل كبير من المستقيم لدى الأطفال). والأدوية الممتصة من الوريد الخارجى (مصلى دموي) haemorrhoidal (حوالى ٥٠٪) بمروره الكبدي. ولا يمتص من قبل الوريد haemorrhoidal الداخلى. وقد نلاحظ وجود تخريش شرجى ناجح عن تخريش العقاقير المعطاة شرجياً. ومن الادوية المعطاة شرجياً الاندومييتاسين والديازيبام.

٤. **السبيل الجلدي** إن العقاقير ذات الانحلالية المرتفعة بالدهن مكن تطبيقها على الجلد للحصول على امتصاص بطيء أو مطول.

العيون والقناة الأذنية والمهبل وغيره. كما وتعطى الأدوية غير الممتصة والمعطاة فموياً تأثيراً على الغشاء المخاطي (السكرافات. والنيوميسين). وكذلك استنشاق الأدوية لتأثيراتها على المخاطية القصية (كرومولين الصوديوم) بالإضافة لمحاليل الغسل/التهلام (ايودين البوفيدون. الليدوكائين) والمطبعة على الجرى البولي هي أشكال أخرى من الأشكال الدوائية المطبعة موضعياً.

وضمن الممارسة السنية عادة ما يستخدم كل من مضادات التشنج والقباضات ومضادات النزف كدهون أو معاجين أسنان أو غسول فموية أو غراغر أو حتى أقراص للمص.

٢. **النسج الأعرق** ومن الممكن الوصول لبعض النسج العميقة المحددة باستخدام الحقن أو الإبرة. ولكن يجب أن يتمتع الدواء بامتصاص جهازى ضعيف وكمثال على ذلك التسليل حول عصب أو الحقن ضمن القراب (كالليدوكائين. والأمفوتريسين B). والحقن ضمن المفصل (أسيتات الهيدروكورتيزون). والحقن خلف المقلة (أسيتات الهيدروكورتيزون).

٣. **التدفق الشرياني** يستخدم الحقن ضمن الشريان للطبقة المغيرة في تصوير الأوعية ومن الممكن تسريب العقاقير المضادة للسرطان في الشريان الفخذي أو الذراعى أو العضدي لتحديد التأثير على الورم المتفرع.

السبل الجهازية

يتم تطبيق العقار عبر السبل الجهازية ليتم امتصاصه إلى مجرى الدم وتوزعه بالتالى على كامل أجزاء العضوية الحية بما في ذلك موقع التأثير عبر الدوران. الشكل ١، ١.

١. السبيل الفموي

الإعطاء الفموي هو أقدم طرق إعطاء الأدوية. وهو آمن وأكثر ملائمة ولا تحتاج إلى مساعدة. وليست واسعة التأثير. وغالباً ما تكون غير مؤلمة. أما المستحضر الطبى لا يتطلب أن يكون عقيماً وبالتالي فهو أرخص ثمناً من الأشكال الصيدلانية الأخرى. إن كلاً من الأشكال الصيدلانية الصلبة (بودرة. أقراص. كبسولات. حبيبات. مضغوطات ملبسة. ومضغوطات معدلة. للمعالجة الجهازية للسبيل المعدي المعوي) بالإضافة للأشكال الصيدلانية السائلة الممكن إعطائها فموياً مثل (إكسبير. وشرابات. ومعلقات. ومزائج).

٢. **الإعطاء تحت اللسان أو الإعطاء الشدقي**

يتم وضع المضغوطة أو حبة الدواء والحاوية على العقار تحت اللسان أو يتم سحقها في الفم ومن ثم نشرها على المخاطية الشدقية. فقط يتم تطبيق الأدوية المنحلة بالدهن وغير الخرسنة بهذه الطريقة.

mucosa, eyes, ear canal, anal canal, vagina, etc. Nonabsorbable drugs given orally for action on g.i. mucosa (sucralfate, neomycin), inhalation of drugs for action on bronchial mucosa (cromolyn sodium) and irrigating solutions/jellies (povidone iodine, lidocaine) applied to urethra are other forms of topical medication. In dental practice antiseptics, astringents, haemostatics are often applied as paints, toothpastes, mouthwashes, gargles or lozenges.

2. Deeper tissues Certain deep areas can be approached by using a syringe and needle, but the drug should be such that systemic absorption is slow, e.g. infiltration around a nerve or intrathecal injection (lidocaine, amphotericin B), intraarticular injection (hydrocortisone acetate), retrobulbar injection (hydrocortisone acetate).

3. Arterial supply Close intra-arterial injection is used for contrast media in angiography; anticancer drugs can be infused in femoral or brachial artery to localize the effect for limb malignancies.

SYSTEMIC ROUTES

The drug administered through systemic routes is intended to be absorbed into bloodstream and distributed all over, including the site of action, through circulation (see Fig. 1.1).

1. Oral

Oral ingestion is the oldest and commonest mode of drug administration. It is safer, more convenient, does not need assistance, noninvasive, often painless, the medicament need not be sterile and so is cheaper. Both solid dosage forms (powders, tablets, capsules, spanules, dragees, moulded tablets, gastrointestinal therapeutic systems—GITS) and liquid dosage forms (elixirs, syrups, emulsions, mixtures) can be given orally.

2. Sublingual (s.l.) or buccal

The tablet or pellet containing the drug is placed under the tongue or crushed in the mouth and spread over the buccal mucosa. Only lipid-soluble and non-irritating drugs can be so administered.

Limitations of oral route of administration

- Action is slower and thus not suitable for emergencies.
- Unpalatable drugs (chloramphenicol) are difficult to administer; drug may be filled in capsules to circumvent this.
- May cause nausea and vomiting (emetine).
- Cannot be used for uncooperative/unconscious/vomiting patient.
- Certain drugs are not absorbed (streptomycin). Absorption of some drugs is erratic.
- Others are destroyed by digestive juices (penicillin G, insulin) or in liver (glyceryl trinitrate, testosterone, lidocaine) by high first pass metabolism.

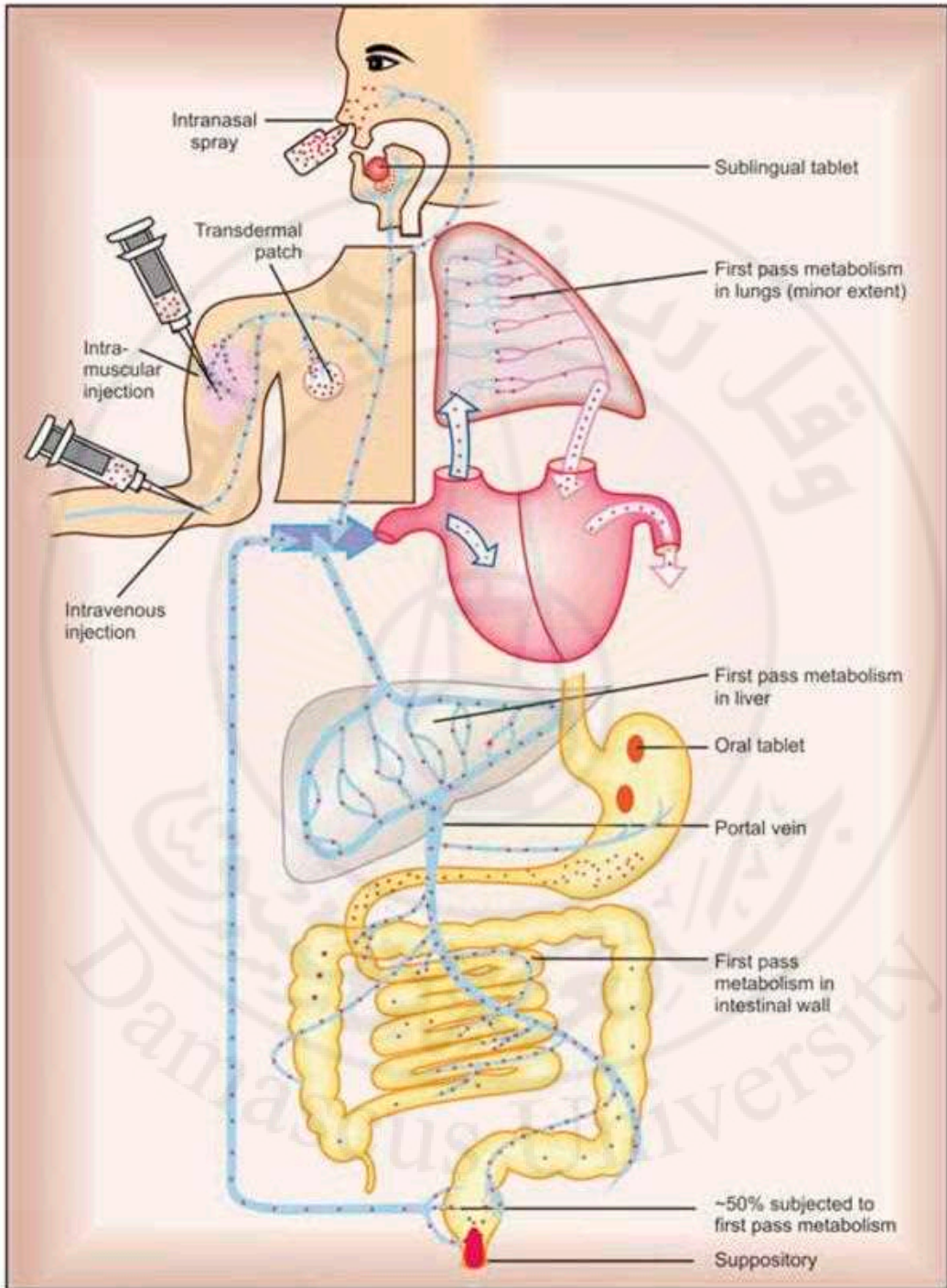
Absorption is relatively rapid—action can be produced in minutes. Though it is somewhat inconvenient, one can spit the drug after the desired effect has been obtained. The chief advantage is that liver is bypassed and drugs with high first pass metabolism can be absorbed directly into systemic circulation. Drugs given sublingually are—glyceryl trinitrate, buprenorphine, desamino-oxytocin.

3. Rectal

Certain irritant and unpleasant drugs can be put into rectum as suppositories or retention enema for systemic effect. This route can also be used when the patient is having recurrent vomiting. However, it is rather inconvenient and embarrassing; absorption is slower, irregular and often unpredictable (diazepam solution is dependably absorbed from rectum in children). Drug absorbed into external haemorrhoidal veins (about 50%) bypasses liver, but not that absorbed into internal haemorrhoidal veins. Rectal inflammation can result from irritant drugs. Indomethacin, diazepam, ergotamine and a few other drugs are sometimes given rectally.

4. Cutaneous

Highly lipid-soluble drugs can be applied over the skin for slow and prolonged absorption. The



الشكل ١.١ سبل إعطاء العقار المختلفة

السبيل الوعائي للأدوية الممتصة من طرق الإعطاء المختلفة وموقع المرور الاستقلابي الأول. ملاحظة: تخضع كافة الأدوية المعطاة فمويًا للمرور الاستقلابي الكبدي الأول في جدار الأمعاء والكبد. بينما تمر نصف الأدوية الممتصة من المستقيم تقريبًا خلال الكبد. دخول الأدوية من أي سبيل جهازي يتعرض للاستقلاب الأول في الرئتين. ولكن ذلك يتم بمدى ضعيف لمعظم الأدوية.

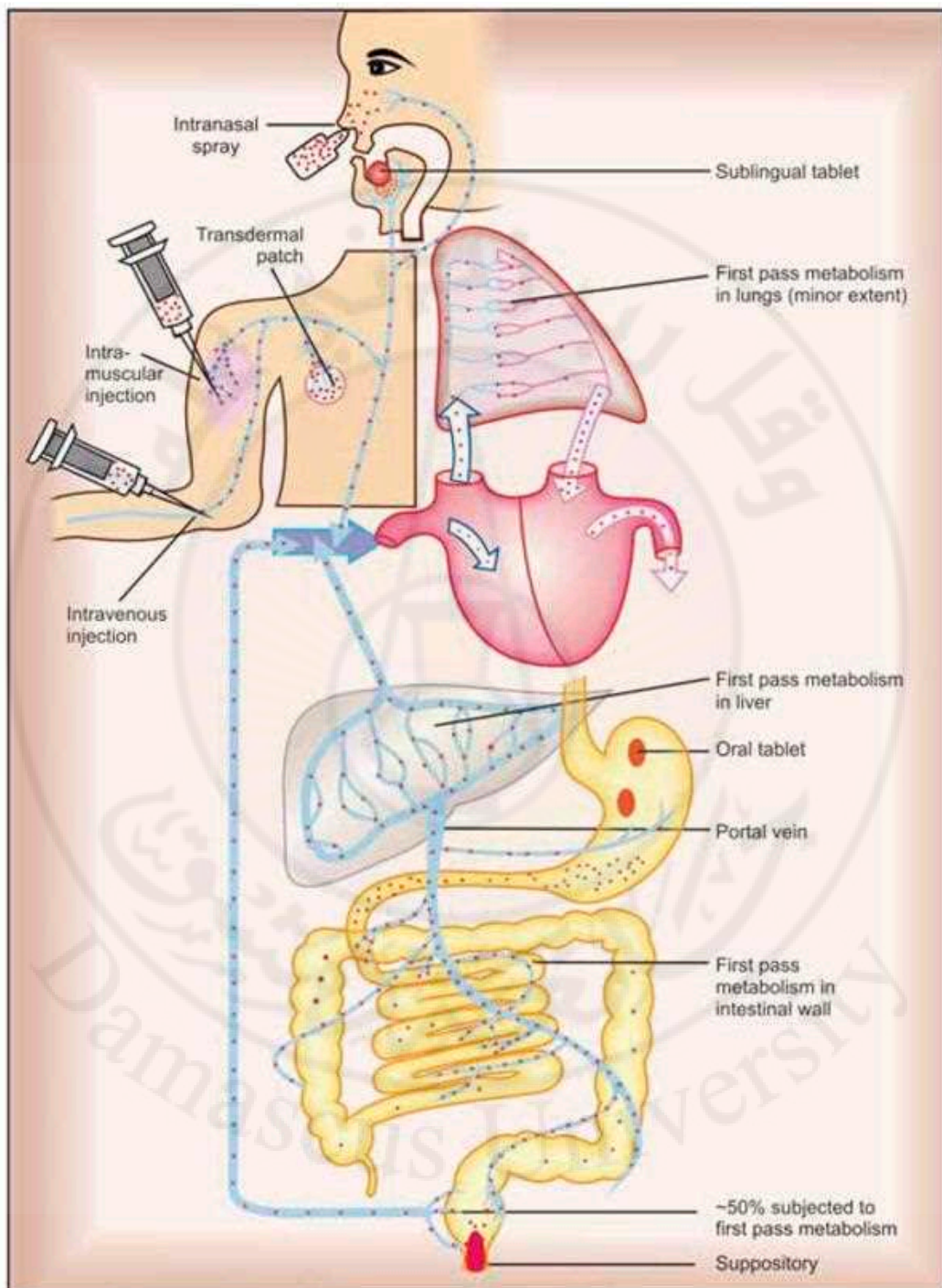
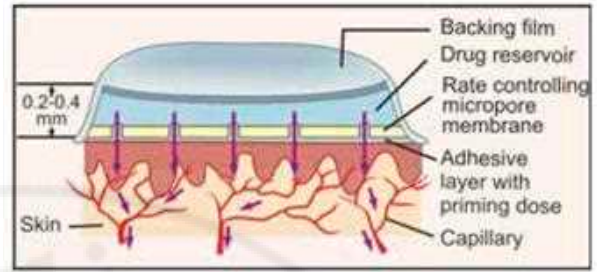


Fig. 1.1: Vascular pathway of drugs absorbed from various systemic routes of administration and sites of first pass metabolism

Note: All drug administered orally is subjected to first pass metabolism in intestinal wall and liver, while approximately half of that absorbed from rectum passes through liver. Drug entering from any systemic route is exposed to first pass metabolism in lungs, but its extent is minor for most drugs.



الشكل ١,٢ نظام توصيل الدواء عبر الأدمة

وكذلك يتم تجنب المرور الكبدي ويمكن تضمين العقار في مرهم وتطبيقه على مناطق محددة من الجلد.

المعالجة الجهازية عبر الأدمة وجد العديد من الوسائل والتي تكون بشكل لطاخات ملتصقة للعديد من الأشكال والقياسات (٥-٢٠ سم^٢) والتي توصل الدواء المحتوى بمعدل ثابت ضمن جهاز الدوران عبر طور الراحة الشكل ٢,١.

يحمل العقار (الموجود ضمن محلول أو مرتبط إلى متماثر) في خزان متواجد بين فيلم كتيمة إسنادي وغشاء متعدد المسامات الدقيقة المتحكم بمعدل التحرر، ويكون ما تحت السطح ملوثاً بمنقوع لاصق مع جرعة ابتدائية من الدواء والتي تكون محمية بدورها بفيلم آخر يتم نزعه مباشرة قبل التطبيق. يتحرر العقار على سطح الجلد بالانتشار الجلدي ومن ثم الامتصاص ضمن الدوران العام. ويسمح الغشاء ذو المسامات الدقيقة بتحرر الدواء بمعدل أقل من معدل الامتصاص من الجلد. تجنب أي تنوع في معدل الامتصاص تبعاً لخواص مواقع الامتصاص المختلفة. وبالتالي يتم توصيل الدواء بمعدل ثابت ومتوقع ولا يكون خاص بموقع التطبيق. وعادة ما يتم استخدام الصدر والبطن وأعلى الذراع وأسفل الظهر والأرداف لتطبيق هذه الأشكال من الأدوية. وتتوفر في الهند اللطاخات عبر الأدمة لكل من الغليسيريل ثلاثي النترات والفينيتانيل والنيكوتين والاستراديول أما الإيزوسورييد ثنائي النترات والهيسوسين والكلونيدين تكون متوفرة في بلدان أخرى. ويتم تصميم هذه اللطاخات ليستمر تأثيرها بدءاً من يوم وحتى لسبعة أيام

وذلك للعديد من العقاقير وأصبحت شائعة بشكل كبير لأنها تؤمن تراكيز بلازمية بسيطة للعقار بدون تقلبات مقللة بذلك من الاختلافات التابعة للأشخاص

(حيث يخضع الدواء لمرور استقلابي كبدي ضعيف) وكذلك من التأثيرات الجانبية. وهي أكثر ملائمة حيث يفضل العديد من المرضى إعطاء اللطاخات عبر الأدمة مقارنة مع المضغوطات الفموية لنفس العقار مع ملاحظة أن إختلاطات المريض تكون أفضل في حال استخدام الدواء بطريق الأدمة. قد يحدث التخريش الموضعي والالتهاب الجلدي في بعض الحالات ويلاحظ بكونه متوسط الشدة أو ضعيف ويمكن التقليل منه بتغيير موضع التطبيق كل فترة زمنية بالتدور. وقد يكون عدم الاستمرار بتطبيق هذه الأشكال الصيدلانية ضرورياً في ٢-٧٪ من الحالات.

١. الاستنشاق تعطى المحاليل الطيارة والغازات استنشاقاً بغاية التأثير الجهازى وكمثال على ذلك الحدرات العامة ويتم الامتصاص من سطح الأسناخ الواسع وبالتالي يكون التأثير سريعاً جداً. وعند إيقاف التطبيق يتم انتشار العقار للخلف وبالتالي يتم طرحه بسرعة في هواء الزفير. وبالتالي يمكن التحكم بإمكانية الإعطاء من لحظة للحظة. وتسبب الأبخرة الخرسنة كالايتير التهاباً في السبيل التنفسي وتزيد الإفراز.

٢. السبيل الأنفي يستطيع الغشاء المخاطي الأنفي امتصاص العديد من الأدوية وبالتالي تجنب العصارا الهاضمة والمرور الكبدي. وعلى كل حال يتم تطبيق فقط بعض الأدوية الخاصة مثل منبهات الغونادوتروبين والديسموبريزين كالبخاخات أو كمحاليل رذاذ عبر هذا السبيل. وقد تم استخدام هذا السبيل أيضاً لبعض الببتيدات الأخرى كالأنسولين.

٣. السبيل الحشوي ويشير هذا إلى التطبيق عبر الحقن والذي يأخذ الدواء مباشرة إلى سوائل الأنسجة أو إلى الدم بدون مروره المخاطية المعوية. وبالتالي تم التغلب على محدودية التطبيق الفموي. ويكون تأثير الأدوية أسرع وأكثر يقيناً (ذو قيمة في الحالات الإسعافية). كما أنه يتم تجنب التخريش المعوي والإقياء. ويتم توظيف السبيل الجهازى أيضاً لدى المرضى المغمى عليهم وغير المتعاونين أو مرضى الإقياء. ولا يوجد أي فرصة للتداخل مع الأغذية أو مع العصارات الهضمية. وكذلك تجنب المرور الكبدي. أما مساوئ الغطاء الجهازى فهي تتمثل في كون اجبار تمتع المستحضرات بالعقامة والتكلفة الإضافية المرافقة بالإضافة لكونها توسعية ومؤلمة وإمكانية الحاجة لشخص مساعد آخر

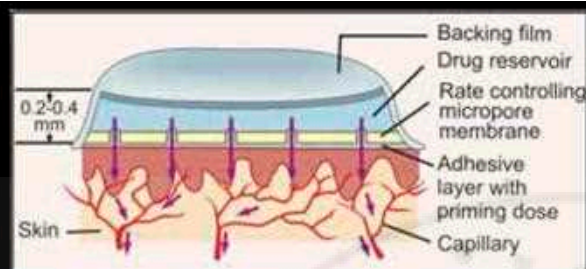


Fig. 1.2: Illustration of a transdermal drug delivery system

liver is also bypassed. The drug can be incorporated in an ointment and applied over specified area of skin.

Transdermal therapeutic systems These are devices in the form of adhesive patches of various shapes and sizes (5–20 cm²) which deliver the contained drug at a constant rate into systemic circulation via the stratum corneum (Fig. 1.2). The drug (in solution or bound to a polymer) is held in a reservoir between an occlusive backing film and a rate controlling micropore membrane, the undersurface of which is smeared with an adhesive impregnated with priming dose of the drug that is protected by another film to be peeled off just before application. The drug is delivered at the skin surface by diffusion for percutaneous absorption into circulation. The micropore membrane is such that rate of drug delivery to skin surface is less than the slowest rate of absorption from skin. This offsets any variation in the rate of absorption according to the properties of different sites. As such, drug is delivered at constant and predictable rate irrespective of site of application: usually chest, abdomen, upper arm, lower back, buttock or mastoid region are utilized.

Transdermal patches of glyceryl trinitrate, fentanyl, nicotine and estradiol are available in India, while those of isosorbide dinitrate, hyoscyne, and clonidine are available in other countries. These have been designed to last for 1 to 7 days in case of different drugs and are becoming increasingly popular, because they provide smooth plasma concentrations of the drug without fluctuation; minimize interindividual variations

(drug is subjected to little first pass metabolism) and side effects. They are also more convenient—many patients prefer transdermal patches to oral tablets of the same drug; patient compliance is better. Local irritation and erythema occurs in some, but is generally mild; can be minimized by changing the site of application each time by rotation. Discontinuation has been necessary in 2 to 7% cases.

5. Inhalation

Volatile liquids and gases are given by inhalation for systemic action, e.g. general anaesthetics. Absorption takes place from the vast surface of alveoli—action is very rapid. When administration is discontinued, the drug diffuses back and is rapidly eliminated in expired air. Thus, controlled administration is possible with moment-to-moment adjustment. Irritant vapours (ether) cause inflammation of respiratory tract and increase secretion.

6. Nasal

The mucous membrane of the nose can readily absorb many drugs; digestive juices and liver are bypassed. However, only certain drugs like GnRH agonists and desmopressin applied as a spray or nebulized solution have been used by this route. This route is being tried for some other peptide drugs like insulin.

7. Parenteral

(*Par*—beyond, *enteral*—intestinal)

This refers to administration by injection which takes the drug directly into the tissue fluid or blood without having to cross the intestinal mucosa. The limitations of oral administration are circumvented. Drug action is faster and surer (valuable in emergencies). Gastric irritation and vomiting are not provoked. Parenteral route can be employed even in unconscious, uncooperative or vomiting patient. There are no chances of interference by food or digestive juices. Liver is bypassed.

Disadvantages of parenteral routes are—the preparation has to be sterilized and is costlier, the technique is invasive and painful, assistance of another person is mostly needed (though self-

(مع إمكانية الحقن الشخصي كالانسولين في حالة مرضى الداء السكري). كما نلاحظ زيادة تواتر التأذي النسبي الموضعي وزيادة الخطورة بشكل عام.

أما طرق الحقن الجهازية الهامة فهي:

(i) **الحقن تحت الجلد**: يتم وضع الدواء مباشرة في الأنسجة الحرة تحت الجلد والتي تكون غنية بالأعصاب لذلك لا يمكن حقن الأدوية المحرشة) وتكون موعاة بشكل ضعيف (امتصاص بطيء). ونلاحظ إمكانية الحقن الشخصي لأنه لا تتم الحاجة لاختراقات عميقة للحقنة. ويجب تجنب هذا السبيل لدى مرضى الصدمة الذين يلاحظ لديهم تقبض وعائي واضح لتأخر الامتصاص الناتج عن تضيق الوعائي. وقد حقن المستحضرات التخزينية كالحاليل الزيتية أو المعلقات المائية وذلك للحصول على تأثيرات دوائية طويلة وبعض الأشكال الخاصة لهذا السبيل هي:

(أ) **الحقن الجلد** وفي هذا السبيل لا يتم استخدام الإبرة وإنما يتم حقن محلول العقار عالي السرعة الكمونية من ثقب عالي الدقة مستخدمين آلة مشابهة للبندقية. يمر المحلول عبر الطبقات السطحية ومن ثم يمر عميقاً في الأنسجة تحت الجلد. وهي غير مؤلمة وتوصف في اللقاحات.

(ب) **الحبوب الصغيرة المزروعة** يكون الدواء عبارة عن حبة دواء صغيرة الحجم يتم تقديمها مع مبزلة وقناة. وبالتالي يؤمن ذلك تحرر ثابت للدواء على مدى أسابيع وحتى أشهر وكمثال على التستوسترون.

(ج) **الزروع أو الطعوم بيولوجية أو غير بيولوجية التدرج** يتم تطبيق العقار ضمن أنابيب كبسولية الشكل مصنوعة من مواد مناسبة ويتم زرعها تحت الجلد ويتم تحرر بطيء وثابت للعقار على مدى أشهر مؤمناً مستويات دموية ثابتة. ويتم لاحقاً إزالة الزروع بيولوجياً ويتم تطبيق الهرمونات وممانعات الحمل بهذه الطريقة.

(ii) **الحقن العضلي**: يحقن العقار في أحد العضلات الهيكلية الكبيرة كالمثلية أو الثلاثية الرؤوس وعي عبارة عن عضلة في مؤخرة العضد. أو *gluteus maximus* أو العضلة المستقيمة. وتكون هذه العضلات أقل غنى بالأعصاب الحساسة (وبالتالي يمكن حقن العقاقير ضعيفة الفعالية التخريشية) ووأكثر غنى بالأوعية الدموية (امتصاص دوائي أسرع). وهي أقل إبلاماً مع كون الحقن الشخصي غير قابل للتطبيق وتتم الحاجة للوصول لاختراقات جلدية عميقة. ومن الممكن حقن المستحضرات بطيئة التحرر بهذه الطريقة.

(iii) **الحقن الوريدي**: ويتم حقن الدواء أو تسريبه ببطء على مدى ساعات في إحدى الأوردة السطحية. ويصل الدواء مباشرة إلى الدوران الدموي وينتج التأثير بشكل مباشر (ذو قيمة عالية في الحالات الإسعافية). *Intima* وتكون الأوردة غير حساسة ويتمدد العقار ضمن الدم وبالتالي وحتى إن كان عالي نسبة التخريش يتم حقن العقار وريدياً ولكن الحاطر منها التهاب الوريد والتكزز ضمن النسج الملاصقة إن حدث نضح. ومن الممكن التخفيض من هذه الاختلاطات بتمديد العقار أو حقنه ضمن خط وريدي جاري. وفقط ومن الممكن حقن الحاليل المائية (وغير المعلقة) وريدياً ولا يمكن حقن أي محاليل مديدة التأثير ضمن هذا السبيل. وتكون جرعة العقار صغيرة (توافر حيوي ١٠٠٪) وحتى الحجوم الكبيرة من الممكن تسريبها. وإحدى المنافع الكبرى لهذا السبيل هي دقة الاستجابة المقاسة ومدة التأثير القصيرة كنترول وروسيد الصوديوم. ومن الممكن معايرة الجرعة ومقارنتها مع الاستجابة. وعلى كل حال فهو السبيل الأكثر خطورة على الأعضاء القاتلة كالقلب والدماغ عند تعرضها لتراكيز دوائية عالية.

(iv) **الحقن تحت الادمة**: يتم حقن الدواء ضمن الجلد رافعة فقاعة أو بثرة ويتم استخدام هذا السبيل لبعض الأغايات فقط.

injection is possible, e.g. insulin by diabetics), there are chances of local tissue injury and in general it is more risky. The important parenteral routes are:

(i) **Subcutaneous (s.c.)** The drug is deposited in the loose subcutaneous tissue which is richly supplied by nerves (irritant drugs cannot be injected) but is less vascular (absorption is slower). Self-injection is possible because deep penetration is not needed. This route should be avoided in shock patients who are vasoconstricted—absorption will be delayed. Repository (depot) preparations—oily solutions or aqueous suspensions can be injected for prolonged action. Some special forms of this route are:

(a) **Dermojet** In this method needle is not used; a high velocity jet of drug solution is projected from a microfine orifice using a gun-like implement. The solution passes through the superficial layers and gets deposited in the subcutaneous tissue. It is essentially painless and suited for mass inoculations.

(b) **Pellet implantation** The drug as solid pellet is introduced with a trochar and cannula. This provides sustained release of the drug over weeks and months, e.g. DOCA, testosterone.

(c) **Statistic (nonbiodegradable) and biodegradable implants** Crystalline drug is packed in tubes/capsules made of suitable materials and implanted under the skin. Slow and uniform leaching of the drug occurs over months providing constant blood levels. The nonbiodegradable implant has to be removed later on but not the biodegradable one. This has been tried for hormones and contraceptives (e.g. **NORPLANT**).

(ii) **Intramuscular (i.m.)** The drug is injected in one of the large skeletal muscles—deltoid, triceps, gluteus maximus, rectus femoris, etc. Muscle is less richly supplied with sensory nerves (mild irritants can be injected) and is more vascular (absorption is faster). It is less painful, but self-injection is often impracticable—deep penetration is needed. Depot preparations can be injected by this route.

(iii) **Intravenous (i.v.)** The drug is injected as a bolus (Greek: *bolos*—lump) or infused slowly over hours in one of the superficial veins. The drug directly reaches into the bloodstream and effects are produced immediately (great value in emergency). The intima of veins is insensitive and drug gets diluted with blood, therefore, even highly irritant drugs can be injected i.v., but hazards are—thrombophlebitis of the injected vein and necrosis of adjoining tissues if extravasation occurs. These complications can be minimized by diluting the drug or injecting it into a running i.v. line. Only aqueous solutions (not suspensions) can be injected i.v. and there are no depot preparations for this route. The dose of the drug required is smallest (bioavailability is 100%) and even large volumes can be infused. One big advantage with this route is—in case response is accurately measurable (e.g. BP) and the drug short acting (e.g. sodium nitroprusside), titration of the dose with the response is possible. However, this is the most risky route—vital organs like heart, brain, etc. get exposed to high concentrations of the drug.

(iv) **Intradermal injection** The drug is injected into the skin raising a bleb (e.g. BCG vaccine, sensitivity testing) or *scarring/multiple puncture* of the epidermis through a drop of the drug is done. This route is employed for specific purposes only.

الفصل ٢

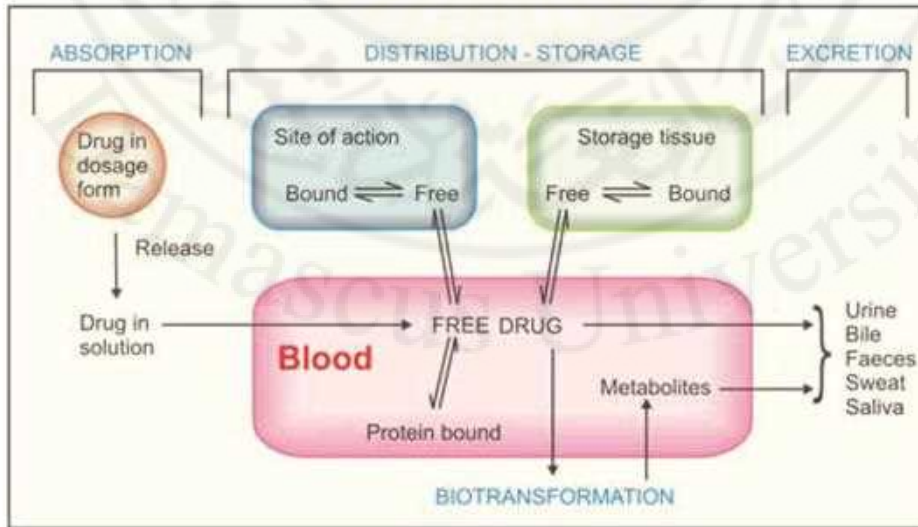
الحرائك الدوائية

الأغشية البيولوجية: هي أغشية مضاعفة الطبقة (بسمكة ١٠٠ Å) من الفوسفوليبيدات وجزئيات الكولسترول. حيث تتوجه المجموعات القطبية باتجاه سطحي الغشاء أما سلاسل الهيدروكربونية اللاقطبية فتتغمس في المطرس (القالب) مع جزئيات بروتين متمزة داخليا وخارجيا. الشكل ٢,٢. وتكون هذه البروتينات قادرة على الطوفان أو العوم بحرية عبر الغشاء حيث تترافق وتنظم مع بعضها أو العكس بالعكس. وتحيط بعض هذه البروتينات الداخلية والممتدة عبر كامل سمكة الغشاء بمسامات مائية دقيقة (كما تتواجد الفراغات عبر الخلايا أو القنوات الخلوية بين خلايا ظهارية/بطانية خاصة). بينما تظهر البروتينات المتمزة الأخرى خواص الأنزيمات أو الحوامل.

يمكن تعريف الحرائك الدوائية بأنها الدراسة الكمية لحركية الدواء ابتداءً من دخوله الجسم وعبره وحتى خروجه منه. الشكل ٢,١

وتحدد استجابة الجسم لدواء حسب تركيز الدواء في موقع التأثير. والذي يعتمد بالأصل على خواص الدواء الحركية. وبالتالي يمكن الاستفادة من الحرائك الدوائية في تحديد طرق الإعطاء الأنسب. والجرعة. والوقت اللازم لبدء التأثير. والوقت اللازم للوصول لقمّة التأثير. طول مدة التأثير وبالتالي تواتر إعطاء الدواء.

وتتضمن العمليات الحرائكية الدوائية نقل الدواء عبر الأغشية البيولوجية .



الشكل ٢,١ عمليات الحركية الدوائية

CHAPTER 2

Pharmacokinetics

Pharmacokinetics is the quantitative study of drug movement in, through and out of the body. The overall scheme of pharmacokinetic processes is depicted in Fig. 2.1. Intensity of response is related to concentration of the drug at the site of action, which in turn is dependent on its pharmacokinetic properties. Pharmacokinetic considerations, therefore, determine the route(s) of administration, dose, latency of onset, time of peak action, duration of action and thus frequency of administration of a drug.

All pharmacokinetic processes involve transport of the drug across biological membranes.

Biological membrane This is a bilayer (about 100 Å thick) of phospholipid and cholesterol molecules, the polar groups of these are oriented at the two surfaces and the nonpolar hydrocarbon chains are embedded in the matrix, with adsorbed extrinsic and intrinsic protein molecules (Fig. 2.2). The proteins are able to freely float through the membrane; associate and organize or vice versa. Some of the intrinsic ones, which extend through the full thickness of the membrane, surround fine aqueous pores. Paracellular spaces or channels also exist between certain epithelial/endothelial cells. Other adsorbed proteins have enzymatic or carrier properties.

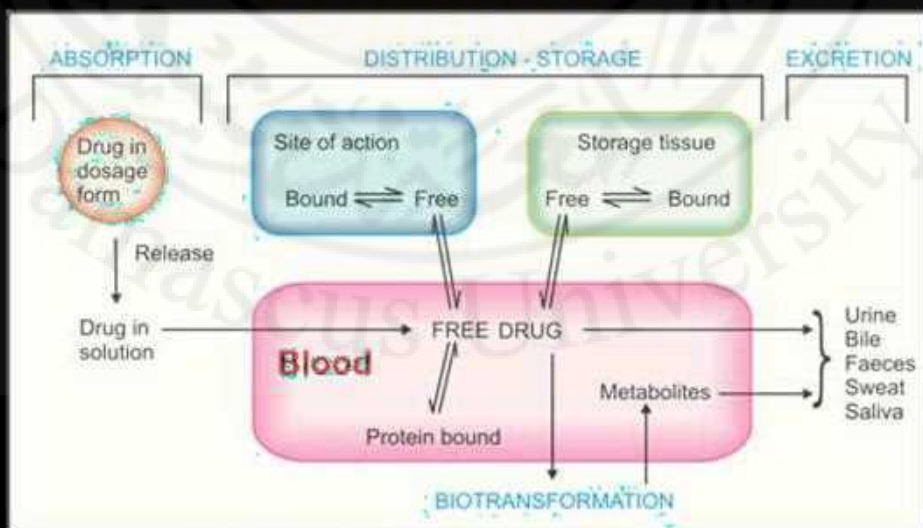
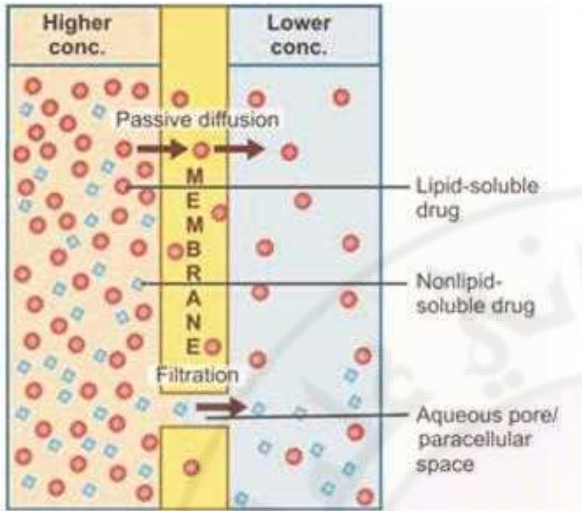
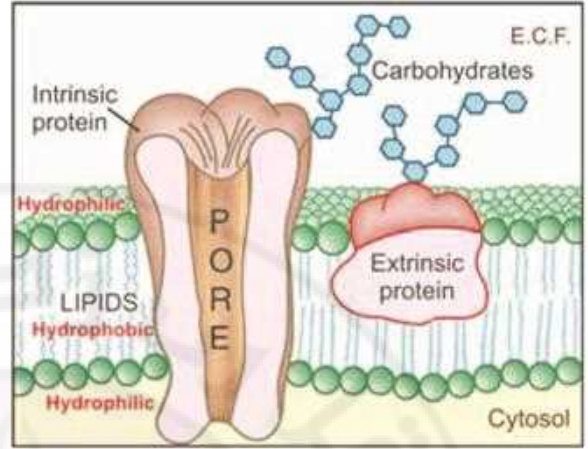


Fig. 2.1: Schematic depiction of pharmacokinetic processes



الشكل ٢,٣: الانتشار المنفعل والتصفية عبر الغشاء البيولوجي المحب للدسم والمحاوي على مسامات مائية



الشكل ٢,٤: يوضح تنظيم جزيئات الغشاء البيولوجي

يتم نقل الأدوية عبر الأغشية بعدة آليات :

(a) الانتشار المنفعل والترشيح.

(b) النقل الخاص.

الانتشار المنفعل

ينتشر الدواء عبر الغشاء باتجاه مدرج التركيز. حيث لا يلعب الغشاء دوراً مهماً في هذه العملية. وهذه هي الآلية الأهم للعديد من الأدوية الرئيسية (الأدوية هي مواد غريبة ويتم تطوير آليات خاصة في الجسم للمستقلبات الطبيعية فقط).

تنتشر الأدوية المنحلة بالدسم بانحلالها في ليبيدات قالب الغشاء (الشكل ٢,٣) وبالتالي فإن معدل النقل يتناسب مع معامل تقسيم الدواء المائي/ الشحمي. وبالتالي فإن الدواء الأكثر انحلالية بالدسم يترافق مع التركيز الغشائي الأعلى وبالتالي السرعة في الانتشار. كما وان اختلاف تركيز الدواء على جانبي الغشاء يسرع من انتشاره.

تأثيرات الباهاء: إن معظم الأدوية هي كهروليات ضعيفة، فتأينها يعتمد على الباهاء (وذلك على عكس الكهروليات القوية التي تتشرد تقريباً بشكل كامل في الباهاء الحمضي والقوي). إن تشرد الحموض الضعيفة يعطى بمعادلة pKa

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \dots (1)$$

هو اللوغاريتم السلمي لثابت التفكك الثابت للكهرليات الضعيفة. فإن كان تركيز الدواء المتشرد $[A^-]$ مكافئاً لتركيز الدواء غير المتشرد $[HA]$ يكون :

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 1$$

وبما ان لوغاريتم ١ يساوي ٠ فينتج

$$pH = pKa \quad \dots (2)$$

وحسابياً يكون pKa مساوياً حسابياً pH حيث يتشرد العقار بنسبة ٥٠٪. وإن زاد pH عن ١

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 1 \quad \text{أو} \quad \frac{[A^-]}{[HA]} = 10$$

إما كانت pH أقل من ١

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 1/10$$

وبالتالي فإن الأدوية ذات الطبيعة الحمضية الضعيفة والتي تشكل أملاحاً مع الهوابط (مثال: صوديوم فينوباربيتون، صوديوم سلفاديازين، بوتاسيوم بنسيلين) تتشرد أكثر في الباهاء القلوية وإن تغير الباهاء بقيمة درجة واحدة يغير ١٠ درجات في قيم التشرد. أما الأدوية ضعيفة الأساس والتي تشكل أملاحاً مع الأنيونات (مثال سلفات الأثروبين، فوسفات الكلوروكين) تتأين بشكل أكبر في الباهاء الحمضية. والأيونات غير منحلة في الدسم

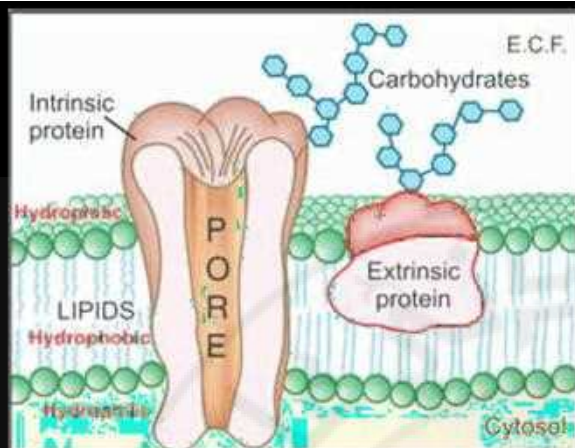


Fig. 2.2: Illustration of the organisation of biological membrane

Drugs are transported across the membranes by:
(a) Passive diffusion and filtration.
(b) Specialized transport.

Passive diffusion

The drug diffuses across the membrane in the direction of its concentration gradient, the membrane playing no active role in the process. This is the most important mechanism for majority of drugs; drugs are foreign substances and specialized mechanisms are developed by the body for normal metabolites only.

Lipid-soluble drugs diffuse by dissolving in the lipoidal matrix of the membrane (Fig. 2.3), the rate of transport being proportional to lipid : water partition coefficient of the drug. A more lipid-soluble drug attains higher concentration in the membrane and diffuses quickly. Also, greater the difference in the concentration of the drug on two sides of the membrane, faster is its diffusion.

Influence of pH Most drugs are weak electrolytes, i.e. their ionization is pH dependent (contrast strong electrolytes which are nearly completely ionized at acidic as well as alkaline pH). The ionization of a weak acid HA is given by the equation:

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \dots(1)$$

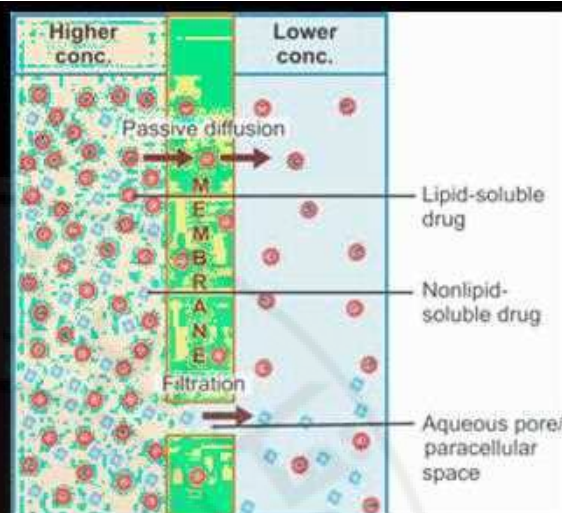


Fig. 2.3: Illustration of passive diffusion and filtration across the lipid biological membrane with aqueous pores

pKa is the negative logarithm of acidic dissociation constant of the weak electrolyte. If the concentration of ionized drug $[A^-]$ is equal to the concentration of unionized drug $[HA]$, then—

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 1$$

since $\log 1$ is 0, under this condition

$$pH = pKa \quad \dots(2)$$

Thus, pKa is numerically equal to the pH at which the drug is 50% ionized.

If pH is increased by 1, then—

$$\log [A^-]/[HA] = 1 \quad \text{or} \quad [A^-]/[HA] = 10$$

Similarly, if pH is reduced by 1, then—

$$[A^-]/[HA] = 1/10$$

Thus, weakly acidic drugs, which form salts with cations, e.g. *sod.* phenobarbitone, *sod.* sulfadiazine, *pot.* penicillin-V, etc. ionize more at alkaline pH and 1 scale change in pH causes 10-fold change in ionization.

Weakly basic drugs, which form salts with anions, e.g. atropine *sulfate*, ephedrine *HCl*, chloroquine *phosphate*, etc. conversely ionize more at acidic pH. Ions being lipid insoluble, do not

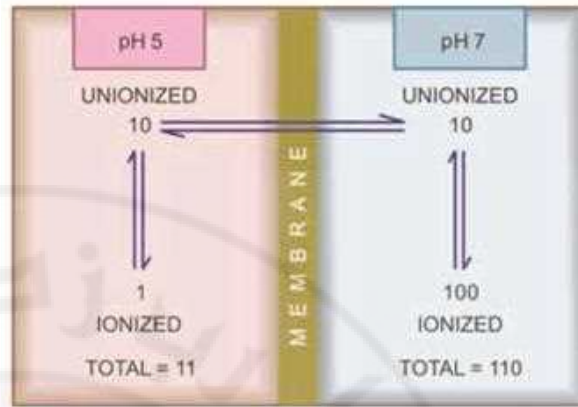
الترشيح

الترشيح هو مرور الدواء عبر المسامات المائية في الغشاء أو عبر الفراغات ما بين الخلايا. ويتم تسريع الترشيح إن كان التدفق الديناميكي للسوائل يحدث تحت المروج الديناميكي أو بتأثير تدرج الضغط الحلوي (مثل الترشيح عبر معظم الشعيرات بما في ذلك الكبيبات الكلوية). وتعتبر الأدوية المنحلة بالدسم الأغشية البيولوجية بالترشيح فقط إن كان قياسها الجزيئي أصغر من قطر المسامات. الشكل ٢,٣. وتمتلك معظم الخلايا (الخلايا المخاطية المعوية والكريات الحمر وغيرها) مسامات بقياسات صغيرة جداً تصل حتى (٤ Å) وبالتالي لا يمكن عبور العقاقير ذات الوزن الجزيئي الأعلى من ١٠٠,٢٠٠.

ولكن تمتلك كافة الشعيرات الدموية (عدا المتواجدة في الدماغ) فراغات كبيرة الحجم (٤٠ Å) ما بين الخلايا والعديد من الأدوية (بما فيها الألبومين) تستطيع الترشيح عبر هذه الفراغات. (الشكل ٢,٨٨) كما أن انتشار الأدوية عبر الشعيرات الدموية يعتمد بشكل كبير على معدل التدفق الدموي عبرها بدرجة أكبر من انحلالية الدواء بالدسم أو حتى باهاء الوسط.

النقل الخاص

ويتم ذلك عبر وسيط حامل أو عن طريق الاحتساء. **النقل بالحمل:** تمتلك كافة الأغشية الخلوية بروتينات عابرة للأغشية تعمل كحامل أو ناقل للأيونات الفيزيولوجية الهامة، والمغذيات، والمستقلبات، والنواقل عبر الغشاء. وفي بعض المواقع تنقل نواقل خاصة المواد الأجنبية بيولوجياً بما فيها الأدوية ومستقلباتها. وبشكل معاكس للقنوات التي تفتح لوقت محدود سامحةً بمرور أيونات خاصة، فإن النواقل تتحد بشكل عابر مع ركيبتها (الأيونات أو المركبات العضوية) فتخضع لتغير في الشكل حاملة الركيبة إلى الطرف الآخر من الغشاء الذي تفارق فيه الركيبة ويعود الناقل إلى موقعه الأصلي. الشكل ٢,٥. ويكون النقل بالحوامل خاصة للركائز مثل الأيونات العضوية سالبة الشحنة، والمخاليل المشبعة، والمثبطات التنافسية للمضاهئات والتي تستخدم نفس الناقل. وتمتاز هذه الطريقة من النقل بأنها أبسط بكثير من التدفق عبر القنوات. معتمدةً على احتياجات الطاقة يتم تقسيم النقل بالحمل إلى نوعين: أ. **الانتشار اليسر** ينتمي الناقل في هذا النوع إلى عائلة نواقل الحامل المذيب (SLC)



الشكل ٢,٤: تأثيرات اختلاف الباهاء على طرفي الغشاء البيولوجي على توزيع الحموض والأسس الضعيفة حيث $pKa = 6$

لا تنتشر واختلافات الباهاء عبر الغشاء قد تغير من توزيع الأدوية ذات الطبيعة الحمضية الضعيفة أو ذات الطبيعة القلوية الضعيفة على جانبي الغشاء. الشكل ٢,٤

ومن كل ما سبق نستنتج أن:

(أ) الأدوية الحمضية كالأسبرين ($pKa 3.5$) لا تتأين في باهء المعدة الحمضي وتمتص من المعدة، بينما الأسس مثل الأتروبين ($pKa 10$) فهي تنتشر بدرجة كبيرة وتمتص فقط عند وصولها للأمعاء.

(ب) إن الأدوية ذات الطبيعة الحمضية غير المتشردة والتي تعبر غشاء الخلايا المخاطية المعدة تخضع للتأين في داخل الخلية ($pH 7.0$) وبالتالي فهي تمر بشكل بطيء ضمن السائل خارج الخلوي وهذا يدعى حبس الأيونات (ion trapping) فمثلاً تعبر الكهرليات الضعيفة غشاء فتصل إلى مستويات من الباهاء تكون غير قادرة على المرور عبرها بسهولة. وهذا قد يسبب أذية خلايا المعدة المخاطية بالأسبرين.

(ج) تميل الأدوية ذات الطبيعة القلوية لتصل لتراكيز عالية داخل الخلية ($pH 7.0$ vs $pH 7.4$ of plasma).

(د) تنتشر الأدوية ذات الطبيعة الحمضية بشكل أكثر في البول القلوي ولا يعاد امتصاصها من الأنابيب الكلوية وبالتالي تطرح بشكل أسرع. ونستنتج من ذلك أن الأدوية القلوية يتم طرحها بشكل أسرع في البول الحامضي. تعبر الأدوية غير الكهرلية المنحلة بالدسم (مثال: الإيتانول، الإيتير ثنائي الإيتيل) الأغشية البيولوجية بشكل مستقل عن تغيرات قيم الباهاء.

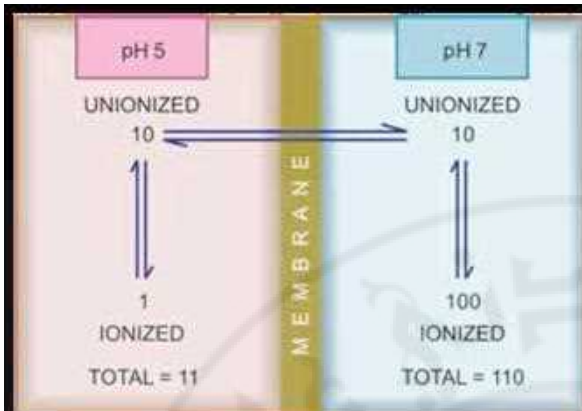


Fig. 2.4: Influence of pH difference on two sides of a biological membrane on the distribution of a weakly acidic drug with $pK_a = 6$

diffuse and a pH difference across a membrane can cause differential distribution of weakly acidic and weakly basic drugs on the two sides (Fig. 2.4).

Implications of this consideration are:

- Acidic drugs, e.g. aspirin (pK_a 3.5) are largely unionized at acid gastric pH and are absorbed from stomach, while bases, e.g. atropine (pK_a 10) are largely ionized and are absorbed only when they reach the intestines.
- The unionized form of acidic drugs which crosses the surface membrane of gastric mucosal cell, reverts to the ionized form within the cell (pH 7.0) and then only slowly passes to the extracellular fluid. This is called *ion trapping*, i.e. a weak electrolyte crossing a membrane to encounter a pH from which it is not able to escape easily. This may contribute to gastric mucosal cell damage caused by aspirin.
- Basic drugs attain higher concentration intracellularly (pH 7.0 vs 7.4 of plasma).
- Acidic drugs are ionized more in alkaline urine—do not back diffuse in the kidney tubules and are excreted faster. Accordingly, basic drugs are excreted faster if urine is acidified.

Lipid-soluble nonelectrolytes (e.g. ethanol, diethyl-ether) readily cross biological membranes and their transport is pH independent.

Filtration

Filtration is passage of drugs through aqueous pores in the membrane or through paracellular spaces. This can be accelerated if hydrodynamic flow of the solvent is occurring under hydrostatic or osmotic pressure gradient, e.g. across most capillaries including glomeruli. Lipid-insoluble drugs cross biological membranes by filtration if their molecular size is smaller than the diameter of the pores (Fig. 2.3). Majority of cells (intestinal mucosa, RBC, etc.) have very small pores (4 Å) and drugs with MW > 100 or 200 are not able to penetrate. However, capillaries (except those in brain) have large paracellular spaces (40 Å) and most drugs (even albumin) can filter through these (see Fig. 2.8A). As such, diffusion of drugs across capillaries is dependent on rate of blood flow through them rather than on lipid-solubility of the drug or pH of the medium.

Specialized transport

This can be carrier mediated or by pinocytosis.

Carrier transport

All cell membranes express a host of transmembrane proteins which serve as carriers or transporters for physiologically important ions, nutrients, metabolites, transmitters, etc. across the membrane. At some sites, certain transporters also translocate xenobiotics, including drugs and their metabolites. In contrast to channels, which open for a finite time and allow passage of specific ions, transporters combine transiently with their substrate (ion or organic compound)—undergo a conformational change carrying the substrate to the other side of the membrane where the substrate dissociates and the transporter returns back to its original state (Fig. 2.5). Carrier transport is specific for the substrate (or the type of substrate, e.g. an organic anion), saturable, competitively inhibited by analogues which utilize the same transporter, and is much slower than the flux through channels. Depending on requirement of energy, carrier transport is of two types:

- Facilitated diffusion** The transporter, belonging to the super-family of *solute carrier* (SLC)

من المعنى بواسطة الناقل الحمض الأميني الأروماتي. بالإضافة لذلك فإن الجسم طور بعض النواقل غير الانتقائية (مثل الغليكوبروتين ب-P-gp)، للتعامل مع الأجسام البيولوجية الغريبة. يعتمد النقل الفاعل بشكل أولي أو ثانوي على مصدر القوة الدافعة.

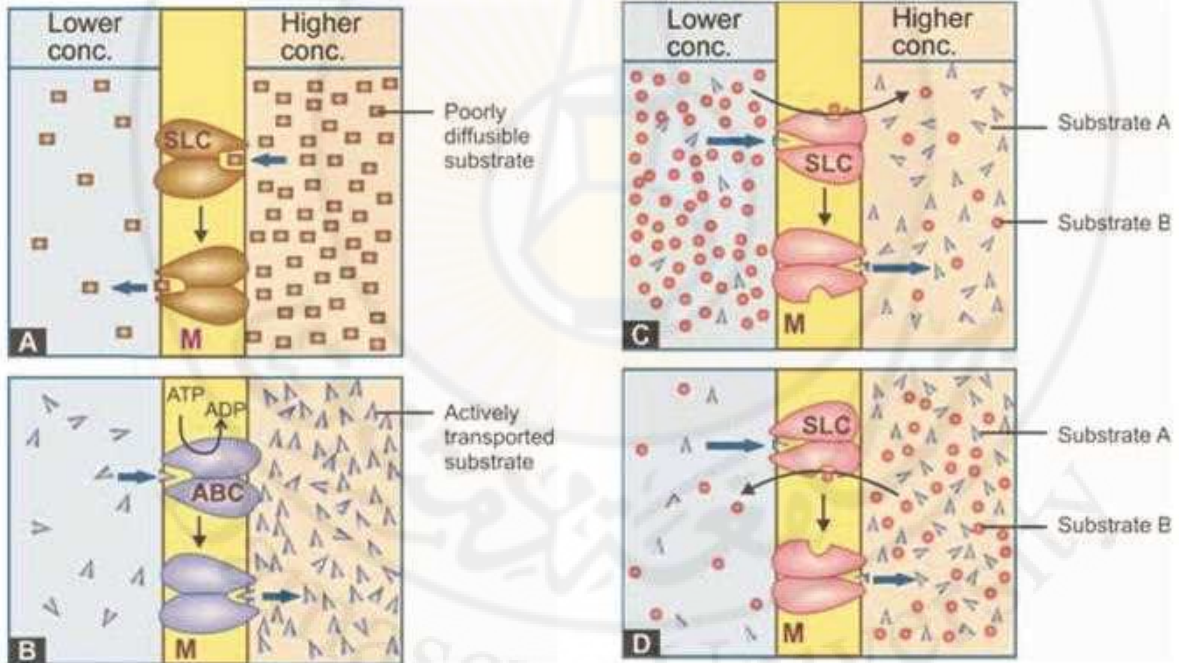
١. **النقل الفاعل الأولي** يتم الحصول على الطاقة مباشرة من حلمهة ATP (الشكل ٢.٥B). أما النواقل فهي تنتمي إلى عائلة النواقل المرتبطة بالأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP التي تمتلك عروتها الداخلية فعالية لأنزيمات الأتيباز.

ويعتبر الغليكوبروتين ب الناقل الفعال الأولي الأكثر شهرة. أما المركبات الدوائية الأكثر تميزاً في هذه الزمرة فهي البروتين ٢ المرافق للمقاومة الدوائية المختلطة (MRP ٢) والبروتين المقاوم لسرطان الثدي (BCRP).

التي تعمل بشكل منفصل دون الحاجة للطاقة وتنقل الركيزة في اتجاه تدرجها الكيميائي الكهربائي. مثال من التركيز الأعلى إلى الأدنى. الشكل ٢.٥A. وهي تسهل بشكل أساسي نفوذ الركازات ضعيفة الانتشار وكمثال على ذلك دخول الغلوكوز إلى العضلات والخلايا الشحمية بواسطة نواقل الغلوكوز مثل GLUT ٤.

ب. **النقل الفاعل** يحتاج للطاقة ويتنشط بالمستقبلات السامة، وتنقل المحلات عكس تدرجها الكيميائي الكهربائي (المنخفض للمرتفع) منتجاً تراكم انتقائي للمواد على جانب واحد من الغشاء. ويمكن أن تستخدم الأدوية المرتبطة بالمستقبلات الطبيعية عمليات النقل بهذه الطريقة.

مثال: الليفو دوبا والميتيل دوبا تمتص بشكل فاعل



الشكل ٢.٥: الأشكال المختلفة للحوامل المتوسطة النقل عبر الغشاء البيولوجي

إيضاح لنماذج مختلفة من الحوامل المتوسطة النقل عبر الغشاء البيولوجي

ABC الناقل أكاسيت الرابط للأدينوزين ثلاثي الفوسفات. SLC الناقل الحامل المذاب. M الغشاء.

أ- الانتشار المبسر: يرتبط الحامل وينقل الثمالات ضعيفة الانتشار عبر مدروج تركيزها (من المرتفع إلى المنخفض) ولا تحتاج للطاقة.

ب- النقل الفعال الأولي: يستمد الناقل الطاقة مباشرة من حلمهة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ويحرك الثمالة عكس مدروج تركيزها (من المنخفض إلى المرتفع).

ت- Symport: يحرك الناقل الثمالة (A) عكس مدروج تركيزها باستخدام الطاقة من أسفل الهضبة وتحرك ثمالة أخرى B في نفس الاتجاه.

ث- عكس البوابة Antiport: يحرك الناقل الثمالة A عكس مدروج تركيزها ويأخذ الطاقة بالحركة أسفل الهضبة لثمالة أخرى B في الاتجاه المعاكس.

transporters, operates passively without needing energy and translocates the substrate in the direction of its electrochemical gradient, i.e. from higher to lower concentration (Fig. 2.5A). It merely facilitates permeation of a poorly diffusible substrate, e.g. the entry of glucose into muscle and fat cells by the glucose transporter GLUT 4.

b. **Active transport** It requires energy, is inhibited by metabolic poisons, and transports the solute against its electrochemical gradient (low to high), resulting in selective accumulation of the substance on one side of the membrane. Drugs related to normal metabolites can utilize the transport processes meant for these, e.g. levodopa and methyl dopa are actively absorbed

from the gut by the aromatic amino acid transporter. In addition, the body has developed some relatively nonselective transporters, like *P-glycoprotein* (P-gp), to deal with xenobiotics. Active transport can be primary or secondary depending on the source of the driving force.

1. **Primary active transport** Energy is obtained directly by the hydrolysis of ATP (Fig. 2.5B). The transporters belong to the superfamily of *ATP binding cassette* (ABC) transporters whose intracellular loops have ATPase activity.

P-glycoprotein is the most well known primary active transporter. Others of pharmacological significance are multidrug resistance associated protein 2 (MRP 2) and breast cancer resistance protein (BCRP).

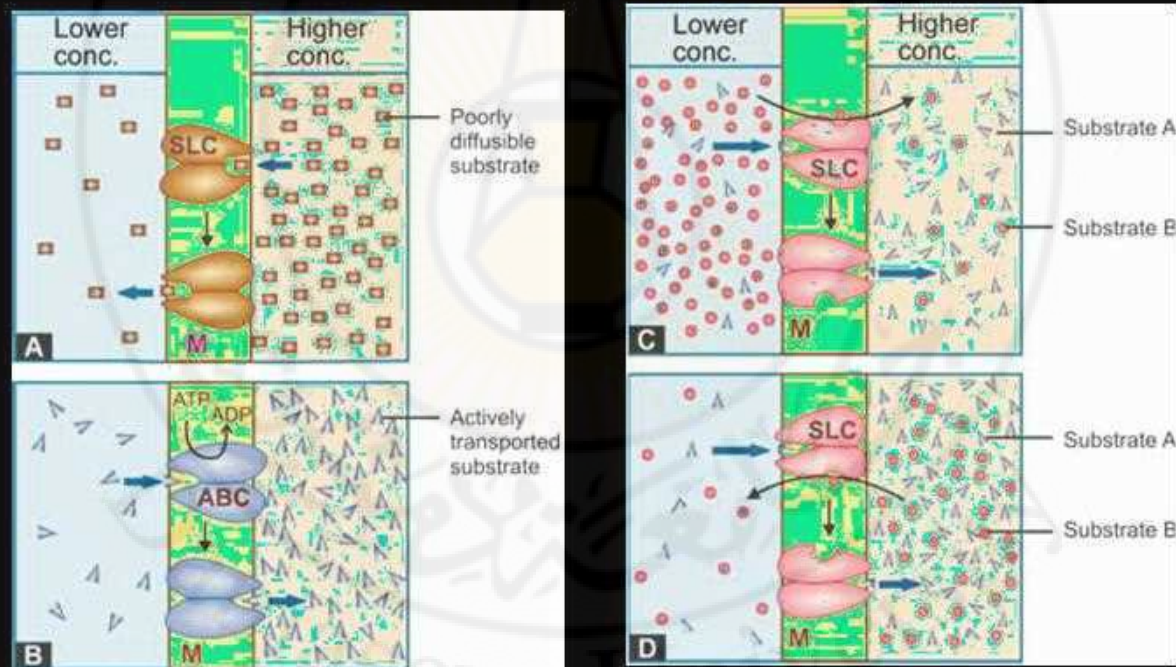


Fig. 2.6: Illustration of different types of carrier mediated transport across biological membrane

ABC—ATP-binding cassette transporter; SLC—Solute carrier transporter; M—Membrane

A. Facilitated diffusion: the carrier (SLC) binds and moves the poorly diffusible substrate along its concentration gradient (high to low) and does not require energy

B. Primary active transport the carrier (ABC) derives energy directly by hydrolysing ATP and moves the substrate against its concentration gradient (low to high)

C. Symport: the carrier moves the substrate 'A' against its concentration gradient by utilizing energy from downhill movement of another substrate 'B' in the same direction

D. Antiport: the carrier moves the substrate 'A' against its concentration gradient and is energized by the downhill movement of another substrate 'B' in the opposite direction

١. **النقل الفاعل الثانوي** يتأثر هذا النموذج من النقل بنوع آخر من النواقل والقوة اللازمة لدفع المذاب يتم الحصول عليها من قوة دفع مذاب آخر (على الأغلب الصوديوم). وعندما يكون تدرج التركيز لكل من المذيبين في نفس الاتجاه (الشكل ٢,٥C) فإن ذلك يدعى بمُزاحل (symport). ولكن عند حرك كل منهما في اتجاه مختلف فإن ذلك يدعى بتبادل متعاكس (antiport) (الشكل ٢,٥D). وبالتالي يتم صرف الطاقة الاستقلابية المتحررة والناجثة من حلمهة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات في المحافظة على التدرج الكهركيميائي للغشاء الناقل للمذاب الآخر. ويتم إفراز الناقل متعدد الببتيدي للأيونات العضوية (OATP) السالبة الشحنة وكذلك موجبة الشحنة (OCT) بشكل كبير ضمن القنيات الكبدية والنبيتات الكلوية. والتي تعتبر من النواقل الثانوية الهامة في استقلاب وإطراح العقاقير ومستقلباتها وخاصة الغليكورونيدات. أما النواقل العصبية المعتمدة على كل من الصوديوم والكلور والناقلة لكل من السيروتونين والدوبامين فهي من نماذج النواقل الفاعلة والتي تستهدف لعمل الأدوية مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. **الاحتساء (pinocytosis):** وهي عملية نقل عبر الخلية بشكل خاص وذلك بتشكيل حويصلات. وهي تستخدم لنقل البروتينات والجزيئات الأخرى الكبيرة وتساهم بشكل ضعيف بنقل الأدوية.

الامتصاص

إن الامتصاص هو حركة أو نقل الدواء من موقع إعطائه أو تطبيقه إلى الدوران العام. ولا يتضمن ذلك فقط امتصاص جزيئات الجرعة المعطاة ولكن أيضاً معدل الامتصاص يعتبر مهماً. وباستثناء الإعطاء الوريدي، فإن كامل الأدوية تخضع للمرور عبر الأغشية البيولوجية و تخضع لقواعد النقل المذكورة سابقاً. وهناك العديد من العوامل المؤثرة في الامتصاص وهي:

الذوبانية المائية (aqueous solubility): يجب انحلال الأدوية المتواجدة بالشكل الصلب بالطور المائي قبل امتصاصها. وبالنسبة للأدوية ذات الانحلالية الضعيفة (اسبرين، غريزوفولفين) فإن معدل الانحلالية يتحكم بمعدل الامتصاص. وبالتالي فمن الواضح أن إعطاء الدواء بشكل محلول مائي يسرع من امتصاصه مقارنة مع سرعة امتصاص كل من الشكل الصلب من الدواء نفسه أو حتى من المحلول الزيتي.

التركيز (concentration): يعتمد النقل الفاعل على مدروج التركيز وبالتالي فإن الدواء المعطى بشكل محلول عالي التركيز يتم امتصاصه بشكل أسرع من محلول منخفض التركيز لنفس الدواء.

باحة سطح الامتصاص (area of absorbing surface): كلما ازدادت مساحة السطح كان الامتصاص أسرع. **وعائية سطح الامتصاص (vascularity of the absorbing surface):** ينقل الدوران الدموي الدواء من موقع امتصاصه ويحافظ على تدرج تركيزه عبر سطح الامتصاص. فزيادة التدفق الدموي تزيد من سرعة الامتصاص تماماً كما الريح تجفف الثياب.

طريقة الإعطاء (route of administration): وهي تؤثر على امتصاص العقاقير وذلك لأن كل طريقة إعطاء لها مزاياها الخاصة.

الإعطاء الفموي (oral)

إن العائق الرئيسي في الإعطاء الفموي هي البطانة الظهارية للسبيل الهضمي والتي هي من طبيعة شحمية. حيث تمتص الأدوية المنحلة بالدم غير المتأينة (مثال: الإيتانول) مباشرة من المعدة والأمعاء وذلك بمستوى متعلق بمعامل التقسيم المائي/ الشحمي. لا تتشرد الأدوية الحمضية (الساليسيلات، الباربيتورات) في عصارة المعدة الحمضية وتمتص من المعدة. بينما الأدوية القلوية (مثل المورفين والكينين) تتشرد بشكل كبير ولا تمتص إلا عندما تصل للإنثي عشرية. على الرغم من بطء امتصاص الأدوية الحمضية من المعدة بسبب ثخن مخاطيتها وتغطيتها بال مخاط وبالتالي مساحة سطح التماس تكون صغيرة. وتسرع سرعة الإفراغ المعدي من الامتصاص بشكل عام. وكذلك الذوبان والذي يعتبر ظاهرة سطحية ولذلك فإن قياس جزيئات الدواء بالشكل الصلب تشكل معدل تغطية للمذيب وهذا يؤثر على معدل الامتصاص.

وجود الطعام يتمدد الدواء بوجود الطعام ويتأخر امتصاصه. أكثر من ذلك تشكل بعض الأدوية معقدات ضعيفة الامتصاص مع مكونات الطعام (مثال: معقد تتراسكلين مع الكالسيوم المتواجد في الحليب). أكثر من ذلك فإن وجود الطعام يؤخر من الإفراغ المعدي. وبالتالي فإن أكثر الأدوية تمتص بشكل أفضل عند تناولها في معدة فارغة. تمتص الأدوية عالية التشرد (مثل: الجنتاميسين، نيوستغمين) بشكل ضعيف عند إعطائها فمويًا.

وتتدرك أدوية معينة في السبيل المعوي (مثال: البنسيللين ج الذي يتخرب بالحمض المعدي، ويتخرب الأنسولين بالبيبتيداز) وبالتالي فهي أدوية غير فعالة فمويًا. ويمكن استخدام الأدوية الملبسة معويًا (المقاومة للحموضة المعوية) والمعدة للتحرر الثابت (أدوية

ii. Secondary active transport In this type of active transport effected by another set of SLC transporters, the energy to pump one solute is derived from the downhill movement of another solute (mostly Na^+). When the concentration gradients are such that both the solutes move in the same direction (Fig. 2.5C), it is called *symport* or *cotransport*, but when they move in opposite directions (Fig. 2.5D), it is termed *antiport* or *exchange transport*. Metabolic energy (from hydrolysis of ATP) is spent in maintaining high transmembrane electrochemical gradient of the second solute.

The organic anion transporting polypeptide (OATP) and organic cation transporter (OCT), highly expressed in liver canalculi and renal tubules, are secondary active transporters important in the metabolism and excretion of drugs and metabolites (especially glucuronides). The Na^+/Cl^- dependent neurotransmitter transporters for serotonin and dopamine (SERT and DAT) are active SLC transporters that are targets for action of drugs like tricyclic antidepressants.

Pinocytosis It is the process of transport across the cell in particulate form by formation of vesicles. This is applicable to proteins and other big molecules, and contributes little to transport of most drugs.

ABSORPTION

Absorption is the movement of drug from its site of administration into the circulation. Not only the fraction of the administered dose that gets absorbed, but also the rate of absorption is important. Except when given i.v., the drug has to cross biological membranes; absorption is governed by the above described principles. Other factors affecting absorption are:

Aqueous solubility Drugs given in solid form must dissolve in the aqueous biophase before they are absorbed. For poorly water-soluble drugs (aspirin, griseofulvin) rate of dissolution governs rate of absorption. Obviously, a drug given as watery solution is absorbed faster than when the same is given in solid form or as oily solution.

Concentration Passive transport depends on concentration gradient; drug given as concentrated solution is absorbed faster than from dilute solution.

Area of absorbing surface Larger it is, faster is the absorption.

Vascularity of the absorbing surface Blood circulation removes the drug from the site of absorption and maintains the concentration gradient across the absorbing surface. Increased blood flow hastens drug absorption just as wind hastens drying of clothes.

Route of administration This affects drug absorption, because each route has its own peculiarities.

Oral

The effective barrier to orally administered drugs is the epithelial lining of the gastrointestinal tract, which is lipoidal. Nonionized lipid-soluble drugs, e.g. ethanol are readily absorbed from stomach as well as intestine at rates proportional to their lipid : water partition coefficient. Acidic drugs, e.g. salicylates, barbiturates, etc. are predominantly unionized in the acid gastric juice and are absorbed from stomach, while basic drugs, e.g. morphine, quinine, etc. are largely ionized and are absorbed only on reaching the duodenum. However, even for acidic drugs absorption from stomach is slower, because the mucosa is thick, covered with mucus and the surface area is small. Thus, faster gastric emptying accelerates drug absorption in general. Dissolution is a surface phenomenon, therefore, *particle size* of the drug in solid dosage form governs rate of dissolution and in turn rate of absorption.

Presence of food dilutes the drug and retards absorption. Further, certain drugs form poorly absorbed complexes with food constituents, e.g. tetracyclines with calcium present in milk. Moreover, food delays gastric emptying. Thus, most drugs are absorbed better if taken in empty stomach. Highly ionized drugs, e.g. gentamicin, neostigmine, are poorly absorbed when given orally.

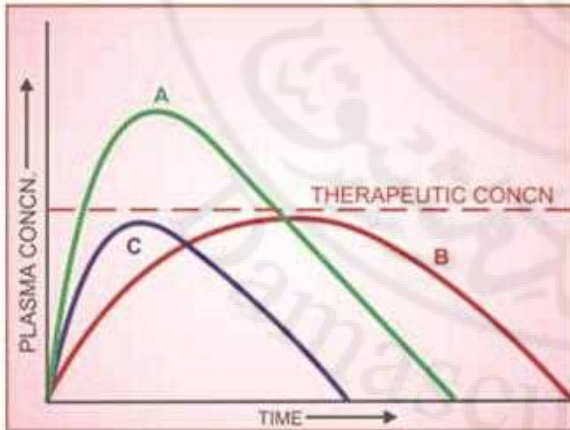
Certain drugs are degraded in the gastrointestinal tract, e.g. penicillin G by acid, insulin by peptidases, and are ineffective orally. Enteric coated tablets (having acid resistant coating) and sustained release preparations (drug particles

ضماذ إطباقي الذي يزيد تميـه الجلد. وكمثال على ذلك مضادات الحشرات الفوسفورية العضوية التي تسبب سمية جهازية عند تماسها مع الجلد. أما القرنية فهي نفوذة للفيوزوسستمين غير المتشرد والمنحل بالدم ولكن غير نفوذة للنيوسستمين عالي التشرد. وبشكل مشابه فإن الأغشية المخاطية للمعدة، المستقيم، المهبل فهي تمتص الأدوية المحبة للدم.

التوافر البيولوجي للدواء (Bioavailability):

يشير التوافر البيولوجي إلى مدى ومعدل امتصاص دواء من شكله الجرعي ويتم تحديد ذلك بمنحنى وقت-تركيز في الدم أو بطرحه في البول (الشكل ٢،١). وهو عبارة عن قياس لجزيئات الدواء المعطاة والتي تصل إلى الدوران الجهازى بدون أي تغيير على الشكل. حيث يكون التوافر البيولوجي لدواء أعطي بطريقة الحقن الوريدي ١٠٠٪ وتكون القيم أقل من ذلك بعد الإعطاء الفموي والسبب:

- (a) قد لا يمتص الدواء بشكل كامل عند إعطائه بهذه الطريقة.
- (b) قد يخضع الدواء المرور الاستقلابي الأول في جدار الأمعاء/ الكبد أو قد يتم طرحه في الصفراء.



الشكل ٢،١: منحنى التراكيز البلازمية بالتوافق مع الوقت بين ثلاث أشكال لنفس الدواء ومختلفة التوافر البيولوجي

ملبسة بمواد منحلة ببطء) للتغلب على التخريب الحمضي. والتخريش المعدي. واختصار مدة التأثير. يمكن أن يتأثر امتصاص الدواء بالأدوية الممتصة في نفس الوقت. وهذا تأثير لمعي (luminal): حيث تتشكل معقدات غير منحلة (مثال: التتراسكلين مع مستحضرات الحديد ومضادات الحموضة، والسيبروفلوكساسين مع السكرالفات). ويمكن التغلب على هذه المشكلة بإعطاء هذه الأدوية بفارق زمني ٢-٣ ساعات. وقد تغير المضادات الحيوية الفلورا المعوية مؤدية بالتالي لتخرب الدوران المعوي الكبدي لموانع الحمل والديجوكسين. يمكن أن يتغير امتصاص الدواء بتأثير الجدار المعوي: سواء كان ذلك بتغير الحركية المعوية (المضادات الكولنرجية، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الأفيونات، ميتوكلوبراميد) أو مسببة أذية المخاطية (نيومييسين، ميتوتركسات، فينبلاستين).

الحقن تحت الجلد والعضلي: تترسب الأدوية بهذه الطرق مباشرة في الأوعية الدموية، وتعتبر الأدوية المنحلة بالدم بسرعة كامل سطح البطانة الوعائية. وتكون الأوعية عالية النفوذية ولا تسد امتصاص حتى الأدوية غير المنحلة بالدم أو الأيونات (الشكل ٢،٨). أما الأدوية ذات الأوزان الجزيئية العالية فهي تمتص من الملف. وبالتالي فإن الأدوية التي لا تمتص فمويًا يمكن امتصاصها جهازياً، ويكون الامتصاص تحت الجلد أبطأ من الامتصاص من الموقع العضلي ولكن كلا هذين الطريقتين أسرع وأكثر توافراً حيويًا من الامتصاص الفموي. يسرع تطبيق الحرارة والتمارين العضلية من امتصاص الدواء بزيادة التدفق الدموي. بينما تعمل المقبضات الوعائية مثل الأدرينالين المحقون مع الدواء (الحدرات الموضعية) على تأخير عملية الامتصاص، وإن العديد من المستحضرات المدخرة مثل: بنزائين بنسيلين، بروتامين انسولين التوتياء، البروجسترون المدخر، يمكن إعطائها بهذه الطرق.

التطبيق الموضعي (القرنية، الجلد، الأغشية المخاطية):

يعتمد الامتصاص الجهازى بعد التطبيق الموضعي بشكل أساسي على انحلالية هذه الأدوية بالدم. لكن عدد قليل من الأدوية القادرة على المرور عبر الجلد. وتطبق كل من (نترات الغليسريد، الفينيتاليل، الاسترايول) موضعياً. ويمكن التحكم بعملية الامتصاص بتغليف الدواء بأساس زيتي، أو باستخدام

coated with slowly dissolving material) can be used to overcome acid lability, gastric irritancy and brief duration of action.

Absorption of a drug can be affected by other concurrently ingested drugs. This may be a *luminal effect*: formation of insoluble complexes, e.g. tetracyclines with iron preparations and antacids, ciprofloxacin with sucralfate. This can be minimized by administering the two drugs at 2–3 hour intervals. Alteration of gut flora by antibiotics may disrupt the enterohepatic cycling of oral contraceptives and digoxin. Drugs can also alter absorption by *gut wall effects*: altering motility (anticholinergics, tricyclic antidepressants, opioids, metoclopramide) or causing mucosal damage (neomycin, methotrexate, vinblastine).

Subcutaneous and Intramuscular

By these routes the drug is deposited directly in the vicinity of the capillaries. Lipid-soluble drugs pass readily across the whole surface of the capillary endothelium. Capillaries being highly porous do not obstruct absorption of even large lipid-insoluble molecules or ions (see Fig. 2.8A). Very large molecules are absorbed through lymphatics. Thus, many drugs not absorbed orally are absorbed parenterally. Absorption from s.c. site is slower than that from i.m. site, but both are generally faster and more consistent/predictable than oral absorption. Application of heat and muscular exercise accelerate drug absorption by increasing blood flow, while vasoconstrictors, e.g. adrenaline injected with the drug (local anaesthetic) retard absorption. Many depot preparations, e.g. benzathine penicillin, protamine zinc insulin, depot progestins, etc. can be given by these routes.

Topical sites (skin, cornea, mucous membranes)

Systemic absorption after topical application depends primarily on lipid solubility of drugs. However, only few drugs significantly penetrate intact skin. Glyceryl trinitrate, fentanyl and estradiol (see p. 8) have been used in this manner. Absorption can be promoted by rubbing the drug incorporated in an oleaginous base or by use of

occlusive dressing which increases hydration of the skin. Organophosphate insecticides coming in contact with skin can produce systemic toxicity. Abraded surfaces readily absorb drugs.

Cornea is permeable to lipid soluble, unionized physostigmine but not to highly ionized neostigmine. Similarly, mucous membranes of mouth, rectum, vagina absorb lipophilic drugs.

BIOAVAILABILITY

Bioavailability refers to the rate and extent of absorption of a drug from a dosage form as determined by its concentration-time curve in blood or by its excretion in urine (Fig. 2.6). It is a measure of the fraction (F) of administered dose of a drug that reaches the systemic circulation in the unchanged form. Bioavailability of drug injected i.v. is 100%, but is frequently lower after oral ingestion because—

- the drug may be incompletely absorbed.
- the absorbed drug may undergo first pass metabolism in intestinal wall/liver or be excreted in bile.

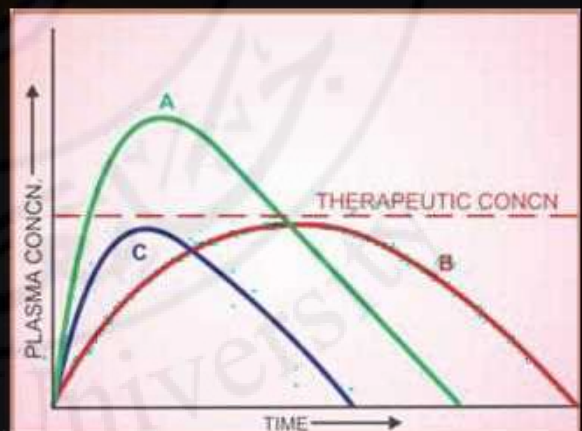


Fig. 2.6: Plasma concentration-time curves depicting bioavailability differences between three preparations of a drug containing the same amount.

Note that formulation B is more slowly absorbed than A, and though ultimately both are absorbed to the same extent (area under the curve same), B may not produce therapeutic effect; C is absorbed to a lesser extent—lower bioavailability.

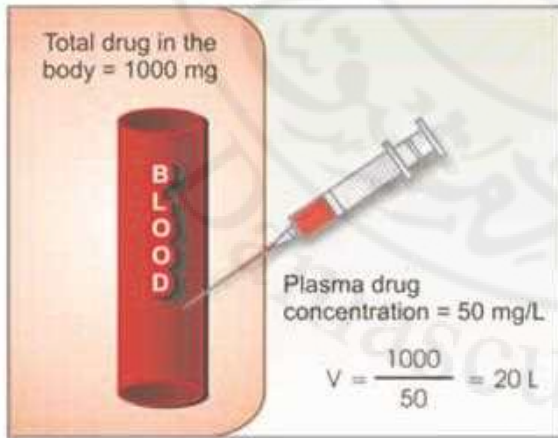
التوزع

فصور وصول الدواء إلى مجرى الدم فإنه يقوم بالتوزع إلى الأنسجة الأخرى التي لا تمتلك أي تراكيز دوائية ثم تتجه هذه التراكيز الدوائية من البلازما باتجاه النسج. ويعتمد مدى توزع الدواء على انحلاليته بالدم، درجة تشرده بالباهاء الفيزيولوجية، مدى ارتباطه ببروتينات البلازما والنسج. واختلافات تدفق الدم بين الأعضاء. وبالتالي فإن حركة الدواء تستمر بالتقدم حتى الحصول على التوازن بين الدواء غير المرتبط في البلازما وفي سوائل النسج. وبالنتيجة يوجد تناقص متوازن بين الاثنين وذلك يعود إلى الإطار.

حجم التوزع الظاهري على اعتبار أن الجسم يعمل كحيز متجانس بحجم V الذي يدخل فيه الدواء مباشرةً ويتوزع بشكل موحد فإن
حجم الدواء = الجرعة المعطاة وريدياً ÷ التركيز البلازمي

$$V = \frac{\text{dose administered i.v.}}{\text{plasma concentration}}$$

ويظهر المثال في الشكل ٢.٧ أن الدواء لا يتوزع كاملاً في ٢٠ ليتر من ماء الجسم مع استثناء البقية منه. وهذا فقط حجم ظاهري للتوزع والذي يحدد بأنه الحجم الذي سوف



الشكل ٢.٧: الحجم الظاهري للتوزع

التوافر البيولوجي غير الكامل للإعطاء تحت الجلد أو العضلي أقل شيوياً وقد يعود السبب في ذلك للارتباطات الموضعية للدواء. إن المستحضرات الدوائية المأخوذة من معامل مختلفة أو من نفس المعمل ولكن من أقسام مختلفة والحاوية نفس كمية الدواء (متكافئة كيميائياً) قد لا تؤدي إلى نفس تركيز الدواء في الدم (غير متكافئة حيويًا). وبالتالي فيمكن الحكم على دوائين أنهما متوافرين بيولوجياً عندما يكون معدل ومدى التوافر البيولوجي لكل من الدوائين لا يختلفان بفارق إحصائي مهم في حالات اختبار مناسبة.

قبل امتصاص الدواء المعطى فموياً بشكله الصلب يجب تحطيمه إلى جزيئات فردية من الدواء الفعال (تفتت disintegration)، وتحتوي كل من الكبسولات والمضغوطات بالإضافة للمواد الفاعلة العديد من المواد الأخرى كالممددات والعوامل المثبتة والمزلات وغيرها. وتؤثر طبيعة هذه المواد بالإضافة إلى حيثيات عمليات التصنيع (كاستخدام القوة لضغط المضغوطات) كل ذلك يؤثر على عملية التفتت.

يجب أن ينحل الدواء المتحرر بعد عملية التفتت في محتويات السبيل المعوي المائية. ويوجد العديد من العوامل التي تتحكم بمعدل الذوبان ومنها الانحلالية الأصلية، قياس الجزيئات، الشكل البلوري، والخواص الفيزيائية الأخرى للدواء. ويعود الاختلاف في التوافر البيولوجي إلى التباينات في معدل الانحلالية والتفتت. ويمكن مشاهدة الاختلافات في التوافر البيولوجي بشكل أكبر في الأدوية ضعيفة الانحلالية أو الأدوية ضعيفة الامتصاص. ويسهم تناقص قياس جزيئات الدواء في زيادة معدل امتصاص الأسبرين (أقراص دقيقة الحجم). كما يمكن إنقاص كمية المادة الفعالة في الحبة الواحدة من مادة الغريزوفولفين والسبيرانولاكتون للنصف إن كانت قياسات الجزيئات الدوائية ميكرومونية. كما أنه لا حاجة لدينا لإنقاص حجم الجزيئات الدوائي إن كانت المادة الدوائية منحلّة بالماء كالباراسيتامول.

و يفرض تنوع التوافر البيولوجي اختلافات واضحة للأدوية ذات هامش الأمان الضيق (كالديجوكسين) أو عندما تكون الجرعة بحاجة لتحكم دقيق (مثال الأدوية الخافضة لسكر الدم، مضادات التخثر الفموية). وقد يكون ذلك سبب في نجاح أو فشل المعالجة المضادة للكرونية.

Incomplete bioavailability after s.c. or i.m. injection is less common, but may occur due to local binding of the drug.

Oral formulation of a drug from different manufacturers or different batches from the same manufacturer may have the same amount of the drug (chemically equivalent) but may not yield same blood levels—*biologically inequivalent*. Two preparations of a drug are considered *bioequivalent* when the rate and extent of bioavailability of the drug from them is not significantly different under suitable test conditions.

Before a drug administered orally in solid dosage form can be absorbed, it must break into individual particles of the active drug (disintegration). Tablets and capsules contain a number of other materials—diluents, stabilizing agents, binders, lubricants, etc. The nature of these as well as details of the manufacture process, e.g. force used in compressing the tablet, may affect *disintegration*. The released drug must then *dissolve* in the aqueous gastrointestinal contents. The rate of dissolution is governed by the inherent solubility, particle size, crystal form and other physical properties of the drug. Differences in bioavailability may arise due to variations in disintegration and dissolution rates.

Differences in bioavailability are seen mostly with poorly soluble and slowly absorbed drugs. Reduction in particle size increases the rate of absorption of aspirin (microfine tablets). The amount of griseofulvin and spironolactone in the tablet can be reduced to half if the drug particle is microfined. There is no need to reduce the particle size of freely water-soluble drugs, e.g. paracetamol.

Bioavailability variation assumes practical significance for drugs with low safety margin (digoxin) or where dosage needs precise control (oral hypoglycaemics, oral anticoagulants). It may also be responsible for success or failure of an antimicrobial regimen.

However, for a large number of drugs bioavailability differences are negligible and the risks of changing formulation have often been exaggerated.

DISTRIBUTION

Once a drug has gained access to the bloodstream, it gets distributed to other tissues that initially had no drug, concentration gradient being in the direction of plasma to tissues. The extent of distribution of a drug depends on its lipid solubility, ionization at physiological pH (dependent on pKa), extent of binding to plasma and tissue proteins and differences in regional blood flow. Movement of drug proceeds until an equilibrium is established between unbound drug in the plasma and in the tissue fluids. Subsequently, there is a parallel decline in both due to elimination.

Apparent volume of distribution (V) Presuming that the body behaves as a single homogeneous compartment with volume V into which the drug gets immediately and uniformly distributed

$$V = \frac{\text{dose administered i.v.}}{\text{plasma concentration}} \quad \dots(3)$$

Since in the example shown in Fig. 2.7 the drug does not actually distribute into 20 L of body water, with the exclusion of the rest of it, this is only an apparent volume of distribution which can be defined as "the volume that would

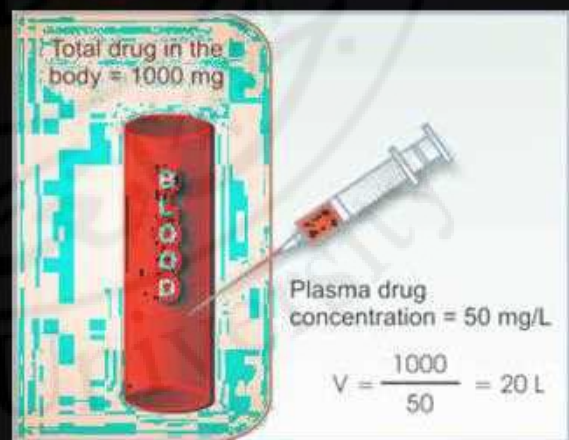


Fig. 2.7: Illustration of the concept of apparent volume of distribution (V)

In this example, 1000 mg of drug injected i.v. produces steady-state plasma concentration of 50 mg/L, apparent volume of distribution is 20 L.

يراكم كامل العقار في الجسم. في حال كان تركيز الدواء في ذلك الحجم تماثل التركيز في البلازما. وبالتالي فهو يصف الكمية الدوائية المتواجدة في الجسم كنتيجة لذلك المحتوى ضمن وحدة حجم من البلازما. وبأخذها كلها سووية بعين الاعتبار مع تصفية الدواء فإنها تعتبر اعتبارات حرائكية دوائية.

إن حجم توزع الأدوية غير المنحلة بالدمسم والتي لا تدخل الخلية V مساوي تقريباً لحجمها في السائل خارج الخلوي (مثال: الستربتومايسين والجنتاميسين 0.25 L/kg). ولا يهتم التوزع فقط في تمدد الأدوية وإنما أيضاً بالارتباط والحجز. فالأدوية شديدة الارتباط على بروتينات البلازما تبقى محتجزة لفترة أطول ضمن الأوعية الدموية وبالتالي حجم توزع منخفض وكمثال على ذلك كل من الديكلوفيناك والوارفارين (نسبة ارتباطه 99%) و 0.15 L/kg .

ومن الممكن أن تمتلك الأدوية التي تحتجز في أنسجة أخرى حجم توزع أكبر من التوزع في سوائل الجسم أو حتى في كتلة الجسم (مثل: الديجوكسين 6 L/kg). الكلوربرومازين 2.5 L/kg . المورفين 3.5 L/kg لأن معظم الدواء متواجد في أنسجة أخرى وتركيزه يكون منخفضاً في البلازما.

في الحالات المرضية مثل فشل القلب الخلقي، يوريميا (uraemia)، تشمع الكبد، يمكن أن تحول حجم V توزع العديد من الأدوية بتغييرها لتوزع ماء الجسم، ونفوذوية الغشاء، والارتباط إلى البروتينات، أو بزيادة تراكم المستقبلات التي تعمل على إزاحة الدواء من موقع ارتباطه.

بعض العوامل المتحكممة بحجم توزع العقار

- الشحوم: معامل التجزئة للدواء
- قيمة pKa للدواء
- درجة الارتباط ببروتينات البلازما
- الإلفة إلى النسيج المختلفة
- الدمسم: معدل كتلة الجسم اللين
- أمراض مثل قصور القلب الاحتقاني، بولة دموي، تليف كبدي.

إعادة التوزع (Redistribution): تتوزع الأدوية عالية الانحلال بالدمسم إلى الأعضاء ذات التدفق الدموي العالي (الدماغ، القلب، الكلية) ولكن لاحقاً تأخذ الدواء الأنسجة الأكثر كتلية والأقل دموية (العضلات، الشحوم) فيتناقص تركيزه بالبلازما ويتم سحب الدواء تدريجياً من الدماغ والأعضاء الأخرى، وإن كان موقع تأثير الدواء في أحد الأعضاء عالية التروية فإن إعادة الانتشار تعمل على

إنهاء تأثير الدواء. كما أنه كلما كان الدواء أكثر انحلالاً بالدمسم أدى ذلك إلى سرعة في إعادة توزيعه. حيث ينتهي التأثير المخدر للثيوبنتون $thiopentone$ المحقون وردياً خلال بضع دقائق نتيجة لإعادة توزيعه. بالإضافة لذلك فإن وقت التنويم (٨-١٠ ساعات) يعتبر قصير نسبياً للديازيبام والنترازيبام الفمويان يعود لعود توزيعهما بالرغم من نصف عمر الاطراح الطويل نسبياً > 30 ساعة. وللتغلب على ذلك يتم إعطاء الدواء بشكل متكرر فمويّاً أو تسريب وريدي متواصل على مدى فترة زمنية طويلة. الإرواء المنخفض واسعة الكبيرة يتم ملؤها وبالتالي إطالة فترة تأثير الدواء.

النفاذ إلى الدماغ والسائل الدماغي الشوكي تملك خلايا البطانة الشعرية في الدماغ وصل محكم وتفقد للمسامات الواسعة في الخلايا، أكثر من ذلك طبيعة كساء الأنسجة العصبية المغطية للشعيرات الدموية الشكل $2.8B$. كل ذلك يشكل بنية تدعى الحاجز الدموي الدماغي (blood brain barrier). كما يوجد حاجز آخر دموي- دماغي شوكي يتموضع في الضفيرة المشيموية choroidal epithelium حيث تخط الأوعية الشعرية مع المشيموية الباطنة وصلاً محكماً. كل من هذين الحاجزين من طبيعية دسمة وبالتالي فهي تحد من امتصاص الأدوية غير المنحلة بالدمسم مثل الجنتاميسين والنيوستغمين. فقط الأدوية المنحلة بالدمسم قادرة على الاختراق والمرور وبالتالي فهي تملك تأثيراً على الجهاز العصبي المركزي. وتقصى نواقل التدفق مثل الغليكوبروتين-ب المتواجد في الدماغ والأوعية المشيموية العديد من الأدوية التي تدخل الدماغ بطريق أخرى.

لا يدخل الدوبامين الدماغ ولا طليعته الليفودوبا قادرة على ذلك مع أنها تستخدم في علاج داء باركينسون. التهاب السحايا أو الدماغ تعمل على زيادة النفوذية لهذه الحواجز.

يوجد أيضاً حواجز دماغية دموية أنزيمية. كإنزيمات المونوأمينو أوكسيداز (MAO)، والكولين إستراز. وأنزيمات أخرى التي تتواجد في جدر الأوعية الدموية أو في الخلايا المجاورة. وهي لا تسمح للكاتيكولامينات، والسيروتونين-5-HT، والأسيتيل كولين الدخول للدماغ بالشكل الفاعل.

يكون الحاجز الدموي الدماغي ناقصاً في CTZ في نقي العظم oblongata المستطيل (وحتى الأدوية المنحلة بالدمسم تكون مقيئة) وحتى في مواقع تلين خاصة - (تحت المهاد الداخلية). إن خروج الدواء من CSF السائل النخاعي الشوكي والدماغ، ولكنها لا تعتمد على الانحلال بالدمسم وهي على الأغلب غير محدودة. يحدث حجب تدفق السائل الدماغي الشوكي (على طوله مع الدواء المنحل به)

accommodate all the drug in the body, if the concentration throughout was the same as in plasma.* Thus, it describes the amount of drug present in the body as a multiple of that contained in a unit volume of plasma. Considered together with drug clearance, this is a very useful pharmacokinetic concept.

Lipid-insoluble drugs do not enter cells— V approximates extracellular fluid volume, e.g. streptomycin, gentamicin 0.25 L/kg.

Distribution is not only a matter of dilution but also binding and sequestration. Drugs extensively bound to plasma proteins are largely restricted to the vascular compartment and have low values, e.g. diclofenac and warfarin (99% bound) $V = 0.15$ L/kg.

Drugs sequestered in other tissues may have V much more than total body water or even body mass, e.g. digoxin 6 L/kg, chlorpromazine 25 L/kg, morphine 3.5 L/kg, because most of the drug is present in other tissues, and plasma concentration is low.

Pathological states, e.g. congestive heart failure, uraemia, cirrhosis of liver, etc. can alter the V of many drugs by altering distribution of body water, permeability of membranes, binding proteins or by accumulation of metabolites that displace the drug from binding sites.

Factors governing volume of drug distribution

- Lipid : water partition coefficient of the drug
- pK_a value of the drug
- Degree of plasma protein binding
- Affinity for different tissues
- Fat : lean body mass ratio
- Diseases like CHF, uraemia, cirrhosis

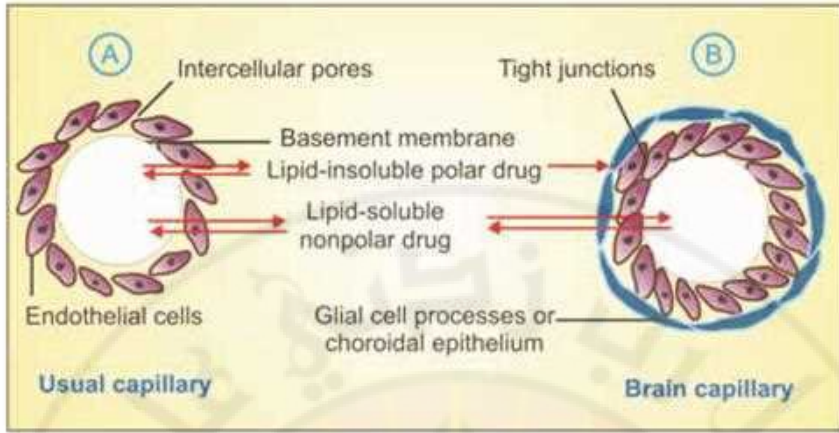
Redistribution Highly lipid-soluble drugs get initially distributed to organs with high blood flow, i.e. brain, heart, kidney, etc. Later, less vascular but more bulky tissues (muscle, fat) take up the drug—plasma concentration falls and the drug is withdrawn from brain, etc. If the site of action of the drug was in one of the highly perfused organs, redistribution results in

termination of drug action. Greater the lipid solubility of the drug, faster is its redistribution. Anaesthetic action of thiopentone injected i.v. is terminated in a few minutes due to redistribution. A relatively short (6–8 hr) hypnotic action due to redistribution is exerted by oral diazepam or nitrazepam despite their elimination half-life of > 30 hr. However, when the same drug is given repeatedly or by continuous i.v. infusion over long periods, the low perfusion high capacity sites get progressively filled up and the drug becomes longer acting.

Penetration into brain and CSF The capillary endothelial cells in brain have tight junctions and lack large intercellular pores. Further, an investment of neural tissue (Fig. 2.8B) covers the capillaries. Together they constitute the so-called *blood-brain barrier*. A similar *blood-CSF barrier* is located in the choroid plexus where capillaries are lined by choroidal epithelium having tight junctions. Both these barriers are lipoidal and limit the entry of nonlipid-soluble drugs, e.g. gentamicin, neostigmine, etc. Only lipid-soluble drugs, therefore, are able to penetrate and have action on the central nervous system. Efflux transporters like P-glycoprotein present in brain and choroidal vessels extrude many drugs that enter brain by other processes. Dopamine does not enter brain, but its precursor levodopa does; as such, the latter is used in parkinsonism. Inflammation of meninges or brain increases permeability of these barriers.

There is also an enzymatic blood-brain barrier; monoamine oxidase (MAO), cholinesterase and some other enzymes are present in the capillary walls or in the cells lining them. They do not allow catecholamines, 5-HT, acetylcholine, etc. to enter brain in the active form.

The blood-brain barrier is deficient at the CTZ in the medulla oblongata (even lipid-insoluble drugs are emetic) and at certain periventricular sites—(anterior hypothalamus). Exit of drugs from the CSF and brain, however, is not dependent on lipid solubility and is rather unrestricted. Bulk flow of CSF (along with the drug dissolved in it)



الشكل ٢.٨: مرور الادوية عبر الأوعية الدموية

أ- أوعية دموية عادية مع مسامات كبيرة والتي يمر عبرها حتى الجزيئات الشحمية الكبيرة.
 ب- أوعية الحاجز الدموي الدماغي أو الحاجز الدموي الدماغي. ارتباطات وثيقة بين خلايا البطانة الوعائية وطوق العمليات الدبقية أو البطانة العنكبوتية والتي لا تسمح لمرور الجزيئات الأيونات غير المنحلة بالدم.

(حتى التغيرات الكيميائية البسيطة يمكن أن تبدل وبشكل كبير الارتباط ببروتينات البلازما) مثال:
 الفلورازيبام ١٠٪ البرازولام ٧٠٪
 لورازيبام ٩٠٪ ديازيبام ٩٩٪

ومن الممكن إشباع مواقع الارتباط وبشكل كبير بزيادة تركيز العقار. كما يمكن خفض الارتباط الجزئي عند إعطاء كميات كبيرة من الدواء. ويشير المعدل العام للدواء المرتبط إلى التراكيز الدوائية العلاجية المعتادة في البلازما. إن المقتضيات السريرية الواضحة للارتباط ببروتينات البلازما هي:

(i) تشغل العقاقير شديدة الارتباط إلى بروتينات البلازما حيزاً وعائياً كبيراً وتميل لامتلاك أحجام توزع صغيرة.

(ii) لا تمتلك جزيئات الدواء المرتبطة أي تأثير. على كل حال فهي تمتلك توازناً مع الدواء الحر في البلازما ولكن يختل التوازن عند تراجع تركيز الدواء الحر نتيجةً لطرحه.

(iii) تزيد قوة ارتباط بروتينات البلازما مع الدواء من مدة تأثيره. وذلك لأن الجزيئات المرتبطة غير معرضة للاستقلاب والإطراح. إلا إن تم اقتلاعها بشدة من الكبد والأنابيب الكلوية. لا ينقص الرشح الكببي

عبر الزغيبات العنكبوتية. وأكثر من ذلك فإن عمليات نقل غير خاصة عضوية وشاردية (مشابهة لتلك في الأنابيب الكلوية) تعمل على تدفق السائل الدماغي الشوكي في شبكة غلاف العين المشيمي.

المرور عبر المشيمة يتمتع الغشاء المشيمي ببنية شحمية وبالتالي فهو يسمح بحرية المرور للأدوية المحبة للدهن بينما يتم تقييد مرور الأدوية المحبة للماء. يعمل الغليكوبروتين-ب على تحديد التعرض الجنيني للأدوية المتناولة من قبل الأم. على كل حال فإن تواجد الأدوية غير المنحلة بالدهن بتركيز عالٍ أو لفترات طويلة في الدوران الأمومي يسمح لها بالوصول للجنين. وبالتالي فإنه حاجز مشيمي غير مكتمل وإن أي دواء متناول من قبل الأم يمكنه الوصول للجنين أو للطفل حديث الولادة فقط للأدوية المتناولة قبل الولادة مباشرةً مثل: المورفين.

الارتباط ببروتينات البلازما

تمتلك معظم الأدوية إلفة فيزيوكيميائية لبروتينات البلازما. حيث تمتلك الأدوية الحمضية ألفة للألبومين بينما الأدوية القاعدية ترتبط إلى الغليكوبروتين α الحمضي. والارتباط إلى الألبومين هو الأهم كميّاً. ومدى الارتباط يعتمد على المكونات الفردية ولا يمكن الوصول إلى تعميم للاصطفاف الكيميائي أو الفارماكولوجي

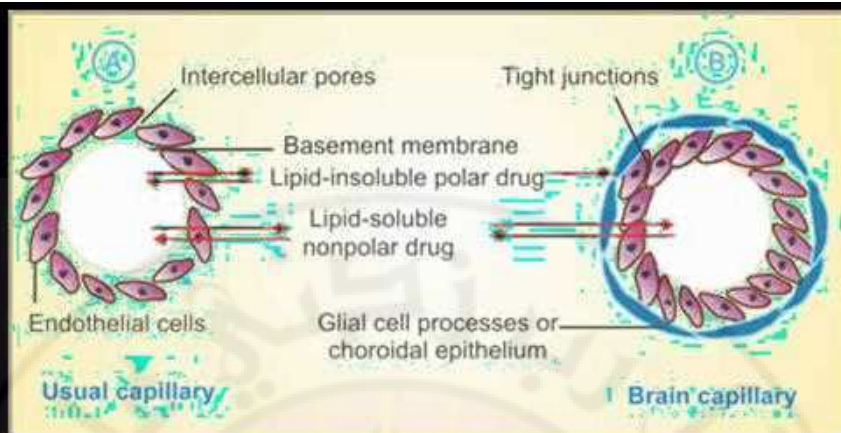


Fig. 2.8: Passage of drugs across capillaries

- A.** Usual capillary with large intercellular pores through which even large lipid-insoluble molecules diffuse
B. Capillary constituting blood-brain or blood-CSF barrier. Tight junctions between capillary endothelial cells and investment of glial processes or choroidal epithelium do not allow passage of nonlipid-soluble molecules/ions

occurs through the arachnoid villi. Further, non-specific organic ion transport processes (similar to those in renal tubule) operate at the choroid plexus.

Passage across placenta Placental membranes are lipoidal and allow free passage of lipophilic drugs while restricting hydrophilic drugs. The placental efflux P-glycoprotein also serves to limit foetal exposure to maternally administered drugs. However, restricted amounts of nonlipid-soluble drugs, when present in high concentration or for long periods in maternal circulation, gain access to the foetus. Thus, it is an incomplete barrier and almost any drug taken by the mother can affect the foetus or the newborn (drug taken just before delivery, e.g. morphine).

Plasma protein binding

Most drugs possess physicochemical affinity for plasma proteins. Acidic drugs generally bind to plasma albumin and basic drugs to α_1 acid glycoprotein. Binding to albumin is quantitatively more important. Extent of binding depends on the individual compound; no generalization for a pharmacological or chemical class can be made

(even small chemical change can markedly alter protein binding), for example:

Flurazepam	10%	Alprazolam	70%
Lorazepam	90%	Diazepam	99%

Increasing concentrations of the drug can progressively saturate the binding sites; fractional binding may be lower when large amounts of the drug are given. The generally expressed percentage binding refers to the usual therapeutic plasma concentrations of a drug. The clinically significant implications of plasma protein binding are:

- Highly plasma protein bound drugs are largely restricted to the vascular compartment and tend to have lower volumes of distribution.
- The bound fraction is not available for action. However, it is in equilibrium with the free drug in plasma and dissociates when the concentration of the latter is reduced due to elimination. Plasma protein binding thus tantamounts to temporary storage of the drug.
- High degree of protein binding generally makes the drug long acting, because bound fraction is not available for metabolism or excretion, unless it is actively extracted by liver or kidney tubules. Glomerular filtration does not

بعض الأدوية شديدة الارتباط إلى بروتينات البلازما

الألبومين	بروتين α1-حمض
الباربيتورات	محصرات بيتا
البنزوديازيبينات	البوبوفيكائين
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية	الليغوكائين
فالبرويك حمض	وديسوبيراميد
الفينيتوئين	إيبرامين
بنسلين	الميثادون
السلفوناميدات	برازوسين
النتراسكلين	كينيدين
الوارفارين	فيراباميل»

من تراكيز الشكل الحرفي الأوعية الصادرة لأنه يتم ترشيح الماء أيضاً. على كل حال فإن الإطراح الكبيبي الفاعل يعمل على إزاحة الدواء بدون الحل المرافق وبالتالي نقصان تراكيز الدواء ومفارقة الدواء لرابطه وطرحه يؤدي إلى قيم نصفية كلوية عالية من الجريان الدموي الكلوي بشكل عام الشكل ١٠،٢. نفس الشيء ينطبق على النقل الفاعل للأدوية التي يتم استخلاصها في الكبد. في هذه الحالة يعمل الارتباط بروتينات البلازما كحامل ميكانيكي ويعزز (hasten) طرح الدواء (مثال: طرح البنسيلين، استقلاب الليدوكائين). لا يتم إطراح الأدوية عالية الارتباط ببروتينات البلازما بالتحال الدموي (haemodialysis) ويحتاج لتقنية خاصة لمعالجة التسمم بهذه الأدوية.

(iv) تشير تراكيز الدواء البلازمية بشكل عام إلى كل من الدواء المرتبط والحر على حد سواء. ويجب أخذ درجة ارتباط الدواء ببروتينات البلازما بعين الاعتبار بينما ترتبط هذه الاعتبارات بتركيز الدواء الفعال في الزجاج. وكمثال على ذلك MIC المضاد البكتيري.

(v) يمكن أن يرتبط دواء واحد إلى العديد من المواقع على جزيئات الألبومين. على العكس من ذلك يمكن أن يرتبط أكثر من دواء واحد إلى نفس الموقع. ويمكن أن يزيد ذلك من نسبة تداخلات الاستبدال بين الأدوية المرتبطة إلى نفس الموقع. والدواء المرتبط بإلفة أكبر قادر على إزاحة الدواء المرتبط بإلفة أقل. إن تم استبدال ١٪ من أصل ٩٩٪ من الدواء المرتبط فتنتم مضاعفة تراكيز الشكل الحر من الدواء. وهذا التأثير يكون عابراً على الأغلب لأن الدواء المستبدل سوف ينتشر في النسج

كما سيتم استقلابه وإطراحه. وتكون التراكيز الدوائية الثابتة والجديدة للعقار الحر مرتفعة إن لم يمتد الاستبدال إلى النسيج المرتبطة أو تثبيط الاستقلاب و/أو الإطراح. ويكون التأثير المجهل الناتج عن التداخلات الاستبدالية ضعيفاً وتتم ملاحظة التغيرات السريرية فقط في حالة الارتباطات القوية للعقاقير مع حجوم توزع محدودة (ترتبط العديد من الأدوية ذات الطبيعة الحمضية على الألبومين) حيث تكون التداخلات أكثر تعقيداً.

وبالنسبة للأدوية شديدة الارتباط فليس من الضروري استبدال بعضها بالآخر حيث من المحتمل عدم تخطي موقع ارتباطها وكمثال على ذلك البرونسيدي والاندوميتاسين عاليي الإلفة للألبومين ولكن لا يعملان على استبدال بعضهما البعض.

- وبشكل مشابه فإن الأدوية ذات الطبيعة الحمضية لا تستبدل الأدوية ذات الطبيعة القلوية والعكس بالعكس. وهنا سيتم ذكر بعض التداخلات السريرية الهامة الناجمة عن الاستبدال:
- تستبدل الساليسيلات مركبات السلفونيل يوريا.
- يستبدل كل من الاندوميتاسين والفينوتئين الوارفارين
- تستبدل كل من السلفوناميدات وفيتامين ك البيلوروبين
- تستبدل الساليسيلات الميتوتركسات .

(vi) وفي حالات نقص الألبومين قد يتناقص الارتباط باحتباس تراكيز مرتفعة من العقار الحر وكمثال على ذلك الفينوتئين والفورسيميد. وقد تغير أمراض أخرى من ارتباط العقاقير وكمثال على ذلك تناقص ارتباط كل من الفينوتئين والبيتيدين في اليوريميا. كما يزداد ارتباط البروبانولول لدى المرأة الحامل ولدى مرضى الأمراض الالتهابية ويعود ذلك لزيادة تراكيز الغليكوبروتين الحمضي.

تخزين الدواء في الأنسجة قد يتراكم الدواء في أعضاء محددة حتى تسنح له الفرصة للارتباط ببعض مكونات الأنسجة

(مثال: يحجز الدواء في أنسجة متعددة وبتراكيز مختلفة وبالتالي حجم توزع أكبر وفترة تأثير أطول. وبسبب ذلك قد يزداد خطر السمية الموضعية التابع لزيادة التركيز (مثال: التتراسكلين في الأسنان والعظام، كلوركين في الشبكية، الإيميتين في القلب والعضلات الهيكلية. وقد ترتبط بعض الأدوية بشكل انتقائي إلى بعض العضيات داخل الخلية (مثال : التتراسكلين في المتقدرات، الكلوروكين في النوية).

Drugs highly bound to plasma protein*To Albumin*

Barbiturates
Benzodiazepines
NSAIDs
Valproic acid
Phenytoin
Penicillins
Sulfonamides
Tetracyclines
Warfarin

To α_1 -acid glycoprotein

β -blockers
Bupivacaine
Lignocaine
Disopyramide
Imipramine
Methadone
Prazosin
Quinidine
Verapamil

reduce the concentration of the free form in the efferent vessels because water is also filtered. Active tubular secretion, however, removes the drug without the attendant solvent $\rightarrow$ concentration of free drug falls $\rightarrow$ bound drug dissociates and is eliminated resulting in a higher renal clearance value of the drug than the total renal blood flow (See Fig. 2.10). The same is true of active transport of highly extracted drugs in liver. Plasma protein binding in this situation acts as a carrier mechanism and hastens drug elimination, e.g. excretion of penicillin; metabolism of lidocaine. Highly protein bound drugs are not removed by haemodialysis and need special techniques for treatment of poisoning.

(iv) The generally expressed plasma concentrations of the drug refer to bound as well as free drug. Degree of protein binding should be taken into account while relating these to concentrations of the drug that are active *in vitro*, e.g. MIC of an antimicrobial.

(v) One drug can bind to many sites on the albumin molecule. Conversely, more than one drug can bind to the same site. This can give rise to displacement interactions among drugs bound to the same site(s); the drug bound with higher affinity will displace that bound with lower affinity. If just 1% of a drug that is 99% bound is displaced, the concentration of free form will be doubled. This, however, is often transient because the displaced drug will diffuse into the tissues as

well as get metabolized or excreted; the new steady-state free drug concentration is only marginally higher unless the displacement extends to tissue binding or there is concurrent inhibition of metabolism and/or excretion. The overall impact of many displacement interactions is minimal; clinical significance being attained only in case of highly bound drugs with limited volume of distribution (many acidic drugs bound to albumin) and where interaction is more complex. Moreover, two highly bound drugs do not necessarily displace each other—their binding sites may not overlap, e.g. probenecid and indomethacin are highly bound to albumin but do not displace each other. Similarly, acidic drugs do not generally displace basic drugs and *vice versa*. Some clinically important displacement interactions are:

- Salicylates displace sulfonylureas.
- Indomethacin, phenytoin displace warfarin.
- Sulfonamides and vit K displace bilirubin (kernicterus in neonates).
- Salicylates displace methotrexate.

(vi) In hypoalbuminaemia, binding may be reduced and high concentrations of free drug may be attained, e.g. phenytoin and furosemide. Other diseases may also alter drug binding, e.g. phenytoin and pethidine binding is reduced in uraemia; propranolol binding is increased in inflammatory disease (acute phase reactant α_1 acid-glycoprotein increases).

Tissue storage Drugs may also accumulate in specific organs or get bound to specific tissue constituents, e.g.—

Drugs sequestered in various tissues are differentially distributed, tend to have large volume of distribution and long duration of action. Some may exert local toxicity due to high concentration, e.g. tetracyclines on bone and teeth, chloroquine on retina, emetine on heart and skeletal muscle. Drugs may also selectively bind to specific intracellular organelle, e.g. tetracycline to mitochondria, chloroquine to nuclei.

إلفة بعض الأدوية للتركز بأنسجة محددة

الهيكل العظمى والعضلات	- الديجوكسين، اميتيني (للبروتينات عضلة القلب).
الكبد	- الكلوروكين، التتراسكلين، اميتيني، الديجوكسين
الكلبي	- الديجوكسين، الكلوروكين، اميتيني
الغدة الدرقية	- اليود.
شبكة العين	- الكلوروكين (إلى للهيستون).
أيريس	-الافيدرين، الأثروبين (إلى الميلانين).
العظام والأسنان	- التتراسكلين، والمعادن الثقيلة (إلى موكوبوليساكتشاريديس للنسيج الضام)، البافوسفونيت.
الأنسجة الدهنية	. ثيوبنتوني، الاثير، المينوسكلين، ال دي دي تي تذوب في الدهون محايدة
الدماغ	-كلوربرومازين، الاسيتازولاميد، إيزونيازيد.

التحول الحيوي
(الاستقلاب)

وهو عبارة عن تحول كيميائي للدواء في الجسم. وهذه العملية تحتاج لمركبات لإتمام عملية الاستخلاص ومنها مركبات غير قطبية (منحلة بالدهن) وقطبية (غير منحلة بالدهن) وبالتالي لا يعاد امتصاصها من الأنابيب الكلوية بل يتم طرحها. وهناك العديد من الأدوية المحبة للماء (مثال: جينتاميسين، نيوسنغمين، ديكاميثانيوم) لا يتم تحولها حيويًا ويتم طرحها دون أي تغيير. إن الموقع الأولي في استقلاب الأولي هو الكبد ثم الكلية، والأمعاء، والرئتين والبنكرياس.

وقد يؤدي التحول الحيوي للأدوية إلى:

(i) تثبيط الفعالية تتحول معظم الأدوية ومستقلباتها الفاعلة إلى مركبات غير فاعلة أو أقل فاعلية (مثال: الليدوكائين، الايبوبروفين، الباراسيتامول

الكلورامافينكول، البوبانولول ومستقلبه الفعال هيدروكسي بروبانولول).

(ii) **الحصول على مستقلب فعال من دواء فعال** تتحول العديد من الأدوية بشكل جزئي إلى مستقلب واحد فعال أو أكثر ويعود التأثير الكلي للدواء إلى الدواء الأم ومستقلباته الفعالة.

(iii) **تفعيل دواء غير فعال** تتواجد بعض الأدوية بشكلها غير الفعال وتحتاج إلى تحول في بنيتها لتصبح مستقلب واحدًا فعالًا أو أكثر وتدعى هذه الأدوية (طلعية دواء).

قد تقدم طلعية الدواء مزايا تتفوق على الشكل الفعال للدواء من كونها أكثر ثباتية، أو أنها تملك توافر حيوي أفضل أو تملك خواص مرغوبة من الحرائك الدوائية، أو تأثيرات جانبية وسمية أقل. ويتم تفعيل الأدوية بشكل خاص في موضع التأثير.

الدواء الفعال	المستقلب الفعال
الألوبورينول	- الألوكسانتين
بروكائين أميد	- ن أستيل بروكائين اميد
برميدون	- فينوباريتون، فينيل تيلامالوناميد
سيفوتاكسيم	- دي استيل سيفوتاكسيم
ديازيبام	- ديسميثيل - ديازيبام، أكسازيبام
ديجوكسين	- ديغوكسين
ايمبرامين	- ديسبيرامين
أميتريتيلين	- نورتريتيلين
كودئين	- مورفين
سبيرانونلاكتون	- كانرينون
لوسارتان	- E ٣١٧٤

يمكن تقسيم تفاعلات التحول الحيوي إلى:

(أ) غير صناعية/الطور الأول من التفاعل: إما أن تخلق المجموعة الوظيفية، أو أن تتعرض للاستقلاب فتصبح فعالة أو تفقد فعاليتها.

(ب) الصناعية/الاقتران/الطور الثاني من التفاعل: غالباً ما تكون المستقلبات غير فعالة ماعدا بعض الأدوية (مثال: مورفين-٦-غلوكورونيد).

التفاعلات الغير صناعية

(i) **الأكسدة** يتضمن هذا التفاعل يتضمن إضافة الأوكسجين/جذر ذو شحنة سالبة أو إزالة

Drugs concentrated in tissues

<i>Skeletal muscle, heart</i>	— digoxin, emetine (to muscle proteins).
<i>Liver</i>	— chloroquine, tetracyclines, emetine, digoxin.
<i>Kidney</i>	— digoxin, chloroquine, emetine.
<i>Thyroid</i>	— iodine.
<i>Brain</i>	— chlorpromazine, acetazolamide, isoniazid.
<i>Retina</i>	— chloroquine (to nucleoproteins).
<i>Iris</i>	— ephedrine, atropine (to melanin).
<i>Bone and teeth</i>	— tetracyclines, heavy metals (to mucopolysaccharides of connective tissue), bisphosphonates.
<i>Adipose tissue</i>	— thiopentone, ether, minocycline, DDT dissolve in neutral fat due to high lipid solubility; remain stored due to poor blood supply of fat.

**BIOTRANSFORMATION
(Metabolism)**

Biotransformation means chemical alteration of the drug in the body. It is needed to render nonpolar (lipid soluble) compounds polar (lipid insoluble) so that they are not reabsorbed in the renal tubules and are excreted. Most hydrophilic drugs, e.g. gentamicin, neostigmine, decamethonium, etc. are not biotransformed and are excreted unchanged.

The primary site for drug metabolism is liver; others are—kidney, intestine, lungs and plasma. Biotransformation of drugs may lead to the following.

(i) **Inactivation** Most drugs and their active metabolites are rendered inactive or less active, e.g. lidocaine, ibuprofen, paracetamol, chloram-

phenicol, propranolol and its active metabolite 4-hydroxypropranolol.

(ii) **Active metabolite from an active drug** Many drugs have been found to be partially converted to one or more active metabolite (see box); the effects observed are the sum total of that due to the parent drug and its active metabolite(s).

(iii) **Activation of inactive drug** Few drugs are inactive as such and need conversion in the body to one or more active metabolite(s). Such a drug is called a *prodrug*. The prodrug may offer advantages over the active form in being more stable, having better bioavailability or other desirable pharmacokinetic properties or less side effects and toxicity. Some prodrugs are activated selectively at the site of action.

Active drug	Active metabolite
Allopurinol	— Alloxanthine
Procainamide	— N-acetyl-procainamide
Primidone	— Phenobarbitone, phenylethylmalonamide
Cefotaxime	— Deacetyl cefotaxime
Diazepam	— Desmethyl-diazepam, oxazepam
Digitoxin	— Digoxin
Imipramine	— Desipramine
Amitriptyline	— Nortriptyline
Codeine	— Morphine
Morphine	— Morphine-6-glucuronide
Spirolactone	— Canrenone
Losartan	— E 3174

Biotransformation reactions can be classified into:

(a) **Nonsynthetic/Phase I reactions:** a functional group may be generated/exposed—metabolite may be active or inactive.

(b) **Synthetic/Conjugation/Phase II reactions:** metabolite is mostly inactive except few drugs, e.g. morphine-6-glucuronide.

Nonsynthetic reactions

(i) **Oxidation** This reaction involves addition of oxygen/negatively charged radical or removal

طليعة الدواء	الشكل الفعال
الليفودوبا	دوبامين
إينالابريل	إينالابريلات
ألفا ميتيل دوبا	ألفا ميتيل نورإيبينفرين
ديبيقيفرين	إيبينفرين
بروغوانيل	سيكلوغوانيل
باك أمبيسيلين	أمبيسيلين
سلفاسالازين	٥ امينو حمض الساليسيليك
أسكيلوفير	أسكيلوفير ثلاثي الفوسفات
فاميد	فوسفوراميد موسناريد
ميركاتوبورين	ميتيل ميركاتوبورين ريبنونكليوتاميد

حمض + كحول $\xrightarrow{\text{esterase}}$ استر + ماء

- ميركاتوبورين) فهي تتأكسد بواسطة الميتوكوندريا أو أنزيمات السيتوبلازما).
- (ii) **الإرجاع:** هذا التفاعل هو عملية عكس للأكسدة ويتضمن أنزيمات السيتوكروم بي ٤٥٠ والتي تعمل باتجاه معاكس. والأدوية التي تختزل أولاً هي الكلورمفينكول. الهالوثان. والوارفارين.
- (iii) **الهدرجة:** هذا التفاعل يعمل على شطر جزيئة الدواء بأخذ جزيئة من الماء.

وبشكل مشابه فإن الأميدات والبولي ببتيدات تتم هدرجتها بالأميداز والبتيدياز. تتم الهدرجة في الكبد. الأمعاء. البلازما والأنسجة الأخرى. مثال: استرات الكولين. البروكائين. الليدوكائين. بروكايكاميد. أوكسيتوسين.

تفاعلات الاصطناع

يتم في هذا التفاعل ضم الدواء أو الطور الأول من مستقلباته مع ركائز داخلية المنشأ. تشتق عادةً من الكربوهيدرات أو الحموض الأمينية. لتشكل حموض عضوية متشعبة وعالية القطبية. والتي يتم طرحها بسهولة من البول أو الحموض الصفراوية.

(i) **اقتران الغلوكورونيد:** إنه تفاعل الاصطناع الأكثر أهمية ويتم من خلال مجموعة غلوكورونيزيل ترانسفيراز اليوريدين ثنائي الفوسفات UDP-glucuronosyl (UGTs) (transferases). حيث تتحد المركبات الحاوية مجموعة هيدروكسيل أو كاربوكسيل حمضية بسهولة مع حمض الغلوكورونيك والمشتق من الغلوكوز. (مثال: الكلورمفينكول. الأسبيرين. المورفين. الميترونيدازول). ليس فقط الأدوية وإنما الركائز الداخلية مثل: البيلوروبين. الهرمونات الستيروئيدية. والتيروكسين قد تستخدم هذه الطريقة. ومن الممكن هدرجة غلوكورونيدات الدواء المطروحة في الصفراء بالبكتريا المتواجدة في الأمعاء ويعاد امتصاص الدواء المتحرر ليخضع إلى نفس المصير. وتطيل الحلقة المعوية المعدية من فترة تأثير الدواء. مثال: الفينول فتالين. وموانع الحمل الفموية.

(ii) **الأسيلة:** تنضم المركبات الحاوية في بنيتها هيدرازين أو أمين بمساعدة الأسيتيل كو أنزيم أ. مثال: السلفوناميد. إيزونيازيد. الهيدرازين. وتحكم العديد من المورثات تتحكم بـ ن أسيتيل ترانسفيراز (NATs).

الهيدروجين/ جذر ذو شحنة موجبة. إن الأكسدة هي الأهم في تفاعلات الاستقلاب. أهم عمليات الأكسدة هي:

الهدرجة. الأكسجة في ذرة الكربون C. النتروجين N. أو الكبريت S. نزع جذر الألكيل من ذرة الأوكسجين أو الأزوت. أو نزع جذر الأمين المتأكسد.

في العديد من الحالات ينتج عن إدخال ذرة الأوكسجين الأولى إلى جزيئة الدواء وسائط عالية الفعالية وقصيرة العمر (مثال: الكينون. أيبوكسيد. فوق الأكسيد) والتي تتحول لاحقاً إلى مكونات أكثر ثباتية.

وتتم تفاعلات الأكسدة غالباً بواسطة مجموعات وحيدة الأوكسجيناز في الكبد والتي تضم في المرحلة الأخيرة السيتوكروم بي-٤٥٠ cytochrome P ٤٥٠-المنتجة. NADPH. مختزلة السيتوكروم بي-٤٥٠ و جزيء الأوكسجين.

وتم تحديد أكثر من ١٠٠ نظير أنزيم السيتوكروم بي-٤٥٠ (CYP) ٤٥٠-تختلف بجاذبيتها للركائز (الأدوية).

أما نظائر السيتوكروم بي-٤٥٠ المهمة في استقلاب الدواء هي:

CYP1A٢, CYP٢C١٩,٩, CYP٢C٨, CYP٢D١, CYP٣A٤.

تتأكسد الباربيتورات. الفينوثيازينات. الباراسيتامول. الستيروئيدات. الفينوتيين. البنزوديازيبام. التيوفيللين. وعديد من الأدوية الأخرى بهذه الطريقة. وبعض الأدوية الأخرى (مثال: الأدرينالين. الكحول.

Prodrug	Active form
Levodopa	— Dopamine
Enalapril	— Enalaprilat
α -Methyldopa	— α -Methylnorepinephrine
Dipivefrine	— Epinephrine
Proguanil	— Cycloguanil
Bacampicillin	— Ampicillin
Sulfasalazine	— 5-Aminosalicylic acid
Acyclovir	— Acyclovir triphosphate
Cyclophosphamide	— Aldophosphamide, phosphoramidate mustard, acrolein
Mercaptopurine	— Methylmercaptopurine ribonucleotide

of hydrogen/positively charged radical. Oxidations are the most important drug metabolizing reactions. Various oxidation reactions are:

hydroxylation; oxygenation at C, N or S atoms; N or O-dealkylation, oxidative deamination, etc.

In many cases, the initial insertion of oxygen atom into the drug molecule produces short lived highly reactive quinone/epoxide/superoxide intermediates which then convert to more stable compounds.

Oxidative reactions are mostly carried out by a group of monooxygenases in the liver, which in the final step involve a cytochrome P-450 haemoprotein, NADPH, cytochrome P-450 reductase and molecular O_2 . More than 100 cytochrome P-450 (CYP-450) isoenzymes differing in their affinity for various substrates (drugs), have been identified. The CYP-450 isoenzymes important in drug metabolism are CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP1A2.

The relative amount of different cytochrome P-450s differs among species and among individuals of the same species. These differences largely account for the marked interspecies and interindividual differences in rate of metabolism of drugs.

Barbiturates, phenothiazines, paracetamol, steroids, phenytoin, benzodiazepines, theophylline and many other drugs are oxidized in this way. Some other drugs, e.g. adrenaline, alcohol,

mercaptopurine are oxidized by mitochondrial or cytoplasmic enzymes.

(ii) Reduction This reaction is the converse of oxidation and involves cytochrome P-450 enzymes working in the opposite direction. Drugs primarily reduced are chloramphenicol, halothane and warfarin.

(iii) Hydrolysis This is cleavage of drug molecule by taking up a molecule of water.



Similarly, amides and polypeptides are hydrolyzed by amidases and peptidases. Hydrolysis occurs in liver, intestines, plasma and other tissues. Examples are choline esters, procaine, lidocaine, procainamide, pethidine, oxytocin.

Synthetic reactions

These involve conjugation of the drug or its phase I metabolite with an endogenous substrate, generally derived from carbohydrate or amino acid, to form a polar highly ionized organic acid, which is easily excreted in urine or bile.

(i) Glucuronide conjugation This is the most important synthetic reaction carried out by a group of UDP-glucuronosyl transferases (UGTs). Compounds with a hydroxyl or carboxylic acid group are easily conjugated with glucuronic acid which is derived from glucose. Examples are chloramphenicol, aspirin, morphine, metronidazole. Not only drugs but endogenous substrates like bilirubin, steroidal hormones and thyroxine utilize this pathway. Drug glucuronides excreted in bile can be hydrolyzed by bacteria in the gut—the liberated drug is reabsorbed and undergoes the same fate. This enterohepatic cycling of the drug prolongs its action, e.g. phenolphthalein, oral contraceptives.

(ii) Acetylation Compounds having amino or hydrazine residues are conjugated with the help of acetyl coenzyme-A, e.g. sulfonamides, isoniazid, PAS, hydralazine. Multiple genes control the N-acetyl transferases (NATs) and rate of

ويشير معدل الأستلة إلى تعدد أشكال المورثات.

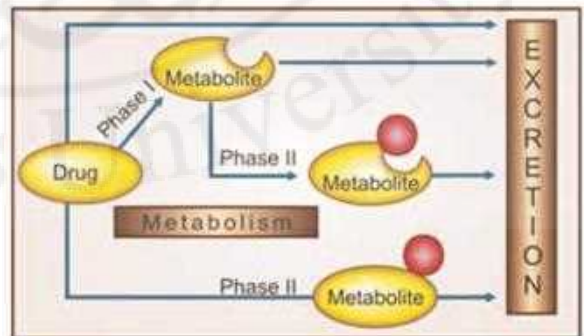
(iii) **المثيلة**: تتم مثيلة زمر الأمين والفينول ويعمل الميثيونين والسيستئين كمعطيات لمجموعة الميثيل مثال: الأدرينالين، الهيستامين، وحمض النيكوتينيك.

(iv) **ضم السلفات**: تتم سلفته مركبات الفينوليك والستيرويدات عن طريق نقل مجموعة السلفات مثال: الكلورمفينكول، الأدرينال، والستيرويدات.

(v) **ضم الغليسرين**: يتم ضم الساليسيلات والمجموعات الدوائية الأخرى الحاوية في بنيتها على مجموعة حمض الكاربوكسيليك مع الغليسرين. ولكن هذا ليس طريق رئيسي للاستقلاب.

(vi) **ضم الغلوتاتيون**: يعتبر تشكل المركبتورات طريق استقلابي بسيط، فهو يعمل على تثبيط فعالية الكوينون عالي الفعالية أو وسيط الايبوكسيد المتشكل عند استقلاب أدوية خاصة مثل: الباراسيتامول. عند تشكل كميات كبيرة من هذه الوسائط (في حالات التسمم ، أو بعد التحريض الأنزيمي). يعمل الغلوتاتيون على إنقاص تشكل النواتج السمية بالنسج والتي تؤدي إلى أذية النسج.

(vii) **اصطناع الريبونوكليوزيد/ النكليوتيد**: ويعتبر هذا التفاعل مهم في تفعيل مضادات استقلاب البورين والبيريميدين والمستخدمة في المعالجة الكيميائية للسرطان. يتم استقلاب العديد من الأدوية بالعديد من الطرق والتي تتم بوقت واحد أو بأوقات متفرقة الشكل ٩،٢. ويمكن انتاج العديد من المستقلبات الدوائية.



الشكل ٩،٢: استقلاب العقار بشكل متماثل أو مختلف وبالطورين

فقط بعض الأدوية يتم استقلابها بأنزيمات المرحلة الوسطية، مثال: الكحول بواسطة الديهيدروجيناز، الألوبيورينول بالكزانتين أوكسيدز، السوكسينيل كولين والبروكائين بكولين استراز البلازما، والأدرينالين بالمونوأمينوأوكسيداز.

إن معظم الأدوية والتي تخضع لأنزيمات غير انتقائية تتوجه إلى نوع من الجزئيات أكثر من أجهاتها لأدوية خاصة. كما أن نفس الأنزيم يعمل على استقلاب العديد من الأدوية.

يتم تقسيم أنزيمات استقلاب الأدوية إلى نوعين:

صغروية: تتواجد هذه الأنزيمات في الشبكة السيتوبلاسمية الباطنية للمساء (جهاز نيببي في داخل الخلية). أولاً في الكبد، أيضاً في الكلية، المخاطية المعوية والرئتين. الأكسجيناز الأحادية، الستوكروم بي ٤٥٠ UGTs، هي أنزيمات صغروية. تحفز معظم تفاعلات الأكسدة، الإرجاع، الهدرجة وضم الغلوكورونيد. ويتم تحفيز الأنزيمات الصغروية بواسطة الأدوية، الحمية، وعوامل أخرى.

غير الصغروية: تتواجد هذه الأنزيمات في سيتوبلازما ومتقدرات الخلايا الكبدية ونسج أخرى بما فيها البلازما، أوكسيداز الفلافوبروتين، الإستراز، الأميداز، وأنزيمات الاقتران هي أنزيمات غير صغروية.

تفاعلات التحفيز هي : ١- بعض المؤكسدات والمرجعيات، العديد من تفاعلات الحلمة وكل تفاعلات الضم عدا ضم الغلوكورونيد.

إن الأنزيمات غير الصغروية غير قابلة للتحريض ولكن العديد منها تظهر مورثات متعددة الأشكال (أستيل ترانسفيراز، كولين استراز كاذب).

إن كل من الأنزيمات الصغروية وغير الصغروية تبدي نقصاً لدى حديثي الولادة، وخاصة الخدج وبالتالي هذا يجعلهم أكثر تعرضاً للعديد من الأدوية مثال: الكلورمفينكول، الافيونات. هذا النقص يكون موجوداً في الأشهر القليلة الأولى، ويكون أكثر سرعةً في حالات الأكسدة وأطوار التفاعل الأولى من حالة الغلوكورونيد وتفاعلات الارتباط الأخرى التي تأخذ مدة أكثر من ثلاثة أشهر.

يتم التحكم بكمية وأنواع أنزيمات استقلاب الدواء جينياً كما ويتم تحولها بتأثير العوامل البيئية. وهكذا فإننا

acetylation shows genetic polymorphism (slow and fast acetylators).

(iii) **Methylation** The amines and phenols can be methylated; methionine and cysteine acting as methyl donors, e.g. adrenaline, histamine, nicotinic acid.

(iv) **Sulfate conjugation** The phenolic compounds and steroids are sulfated by sulfotransferases (SULTs), e.g. chloramphenicol, adrenal and sex steroids.

(v) **Glycine conjugation** Salicylates and other drugs having carboxylic acid group are conjugated with glycine, but this is not a major pathway of metabolism.

(vi) **Glutathione conjugation** Forming a mercapturate is normally a minor pathway. However, it serves to inactivate highly reactive quinone or epoxide intermediates formed during metabolism of certain drugs, e.g. paracetamol. When a large amount of such intermediates are formed (in poisoning or after enzyme induction), glutathione supply falls short—toxic adducts are formed with tissue constituents → tissue damage.

(vii) **Ribonucleoside/nucleotide synthesis** It is important for the activation of many purine and pyrimidine antimetabolites used in cancer chemotherapy.

Most drugs are metabolized by many pathways, simultaneously or sequentially as illustrated in Fig. 2.9. As such, a variety of metabolites of a drug may be produced.

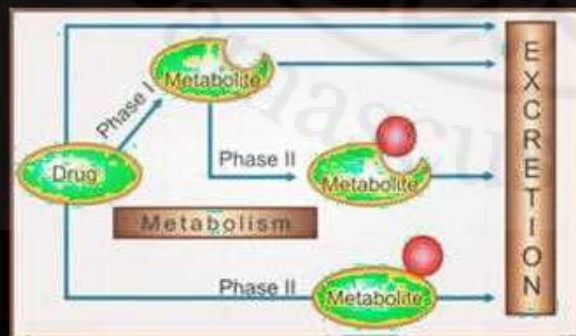


Fig. 2.9: Simultaneous and/or sequential metabolism of a drug by phase I and phase II reactions

Only few drugs are metabolized by enzymes of intermediary metabolism, e.g. alcohol by dehydrogenase, allopurinol by xanthine oxidase, succinylcholine and procaine by plasma cholinesterase, adrenaline by monoamine oxidase. Majority of drugs are acted on by relatively nonspecific enzymes which are directed to types of molecules rather than to specific drugs. The same enzyme can metabolize many drugs. The drug metabolizing enzymes are divided into two types:

Microsomal These are located on smooth endoplasmic reticulum (a system of microtubules inside the cell), primarily in liver, also in kidney, intestinal mucosa and lungs. The monooxygenases, cytochrome P 450, UGTs, etc. are microsomal enzymes.

They catalyze most of the oxidations, reductions, hydrolysis and glucuronide conjugation. Microsomal enzymes are inducible by drugs, diet and other agencies.

Nonmicrosomal These are present in the cytoplasm and mitochondria of hepatic cells as well as in other tissues including plasma. The flavoprotein oxidases, esterases, amidases and conjugases are nonmicrosomal. Reactions catalyzed are:

Some oxidations and reductions, many hydrolytic reactions and all conjugations except glucuronidation.

The nonmicrosomal enzymes are not inducible but many show genetic polymorphism (acetyltransferase, pseudocholinesterase).

Both microsomal and nonmicrosomal enzymes are deficient in the newborn, especially premature, making them more susceptible to many drugs, e.g. chloramphenicol, opioids. This deficit is made up in first few months, more quickly in case of oxidation and other phase I reactions than in case of glucuronide and other conjugations taking 3 or more months.

Amount and kind of drug metabolizing enzymes is controlled genetically and is also altered by environmental factors. Thus, marked inter-

يتم تثبيط الدواء بتأثير مباشر للأنزيم. ويستغرق وقت سريع (خلال ساعات) مقارنة مع خريض الدواء. ويعتمد استقلاب الدواء المرتبط باستخلاص عال للدواء على معدل جريان الدم الكبدي (تدفق الدم يحد من الاستقلاب) حيث ينقص البروبانولول من معدل استقلاب الليدوكائين بإنقصاه جريان الدم الكبدي.

خريض الأنزيمات الصغروية

تتداخل العديد من الأدوية بما فيها المبيدات الحشرية. مضادات السرطان مع الدنا وتزيد من تصنيع بروتينات الأنزيمات الصغروية وخاصة السيتوكروم بي ٤٥٠ والغلوكورونيل ترانسفيراز. وكنيجة لذلك يزداد معدل استقلاب الدواء المحرض وأو أدوية أخرى.

محررضات مختلفة غالباً ما تكون انتقائية لأنزيمات محددة من عائلة السيتوكروم بي ٤٥٠ مثال:

- تحرض الأدوية المضادة للاختلاج بما فيها الفينوباربيتون.
- ريفامبين، غلوكوكورتيكوئيد، الإيزوانزيم (CYP3A).
- يحرض الفينوباربيتون (CYP2B1) بينما يحرض الريفامبين (CYP2D1).
- يحرض الإيزونازيد واستهلاك الكحول المزمن (CYP2E1).
- يحرض الهيدروكربون متعدد الحلقات مثل ٣- ميتيل كولاترين والبنزوبيرين المتواجد في دخان السجائر، كاركابوليد اللحم، والملوثات الصناعية الإيزوانزيم (CYP1A).
- من المحرضات الأنزيمية الأخرى المهمة : هيدرات الكلورال، غريزوفولفين، DDT.

وتساهم الاختلافات بين إيزو أنزيمات السيتوكروم في استقلاب أدوية مختلفة. فكل محرض يزيد من التوافر الحيوي لأدوية معينة وليس لأخرى. ويؤثر كل من الفينوباربيتون المحرض للسيتوكروم (CYP3A) و (CYP2D1) على استقلاب العديد من الأدوية . ومن جهة أخرى تم تحديد خريض الهيدروكربونات متعددة الحلقات لعدد محدود من الأدوية (مثل: التيوفيلين) لأن إيزوانزيم (CYP1A) يعمل فقط على استقلاب عدد قليل من الأدوية.

نلاحظ حيز بيني واضح قد يصل حتى ٦ أضعاف الاختلافات بين معدل استقلاب الدواء والتي يمكن مشاهدتها بين البالغين الطبيعيين. وبالتالي فإن هذا يعتبر من الأسباب الرئيسية التي تفسر سبب اختلاف مدى استجابة الأفراد للدواء.

اطراح هوفمان: هذا يشير إلى تثبيط فعالية الدواء بسوائل الجسم بواسطة إعادة ترتيب الجزيئات التلقائي بدون تدخل أي أنزيم مثال: أتراكوريم.

تثبيط استقلاب الدواء

عندما يعمل دواء على تثبيط تنافسي لاستقلاب دواء آخر إن كان يستخدم نفس الأنزيم أو نفس تيمم العامل. على كل حال فإن هذه التداخلات ليست شائعة كما هو متوقع. لأن أغلبية الأدوية هي ركازات لإيزوانزيمات مختلفة للسيتوكروم بي ٤٥٠ . أكثر من ذلك فإن الدواء يمكن أن يثبط إيزوانزيم واحد بينما يكون هو نفسه ركازة لإيزوانزيم آخر مثال: الكونيدين يستقلب بواسطة (CYP3A4) ويتثبط بواسطة (CYP2D1). بالإضافة لذلك فإن العديد من الأدوية بالتركيز العلاجي يتم استقلابه بحرائك دوائية غير مشبعة مثال: الأنزيمات المتواجدة في التمارين الرياضية. ويحدث تثبيط استقلاب السريري الواضح للدواء إن امتلك الدواء ملك إلفة إلى نفس الإيزو أنزيم . خاصة إن كان يتم استقلابه بحرائك إشباع أو إن كانت تغيرات الحرائك من الأمر الأول إلى الأمر صفر على مدى المعالجة (السعة المحددة للاستقلاب). وبشكل واضح فإن تثبيط استقلاب الدواء يحدث بطريقة مرتبطة بالجرعة ويورث سمية الدواء (والذي يتم تثبيط استقلابه).

أدوية تثبط أنزيمات استقلاب أدوية أخرى

الوبرينول.	أومبرازول.
إريترومايسين	كلاريتريميسين
كلورمفينكول	كيتوكونازول.
إيتراكونازول	سيبروفلووكساسين.
سلفوناميد.	فلوكستين.
ديلتيازيم.	أميودارون.
بروبكسيفين.	إيزونازيد.
سيميتدين.	ميترونيدازول.
ديسولفيرام.	فيراباميل، ريتونايفير

species and interindividual differences are seen. Up to 8-fold difference in the rate of metabolism of a drug among normal human adults may be observed. This is one of the major causes of individual variation in drug response.

Hofmann elimination This refers to inactivation of the drug in the body fluids by spontaneous molecular rearrangement without the agency of any enzyme, e.g. atracurium.

INHIBITION OF DRUG METABOLISM

One drug can competitively inhibit the metabolism of another if it utilizes the same enzyme or cofactors. However, such interactions are not as common as one would expect, because often different drugs are substrates for different CYP-450 isoenzymes. Moreover, a drug may inhibit one isoenzyme while being itself a substrate of another isoenzyme, e.g. quinidine is metabolized by CYP3A4 but inhibits CYP2D6. Also most drugs, at therapeutic concentrations are metabolized by non-saturation kinetics, i.e. the enzyme is present in excess. Clinically significant inhibition of drug metabolism occurs in case of drugs having affinity for the same isoenzyme, especially if they are metabolized by saturation kinetics or if kinetics changes from first order to zero order over the therapeutic range (capacity limited metabolism). Obviously, inhibition of drug metabolism occurs in a dose-related manner and can precipitate toxicity of the object drug (whose metabolism has been inhibited).

Drugs that inhibit drug metabolizing enzymes

Allopurinol	Diltiazem
Omeprazole	Amiodarone
Erythromycin	Propoxyphene
Clarithromycin	Isoniazid
Chloramphenicol	Cimetidine
Ketoconazole	Quinidine
Itraconazole	Metronidazole
Ciprofloxacin	Disulfiram
Sulfonamides	Verapamil
Fluoxetine	Ritonavir

Because enzyme inhibition occurs by direct effect on the enzyme, it has a fast time course (within hours) compared to enzyme induction (see below).

Metabolism of drugs with high hepatic extraction is dependent on liver blood flow (blood flow limited metabolism). Propranolol reduces rate of lidocaine metabolism by decreasing hepatic blood flow.

MICROSOMAL ENZYME INDUCTION

Many drugs, insecticides and carcinogens interact with DNA and increase the synthesis of microsomal enzyme protein, especially cytochrome P-450 and glucuronyl transferase. As a result, rate of metabolism of inducing drug itself and/or other drugs is increased.

Different inducers are relatively selective for certain cytochrome P-450 enzyme families, e.g.:

- Anticonvulsants including phenobarbitone, rifampin, glucocorticoids induce CYP3A isoenzymes.
- Phenobarbitone also induces CYP2B1 and rifampin also induces CYP2D6.
- Isoniazid and chronic alcohol consumption induce CYP2E1.
- Polycyclic hydrocarbons like 3-methylcholanthrene and benzopyrene found in cigarette smoke, charcoal/broiled meat and industrial pollutants induce CYP1A isoenzymes.
- Other important enzyme inducers are: chloral hydrate, griseofulvin, DDT.

Since different CYP isoenzymes are involved in the metabolism of different drugs, every inducer increases biotransformation of certain drugs but not that of others. However, phenobarbitone like inducers of CYP3A and CYP2D6 affect the metabolism of a large number of drugs, because these isoenzymes act on many drugs. On the other hand, induction by polycyclic hydrocarbons is limited to a few drugs (like theophylline) because CYP1A isoenzyme metabolizes only few drugs.

ويضم التحريض الأنزيمات الصفروية في الكبد كما أنها تتواجد في العديد من الأعضاء وتزيد من معدل الاستقلاب بمعدل ٢-٤ أضعاف. ويستغرق التحريض ٤-١٤ يوم لتصل إلى قمته وتتم المحافظة على ذلك حتى بدء إعطاء العامل المحرض. بعد ذلك تعود الأنزيمات إلى قيمها الطبيعية من ١-٣ أشهر.

خريص الأنزيمات الصفروية المتتابع

١. إنقاص شدة و/ أو مدة عمل الأدوية والتي يتم تثبيط فعاليتها بالاستقلاب مثال: فشل منع الحمل بموانع الحمل الفموية.

٢. زيادة شدة عمل الأدوية والتي يتم تفعيلها بالاستقلاب، سمية الباراسيتامول الحادة والتي تعزى إلى أحد مستقلبته، وتحدث السمية بالجرعات المنخفضة لدى المرضى المتناولين للمحضرات الأنزيمية.

٣. التحمل: إذا حرض الدواء مستقلبته (خريص ذاتي) مثال: الكاربامازيبين، الريفامبين.

٤. بعض الركائز الداخلية مثل الستيرويد، البيلوربين يتم استقلابها بشكل أسرع.

٥. تسريع الوقاية من التقطع الحاد: يزيد التحريض الانزيمي من تصنيع البروفيرين بتثبيط تصنيع الأمينوفيلينيك.

٦. الاستخدام المتقطع لمحض يمكن أن يتداخل بتحديد الجرعة لدواء آخر يتم وصفه على أسس نظامية. مثال: مضادات التخثر الفموية، خافضات سكر الدم الفموية، مضادات الصرع، خافضات الضغط. إن الأدوية التي يتأثر استقلابها بمحضرات الأنزيم هي الفينوتئين.

الوارفارين، تولبوتاميد، إيمبرامين، مانعات الحمل الفموية، الكلورمفينيكول، دوكسيسكلين، تيوفيللين، غريزوفولين.

امكانية استخدام المححضات الأنزيمية

١. يرقان الدم غير الانحلالي، الفينوباربيتون يسبب شفاء سريع من اليرقان.
٢. متلازمة كوشينغ، الفينوتئين يمكن أن ينقص هذه التظاهرات.
٣. التسمم المزمن.
٤. أمراض الكبد.

المرور الاستقلابي الأول

تشير هذه المرحلة إلى استقلاب الدواء خلال مروره من موقع امتصاصه إلى الجهاز الدوراني. وتتعرض كل الأدوية المعطاة فمويًا لأنزيمات الاستقلاب في جدار الأمعاء والكبد (حيث تصل أولاً من خلال وريد الباب الكبدي). يلاحظ ارتفاع الاستقلاب ما قبل الجهازى الجلد (الأدوية المطبقة عبر الأدمة) وفي الرئتين (للأدوية التي تصل الجريان الدموي عبر أي طريق)، ويختلف مدى الاستقلاب باختلاف الأدوية (الجدول ٢،١)، وهذا يبدو مهماً في تحديد مدى التوافر الحيوي للأدوية.

صفات الأدوية التي تخضع لمرور استقلابي أول

عالي:

- (a) الجرعة الفموية أعلى من الجرعات المعطاة جهازياً أو تحت اللسان.
- (b) هناك اختلاف واضح في الجرعة الفموية وذلك يعود إلى مدى الاختلاف في المرور الاستقلابي الأول.
- (c) يرتفع التوافر الحيوي ظاهرياً لمريض الكبد الشديد.

الجدول ٢،١: شدة المرور الاستقلابي الكبدي الأول لبعض الأدوية المهمة

منخفض	متوسط	مرتفع
لا يعطى فمويًا	لا يعطى فمويًا	جرعة فموية عالية
فينوباربيتون	أسبرين	بروبانولول
تولبوتاميد	كوينيدين	ألبرينول
تيوفيللين	ديسبرامين	فيراباميل
بيندولول	نورتيبتيلين	سالبوتامول
إيزوسوربيد وحيد	كلوربرومازين	غليسيرل ثلاثي النترات
النترات	بينتازون	مورفين
	ميثوبرولول	بيتدين

Induction involves microsomal enzymes in liver as well as other organs and increases the rate of metabolism by 2–4-fold. Induction takes 4–14 days to reach its peak and is maintained till the inducing agent is being given. Thereafter, the enzymes return to their original value over 1 to 3 weeks.

Consequences of microsomal enzyme induction

1. Decreased intensity and/or duration of action of drugs that are inactivated by metabolism, e.g. failure of contraception with oral contraceptives.
2. Increased intensity of action of drugs that are activated by metabolism. Acute paracetamol toxicity is due to one of its metabolites—toxicity occurs at lower doses in patients receiving enzyme inducers.
3. Tolerance—if the drug induces its own metabolism (autoinduction), e.g. carbamazepine, rifampin.
4. Some endogenous substrates (steroids, bilirubin) are also metabolized faster.
5. Precipitation of acute intermittent porphyria: enzyme induction increases porphyrin synthesis by derepressing δ -aminolevulinic acid synthetase.
6. Intermittent use of an inducer may interfere with adjustment of dose of another drug prescribed on regular basis, e.g. oral anticoagulants, oral hypoglycaemics, antiepileptics, antihypertensives.

Drugs whose metabolism is significantly affected by enzyme induction are—phenytoin,

warfarin, tolbutamide, imipramine, oral contraceptives, chloramphenicol, doxycycline, theophylline, griseofulvin.

Possible uses of enzyme induction

1. Congenital nonhaemolytic jaundice: phenobarbitone causes rapid clearance of jaundice.
2. Cushing's syndrome: phenytoin may reduce the manifestations.
3. Chronic poisonings.
4. Liver disease.

FIRST PASS (PRESYSTEMIC) METABOLISM

This refers to metabolism of a drug during its passage from the site of absorption into the systemic circulation. All orally administered drugs are exposed to drug metabolizing enzymes in the intestinal wall and liver (where they first reach through the portal vein). Presystemic metabolism of limited magnitude can also occur in the skin (transdermally administered drug) and in lungs (for drug reaching venous blood through any route). The extent of first pass metabolism differs for different drugs (Table 2.1) and is an important determinant of oral bioavailability.

Attributes of drugs with high first pass metabolism

- (a) Oral dose is considerably higher than sublingual or parenteral dose.
- (b) There is marked individual variation in the oral dose due to differences in the extent of first pass metabolism.
- (c) Oral bioavailability is apparently increased in patients with severe liver disease.

Table 2.1: Extent of first pass metabolism of some important drugs

Low	Intermediate	High	
		not given orally	high oral dose
Phenobarbitone	Aspirin	Isoprenaline	Propranolol
Tolbutamide	Quinidine	Lidocaine	Alprenolol
Theophylline	Desipramine	Hydrocortisone	Verapamil
Pindolol	Nortriptyline	Testosterone	Salbutamol
Isosorbide	Chlorpromazine		Glyceryl trinitrate
mononitrate	Pentazocine		Morphine
	Metoprolol		Pethidine

٤- يزداد التوافر الحيوي لدواء إن أعطي معه دواء آخر في نفس الوقت وكان ينافس في المرور الاستقلابي الأول . مثال: الكلوربرومازين، البروبيانولول.

الإطرّاح

الإطرّاح هو مرور الأدوية الممتصة جهازياً للخارج، حيث تطرح الأدوية ومستقلباتها في:

١. **البول** عبر الكلية . وهي القناة الأكثر أهمية لإطرّاح الأدوية الرئيسية.

٢. **البراز** إن جزء من الجزيئات غير الممتصة، ومعظم الأدوية المتواجدة في البراز هي مشتقة من الصفراء. وتنقل الحموض العضوية (وبشكل خاص الأدوية الغلوكورونيدية) والأسس العضوية والستيرويدات بشكل فاعل إلى الصفراء بواسطة الكبد من خلال آلية نقل فعالة غير محددة ومنفصلة (OATP,MRP٢OCT١,P-gp) وعادة ما تطرح الجزيئات ذات الوزن الجزيئي المرتفع والأكبر من ٣٠٠ (MW) في الصفراء. وغالباً ما يعاد امتصاص العديد من الأدوية والتي تتحرر بقطع روابط الغلوكورونيد بواسطة البكتريا الموجودة في الأمعاء وبالتالي يحدث الإطرّاح في البول.

أما الأدوية التي تتواجد بتركيز مرتفع في الصفراء فهي الأيزثرومايسين، الأمبسلين، الريفامبين، التتراسكلين، مانعات الحمل الفموية، والفينوفتالين.

بعض الأدوية يتم طرحها مباشرة في الكولون (مثال: مسهلات أنتراسين، والمعادن الثقيلة).

٣. **إطرّاح الهواء** يتم طرح الغازات والسوائل الطيارة (مثال: المخدرات العامة، الكحول) عبر الرئتين.

حيث يعتمد نقل الغاز والبخار في الأسناخ الرئوية على ضغطها الجزيئي في الدم. فتعمل الرئتين على حجز وطرد أي من جزيئات المادة المحقونة وريدياً.

٤. **اللعاب والتعرق** تعتبر هذه الطرق ثانوية في إطرّاح الدواء. وتوجد في هذه الإفرازات الليثيوم، يود البوتاسيوم، الريفامبين والمعادن الثقيلة. ويتم ابتلاع أغلب الأدوية الموجودة في اللعاب وتعامل بنفس طريقة الأدوية المتناولة فمويًا.

٥. **الإطرّاح عن طريق حليب الأم** إن الدواء المطروح عن طريق الحليب لا يعد مهماً بالنسبة للأم لكنه مهم بالنسبة للأطفال الرضع

الذين يستقبلون هذا الدواء. وتدخل معظم الأدوية حليب الأم عن طريق الانتشار الفعال. وبالتالي تعتبر الأدوية الأكثر انحلالاً بالدهن والأقل ارتباطاً بالبروتين بشكل أفضل. تعتبر درجة PH الحليب أقل من مثيلتها بالبلازما وبالتالي تميل الأدوية القلوية للتركز فيه. على أي حال فإن الكمية الكلية من الدواء التي تصل للرضع عبر حليب الأم هي أقل. وتوصف العديد من الأدوية للأم المرضعة بدون آثار مرضية ع الطفل الرضيع. غير ذلك، فلا ينصح بإعطاء أي دواء للأم المرضعة إلا في حالات الضرورة.

الإطرّاح الكلوي

إن الكلية هي المسؤولة عن إطرّاح كافة المواد المنحلة بالماء. إن كمية الدواء أو أحد مستقلباته المتواجدة في البول هي كمية جزئية من الكمية التي تخضع للرشح الكلوي. إعادة الإمتصاص والإطرّاح الكلوي.

الشكل ١٠،٢

$$\text{Net renal excretion} = (\text{glomerular filtration} + \text{tubular secretion}) - \text{tubular reabsorption}$$

الرشح الكلوي تمتلك الأوعية الكلوية مسامات أكبر من العادة . وكل الأدوية غير المرتبطة بالبروتينات (سواء كانت منحلّة أم غير منحلّة بالدهن) يتم رشحها عند تقديمها للرشح الكلوي. وبالتالي فإن الرشح الكلوي للدواء يعتمد على ارتباطه ببروتينات البلازما والجريان الدموي الكلوي. ويكون معدل الرشح الكلوي الطبيعي تقريباً ١٢٠ مل/ دقيقة. وتتناقص التصفية عادةً بعد سن الخمسين وتكون ضعيفة في الفشل الكلوي.

إعادة الإمتصاص الأنبوبي وهذا يعتمد على الإنحلالية بالدهن وتشرّد الدواء في باهء البول. تترشح الأدوية المنحلّة بالدهن في الكبيبات الخلفية وتنتشر بشكل فاعل في النبيبات لأن ٩٩٪ من الرشح الكلوي يعاد امتصاصه ولكن هذا لا ينطبق على الأدوية غير المنحلّة بالدهن والأدوية عالية التشرّد. وبالتالي فإن معدل الإطرّاح لهذه الأدوية (مثال: المضادات الحيوية من زمرة الأمينوغليكوزيدات، مركبات الأمونيوم الرباعية) توازي معدل الرشح الكلوي (أو تصفية الكرياتينين). إن التغيرات في باهء البول تؤثر في إعادة الامتصاص النبيبي للدواء الذي يتم تشرده جزئياً:

- تتشرّد الأسس الضعيفة بشكل أكبر ويكون إعادة امتصاصها أقل في البول الحمضي.
- تتشرّد الحموض الضعيفة بشكل أكبر ويكون إعادة امتصاصها أقل في البول القلوي.

(d) Oral bioavailability of a drug is increased if another drug competing with it in first pass metabolism is given concurrently, e.g. chlorpromazine and propranolol.

EXCRETION

Excretion is the passage out of systemically absorbed drug. Drugs and their metabolites are excreted in:

1. Urine Through the kidney. It is the most important channel of excretion for majority of drugs (see below).

2. Faeces Apart from the unabsorbed fraction, most of the drug present in faeces is derived from bile. Organic acids (especially drug glucuronides), organic bases and steroids are actively transported into bile by liver through separate non-specific active transport mechanisms (OATP, MRP2, OCT, P-gP, etc.). Relatively larger molecules (MW > 300) are preferentially eliminated in the bile. Most of the drug, including that released by deconjugation of glucuronides by bacteria in intestines is reabsorbed (enterohepatic cycling) and ultimate excretion occurs in urine. Drugs that attain high concentrations in bile are erythromycin, ampicillin, rifampin, tetracycline, oral contraceptives, phenolphthalein.

Certain drugs are excreted directly in colon, e.g. anthracene purgatives, heavy metals.

3. Exhaled air Gases and volatile liquids (general anaesthetics, alcohol) are eliminated by lungs, irrespective of their lipid solubility. Alveolar transfer of the gas/vapour depends on its partial pressure in the blood. Lungs also serve to trap and extrude any particulate matter inhaled i.v.

4. Saliva and sweat These are of minor importance for drug excretion. Lithium, pot. iodide, rifampin and heavy metals are present in these secretions. Most of the saliva along with the drug in it, is swallowed and meets the same fate as orally taken drug.

5. Milk The excretion of drug in milk is not important for the mother, but the suckling infant

inadvertently receives the drug. Most drugs enter breast milk by passive diffusion. As such, more lipid soluble and less protein bound drugs cross better. Milk has a lower pH (7.0) than plasma, basic drugs are somewhat more concentrated in it. However, the total amount of drug reaching the infant through breastfeeding is generally small and majority of drugs can be given to lactating mothers without ill effects on the infant. Nevertheless, it is advisable to administer any drug to a lactating woman only when essential.

RENAL EXCRETION

The kidney is responsible for excreting all water-soluble substances. The amount of drug or its metabolites ultimately present in urine is the sum total of glomerular filtration, tubular reabsorption and tubular secretion (Fig. 2.10).

$$\text{Net renal excretion} = (\text{glomerular filtration} + \text{tubular secretion}) - \text{tubular reabsorption}$$

Glomerular filtration Glomerular capillaries have pores larger than usual; all nonprotein bound drug (whether lipid soluble or insoluble) presented to the glomerulus is filtered. Thus, glomerular filtration of a drug depends on its plasma protein binding and renal blood flow. Glomerular filtration rate (g.f.r.), normally ~ 120 mL/min, declines progressively after the age of 50 and is low in renal failure.

Tubular reabsorption This depends on lipid solubility and ionization of the drug at the existing urinary pH. Lipid-soluble drugs filtered at the glomerulus back diffuse passively in the tubules because 99% of glomerular filtrate is reabsorbed, but nonlipid-soluble and highly ionized drugs are unable to do so. Thus, rate of excretion of such drugs, e.g. aminoglycoside antibiotics, quaternary ammonium compounds parallels g.f.r. (or creatinine clearance). Changes in urinary pH affect tubular reabsorption of drugs that are partially ionized—

- Weak bases ionize more and are less reabsorbed in acidic urine.
- Weak acids ionize more and are less reabsorbed in alkaline urine.

سولفينبيرازون، نيتروفورانتوين، ميتوتركسات، أدوية الجلوكورونيد.

(ب) **نقل الأسس العضوية (بواسطة OCT):** للتيازيدات، الكينين، بروكائين أميد، الكولين، السيميتيدين، الأميلوريد. وراثياً كلتا عمليتي النقل تكون ثنائية الاتجاه مثال: من الممكن نقل الركائز من الدم إلى السائل النببي، أما بالنسبة للأدوية ومستقلباتها (المواد الخارجية) يتم إفرازها في لمعة النبيتات أما بالنسبة للركائز الداخلية مثل حمض البول يعاد امتصاصها بشكل مسيطر.

وتتنافس الأدوية المستخدمة لنفس النواقل الفعالة مع بعضها. ويملك البروينسيد وهو حمض عضوي ويملك إلفة عالية إلى الـ OATP النببي. يعمل على تثبيط النقل الفاعل لكل من البنسيللين وحمض البول (بينما تتناقض وحدة الإطراح للمتشكل)، وذلك لأن البنسيللين يتم إفرازه أولاً بينما حمض البول فيعاد إمتصاصه أولاً. تعود العديد من التداخلات الدوائية للمنافسة على الإفراز النببي مثال:

(i) تثبط الساليسيلات تخفيض بيلة حمض اليوريك للبروينسيد والسلفينبيرازون وتنقص الإفراز النببي للميتوتركسات.

(ii) ينقص البروينسيد تراكيز النيتروفورانتوين في البول. ويطيل من فترة عمل البنسيللين/ الأمبيسيللين كما وتضعف إفراز الميتوتركسات.

(iii) ينقص الكينيدين التصفية الكلوية والصفراوية للديجوكسين وذلك بتثبيط الحامل (P-gp).

لا تتطور آلية النقل النببي بشكل جيد عند الولادة. وكنتيجة لذلك فإن مدة عمل العديد من الأدوية مثل: البنسيللين، والسيفالوسبورين، والأسبرين تكون أطول لدى حديثي الولادة. وتنضج هذه الأجهزة خلال فترة الرضاعة. وأيضاً يتناقض العمل الكلوي بعد سن الخمسين عاماً. وتتناقض التصفية الكلوية للعديد من الأدوية بشكل واضح عند الكبار الذين يتجاوز عمرهم الـ ٧٥ عاماً.

حرائك الإطراح

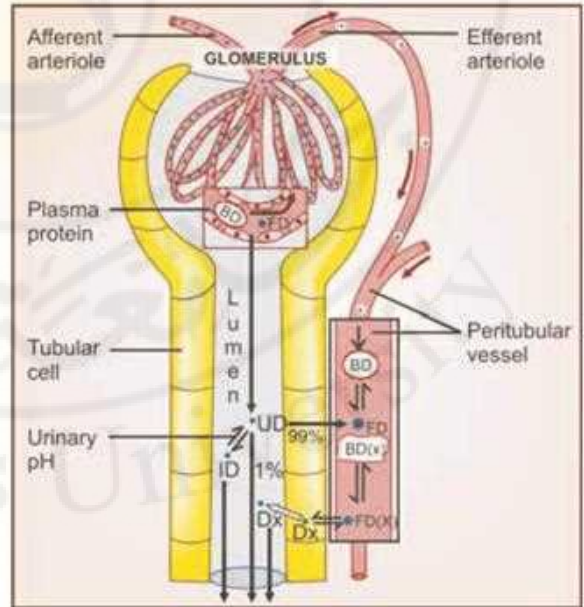
تؤمن معلومات إطراح الدواء القواعد اللازمة كما أنها تخدم لترشيد جرعة إعطاء الدواء وتعديلها حسب احتياجات المريض. يوجد ثلاثة

وعادةً ما تستخدم هذه المبادئ لتسهيل إطراح الدواء في حالات التسمم بالأدوية. مثال: قلوثة البول في حالات التسمم بالباربيتورات والساليسيلات.

الإطراح النببي: وهذا هو النقل الفاعل للحموض والأسس العضوية بصنفين مختلفين من النواقل غير الانتقائية (OATP, OCT) والتي تعمل في النبيتات الدانية. بالإضافة لذلك فإن نواقل P-gp وMRP تتواجد في لمعة الغشاء خلايا الأنبوب الداني. إن كان معدل التصفية الكلوية أكثر من ١٢٠ مل/دقيقة فإن إطراح نببي إضافي يتوقع حدوثه.

إن النقل الفعال للدواء عبر النبيتات ينقص من تركيز شكله الحر في الأوعية النببية ويحرض على مفارقة الدواء لبروتينه الرابط. والذي يعاد إفرازه مرة أخرى. الشكل ٢٠١٠ وبالتالي فإن الارتباط بروتينات البلازما والذي هو عائق للرشح الكببي للدواء. لا يتم إطراحه بالإفراز النببي.

(أ) **نقل الحموض العضوية (بواسطة OATP):** للبنسيللين، البروينسيد، حمض البول، الساليسيلات.



الشكل ٢٠١: التصفية الكلوية

This principle is utilized for facilitating elimination of drug in poisoning, i.e. urine is alkalinized in barbiturate and salicylate poisoning.

Tubular secretion This is the active transfer of organic acids and bases by two separate classes of nonspecific transporters (OATP and OCT) which operate in the proximal tubules. In addition efflux transporters P-gp and MRP2 are located in luminal membrane of proximal tubular cells. If renal clearance of a drug is greater than 120 mL/min (GFR), additional tubular secretion can be assumed to be occurring.

Active transport of the drug across tubules reduces the concentration of its free form in the tubular vessels and promotes dissociation of protein bound drug, which again is secreted (Fig. 2.10). Thus, protein binding, which is a hindrance for glomerular filtration of the drug, is not so (may even be facilitatory) to excretion by tubular secretion.

(a) Organic acid transport (by OATP) for penicillin, probenecid, uric acid, salicylates,

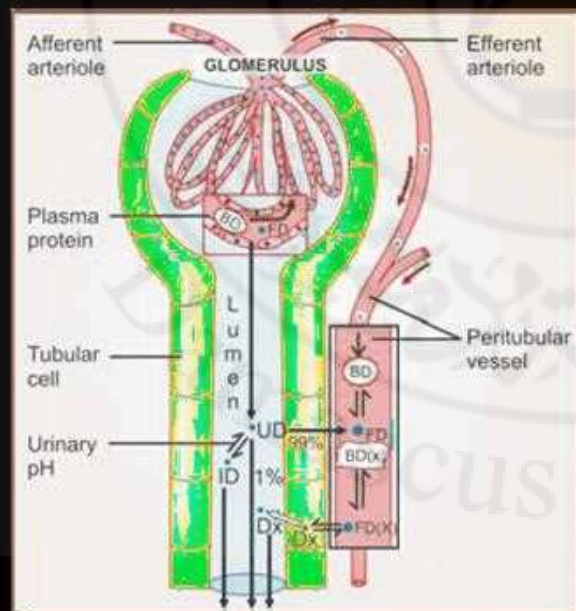


Fig. 2.10: Schematic depiction of glomerular filtration, tubular reabsorption and tubular secretion of drugs
FD—free drug; BD—bound drug; UD—un-ionized drug; ID—ionized drug; Dx—highly secreted organic acid (or base) drug

sulfinpyrazone, nitrofurantoin, methotrexate, drug glucuronides, etc.

(b) Organic base transport (through OCT) for thiazides, quinine, procainamide, choline, cimetidine, analloride, etc.

Inherently both transport processes are bidirectional, i.e. they can transport their substrates from blood to tubular fluid and *vice versa*. However, for drugs and their metabolites (exogenous substances) secretion into the tubular lumen predominates, whereas an endogenous substrate like uric acid is predominantly reabsorbed.

Drugs utilizing the same active transport compete with each other. Probenecid is an organic acid which has high affinity for the tubular OATP. It blocks the active transport of both penicillin and uric acid, but whereas the net excretion of the former is decreased, that of the latter is increased. This is because penicillin is primarily secreted while uric acid is primarily reabsorbed. Many drug interactions occur due to competition for tubular secretion, e.g.

(i) Salicylates block uricosuric action of probenecid and sulfinpyrazone and decrease tubular secretion of methotrexate.

(ii) Probenecid decreases the concentration of nitrofurantoin in urine, increases the duration of action of penicillin/ampicillin and impairs secretion of methotrexate.

(iii) Quinidine decreases renal and biliary clearance of digoxin by inhibiting efflux carrier P-gp.

Tubular transport mechanisms are not well developed at birth. As a result, duration of action of many drugs, e.g. penicillin, cephalosporins, aspirin is longer in neonates. These systems mature during infancy. Renal function again progressively declines after the age of 50 years. The renal clearance of many drugs is substantially lower in the elderly above 75 years of age.

KINETICS OF ELIMINATION

The knowledge of kinetics of elimination of a drug provides the basis for, as well as serves to devise rational dosage regimens and to modify them according to individual needs. There are three

الثابتة من الدواء المتواجد بالجسم والمطروحة في وحدة الزمن.

حرائك الوصف الصفري للدواء (الخطي) إن معدل الإطراح يبقى ثابتاً بشكل غير مرتبط بتركيز الدواء، وتتناقص تصفية الدواء مع زيادة تركيزه، أو أن كمية ثابتة من الدواء يتم إطراحها في وحدة الزمن. مثال: الكحول الإيثيلي.

إن إطراح بعض الأدوية يقترب من أعلى مستوياته خلال فترة المعالجة، كما تتغير الحرائك من الطور الأول (الأسّي) إلى الطور الصفري (الخطي) وذلك بالجرعات العالية، وبالنتيجة تزداد التراكيز البلازمية بشكل لا يتناسب مع زيادة الجرعة (الشكل ٢،١٣). كما في حالة الفينوثئين، تيلبوتاميد، تيوفيللين، وأرفارين.

العمر النصف في البلازما إن العمر النصف في البلازما لدواء ما ($t_{1/2}$) هو الوقت اللازم لتناقص تركيزه البلازمي إلى نصف قيمه الأصلية. وبأخذنا لأسهل حالة دوائية لدواء يتوزع سريعاً ويخضع لأمر الإطراح الأولي ويعطى ويريداً فيظهر المنحنى اللوغاريتمي لارتباط التركيز مع الوقت في الشكل ٢،٢

يظهر المنحنى جزئياً واضحاً:

(i) تناقص بدئي سريع يعود إلى التوزع.

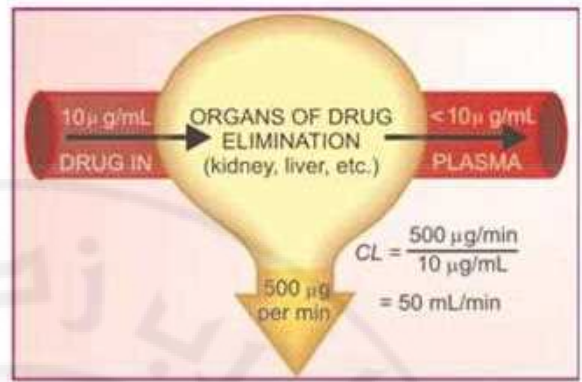
(ii) تناقص متأخر آخر يعزى لعملية الإطراح وعلى الأقل يكون لدينا نصفي عمريين حيويين هما $t_{1/2}$ التوزع و $t_{1/2}$ الإطراح .

وحسابياً نصف العمر الحيوي للإطراح بالمعادلة

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad \dots (5)$$

$\ln 2$ هي قيم الطبيعية للوغاريتم العدد ٢ أو (٠,٦٩٣). أما k فهي معدل الإطراح الثابت للدواء ومثال هو جزيئات كامل كمية الدواء المطروحة من الجسم بالدقيقة. وكمثال عن تم وجود Ag من الدواء في الجسم وتم إطراح ٠,١ غ كل ساعة فإن $k = 2/0.1 = 0.05$ وتحسب كالتالي:

$$t = \frac{CL}{V} \quad \dots (6)$$



الشكل ٢،١٤: تصفية الأدوية

معايير أساسية في الحرائك وهي التوافر الحيوي (F)، حجم التوزع (V)، والتصفية (CL)، والتي يجب فهمها بشكل واضح. إن إطراح الدواء هو جزء من مجموع الفعالية الاستقلابية والإطراح. كما في الشكل ١١،٢ لا يطرح الدواء إلا من الحيز المركزي (الدم) والذي يكون بحالة توازن مع الحيزات المحيطة بها فيها موقع التأثير. واعتماداً على قدرة الجسم على إطراح الدواء فإن جزيئات محددة من الحيز المركزي يتم تصفيتها بشكل كامل إذا أعطي الدواء في فترة محددة وباعتبار تطاول الإطراح على كامل تلك الفترة.

التصفية (CL) إن تصفية الدواء هي الحجم النظري للبلازما والتي يزال منها كامل الدواء في وحدة الوقت (مضاهة تصفية الكرياتينين) الشكل ٢،١١. ويمكن حسابها كالتالي: التصفية الكلوية = معدل الإطراح / التركيز البلازمي

$$CL = \text{Rate of elimination} / C \quad \dots (4)$$

حيث C هو التراكيز البلازمية بالنسبة للأدوية الرئيسية فإن العمليات التي تتم في الإطراح لا يتم تضمينها في التجارب السريرية المهمة بالتراكيز ولكنها تتبع:

حرائك الوصف الأول للدواء (الأسية) يشير معدل الإطراح الدواء إلى تراكيز الدواء. CL باقي التصفية الثابت أو الجزيئات



Fig. 2.11: Illustration of the concept of drug clearance. A fraction of the drug molecules present in plasma are removed on each passage through the organs of elimination. In the case shown, it requires 50 mL of plasma to account for the amount of drug being eliminated every minute; clearance is 50 mL/min.

fundamental pharmacokinetic parameters, viz. bioavailability (F), volume of distribution (V) and clearance (CL) which must be understood. The first two have already been considered.

Drug elimination is the sum total of metabolic inactivation and excretion. As depicted in Fig. 2.1, drug is eliminated only from the central compartment (blood) which is in equilibrium with peripheral compartments including the site of action. Depending upon the ability of the body to eliminate a drug, a certain fraction of the central compartment may be considered to be totally 'cleared' of that drug in a given period of time to account for elimination over that period.

Clearance (CL) The clearance of a drug is the theoretical volume of plasma from which the drug is completely removed in unit time (analogy creatinine clearance, Fig. 2.11). It can be calculated as

$$CL = \text{Rate of elimination} / C \quad \dots (4)$$

where C is the plasma concentration.

For majority of drugs the processes involved in elimination are not saturated over the clinically obtained concentrations, they follow:

First order (exponential) kinetics The rate of elimination is directly proportional to drug concentration, CL remains constant; or a constant

fraction of the drug present in the body is eliminated in unit time.

Few drugs, however, saturate eliminating mechanisms and are handled by—

Zero order (linear) kinetics The rate of elimination remains constant irrespective of drug concentration, CL decreases with increase in concentration; or a constant amount of the drug is eliminated in unit time, e.g. ethyl alcohol.

The elimination of some drugs approaches saturation over the therapeutic range, kinetics changes from first order to zero order at higher doses. As a result, plasma concentration increases disproportionately with increase in dose (see Fig. 2.13) as occurs in the case of phenytoin, tolbutamide, theophylline, warfarin.

Plasma half-life The plasma half-life ($t_{1/2}$) of a drug is the time taken for its plasma concentration to be reduced to half of its original value.

Taking the simplest case of a drug which has rapid one compartment distribution and first order elimination, and is given i.v., a semilog plasma concentration-time plot as shown in Fig. 2.12 is obtained. The plot has two slopes:

- initial rapidly declining (α) phase—due to distribution.
- later less declined (β) phase—due to elimination.

At least two half-lives (distribution $t_{1/2}$ and elimination $t_{1/2}$) can be calculated from the two slopes. The elimination half-life derived from the β slope is simply called the 'half-life' of the drug. Mathematically, elimination $t_{1/2}$ is

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad \dots (5)$$

Where $\ln 2$ is the natural logarithm of 2 (or 0.693) and k is the elimination rate constant of the drug, i.e. the fraction of the total amount of drug in the body which is removed per unit time. For example, if 2 g of the drug is present in the body and 0.1 g is eliminated every hour, then $k = 0.1/2 = 0.05$. It is calculated as:

$$k = \frac{CL}{V} \quad \dots (6)$$

تكرار إعطاء الدواء

عند تكرار إعطاء الدواء خلال فترات زمنية قصيرة، فإنه يتراكم في الجسم حتى يخضع للإطراح ويكون قد وصل لتراكيز بلازمية ثابتة (Cpss) يمكن الحصول عليها من المعادلة:

$$C_{pss} = \frac{\text{dose rate}}{CL} \quad \dots(8)$$

ومن هذه المعادلة نلاحظ أنه عند مضاعفة معدل الجرعة سوف يضاعف من معدل التراكيز البلازمية Cpss. وإن كانت التراكيز البلازمية العلاجية للدواء غير معروفة وتمت معرفة قيمة CL يمكن حساب معدل الجرعة المحتاج إليها Cpss في موقع التأثير بالمعادلة

$$\text{dose rate} = \text{target } C_{pss} \times CL \quad \dots(9)$$

بعد الإعطاء الفموي فقط جزء (F) من الجرعة يصل للدوران العام في الشكل الفعال. وفي هذه الحالة يكون:

$$\text{dose rate} = \frac{\text{target } C_{pss} \times CL}{F} \quad \dots(10)$$

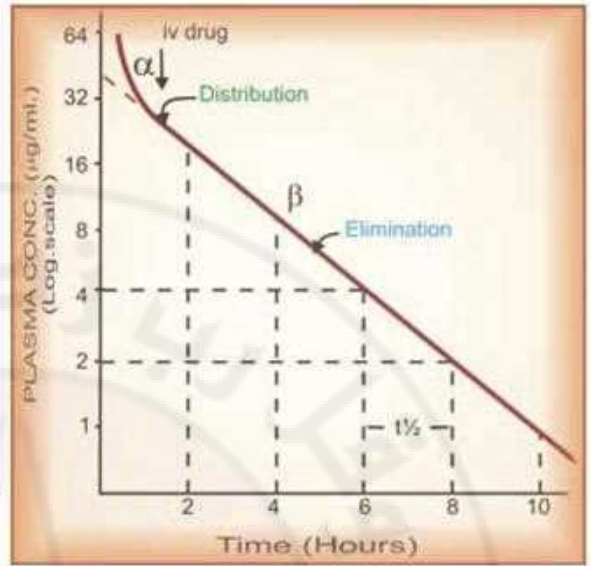
تكون علاقة معدل الجرعة خطية فقط في حال إطراح العقار بحركية الأمر الأول. وبالنسبة لبعض الأدوية كالفينوتئين والتي تتبع حركية خاصة يكون فيها تغيرات الإطراح من الأمر الأول إلى الصفرة فوق المعدل العلاجي. وتسبب الزيادة في الجرعة بعد الوصول للمستويات الإشباعية زيادة في Cpss والذي يكون غير متناسب مع تغيرات معدل الجرعة الشكل ٢،١٣. في هذه الحالة:

$$\text{Rate of drug elimination} = \frac{(V_{max}) (C)}{K_m + C} \quad \dots(11)$$

تعبر C عن التراكيز البلازمية للدواء. أما Vmax في معدل الإطراح الأكبر للعقار، و Km هو التركيز البلازمي للعقار عندما يكون معدل الإطراح نصف أعظمي.

مبدأ الهضبة

عند تكرار الجرعة الدوائية قبل نفاذ ٤ ١/٢، فقد تصل قمة تركيزها. لأن بقايا الجرعة السابقة سوف تكون متواجدة ضمن الجسم. وهي تتابع بكل جرعة لحد الوصول لزيادة معدل الإطراح (والتي تزداد



الشكل ١٢،٢

$$t_{1/2} = 0.693 \times \frac{V}{CL} \quad \dots(11)$$

وبالتالي يكون نصف العمر الحيوي هو عبارة معلم مشتق من قيمتين أساسيتين وهما V و CL وكل منهما قد يتغير بشكل مستقل عن الآخر. وبالتالي لا يمكن اعتباره المشعر المحدد عن الإطراح. وغير ذلك فإنه دليل بسيط ومفيد عن إقامة الدواء المؤقتة في الجسم. وكمثال على ذلك بعد:

١ ١/٢ - ٥٠٪ يطرح الدواء.

٢ ١/٢ - ٧٥٪ (٢٥ + ٥٠) يطرح الدواء.

٣ ١/٢ - ٨٧,٥٪ (٢٥ + ١٢,٥ + ٢٥ + ٥٠) يطرح الدواء.

٤ ١/٢ - ٩٣,٧٥٪ (٢٥ + ١٢,٥ + ٢٥ + ٥٠) يطرح الدواء

وتقريباً يحدث إطراح كامل للدواء خلال نصف عمر حيوي يتراوح من ٤-٥ ساعات. وبالنسبة للأدوية التي تخضع للإطراح بـ:

حركية الأمر الأول: يبقى ١/٢ ثابتاً لأنه لا يحدث تغير لقيم كل من CL و V مع الجرعة.

حركية الأمر صفري: تزداد قيم ١/٢ مع زيادة الجرعة بسبب تناقص قيم CL بشكل كبير عند زيادة الجرعة.

نصف عمر بعض العقاقير

Aspirin	4 hr	Digoxin	40 hr
Penicillin-G	30 min	Metronidazole	8 hr
Doxycycline	20 hr	Phenobarbitone	90 hr

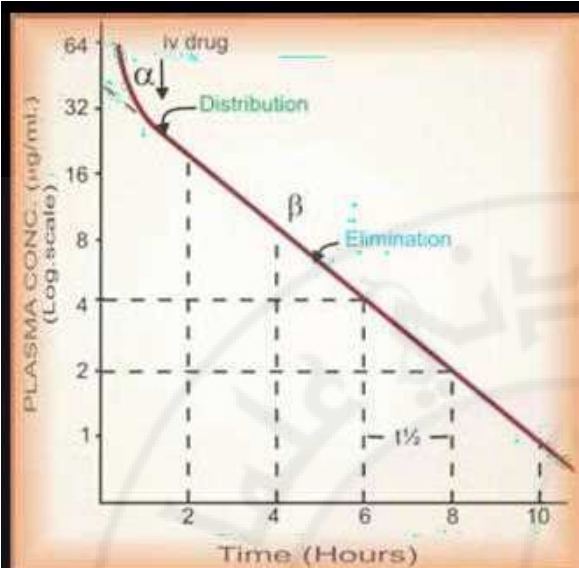


Fig. 2.12: Semilog plasma concentration-time plot of a drug eliminated by first order kinetics after intravenous injection

therefore, $t_{1/2} = 0.693 \times \frac{V}{CL}$... (7)

As such, half-life is a derived parameter from two variables V and CL both of which may change independently. It, therefore, is not an exact index of drug elimination. Nevertheless, it is a simple and useful guide to the sojourn of the drug in the body, i.e. after

- 1 $t_{1/2}$ – 50% drug is eliminated.
- 2 $t_{1/2}$ – 75% (50 + 25) drug is eliminated.
- 3 $t_{1/2}$ – 87.5% (50 + 25 + 12.5) drug is eliminated.
- 4 $t_{1/2}$ – 93.75% (50 + 25 + 12.5 + 6.25) drug is eliminated.

Thus, nearly complete drug elimination occurs in 4–5 half-lives.

For drugs eliminated by—

First order kinetics— $t_{1/2}$ remains constant because V and CL do not change with dose.

Zero order kinetics— $t_{1/2}$ increases with dose because CL progressively decreases as dose is increased.

Half-life of some representative drugs

Aspirin	4 hr	Digoxin	40 hr
Penicillin-G	30 min	Metronidazole	8 hr
Doxycycline	20 hr	Phenobarbitone	90 hr

Repeated drug administration

When a drug is repeated at relatively short intervals, it accumulates in the body until elimination balances input and a steady-state plasma concentration (C_{pss}) is attained—

$$C_{pss} = \frac{\text{dose rate}}{CL} \quad \dots (8)$$

From this equation it is implied that doubling the dose rate would double the average C_{pss} and so on. Further, if the therapeutic plasma concentration of the drug has been worked out and its CL is known, the dose rate needed to achieve the target C_{pss} can be determined—

$$\text{dose rate} = \text{target } C_{pss} \times CL \quad \dots (9)$$

After oral administration, often only a fraction (F) of the dose reaches systemic circulation in the active form. In such a case—

$$\text{dose rate} = \frac{\text{target } C_{pss} \times CL}{F} \quad \dots (10)$$

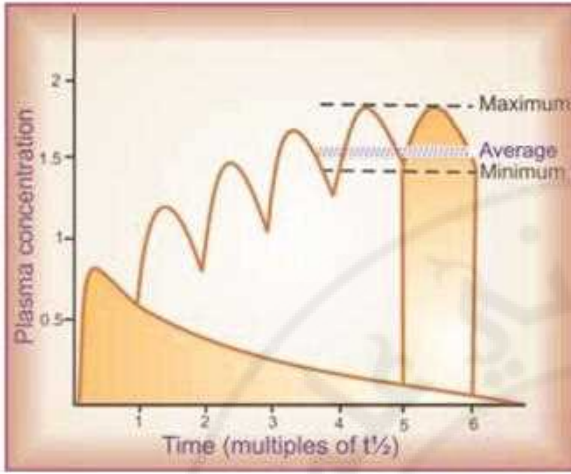
The dose rate- C_{pss} relationship is linear only in case of drugs eliminated by first order kinetics. For drugs (e.g. phenytoin) which follow Michaelis-Menten kinetics, elimination changes from first order to zero order kinetics over the therapeutic range. Increase in their dose beyond saturation levels causes an increase in C_{pss} which is out of proportion to the change in dose rate (Fig. 2.13). In their case:

$$\text{Rate of drug elimination} = \frac{(V_{max})(C)}{K_m + C} \quad \dots (11)$$

where C is the plasma concentration of the drug, V_{max} is the maximum rate of drug elimination, and K_m is the plasma concentration at which elimination rate is half maximal.

Plateau principle

When a constant dose of a drug is repeated before the expiry of 4 $t_{1/2}$, it would achieve higher peak concentration, because some remnant of the previous dose will be present in the body. This continues with every dose until progressively increasing rate of elimination (which increases

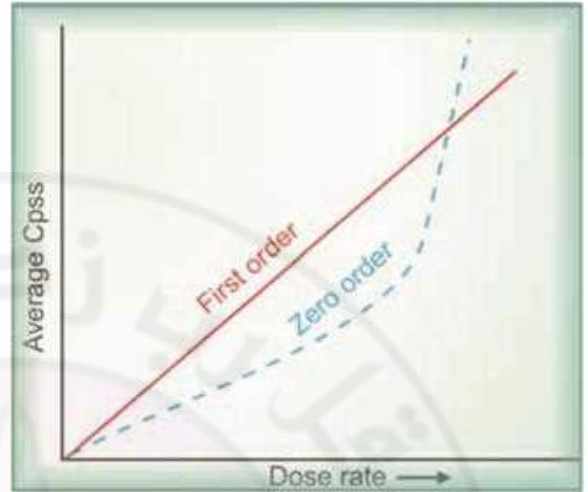


الشكل ١٤,٢: مبدأ الهضبة في تراكم العقار مع تكرار الجرعة

والليثيوم والمضادات الميكروبية وغيرها الكثير. أو تلك التي تعطى للوقاية ومن الأفضل الوصول لمستويات بلازمية خاصة لتكون ضمن المستويات العلاجية وهذه البيانات تكون متوافرة حالياً لمعظم الأدوية التي من هذا النوع. والأدوية ذات $t_{1/2}$ يكون من ٢-٣ ساعات ويطبق خلال فواصل زمنية ٦-١٢ ساعة للوصول للمستويات الهدف. وفي حالة العديد من الأدوية (بنسيلين، والأمبيسلين، والكلورمفينكول، والإريثرومايسين، والبروبانولول) يكون ذلك مقبولاً علاجياً. أما بالنسبة للأدوية التي تمتع $t_{1/2}$ بنصف عمر أطول تكون الجرعة الكافية للوصول للتركيز الهدف بعد تطبيق وحيد مفرد فإن تكرار الجرعة يسبب تراكمها تبعاً لمبدأ الهضبة و يسبب سمية دوائية لاحقة. ومن جهة أخرى إن كانت الجرعة هدفاً للوصول لحالة ثابتة فسوف يتأخر التأثير العلاجي حوالي أربعة أعمار نصفية (وقد يكون ذلك غير مقبول سريرياً). ومثل هذه الأدوية تطبق بتحميل مبدئي ومن ثم تتم المحافظة على جرعات ثابتة ومتتالية.

جرعة التحميل: هي عبارة عن جرعة وحيدة أو عدة جرعات متكررة وسريعة تعطى في البداية للوصول إلى التراكيز البلازمية المطلوبة. ومن الممكن حسابها من المعادلة التالية:

$$\text{Loading dose} = \frac{\text{target Cp} \times V}{F} \quad \dots(12)$$



الشكل ١٣,٢: العلاقة بين معدل الجرعة والتركيز البلازمية الثابتة للأدوية المطروحة بتأثير الأمر الأول وصفر

مع زيادة التركيز) لتوازن الكمية المعطاة عبر فواصل الجرعات. وبالتالي هضبة التراكيز البلازمية والتموجات والتقلبات حول مستويات ثابتة. وهذا ما يعرف بمبدأ الهضبة لتراكم العقار. ويمكن الوصول إلى الحالة الثابتة خلال ٤-٥ أنصاف أعمار إلا عن كان فواصل الجرعة أطول بكثير من $t_{1/2}$ الشكل ١٤,٢.

إن مدى التقلب في مدى التراكيز البلازمية في الحالة الثابتة تعتمد ارتباط فواصل الجرعة مع $t_{1/2}$ وكمثال على ذلك الاختلافات بين المستويات العظمى والدنيا والتي تكون بسيطة إن تم تكرار جرعة دوائية صغيرة بتواتر أكبر (حيث يبقى معدل الجرعة ثابتاً). وتكون فواصل تكرار الجرعات الدوائية متناسباً مع مبدأ الهضبة ومقبولاً سريرياً (فقدان الفعالية في الأطراف وزيادة مستوى السمية في القمة). ولكن إن تغير معدل الجرعة فنحصل على منحنى Cp_{ss} آخر.

وعند إعطاء الدواء فموياً (حيث يأخذ الامتصاص بعض الوقت) فإن معدل Cp_{ss} غالباً ما يكون ثلث ما بين مستويات أعظمية ودنيا في فواصل الجرعة.

إستراتيجية استهداف المستوى

وبالنسبة للأدوية التي يكون من الصعب قياس تأثيرها وهوامش أمانها غير كبيرة كمضادات التخثر ومضادات الاكتئاب

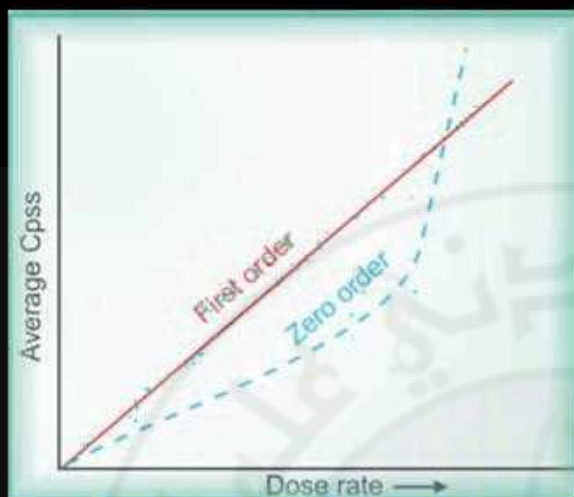


Fig. 2.13 Relationship between dose rate and average steady-state plasma concentration of drugs eliminated by first order and Michaelis-Menten (zero order) kinetics

with increase in concentration) balances the amount administered over the dose interval. Subsequently, plasma concentration plateaus and fluctuates about an average steady-state level. This is known as the plateau principle of drug accumulation. Steady state is reached in 4–5 half-lives unless dose interval is very much longer than $t_{1/2}$ (Fig. 2.14).

The amplitude of fluctuations in plasma concentration at steady state depends on the dose interval relative to $t_{1/2}$, i.e. the difference between the maximum and minimum levels is less if smaller doses are repeated more frequently (dose rate remaining constant). Dosage intervals are generally a compromise between what amplitude of fluctuations is clinically acceptable (loss of efficacy at troughs and side effects at peaks) and what frequency of dosing is convenient. However, if the dose rate is changed, a new average C_{ps} is attained over the next 4–5 half-lives. When the drug is administered orally (absorption takes some time), average C_{ps} is approximately 1/3rd of the way between the minimal and maximal levels in a dose interval.

Target level strategy For drugs whose effects are not easily quantifiable and safety margin is not big, e.g. anticonvulsants, antidepressants,

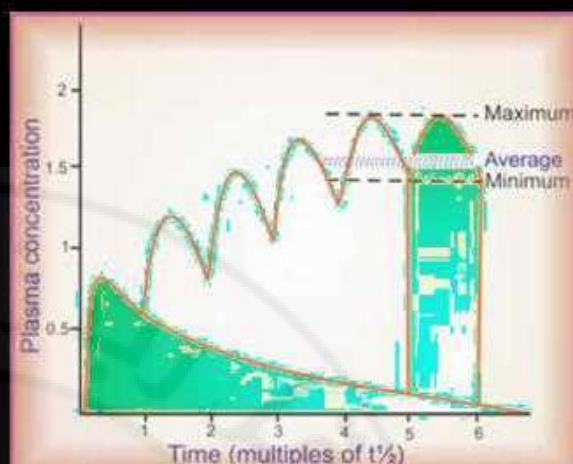


Fig. 2.14: Plateau principle of drug accumulation on repeated oral dosing

Note. The area of the two shaded portions is equal.

lithium, some antimicrobials, etc. or those given to prevent an event, it is best to aim at achieving a certain plasma concentration which has been defined to be in the therapeutic range; such data are now available for most drugs of this type.

Drugs with short $t_{1/2}$ (up to 2–3 hr) administered at conventional intervals (6–12 hr) achieve the target levels only intermittently and fluctuations in plasma concentration are marked. In case of many drugs (penicillin, ampicillin, chloramphenicol, erythromycin, propranolol) this, however, is therapeutically acceptable.

For drugs with longer $t_{1/2}$ a dose that is sufficient to attain the target concentration after single administration, if repeated will accumulate according to plateau principle and produce toxicity later on. On the other hand, if the dosing is such as to attain target level at steady state, the therapeutic effect will be delayed by about 4 half-lives (this may be clinically unacceptable). Such drugs are often administered by initial loading and subsequent maintenance doses.

Loading dose This is a single or few quickly repeated doses given in the beginning to attain target concentration rapidly. It may be calculated as—

$$\text{Loading dose} = \frac{\text{target } C_p \times V}{F} \quad \text{---(12)}$$

ويتحكم فقط ٧ بجرعة التحميل كما أنها لا تتأثر بـ CL أو $\frac{1}{2}t$.

جرعة المحافظة: وهذه الجرعة تعاد في فواصل زمنية خاصة بعد الوصول على مستويات التركيز الهدف وذلك للمحافظة على نفس التوازن مع الإطراح. ويتم حساب معدل جرعة المحافظة من المعادلة (١٠) ويتم التحكم بها من خلال CL أو $\frac{1}{2}t$ ، وإن سهلت لقياس التراكم الدوائية فإن الحصول على المستويات الهدف عند المريض فمن الممكن تنويعها لاحقاً وثبتت معدل الجرعة عند الحاجة. وكلا هاتين الجرعتين جرعة التحميل والمحافظة تؤمنان تأثيرات علاجية سريعة مع أمان طوال فترة التطبيق: كتكرار التطبيق للديجوكسين، الكلوروكينين، والدوكسيسيكليين وغيرها. وإن لم يكن هناك أي حالة إسعافية مطلوبة فمن الممكن البدء مباشرة بجرع المحافظة.

إطالة فترة تأثير الدواء

قد يكون من المفيد أحياناً تعديل الدواء بطريقة أو بأخرى وذلك لإطالة فترة تأثيره ويكون ذلك بـ:

(i) إنفاص تواتر الإعطاء ليكون أكثر ملائمة.
(ii) تحسين إمتثال المريض (غالباً ما يتم نسيان أو إغفال جرعة الدواء الصباحية أكثر من إعطاء الدواء كل ٦-٨ ساعات).

(iii) تجنب القلب الكبير في تراكيز الدواء البلازمية. كما يتم تجنب الآثار الجانبية المرتبطة بمستويات البلازما العالية والتي تنتج مباشرة بعد إعطاء الدواء بخفض الجرعة الدوائية (مثال: النيفيديبين) أفضل من مراقبة الوقت للتحكم بقيم سكر الدم.

(iv) يمكن المحافظة على فعالية الدواء طوال الليل بدون تعكير نوم الليل، مثال: مضادات الهيستامين، أدوية مضادة للإختلاج.

على كل حال فليست كل الأدوية تحتاج لإطالة فترة تأثيرها مثال: الأدوية التي تحتاج لفترة تأثير مختصرة (منومات، علاج الصداع) أو الأدوية تمتلك فترة تأثير طويلة بطبيعتها (ديجوكسين، الأملوديبين، دوكسيسيكليين، أوميبرازول). أما الأدوية التي يكون لديها $\frac{1}{2}t > 4$ فهي مناسبة للتحكم بتحرر الأشكال الصيدلانية على الرغم من عدم الحاجة لكل هذه الأشكال الصيدلانية للدواء إن كان $\frac{1}{2}t < 12$.

إن الطرق المستخدمة لإطالة فترة تأثير الدواء سيتم وصفها لاحقاً:

١. إطالة مدة الإمتصاص من موقع الإعطاء

(أ) الإعطاء الفموي: الأقراص الصيدلانية ثابتة معدل التحرر، والكبسولات، جزيئات الدواء يتم تغليفها بالريتينات، مواد بلاستيكية، ومواد أخرى تحرر المادة الفعالة بفواصل زمنية ثابتة في السبيل المعوي. إن مستحضرات الأقراص والكبسولات المحكمة الصنع تستخدم غشاء نصف نفوذ للتحكم بتحرر الدواء من الشكل الجرعي. تعمل هذه المستحضرات على إطالة فترة التأثير من ٤-٦ ساعات وليس أكثر من ذلك لأن هذا الوقت يعتبر كافياً لوصول جزيئات الدواء للكولون.

(ب) الإعطاء الجهازي: إن الحقن العضلي وحقن الجلد للأدوية غير المنحلة (بنزائين البنسيللين، الأنسولين المديد) أو المحاليل الزيتية (البروجيسترون المدخر)، الحبيبات المزروعة، تستطيع أن تمتد فترة تأثيرها لأيام أو لعدة أشهر أو حتى لسنين بسبب طول فترة إمتصاصها. كما من الممكن الاستفادة أيضاً من المقبضات الوعائية لإطالة فترة تأثير الدواء (مثال: الأدرينالين مع المخدرات الموضعية).

(ج) تطبيق الأدوية بطريق الأدمة والتي تولد تأثيراً جهازياً: إن الأدوية المغموسة في اللصاقات، والأشرطة أو حتى المرهم المطبق على الجلد هي شائعة مثل النيتروغليسرين.

٢. بزيادة زمن الارتباط ببروتينات البلازما: يتم تصنيع الأدوية من نفس الجنس بشكل ترتبط فيه بشدة مع بروتينات البلازما وبالتالي تتحرر بشكل بطيء لتصل للشكل الحر والفعال (مثال: السلفادوكسين).

٣. بتأخير معدل الاستقلاب: يمكن أن تؤثر تغيرات كيميائية بسيطة على معدل استقلاب الدواء بدون أي تأثير على دوره البيولوجي، مثال: إن إضافة مجموعة إيتينيل للإسترايدينول يطيل فترة تأثيره ويحسن من مزايا استخدامه الفموي كمانع للحمل. كما أن تثبيط أنزيمات محددة بتأثير دواء واحد يطيل فترة تأثير الدواء الآخر مثال: إن الألوبيورينول يثبط تدرك ٦-ميركابتوبيرين، أما السيلاستين فهو يحمي الإيمبينيم من التدرك في الكلية.

٤. بتأخير الإطراح الكلوي: إن الإفراز النببي لدواء هي عملية فاعلة ويمكن تثبيطها بمواد تنافسية مثال: إن البرونسيديد يطيل فترة تأثير البنسيللين والأمبسيللين.

Thus, loading dose is governed only by V and not by CL or $t_{1/2}$.

Maintenance dose This dose is one that is to be repeated at specified intervals after the attainment of target C_{pss} so as to maintain the same by balancing elimination. The maintenance dose rate is computed by equation (10) and is governed by CL (or $t_{1/2}$) of the drug. If facilities for measurement of drug concentration are available, attainment of target level in a patient can be verified subsequently and dose rate adjusted if required.

Such two phase dosing provides rapid therapeutic effect with long-term safety; frequently applied to digoxin, chloroquine, doxycycline, etc. However, if there is no urgency, maintenance doses can be given from the beginning.

PROLONGATION OF DRUG ACTION

It is sometimes advantageous to modify a drug in such a way that it acts for a longer period. By doing so:

- (i) Frequency of administration is reduced—more convenient.
- (ii) Improved patient compliance—a single morning dose is less likely to be forgotten/omitted than a 6 or 8 hourly regimen.
- (iii) Large fluctuations in plasma concentration are avoided—side effects related to high peak plasma level just after a dose would be minimized (e.g. nifedipine); better round-the-clock control of blood sugar, etc.
- (iv) Drug effect could be maintained overnight without disturbing sleep, e.g. antiasthmatics, anticonvulsants, etc.

However, all drugs do not need to be made long acting, e.g. those used for brief therapeutic effect (sleep inducing hypnotic, headache remedy) or those with inherently long duration of action (digoxin, amlodipine, doxycycline, omeprazole). Drugs with $t_{1/2} \leq 4$ hr are suitable for controlled release formulations; while there is no need of such formulations for drugs with $t_{1/2} \geq 12$ hr. Methods utilized for prolonging drug action are summarized below. Some of these have already been described.

1. By prolonging absorption from site of administration

(a) Oral Sustained release tablets; spansule capsules, etc.; drug particles are coated with resins, plastic materials or other substances which temporally disperse release of the active ingredient in the g.i.t. The controlled release tablet/capsule preparation utilizes a semipermeable membrane to control the release of drug from the dosage form. Such preparations prolong the action by 4 to 6 hours and no more because in that time drug particles reach the colon.

(b) Parenteral These are injection of drug in insoluble form (benzathine penicillin, lente insulin) or as oily solution (depot progestins); pellet implantation, silastic and biodegradable implants can provide for its absorption over a couple of days to several months or even years. Inclusion of a vasoconstrictor with the drug also delays absorption (adrenaline with local anaesthetics).

(c) Transdermal drug delivery systems The drug impregnated in adhesive patches, strips or as ointment applied on skin is becoming popular, e.g. glyceryl trinitrate.

2. By increasing plasma protein binding

Drug congeners have been prepared which are highly bound to plasma protein and are slowly released in the free active form, e.g. sulfadoxine.

3. By retarding rate of metabolism Small chemical modification can markedly affect the rate of metabolism without affecting the biological action, e.g. addition of ethinyl group to estradiol makes it longer acting and suitable for use as oral contraceptive. Inhibition of specific enzyme by one drug can prolong the action of another drug, e.g. allopurinol inhibits degradation of 6-mercaptopurine; ritonavir boosts the action of indinavir; cilastatin protects imipenem from degradation in kidney.

4. By retarding renal excretion The tubular secretion of drug being an active process, can be suppressed by a competing substance, e.g. probenecid prolongs duration of action of penicillin and ampicillin.

الفصل ٣

الديناميكا الدوائية

٣. **التهيج:** هذا يتضمن معنى غير انتقائي. غالباً ما يكون ضاراً ويطبق على خلايا أقل خصوصية (البطانة، الأنسجة الرابطة). وقد يحرض التهيج البسيط الأفعال المرافقة، ولكن ينتج عن التهيج الشديد التهاب، وائتكال، وتكرز، وأذية مورفولوجية. وهذا قد يؤدي إلى نقصان أو فقدان العمل.

٤. **الاستبدال:** وهذا يشير إلى استخدام المستقلبات الطبيعية، الهرمونات أو مشابهااتها في حالات النقص. مثال: الليفودوبا في داء الباركنسون، الأنسولين في داء السكري، والحديد في حالات فقر الدم.

٥. **التأثير السمي:** إن التأثير السمي الانتقائي للطفيليات الغازية والخلايا السرطانية، يعمل على إضعافها بدون تأثير واضح على الخلايا المضيفة. وتستخدم هذه لشفاء أو تلطيف الإبتان أو الورم مثال: بنسيللين، كلوروكين، زيدوفودين، سيكلوفوسفاميد.

آلية عمل الدواء

فقط عدد قليل من الأدوية التي تعمل بمزايا خواصها الفيزيائية والكيميائية والأمثلة عن ذلك هي:

- مسهلات كتيبة - كتلة فيزيائية.
- فحم - خواص امتزازية.
- مانيتول - فعالية تناضحية.
- اليود ١٣١١ والنظائر المشعة - النشاط الإشعاعي.
- مضادات الحموضة - تعديل حمض كلور الماء المعدي.
- برمنغنات البوتاسيوم - خواص مؤكسدة.
- ديمركابروول - خلب المعادن الثقيلة.

تعرف الديناميكا الدوائية بأنها دراسة تأثير الدواء. وهي محاولة لشرح كامل تتابع التأثير والفعل وعلاقة التأثير - الجرعة، إن تعديل عمل دواء بدواء آخر أو بعوامل أخرى هو شكل من أشكال الديناميكا الدوائية.

مبادئ عمل الدواء

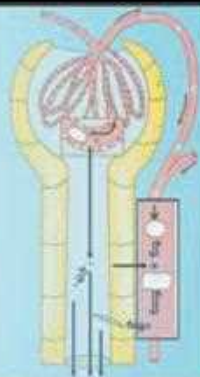
لا تمنح الأدوية المعروفة (عدا تلك المعتمدة على الجينات) وظائف جديدة على أي جهاز عضو. أو خلية. ولكنها تعدل فقط من مدى الفعالية المتطورة. حيث يمكن تقسيم نماذج تأثير الأدوية الأساسية إلى:

١. **المنبهات:** وهي تشير إلى تعزيز انتقائي لمستوى الفعالية لخلايا معينة. مثال: ينبه الأدرينالين القلب، ينبه البيلوكارين الغدد اللعابية. ولكن غالباً ما يتبع التنبيه الشديد تثبيط ذلك الفعل. مثال: إن الجرعات العالية من البيكروتوكسين والتي تنبه الجهاز العصبي المركزي تنتهي باختلاجات تتبع بسبات وتثبيط تنفسي.

٢. **المنبطات:** وهذا يعني انخفاض واضح لفعالية خلايا خاصة. وكمثال ثبط الباربيتورات الجهاز العصبي المركزي. يثبط الكينيدين القلب، و الحدرات الوضعية تثبط التوصيل العصبي. تنبه أدوية محددة نوع محدد من الخلايا وتثبط نوع آخر. مثال: إن الأسيتيل كولين ينبه العضلات الملساء المعوية ولكنه بنفس الوقت يثبط العقدة الجيبية الأذينية في القلب، وبالتالي فليست معظم الأدوية يمكن تصنيفها كمنبه أو مثبط.

CHAPTER 3

Pharmacodynamics



Pharmacodynamics is the study of drug effects. It attempts to elucidate the complete action-effect sequence and the dose-effect relationship. Modification of the effects of one drug by another drug and by other factors is also an aspect of pharmacodynamics.

PRINCIPLES OF DRUG ACTION

Drugs (except those gene based) do not impart new functions to any system, organ or cell; they only alter the pace of ongoing activity. The basic types of drug action can be broadly classed as:

1. Stimulation It refers to selective enhancement of the level of activity of specialized cells, e.g. adrenaline stimulates heart, pilocarpine stimulates salivary glands. However, excessive stimulation is often followed by depression of that function, e.g. high dose of picrotoxin, a central nervous system (CNS) stimulant, produces convulsions followed by coma and respiratory depression.

2. Depression It means selective diminution of activity of specialized cells, e.g. barbiturates depress CNS, quinine depresses heart, local anaesthetics depress nerve conduction.

Certain drugs stimulate one type of cells but depress the other, e.g. acetylcholine stimulates intestinal smooth muscle but depresses SA node in heart. Thus, most drugs cannot be just classed as stimulants or depressants.

3. Irritation This connotes a nonselective, often noxious effect and is particularly applied to less specialized cells (epithelium, connective tissue). Mild irritation may stimulate associated function, but strong irritation results in inflammation, corrosion, necrosis and morphological damage. This may result in diminution or loss of function.

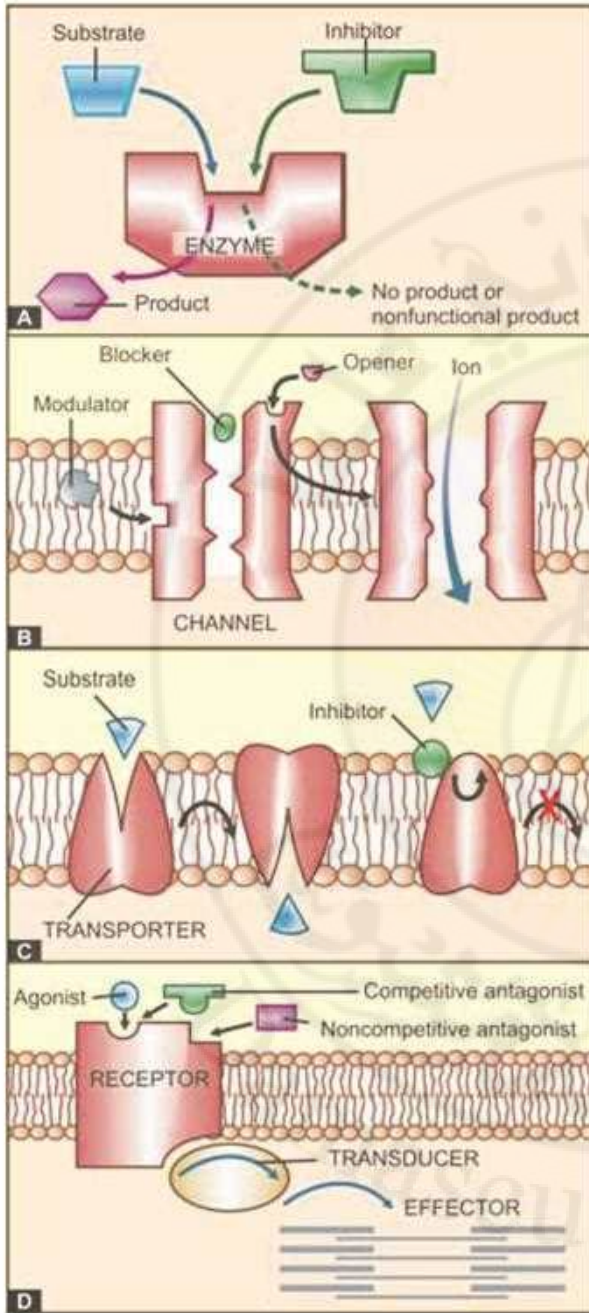
4. Replacement This refers to the use of natural metabolites, hormones or their congeners in deficiency states, e.g. levodopa in parkinsonism, insulin in diabetes mellitus, iron in anaemia.

5. Cytotoxic action Selective cytotoxic action for invading parasites or cancer cells, attenuating them without significantly affecting the host cells is utilized for cure/palliation of infections and neoplasms, e.g. penicillin, chloroquine, zidovudine, cyclophosphamide, etc.

MECHANISM OF DRUG ACTION

Only a handful of drugs act by virtue of their simple physical or chemical property; examples are:

- Bulk laxatives—physical mass
- Charcoal—adsorptive property
- Mannitol—osmotic activity
- ^{131}I and other radioisotopes—radioactivity
- Antacids—neutralization of gastric HCl
- Pot. permanganate—oxidizing property
- Dimercaprol—chelation of heavy metals.



الشكل ١.٣: النماذج الأربعة الرئيسية الموضحة للجزئيات البيولوجية المستهدفة من قبل العقار (A) الأنزيم; (B) القنوات الشاردية عبر الغشاء; (C) الناقل الرابط للغشاء; (D) مستقبل

نتج العديد من الأدوية تأثيرها بتدخلها مع جزئيات الهدف والتي هي عبارة عن بروتينات. وهذا يعكس انتقائية لعمل الدواء. حيث يمكن تقسيم البروتينات الوظيفية التي تستهدف عمل الدواء إلى أربع زمر رئيسية: الأنزيمات، القنوات الشاردية، النواقل، والمستقبلات. الشكل ١.٣.

ولكن تعمل بعض الأدوية على بروتينات أخرى (مثال: الكولشيسين، القلوبات العنقية، الناكسين المرتبط إلى البروتينات التوبولين البنيوية) أو على حموض نووية (العوامل المؤلكلة).

١. الأنزيمات

تتم أغلب التفاعلات البيولوجية تحت تأثير الأنزيمات المحفزة. وبالتالي فإن الأنزيمات تعتبر هدفاً مهماً لعمل العديد من الأدوية. تزيد الأدوية أو تنقص فعالية معدل التفاعلات المتوسطة بالأنزيمات، ولكن فعالية الأنزيمات الفيزيولوجية الجهازية غير مثالية (optimal set). وبالتالي فإن تفعيل الأنزيمات المتوسطة بالأدوية والتي تعتبر مواد أجنبية هو أمر غير عادي. إن تنبيه الأنزيمات هو وثيق الصلة ببعض المستقبلات الطبيعية فقط. مثال: إن البيروكسيدين هو عامل تميم ويزيد من فعالية الديكاربوكسيلاز. يتم تفعيل العديد من الأنزيمات عبر المستقبلات والمرسال الثاني. مثال: الأدرينالين يزيد فعالية أنزيم فوسفوريلاز الغليكوجين الكبدي عبر مستقبلات β و الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي AMP (مرسال ثاني). يزيد تفعيل الأنزيمات إفتحها إلى المثالة وبالتالي إن معدل التفاعل الثابت (K_M) سوف ينخفض. الشكل ٣.٢ يمكن أن تحدث الزيادة الظاهرة في الفعالية الأنزيمية بتحريض الأنزيم. مثال: تصنيع بروتينات أنزيمية بشكل أكبر. وهذا لا يمكن تسميته بالتنبيه لأن معدل ارتباط الدواء لا يتغير والعديد من الأنزيمات يحرض الأنزيمات الصغورية. كما أن تثبيط الأنزيمات هو نموذج عام لفعل الأدوية.

أ. التثبيط غير الانتقائي إن العديد من الأدوية والكيمائيات قادرة على مسخ البروتينات. وهي تحول البنية الثلاثية لأي أنزيم وبالتالي تثبيطه.

Majority of drugs produce their effects by interacting with a discrete target biomolecule, which usually is a protein. This also confers selectivity of action to the drug. Functional proteins that are targets of drug action can be grouped into *four* basic categories, viz. enzymes, ion channels, transporters and receptors (Fig. 3.1). However, a few drugs do act on other proteins (e.g. colchicine, vinca alkaloids, taxanes bind to the structural protein tubulin) or on nucleic acids (alkylating agents).

I. ENZYMES

Almost all biological reactions are carried out under catalytic influence of enzymes; hence, enzymes are a very important target of drug action. Drugs can either increase or decrease the rate of enzymatically mediated reactions. However, in physiological systems enzyme activities are often optimally set. Thus, stimulation of enzymes by drugs, that are truly foreign substances, is unusual. Enzyme stimulation is relevant to some natural metabolites only, e.g. pyridoxine acts as a cofactor and increases decarboxylase activity. Several enzymes are stimulated through receptors and second messengers, e.g. adrenaline stimulates hepatic glycogen phosphorylase enzyme through β receptors and cyclic AMP (second messenger). Stimulation of an enzyme increases its affinity for the substrate so that rate constant (k_M) of the reaction is lowered (Fig. 3.2).

Apparent increase in enzyme activity can also occur by *enzyme induction*, i.e. synthesis of more enzyme protein. This cannot be called stimulation because the k_M does not change. Many drugs induce microsomal enzymes (see p. 23).

Inhibition of enzymes is a common mode of drug action.

A. Nonspecific inhibition Many chemicals and drugs are capable of denaturing proteins. They alter the tertiary structure of any enzyme with which they come in contact and thus inhibit

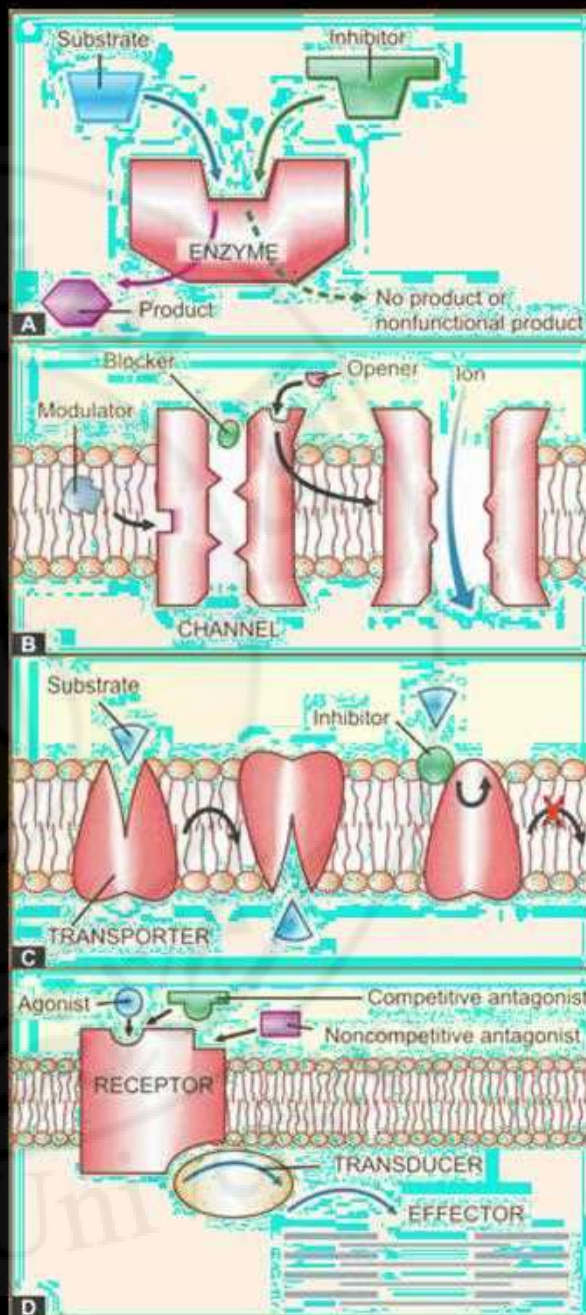


Fig. 3.1: Four major types of biomolecular targets of drug action (A) Enzyme; (B) Transmembrane ion channel; (C) Membrane bound transporter, (D) Receptor (see text for description)

- الألوبيورينول ينافس مع الهيپوكزانئين على الكزانئين أوكسيداز.
- الكاربيدوبا والميتيل دوبا ينافسان على الديكاربوكسبلاز.
- (نموذج غير توازني) يحدث تثبيط الدواء أيضاً مع أدوية تتفاعل مع نفس الموقع المحفز للأنزيم ولكن لكل الشكليات ارتباط تساهمي أو أنه يملك إلفة عالية للأنزيم وبالتالي فإن الركيزة الطبيعية تكون غير قادرة على نزع المثبط من موقع ارتباطه مثال:
- الفوسفات العضوية تتفاعل بشكل تساهمي مع موقع الأسترة للأنزيم الكولين استراز.
- تمتلك الميتوتركسات إلفة أعلى بـ ٥٠٠٠٠ مرة للدهيدروفولات ريدوكتاز (المختزلة) من الركيزة الطبيعية للدهيدروفولات.

وفي هذه الحالة تزداد قيم KM بينما تتناقص قيم V_{max} .

- (ii) اللاتنافسي يتفاعل المثبط مع الموقع المحاور وليس مع الموقع المحفز ولكنه يحول الأنزيم بطريقة أو بأخرى مما يجعله يفقد خواصه التحفيزية. وبالتالي لا تتغير قيم KM وتتناقص قيم V_{max} . والأمثلة على ذلك مذكورة في الجدول التالي:

الأنزيم	المثبطات غير الانتقائية
كاربونييك أنهيدراز	الاستازولاميد
السيكلوأوكسجيناز	الأسبرين الاندوميتاسين
الألدهيد ديهيدروجيناز	الديسولفيرام
$H^+ K^+ ATPase$	الأومبرازول
$Na^+ K^+ ATPase$	الديجوكسين
الفوسفودي استراز	التيوفيلين
تيرنويد البيروكسيداز	البروبيل تيويوراسيل
ريدوكتاز HMG-CoA	لوفاستاتين

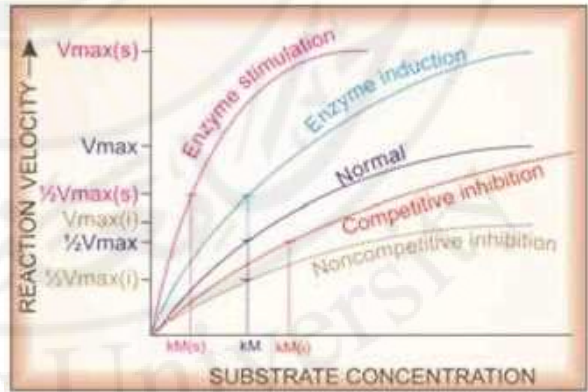
II. القنوات الأيونية

تساهم البروتينات التي تعمل بشكل انتقائي على القنوات الشاردية بنقل الأشارات عبر الغشاء وتنظيم المنافسة الأيونية داخل الخلية. وهذا ما يجعلهم هدف شائع لعمل الأدوية. تؤثر الأدوية على القنوات الشاردية إما عبر مستقبلات خاصة (روابط بوابة للقنوات الشاردية،

تثبط أملاح المعادن الثقيلة، والحموض والأسس القوية، الكحول، الفورمالدهيد، والفينول الأنزيمات بشكل غير انتقائي. مثل هذه المثبطات هي مؤذية للغاية لاستخدامها جهازياً.

ب. التثبيط الانتقائي: إن العديد من الأنزيمات تثبط أنزيمات محددة بدون تأثير على الآخر. مثل هذا التثبيط هو إما تنافسي أو غير تنافسي.

- (i) التنافسي (نموذج توازني) يمتلك الدواء والركيزة نفس البنية ويتنافس معها على خفيص موقع الارتباط للأنزيم، الشكل (١،٣) وبالتالي فإن توازن جديد يتم الحصول عليه بوجود الدواء. ومثل هذه المثبطات قد تزيد من KM ولكن لا تغير من قيم V_{max} الشكل (٣،٢) فمثلاً التراكم المرتفعة من الركيزة تتم الحاجة إليها للوصول إلى نصف مرونة التفاعل الأعظمي. ولكن إن ازداد تركيز الركيزة بشكل واضح فهي تستطيع استبدال العقار والحصول على نفس التأثير الدوائي الأعظمي. مثال:
- الفيزوستغمين والنيوستغمين يتنافسان مع الأسيتيل كولين على الكولين استراز.
 - السلفوناميد يتنافس مع حمض البارامينوبنزويك على تصنيع الفولات الجرثومية.



الشكل (١،٣): تأثيرات كل من التحفيز والتحفيز والتثبيط الأنزيمي على حرائكية الدواء

الشكل ٢-٣: تأثير إنزيم الحث والتحفيز وتثبيط حركية التفاعل.

V_{max} - سرعة التفاعل القصوى. (V_{max} (s) للأنزيم المحفز:

(i) V_{max} - في وجود مثبط غير تنافسي.

KM - ثابت معدل رد الفعل (s) - KM - الأنزيم المحفز: (i) KM - في حال وجود مثبطات تنافسية.

ملاحظة: لا يغير التحريض الأنزيمي، والتثبيط اللاتنافسي من إلفة الأنزيم. (KM غير معدلة). بينما خفيص للأنزيم والتثبيط التنافسي على التوالي ينقص ويزيد من KM .

it. Heavy metal salts, strong acids and alkalis, alcohol, formaldehyde, phenol inhibit enzymes nonspecifically. Such inhibitors are too damaging to be used systemically.

B. Specific inhibition Many drugs inhibit a particular enzyme without affecting others. Such inhibition is either competitive or noncompetitive.

(I) Competitive (equilibrium type) The drug being structurally similar competes with the normal substrate for the catalytic binding site of the enzyme (Fig. 3.1A), so that a new equilibrium is achieved in the presence of the drug. Such inhibitors increase the K_M but the V_{max} remains unchanged (Fig. 3.2), i.e. higher concentration of the substrate is required to achieve $\frac{1}{2}$ maximal reaction velocity, but if substrate concentration is sufficiently increased, it can displace the drug and the same maximal reaction velocity can be attained. Examples are:

- Physostigmine and neostigmine compete with acetylcholine for cholinesterase.
- Sulfonamides compete with PABA for bacterial folate synthetase.

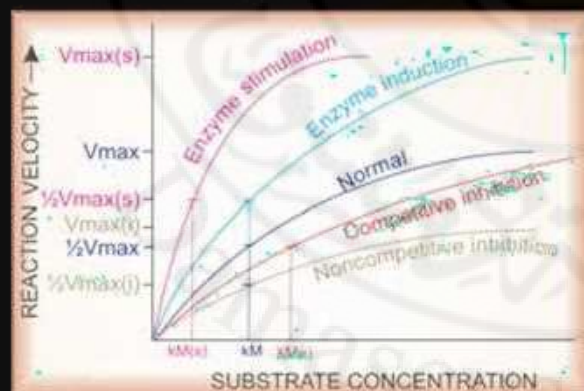


Fig. 3.2: Effect of enzyme induction, stimulation and inhibition on kinetics of the reaction

V_{max} —Maximum velocity of reaction; $V_{max}(s)$ of stimulated enzyme; $V_{max}(i)$ —in presence of noncompetitive inhibitor; K_M —rate constant of the reaction; $K_M(s)$ —of stimulated enzyme; $K_M(i)$ —in presence of competitive inhibitor

Note: Enzyme induction and noncompetitive inhibition do not change the affinity of the enzyme (K_M is unaltered), whereas enzyme stimulation and competitive inhibition respectively decrease and increase the K_M .

- Allopurinol competes with hypoxanthine for xanthine oxidase.
- Carbidopa and methyldopa compete with levodopa for dopa decarboxylase.

A nonequilibrium type of enzyme inhibition can also occur with drugs which react with the same catalytic site of the enzyme but either form strong covalent bonds or have such high affinity for the enzyme that the normal substrate is not able to displace the inhibitor, e.g.

- Organophosphates react covalently with the esteratic site of the enzyme cholinesterase.
- Methotrexate has 50,000 times higher affinity for dihydrofolate reductase than the normal substrate DHFA.

In these situations, K_M is increased and V_{max} is reduced.

(II) Noncompetitive The inhibitor reacts with an adjacent site and not with the catalytic site, but alters the enzyme in such a way that it loses its catalytic property. Thus, K_M is unchanged but V_{max} is reduced. Examples are:

Noncompetitive inhibitor	Enzyme
Acetazolamide	— Carbonic anhydrase
Aspirin, indomethacin	— Cyclooxygenase
Disulfiram	— Aldehyde dehydrogenase
Omeprazole	— $H^+ K^+$ ATPase
Digoxin	— $Na^+ K^+$ ATPase
Theophylline	— Phosphodiesterase
Propylthiouracil	— Peroxidase in thyroid
Lovastatin	— HMG-CoA reductase

II. ION CHANNELS

Proteins which act as ion selective channels participate in transmembrane signaling and regulate intracellular ionic composition. This makes them a common target of drug action. Drugs can affect ion channels either through specific receptors (ligand gated ion channels,

أو البروتينات البنيوية. ولكنها تعمل عبر جزيئات منظمة لهذه التأثيرات. وتدعى هذه الجزيئات الكبيرة أو مواقعها التي ترتبط وتتداخل مع الدواء بالمستقبلات.

المستقبل ويعرف بأنه جزيء كبير أو موقع ارتباط يتوضع على السطح أو ضمن الخلية الهدف والذي يستخدم للتعرف أو لإنشاء الاستجابة لجزيء الإشارة الخلوية أو حتى للدواء لكنه هو بنفسه وبحد ذاته لا يملك أي عمل. في هذا الاتجاه فإن المؤثرات مثل (الأنزيمات، القنوات، النواقل) والتي ترتبط وتتداخل مباشرة مع الدواء تعود إلى المستقبلات، مثال: الكزانيتين أو أكسيداز لا يدعى بمستقبل الألوبرينول. والمصطلحات التالية تستخدم في وصف تداخل الدواء- المستقبل.

المنبه هو عامل يفعل المستقبل لإنتاج تأثير مشابه للذي أحدثه جزيئات الإشارة الفيزيولوجية .

المنبه العاكس هو عامل يفعل المستقبل لإنتاج تأثير معاكس لذلك الذي يحدثه المنبه.

المنبه وهو عامل يمنع عمل المنبه على المستقبل أو على الاستجابة التالية ولكنه لا يملك أي تأثير عليه مباشرة.

المنبه الجزئي هو عامل يفعل المستقبل لإنتاج تأثير تحت أعظمي ولكنه يثبط عمل التنبيه الكلي.

الرابطة أي جزيء يرتبط مباشرة لمستقبلات خاصة انتقائية أو لمواقع. المصطلح يشير فقط للإلفة أو للقدرة للارتباط بدون أي إشارة لتغيرات بنيوية، المنبهات والمنبطات التنافسية تتنافس على الارتباط إلى نفس المستقبل.

دلائل أساسية على عمل الدواء عبر المستقبلات:

(i) تعرض العديد من الأدوية بنية نوعية لتأثير الدواء. وتترافق البنية الفراغية المحددة مع تأثير محدد. مثال: يؤدي استبدال إيزوبروبيل في السلاسل الجانبية لإتيل الأمين للأدوية الودية لإنتاج أدوية ذات تأثير قلبي وقصبي واضح. أكثر من ذلك فإن العديد من الأدوية تملك صفة أنزيمية. مثال: يملك الليفو نورأدرينالين فعالية أقوى بعشر مرات من

البروتين ج المعالج للقنوات الشاردية) أو مباشرة عبر الارتباط مع القنوات والتأثير على حركة الشوارد عبرها مثال: تسد المخدرات الموضعية قنوات الصوديوم الحساسة للفلوتاج. بالإضافة لذلك فإن أدوية محددة تعدل فتح أو إغلاق قنوات محددة مثال:

- يغلق النيفيدبين قنوات الكالسيوم من النموذج L-type والحساسية للفلوتاج.
- يفتح نيكوراندل قنوات البوتاسيوم الحساسية للادينوزين ثلاثي الفوسفات ATP .
- تثبط السلفونيل يوريا الخافضة لسكر الدم قنوات البوتاسيوم المتواجدة في البنكرياس والحساسية للادينوزين ثلاثي الفوسفات ATP.
- تثبط الأميلوريد قنوات الصوديوم المتواجدة في الخلايا البطانية الكلوية.

III. النواقل

تتوضع العديد من الركائز عبر الغشاء بارتباطها إلى نواقل محددة (حوامل) والتي إما أن تسهل الانتشار عبر الغشاء باتجاه تدرج التركيز أو ضخ المستقبلات/ الأيونات ضد تدرج التركيز باستخدام الطاقة الاستقلابية. الشكل ٢،٥

تنتج العديد من الأدوية تأثيرها بالتداخل مباشرة مع البروتينات الحاملة لتثبيط النقل الفيزيولوجي المتطور للمستقبلات/ الشوارد. ومثال على ذلك:

- يثبط الدسبيرامين عود الالتقاط العصبي للنورأدرينالين بتثبيطها NET.
- يثبط الفلووكسيتين بشكل انتقائي نقل السيروتونين SERT.

• يثبط الريزيربين عود الالتقاط الحبيبي للنورأدرينالين والسيروتونين HT-5 بالنقل الأميني الحويصلي.

• يثبط الفورسيميد ن قل الصوديوم، البوتاسيوم وجزيئين من الكلور $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ عبر الجزء الصاعد من عروة هانل.

• يثبط الهيدروكلورتيازيد ترحل الصوديوم والكلور في الأنبوب القاصي.

• يثبط البروبنسيد النقل الفاعل للحموض العضوية (حمض البول، البنسيلين) في النيببات الكلوية بواسطة ناقل شاردى عضوي (OAT).

IV. المستقبلات

لا يرتبط عدد كبير من الأدوية مباشرة إلى الهدف كالأنزيمات، أو القنوات، أو النواقل.

G-protein operated ion channels, see p. 37, 38 and 39), or by directly binding to the channel and affecting ion movement through it, e.g. local anaesthetics which physically obstruct voltage sensitive Na^+ channels (see Ch. 25). In addition, certain drugs modulate the opening and closing of channels, e.g.:

- Nifedipine blocks L-type of voltage sensitive Ca^{2+} channel.
- Nicorandil opens ATP-sensitive K^+ channels.
- Sulfonylurea hypoglycaemics inhibit pancreatic ATP-sensitive K^+ channels.
- Amiloride inhibits renal epithelial Na^+ channels.

III. TRANSPORTERS

Several substrates are translocated across membranes by binding to specific transporters (carriers) which either facilitate diffusion in the direction of the concentration gradient or pump the metabolite/ion against the concentration gradient using metabolic energy (see Fig. 2.5). Many drugs produce their action by directly interacting with the carrier protein to inhibit the ongoing physiological transport of the metabolite/ion. Examples are:

- Desipramine blocks neuronal reuptake of noradrenaline by inhibiting NET.
- Fluoxetine selectively inhibits neuronal 5-HT transporter SERT.
- Reserpine blocks the granular reuptake of noradrenaline and 5-HT by vesicular amine transporter.
- Furosemide inhibits the $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter in the ascending limb of loop of Henle.
- Hydrochlorothiazide inhibits the Na^+/Cl^- symporter in the early distal tubule.
- Probenecid inhibits active transport of organic acids (uric acid, penicillin) in renal tubules by organic anion transporter (OAT).

IV. RECEPTORS

A large number of drugs do not bind directly to the effectors like enzymes, channels, transporters

or structural proteins, etc. but act through specific regulatory macromolecules which control these effectors. These macromolecules or the sites on them which bind and interact with the drug are called 'receptors'.

Receptor It is defined as a macromolecule or binding site located on the surface or within the effector cell that serves to recognize and initiate the response to a signal molecule or drug, but itself has no other function. In this sense, effectors (enzymes, channels, transporters, etc.) which bind and interact directly with a drug are not referred to as receptors; e.g. xanthine oxidase is not called the receptor for allopurinol.

The following terms are used in describing drug-receptor interaction.

Agonist An agent which activates a receptor to produce an effect similar to that of the physiological signal molecule.

Inverse agonist An agent which activates a receptor to produce an effect in the opposite direction to that of the agonist.

Antagonist An agent which prevents the action of an agonist on a receptor or the subsequent response but does not have any effect of its own.

Partial agonist An agent which activates a receptor to produce submaximal effect but antagonizes the action of a full agonist.

Ligand (Latin: *ligare*—to bind) Any molecule which attaches selectively to particular receptors or sites. The term only indicates affinity or ability to bind without regard to functional change; agonists and competitive antagonists are both ligands of the same receptor.

Basic evidences for drug action through receptors

(i) Many drugs exhibit structural specificity of action, i.e. a specific chemical configuration is associated with a particular action, e.g. isopropyl substitution on the ethylamine side chain of sympathetic drugs produces compounds with marked cardiac and bronchial activity—most β adrenergic agonists and antagonists have this substitution.

Further, many drugs have shown stereospecificity in action, e.g. *liso* noradrenaline is 10 times more potent than



واعتماداً على المنبه فقد يكون DR أقوى أو أضعف من S. ومن الممكن كوظيفة للتغيرات الشكلية الناتجة على المستقبل بتأثير المنبه.

المنبه: يمتلك كل من الإلفة والفعالية الداخلية المطلوبة (IA) = ١) وكمثال على ذلك الأدرينالين والهيسستامين والمورفين.

المناهضات التنافسية: تمتلك الألفة ولكن بدون الفعالية الداخلية (IA) = ٠) وكمثال على ذلك البروبانولول والأتروبين والكلورفينرامين والنالكوكسان.

المنبهات الجزئية: تمتلك الألفة وفعالية داخلية أقل من الحد الأعظمي (between ٠ and ١) IA) وكمثال على ذلك ديكولوروايزوبروتينول على المستقبلات الأدرنجية والبينتازوسين على المستقبلات الأفيونية.

المنبهات العكوسة: وهي تمتلك إلفة ولكن الفعالية الداخلية مؤشر سلبي (between ٠ and ١) IA) ، وكمثال تأثير DMCM على مستقبل البنزوديازيبين.

نموذج المستقبلات ثنائية الحالة

لا يعتقد بأن النموذج البديل لمستقبل ثنائي الحالة لتأثير الدواء قد يعزز من الفعالية الداخلية كمساهمة مستقل من الدواء. بالإضافة لذلك فإن المستقبل قد يتواجد بحالتين مختلفتين متوازيتين هما الحالة الفعالة (Ra) والحالة غير الفعالة (Ri). يرتبط المنبه إلى موقع تفضيلي Ra ويميل إلى التوازن لخلق الاستجابة. بينما ترتبط المناهضات التنافسية إلى كل من Ra و Ri وبنفس الإلفة لذلك فإن التوازن لا يتغير ولا تظهر استجابة. ولكن بعض Ra تكون متوفرة للارتباط إلى المنبه. أكثر من ذلك فإن المنبه العكوس قد يرتبط إلى Ri بينما يمتلك المنبه الجزئي إلفة أكبر لـ Ra من Ri والعديد من الأدلة تثبت هذه النظرية.

طبيعة المستقبلات

تعرف المستقبلات بأنها جزيئات ضخمة منتظمة وعلى الأغلب بروتينات، وقد تعمل الحموض النووية

الديكسترو نورأدرينالين. ويكون د- بروبانولول أضعف بـ ١٠٠ مرة من ل- إيزومير في حجب مستقبلات β . ولكن كليهما متساويي الفاعلية في التخدير الموضعي.

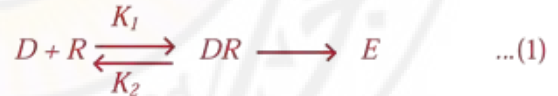
وبالتالي يجب أن تمتلك الخلية بعض الآليات للتعرف على الصيغة الفراغية الكيميائية وثلاثية الأبعاد.

(ii) يلاحظ التنبيط التنافسي بين منبهات ومثبطات محددة. مثال: يتنافس كل من البيلوكاربين والأتروبين على نفس المستقبل على الخلية.

(iii) لقد تم حساب بأن كل من الأدرينالين والأستيل كولين ينتجان تأثيرهما الأعظمي على قلب الضفدع عندما يشغلان فقط ١/٦٠٠٠ خلية على سطح القلب. وبالتالي فإن مناطق محددة لتفاعل مثل هذه الأدوية يجب تواجدها على سطح الخلية.

إشغال المستقبلات

بعد دراسة الآلية المتوقعة لعمل الأدوية، أعلن كلارك نظرية عمل الدواء المعتمدة على إشغال المستقبلات بأدوية محددة وبالتالي تغير مدى عمل الخلية بتغير التداخل بين هذه المستقبلات مع الأدوية (روابط صغيرة الجزيئات). وقد لاحظ بأن التداخل بين فراغي الجزيئين أي الدواء (D) و المستقبل (R) يتم التحكم به بعمل كنلي منخفض. أما التأثير (E) فهو عمل مباشر لمعقد دواء- مستقبل (DR).



إن إشغال المستقبلات ضروري ولكنه غير كافٍ لإحداث الاستجابة. ويجب أن يكون المنبه قادراً على تفعيل المستقبل. إن القدرة على الارتباط بالمستقبل (إلفة) والقدرة على إحريض تغير عملي في المستقبل بالفعالية داخلية المنشأ أو فعالية مستقلة الخواص.

المثبطات التنافسية قادرة على شغل المستقبلات بدون تفعالها. أكثر من ذلك فإن بعض الأدوية هي منبهات جزئية والتي تشغل جزء من المستقبل أقل من الحد الأعظمي المطلوب وتعمل على تفعيله. إن الكمية النظرية (S) المطلوبة لتنبيه المستقبل تعطى بمعادلة كلارك كالتالي:

dexro noradrenaline; *d*-propranolol is about 100 times less potent in blocking β receptors than the *l*-isomer, but both are equipotent local anaesthetics.

Thus, the cell must have some mechanism to recognize a particular chemical configuration and three-dimensional structure.

(ii) Competitive antagonism is seen between specific agonists and antagonists. Langley in 1878 was so impressed by the mutual antagonism among two alkaloids pilocarpine and atropine that he proposed that both reacted with the same 'receptive substance' on the cell.

(iii) It was calculated by Clark that adrenaline and acetylcholine produce their maximal effect on frog's heart by occupying only 1/8,000th of the cardiac cell surface—thus, special regions of reactivity to such drugs must be present on the cell.

Receptor occupation theory

After studying quantitative aspects of drug action, Clark (1937) propounded a theory of drug action based on occupation of receptors by specific drugs and that the pace of a cellular function can be altered by interaction of these receptors with drugs (small molecular ligands). He perceived the interaction between the two molecular species, *viz.* drug (*D*) and receptor (*R*) to be governed by the law of mass action, and the effect (*E*) to be a direct function of the drug-receptor complex (*DR*) formed:



Subsequently, it has been realized that occupation of the receptor is essential but not itself sufficient to elicit a response; the agonist must also be able to activate (induce a conformational change in) the receptor. The ability to bind with the receptor designated as *affinity*, and the capacity to induce a functional change in the receptor designated as *intrinsic activity* (*IA*) or *efficacy* are independent properties. Competitive antagonists occupy the receptor but do not activate it. Moreover, certain drugs are partial agonists which occupy and submaximally activate the receptor. An all or none action is not a must at the receptor. A theoretical quantity (*S*) denoting strength of stimulus imparted to the cell was interposed in the Clark's equation:



Depending on the agonist, *DR* could generate a stronger or weaker *S*, probably as a function of the conformational change brought about by the agonist in the receptor.

Agonists have both affinity and maximal intrinsic activity (*IA* = 1), e.g. adrenaline, histamine, morphine.

Competitive antagonists have affinity but no intrinsic activity (*IA* = 0), e.g. propranolol, atropine, chlorpheniramine, naloxone.

Partial agonists have affinity and submaximal intrinsic activity (*IA* between 0 and 1), e.g. dichloroisoproterenol on β adrenergic receptor and pentazocine on μ opioid receptor.

Inverse agonists have affinity but intrinsic activity with a minus sign (*IA* between 0 and -1), e.g. DMCB on benzodiazepine receptor.

The two-state receptor model

An alternative 'two-state receptor' model of drug action has also been proposed which does not envisage intrinsic activity to be an independent attribute of the drug. Instead, the receptor is believed to exist in two interchangeable states *R_a* (active) and *R_i* (inactive) which are in equilibrium. The agonist binds preferentially to the *R_a* state and tilts the equilibrium to generate a response, while the competitive antagonist binds to *R_a* and *R_i* with equal affinity so that the equilibrium is not altered and no response is generated. However, fewer *R_a* are available to bind the agonist. Further, inverse agonist is believed to preferentially bind to *R_i* while partial agonist is supposed to have only slightly higher affinity for *R_a* than for *R_i*. Several evidences support this model.

Nature of receptors

Receptors are regulatory macromolecules, mostly proteins, though nucleic acids may also serve as

الأنماط المسكارينية والنيكوتينية للمستقبلات الكولنرجية. وخت أنماطها من M1.....M5 وأنماط α و β الأدرنجية وخت أنماطها مثل (1 α , 2 α) , (1 β , 2 β) , (3 β) وبالتالي فإن الاختلاف بأنواع المستقبلات يعمل على إنتاج أدوية جديدة أكثر انتقائية وأكثر تحديداً للهدف.

توالي أثر الفعل

غالباً ما يستخدم أثر الدواء وفعله للتعبير عن نفس المصطلح أو الفعل للدواء وبدون أي تمييز بينهما ولكنهما غير مترادفين.

فعل الدواء إنه الاخذ الأولي للدواء مع مستقبلاته والذي ينتج عنه تغيرات شكلية في المستقبل (في حالة المنبه) أو منع التغيرات الشكلية باستبعاد المنبه (في حالة المثبطات).

أثر الدواء

إنه التغير في العمل الحيوي المنتج كنتيجة لتتابع عمل الدواء عبر سلسلة من الخطوات الوسيطة (مترجم). تقوم المستقبلات بعملين أساسيين هما (viz) التعرف إلى الجزيء الرابط ونقله لإشارة تتدخل في عملية الاستجابة.

وما سبق نستنتج أن المستقبل يمتلك ميدان لربط الرابط (حيز وطاقة مناسبة لربط رابط خاص) وميدان للتأثير. الشكل ٣.٣.

والذي يخضع لتغيرات شكلية عملية. وتم تحديد مواقع هذه الميادين بشكل واضح في بعض المستقبلات.

آلية الترجمة

تم الوصول إلى تقدم كبير في فهم آلية الترجمة والتي كانت في أغلب الأحيان عبارة عن عمليات مختلطة ومعقدة والتي تؤمن تضخيم وتكامل للتيار المتلقي لإشارات خلوية لكل خطوة. ويمكن جمع آليات ترجمة فعالية المستقبلات في الاستجابة العملية في أربع مجموعات رئيسية. وفشل المستقبل في إحدى هذه الفئات وجد بأنه يترافق مع بنية متناظرة متميزة ويمكن أن

كمستقبلات. لقد تم عزل مئات المستقبلات البروتينية. و عزلها. وتحديد نسيلتها وتتابع الحموض الأمينية الأولية فيها. حيث تساعد النسائل الجزيئية في الحصول على بنية المستقبلات بكميات كبيرة لدراسة بنيتها وخواصها وبالتالي تصنيفها.

تطفو المستقبلات السطحية مع بروتيناتها الفاعلة على بحر من الليبيدات الغشاء. ويتم تحديد طبيات. و توجه نظام المستقبلات بتداخل سلاسل الببتيد المحبة والكارهة للدسم (الماء في جهة والشحوم في الجهة الأخرى).

تميل البروتينات غير القطبية لسلاسل الحموض الأمينية للإنظماء ضمن الغشاء بينما تطل المجموعات القطبية خارجاً عبر الغشاء باتجاه الوسط المائي.

في هكذا نظام توازن مرهف ليس من الصعب أن يكون ارتباط الجزيئات الصغيرة إلى أحد المواقع في المستقبل قادراً على إخلال التوازن (بتغييره لتوزع الشوارد) واستحضار تغيرات في هيئة المواقع البعيدة. تتكون جزيئات المستقبلات الرئيسية من العديد من الوحدات غير المتماثلة (بلمر متغاير). ويغير ارتباط المنبه البنية الثلاثية لوحدة الرابط. مثال: عند تفعيل وحدات المستقبلات النيكوتينية فإنها تتحرك جانباً لتفتح قنوات شاردية متوضعة مركزياً. الشكل ٣.٣.

تعمل العديد من الأدوية على مستقبلات فيزيولوجية عندما تتواسط الاستجابة للنقل والهرمونات وجزيئات إشارة داخلية أخرى. مثال: الأدوية المقلدة لنظير الودي. والأدوية المقلدة للودي المقلدة للهستامين. الستيروئيدات. اللكوتريئين. ومستقبلات أخرى.

بالإضافة لذلك فإن العديد من مستقبلات الأدوية لا تمتلك رابط فيزيولوجي. وكمثال على ذلك مستقبلات البنزوديازيبين والسلفونيل يوريا.

المستقبلات تحت النمطية

تتواجد العديد من المستقبلات بأنماط وخت أنماط وبالتالي فهي تختلف في إفتها إلى منبهات ومثبطات مختلفة. وفي قوة الارتباط. والتوزع في الأنسجة. وسبيل الترجمة المستخدم. والتركيب الجزيئي.

ومن الأمثلة على ذلك:

receptors. They are no longer hypothetical. Hundreds of receptor proteins have been isolated, purified, cloned and their primary amino acid (AA) sequence has been worked out. Molecular cloning has also helped in obtaining the receptor protein in larger quantity to study its structure and properties, and in subclassifying receptors. The surface receptors with their coupling and effector proteins are considered to be floating in a sea of membrane lipids; the folding, orientation and topography of the system being determined by interactions between the lipophilic and hydrophilic domains of the peptide chains with solvent molecules (water on one side and lipids on the other). Nonpolar portions of the AA chain tend to bury within the membrane, while polar groups tend to come out in the aqueous medium. In such a delicately balanced system, it is not difficult to visualize that a small molecular ligand binding to one site in the receptor molecule could be capable of tripping the balance (by altering distribution of charges, etc.) and bringing about conformational changes at distant sites. Majority of receptor molecules are made up of several non-identical subunits (heteropolymers), and agonist binding has been shown to bring about changes in their quaternary structure or relative alignment of the subunits, e.g. on activation the subunits of nicotinic receptor move apart opening a centrally located cation channel (see Fig. 3.3).

Many drugs act upon *physiological receptors* which mediate responses to transmitters, hormones, autacoids and other endogenous signal molecules; examples are cholinergic, adrenergic, histaminergic, steroid, leukotriene and other receptors. In addition, now some truly *drug receptors* have been described for which there are no known physiological ligands, e.g. benzodiazepine receptor, sulfonylurea receptor.

Subtypes of receptors It has been found that most receptors exist in multiple types and subtypes, differing in their affinity for various agonists and antagonists, ligand binding, tissue distribution, transducer pathway used and molecular composition. Illustrative examples are

muscarinic (M) and nicotinic (N) types of cholinergic receptors and their subtypes ($M_1, M_2, \dots, M_5$), α and β adrenergic receptors and their subtypes (α_1, α_2), ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$). This receptor diversity has been exploited in producing more selective and more targeted newer drugs.

ACTION-EFFECT SEQUENCE

'Drug action' and 'drug effect' are often loosely used interchangeably, but are not synonymous.

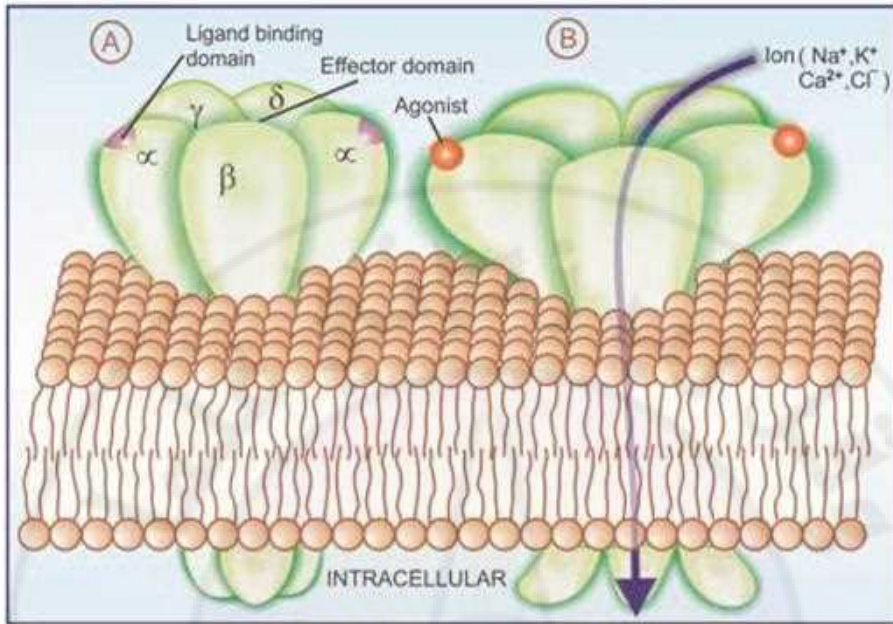
Drug action It is the initial combination of the drug with its receptor resulting in a conformational change in the latter (in case of agonists), or prevention of conformational change through exclusion of the agonist (in case of antagonists).

Drug effect It is the ultimate change in biological function brought about as a consequence of drug action, through a series of intermediate steps (transducer).

Receptors subserve two essential functions, *viz.* recognition of the specific ligand molecule and transduction of the signal into a response. Accordingly, the receptor molecule has a *ligand binding domain* (spatially and energetically suitable for binding the specific ligand) and an *effector domain* (Fig. 3.3) which undergoes a functional conformational change. These domains have now actually been identified in some receptors. The perturbation in the receptor molecule is variously translated into the response. The sequential relationship between drug action, transducer and drug effect can be seen in Fig. 3.5.

Transducer mechanisms

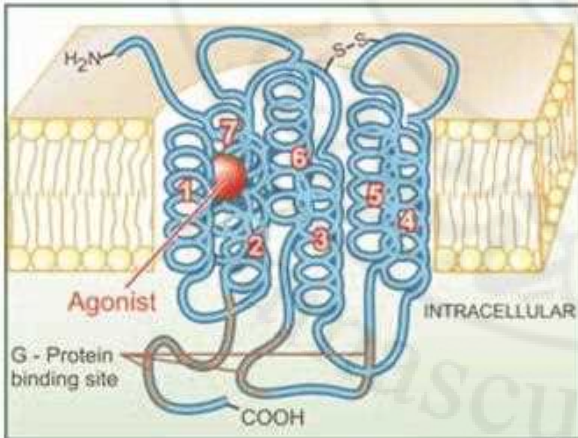
Considerable progress has been made in the understanding of transducer mechanisms which in most instances have been found to be highly complex multistep processes that provide for amplification and integration of concurrently received extra- and intracellular signals at each step. These mechanisms of translation of receptor activation into functional response can be grouped into four major categories. Receptors falling in one category have also been found to possess considerable structural homology, and may be



الشكل ٣.٣: البنيانية تمثيل مستقبلات مباشرة بواسطة عمليات قنوات غشائية شاردية في حالة مستقبلات النيكوتين- الكولنجية. الجزء (ب) (بقطر ٨ نانومتر) تتألف من ٥ وحدات فرعية (α, γ, δ) تغلق القناة الشاردية الأسطوانية. عادة يتم إغلاق القناة (A). عند ارتباط جزيئين اثنين من أسيتيل إلى وحدتين فرعيتين α (ب). تتحرك جميع الوحدات فائقة المسام المركزي ٧.٠ نانومتر بشكل يكفي للسماح بمرور شوارد an. ويتم تثبيت مرور الشوارد عبر القناة بشوارد موجبة مرتبطة به. رطب جزئياً. في حالات أخرى تتحرك شوارد البوتاسيوم والكالسيوم والكلور عبر القناة معتمدة في ذلك على الانتقائية الشاردية.

نتنمي إلى إحدى عائلات المستقبلات.

١. **المستقبلات مزدوجة البروتين G:** تتواجد عائلة كبيرة من مستقبلات الغشاء الخلوية والتي ترتبط إلى المؤثرات (أنزيم، قنوات، بروتينات حاملة) عبر واحد أو أكثر من البروتينات المفعلة للغوانيزين ثلاثي الفوسفات (GTP- البروتين ج) لتحريض الاستجابة الأثرية. تمتلك كل هذه المستقبلات نموذج عام للتنظيم البنيوي. (الشكل ٤.٣) يملك الجزء قطع حلزونية سباعية α لجزيئات الحموض الأمينية (AA) كارهة للماء والتي تجري عبر ثلاثة عرى داخلية وخارجية. تتموضع مواقع ارتباط المنبه في موقع ما بين الحلزونات على الوجه خارج الخلية بينما يتشكل موقع تعرف آخر بواسطة قطع من العصارات الخلوية التي ترتبط إلى البروتين ج المزدوج. يطفو البروتين ج في الغشاء مع ميدانه المكشوف المستلقي في العصارة الخلوية والمتغايرة في التركيب (وحدات α, γ, β). في الحالات غير الفاعلة فإن الغوانيزين ثنائي الفوسفات GDP يرتبط إلى ميدانه المكشوف. والتفعيل عبر



الشكل ٤.٣: جزئي المستقبل مزدوج البروتين رسم بياني يمثل جزئي البروتين ج المرتبط بالمستقبل. يتألف المستقبل من ٧ الأغشية التي تغطي قطاعات حلزونية من الأحماض الأمينية الحلزونية. تداخل القطاعات المرتبطة بالحلقات تشكل ٣ لولاب على جانبي الغشاء. النهاية الأمينية في السلسلة تقع على الوجه خارج الخلية. بينما النهاية الكاربوكسيلية على الجانب العصارة. يتم الإشارة إلى الموقع التقريبي للمنبه ومواقع ارتباط البروتين.

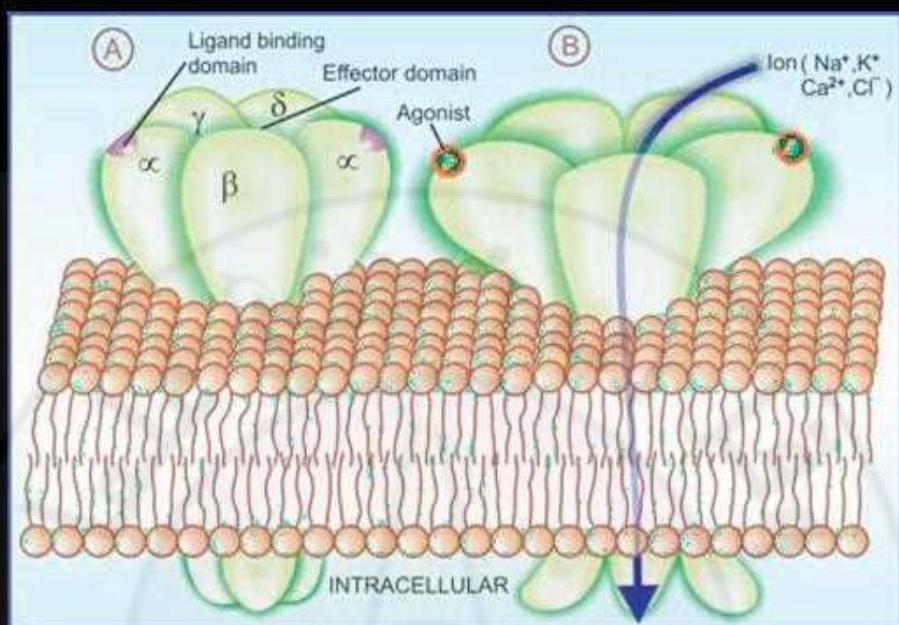


Fig. 3.3: Diagrammatic representation of direct receptor mediated operation of membrane ion channel. In case of nicotinic cholinergic receptor, the molecule (8 nm in diameter) is composed of 5 subunits ($2\alpha + \beta + \gamma + \delta$) enclosing a cylindrical ion channel. Normally the channel is closed (A). When two molecules of acetylcholine bind to the two α subunits (B), all subunits move apart opening the central pore to 0.7 nm, enough to allow passage of partially hydrated Na^+ ions. Anions are blocked from passage through the channel by positive charges lining it. In other cases, K^+ , Ca^{2+} or Cl^- ions move through the channel depending on its ion selectivity.

considered to belong to one super family of receptors.

1. G-protein coupled receptors These are a large family of cell membrane receptors which are linked to the effector (enzyme/channel/carrier protein) through one or more GTP-activated proteins (G-proteins) for response effectuation. All such receptors have a common pattern of structural organization (Fig. 3.4). The molecule has 7 α -helical membrane spanning hydrophobic amino acid (AA) segments which run into 3 extracellular and 3 intracellular loops. The agonist-binding site is located somewhere between the helices on the extracellular face, while another recognition site formed by cytosolic segments binds the coupling G-protein. The G-proteins float in the membrane with their exposed domain lying in the cytosol, and are heterotrimeric in composition (α , β and γ subunits). In the inactive state GDP is bound to their exposed domain; activation through the

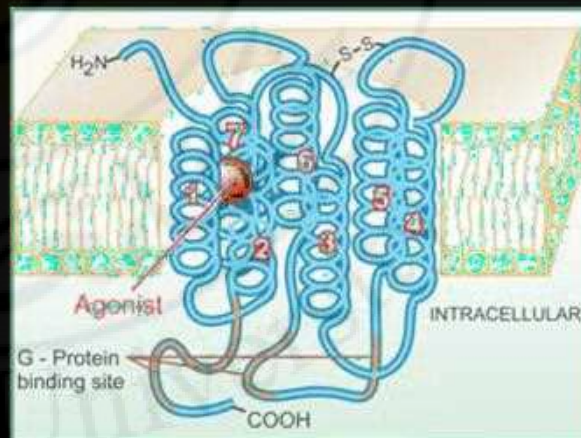


Fig. 3.4: Diagrammatic representation of G-protein coupled receptor molecule

The receptor consists of 7 membrane spanning helical segments of hydrophobic amino acids. The intervening segments connecting the helices form 3 loops on either side of the membrane. The amino terminus of the chain lies on the extracellular face, while the carboxy terminus is on the cytosolic side. The approximate location of the agonist and G-protein-binding sites is indicated.

المستقبلات يؤدي إلى استبدال الغوانيديين ثنائي الفوسفات بالغوانيديين ثلاثي الفوسفات. تفترق وحدات α الحاملة للغوانيديين ثلاثي الفوسفات عن الوحدتين الأخرتين وبالتالي فهي تنبه أو تثبط الأثر. إن وحدتي β , γ تعمل على تعديل تأثيرات خاصة كالمستقبلات المعالجة لقنوات البوتاسيوم، الأذليل سيكلاز، والفوسفوليبيز C. أما وحدات α فهي تمتلك فعالية لأنزيم GTPase إن ارتباط الغوانيديين ثلاثي الفوسفات يحمله إلى الغوانيديين ثنائي الفوسفات. بعد ذلك تنفصل وحدات α من المستقبل ليعاد ارتباطها بوحدات أخرى. ولكن كل ذلك قبل أن يتم تفعيل/ تثبيط لعدة ثوان وبالتالي يتم تضخيم الإشارة. يوجد ثلاثة طرق لاندواج عمل البروتين ج مع المستقبل: الجدول ١,٣

(أ) **الأذليل سيكلاز: سبيل الأدينوزين أحادي الفوسفات cAMP pathway**: يؤدي تفعيل الأذليل سيكلاز إلى زيادة في التراكم داخل الخلية للمرسال الثاني الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي والذي يعمل عبر البروتين كيناز المعتمد على الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (PK_A). يفسفر PK_A ويحول عمل العديد من الأنزيمات، والقنوات الشاردية، والنواقل والبروتينات البنيوية والذي يتظاهر بزيادة القلوصية/ دفعة التولد (القلب، الشكل ٣,٥). ارتخاء (العضلات الملساء)، خلل الغليكوجين، خلل الشحوم، تثبيط إفراز/ توسط التحرر، تعديل النقل الوصلي، تصنيع الهرمونات، ويحدث العكس عند تثبيط الأذليل سيكلاز AC عبر تثبيط البروتين Gi.

(ب) **الفوسفوليبيز C: سبيل الأينوزيتول ثلاثي الفوسفات- دي أسيل غليسيرول DAG pathway-IP₃**: إن تفعيل الفوسفوليبيز C (PLC) يحمله فوسفوليبيد الفوسفاتيديل إينوزيتول ثنائي الفوسفات (PIP_2) ليعطي المرسال الثاني وهو الأينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP_3) والذي أسيل غليسيرول (DAG). يحرك الأينوزيتول ثلاثي الفوسفات الكالسيوم من العضيات المدخرة داخل الخلية أما الذي أسيل غليسيرول فيعزز فعالية البروتين كيناز (PKC) بتأثير شوارد الكالسيوم الشكل (١,٣).

إن الكالسيوم المتواجد في العصارة الخلوية (المرسال الثالث في هذه الحالة) هو منظم خلوي عالي الفعالية ويعمل عبر الكالومدين، والبروتين كيناز والعوامل أو الوسائط الأخرى والمتوسطة للتقلص، والإفراز/تحرر المترجم، والمثيرات العصبية، والمحركات داخل الخلية، ووظيفة الغشاء، والاستقلاب، والتكاثر الخلوي.

كما في حالة الأذليل سيكلاز AC فإن الفوسفوليبيز PLC يتثبط من خلال تثبيط البروتين G ج عند توقع معاكسة الاستجابة بشكل مباشر.

(ج) **تنظيم القنوات**: يستطيع البروتين ج المفعّل أن يفتح أو يغلق قنوات شاردية نوعية للكالسيوم، البوتاسيوم، أو الصوديوم بدون تداخل المرسال الثاني مثل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP أو الأينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP_3 وبالتالي حدوث فرط أو نزع الاستقطاب أو تغيرات في الكالسيوم داخل الخلية، مثال إن البروتين Gs يفتح قنوات الكالسيوم في العضلة القلبية والعضلات الهيكلية، بينما البروتين G_i , G_o تفتح قنوات البوتاسيوم في القلب والعضلات الملساء كما يغلق قنوات الكالسيوم العصبية، إن الاستجابة الفيزيولوجية تشبه التغيرات في التقلص العضلي، والميكانية، وتحرر المترجم، والتفعيل العصبي، وارتخاء العضلات الملساء.

الجدول ١,٣: طرق العمل الرئيسية للبروتين ج المرتبط

تنظيم القنوات		الفوسفوليبيز		الأذليل سيكلاز	
رفع البوتاسيوم	خفض الكالسيوم	تنظيم رفع الكالسيوم		↓	↑
الأدرنجية ألفا ٢ المسكارينية M٢	الدوبامين D٢ GABA-B	الأدرنجية بيتا ١ (قلب، وعضلات)	الأدرنجية ألفا ١ الهيستامين ١ المسكارينية M١, M٣ HT٢-٥ فازوبريسين. أوكسيتوسين البراديكنين B٢ الأجيوتنسين البروستاغلاندين EP٢, FP, EP١ الترومبوكسان TP البكوترين كولستوكينين- غاسترين PAF	الأدرنجية ألفا ٢ المسكارينية M٢ الدوبامين D٢ HT١-٥ GABA-B	بيتا الأدرنجية الهيستامين ٢ الدوبامين D١ الغلوكاغون FSH & LH ACTH TSH البروستاغلاندين EP٢ بروستاسيكلين-IP- الأدينوزين A٢
الدوبامين D٢ HT١A-٥ GABA-B الافيونية ميو، دلتا لادينوزين A١	الافيونية كابا الادينوزين A١ السوماتوستاتين			الأفيونات ميو، دلتا الأجيوتنسين البروستاغلاندين EP٣ سوماتوستاتين الأدينوزين A١	

receptor leads to displacement of GDP by GTP. The activated α -subunit carrying GTP dissociates from the other two subunits and either activates or inhibits the effector. The $\beta\gamma$ subunits have also been shown to modulate certain effectors like receptor operated K^+ channels, adenylyl cyclase (AC) and phospholipase C.

The α -subunit has GTPase activity: the bound GTP is slowly hydrolyzed to GDP; the α -subunit then dissociates from the effector to rejoin its other subunits, but not before the effector has been activated/inhibited for a few seconds and the signal has been amplified.

There are three major effector pathways (Table 3.1) through which G-protein coupled receptors function:

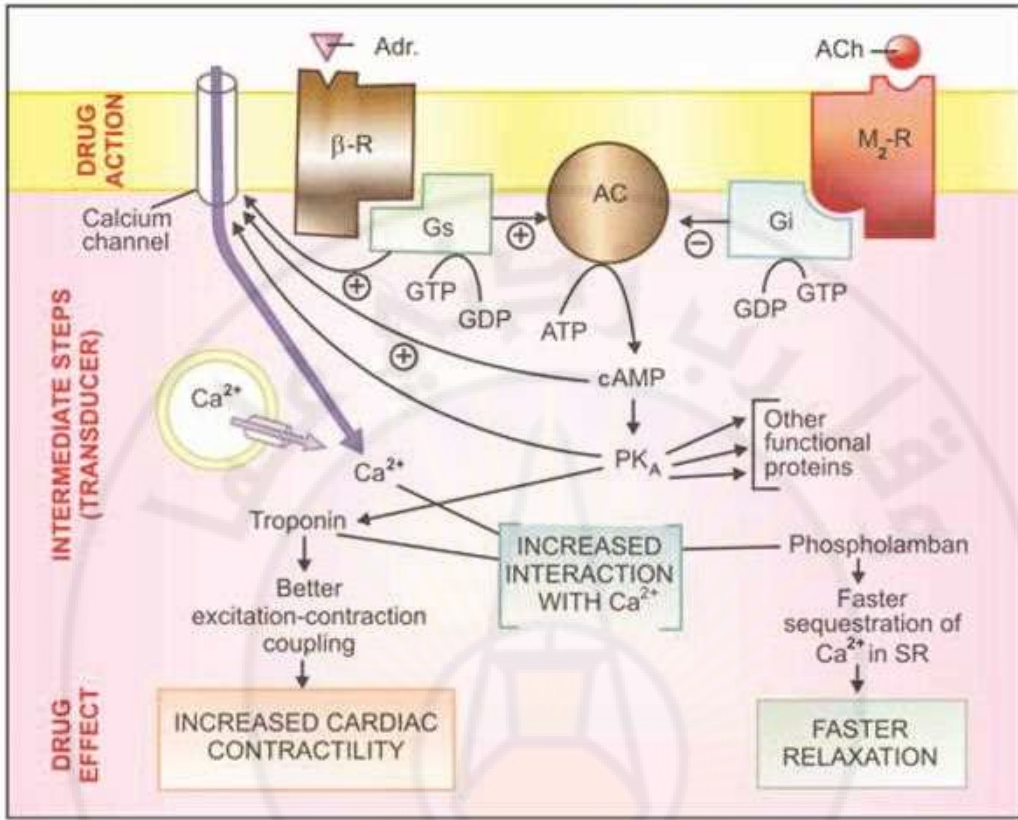
(a) Adenylyl cyclase: cAMP pathway Activation of AC results in intracellular accumulation of second messenger cAMP which functions mainly through cAMP-dependent protein kinase (PK_A). The PK_A phosphorylates and alters the function of many enzymes, ion channels, transporters and structural proteins to manifest as increased contractility/impulse generation (heart, Fig. 3.5), relaxation (smooth muscle), glycogenolysis, lipolysis, inhibition of secretion/mediator release, modulation of junctional transmission, hormone synthesis, etc. The reverse occurs when AC is inhibited through inhibitory G_i -protein.

(b) Phospholipase C: IP_3 -DAG pathway Activation of phospholipase C (PLC) hydrolyzes the membrane phospholipid phosphatidyl inositol 4, 5-bisphosphate (PIP_2) to generate the second messengers inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3) and diacylglycerol (DAG). IP_3 mobilizes Ca^{2+} from intracellular organellar depots and DAG enhances protein kinase C (PKC) activation by Ca^{2+} (Fig. 3.6). Cytosolic Ca^{2+} (third messenger in this setting) is a highly versatile regulator acting through calmodulin (CAM), PKC and other effectors—mediates/modulates contraction, secretion/transmitter release, neuronal excitability, intracellular movements, membrane function, metabolism, cell proliferation, etc. Like AC, the PLC can also be inhibited through inhibitory G-protein when directionally opposite responses would be expected.

(c) Channel regulation The activated G-proteins can also open or close ionic channels specific for Ca^{2+} , K^+ or Na^+ without the intervention of second messengers like cAMP or IP_3 , and bring about hyperpolarization/depolarization/changes in intracellular Ca^{2+} , e.g. G_s opens Ca^{2+} channels in myocardium and skeletal muscles, while G_i and G_o open K^+ channels in heart and smooth muscle as well as close neuronal Ca^{2+} channels. Physiological responses like changes in inotropy, chronotropy, transmitter release, neuronal activity and smooth muscle relaxation follow.

Table 3.1: Major functional pathways of G-protein coupled receptor transduction

Adenylyl cyclase: cAMP		Phospholipase IP_3 -DAG	Channel regulation		
$\uparrow$	$\downarrow$		$Ca^{2+}\uparrow$	$Ca^{2+}\downarrow$	$K^+\uparrow$
Adrenergic- β	Adrenergic- α_2	Adrenergic- α_1	Adrenergic- β_1	Dopamine-D2	Adrenergic- α_2
Histamine- H_2	Muscarinic- M_2	Histamine- H_1	(Heart,	GABA-B	Muscarinic- M_2
Dopamine-D1	Dopamine-D2	Muscarinic- M_1, M_3	Sk. muscle)	Opioid- κ	Dopamine-D2
Glucagon	5-HT $_1$	5-HT $_2$		Adenosine- A_1	5-HT $_{1A}$
FSH & LH	GABA-B	Vasopressin-Oxytocin		Somatostatin	GABA-B
ACTH	Opioid- μ, δ	Bradykinin- B_2			Opioid- μ, δ
TSH	Angiotensin	Angiotensin			Adenosine- A_1
Prostaglandin- EP_2	Prostaglandin- EP_3	Prostaglandin-FP, EP_1 , EP_3			
Prostacyclin-IP	Somatostatin	Thromboxane-TP			
Adenosine- A_2	Adenosine- A_1	Leukotriene			
		Cholecystokinin-Gastrin			
		PAF			



الشكل ٥,٣: تسلسل تأثير- فعل تنشيط مستقبلات ادرينالية بيتا في خلايا عضلة القلب الأدرينالين (rdA) يربط مستقبلات ادرينالية بيتا (β -R) على سطح الخلية الذي يحفز تغيرات شكلية الذي يسمح بالتداخل بين موقع البروتين ج مع منبهات البروتين ج (sG). يرتبط البروتين المفعول sG مع PTG (بدلاً من PDG). مما يسبب تفعيل وحدات لتنفصل وتفعيل الانزيم الأدينيل سيكلاز المتوضع في جانب العصاره من الغشاء. يتحلله PTA إلى PMAc الذي يفسفر بدوره ويفعل البروتين كيناز المرتبط به (AKP). وهو يفسفر كل بروتينات التروبونين والفوسفولامبان وبالتالي تتداخل مع شوارد الكالسيوم مؤدية لزيادة القوة التقلصية وتسريع الارتخاء. ويكون الكالسيوم متوفراً بمروره من الخارج ويعطي ذلك تفعيل مباشر للغشاء القلبي. يتعزز الكالسيوم بتأثير sG ويفسفره عبر (AKP) وكذلك يتم تحرير الكالسيوم من المخزنات الداخلية. إن تأثير الاستيل كولين (hCA) على عضلة القلب عبر مستقبلات ٢M الت يتموضع على الغشاء القلبي وتعمل على تفعيل البروتين المثبط (iG) والذي يعاكس تفعيل CA بتأثير sG.

(مثبطات). مثبرات AA (كينات. ن ميتيل دي أسبارتات) NMDA , السيروتونين ٥-HT٣. كافة هذه المستقبلات تعمل بهذه الآلية. وغالباً ما يكون المستقبل عبارة عن بنية خماسية وكافة الوحدات بالإضافة لأجزاء كبيرة داخل أو خارج خلوية تمتلك أربع ميادين ارتباط غشائية وفي كل منها يمكن أن تعبر سلاسل AA عرض الغشاء ستة مرات. ويعتقد بأن هذه الوحدات تنتظم حول القناة كالأسيرة (غالباً ما تحمل الوحدات مواقع ارتباط المنبه. وغالباً ما تعمل مستقبلات خاصة كقنوات شاردية وتملك روابط ثانوية ترتبط إلى موقع و

٢. المستقبلات المرتبطة مع قنوات شاردية داخلية تغلق هذه المستقبلات السطحية قنوات شاردية انتقائية ضمن الجزئات مثل (الصوديوم، البوتاسيوم، الكالسيوم، أو الكلور). يعمل ارتباط المنبهات على فتح القنوات (الشكل ٣,٣) وبالتالي فرط استقطاب أو نزع استقطاب. أو تغيرات في تكوين القنوات الشاردية معتمدة في ذلك على تدفق الشوارد. المستقبلات الكولنجية النيكوتينية، الغابا GABA-A، الغليسين

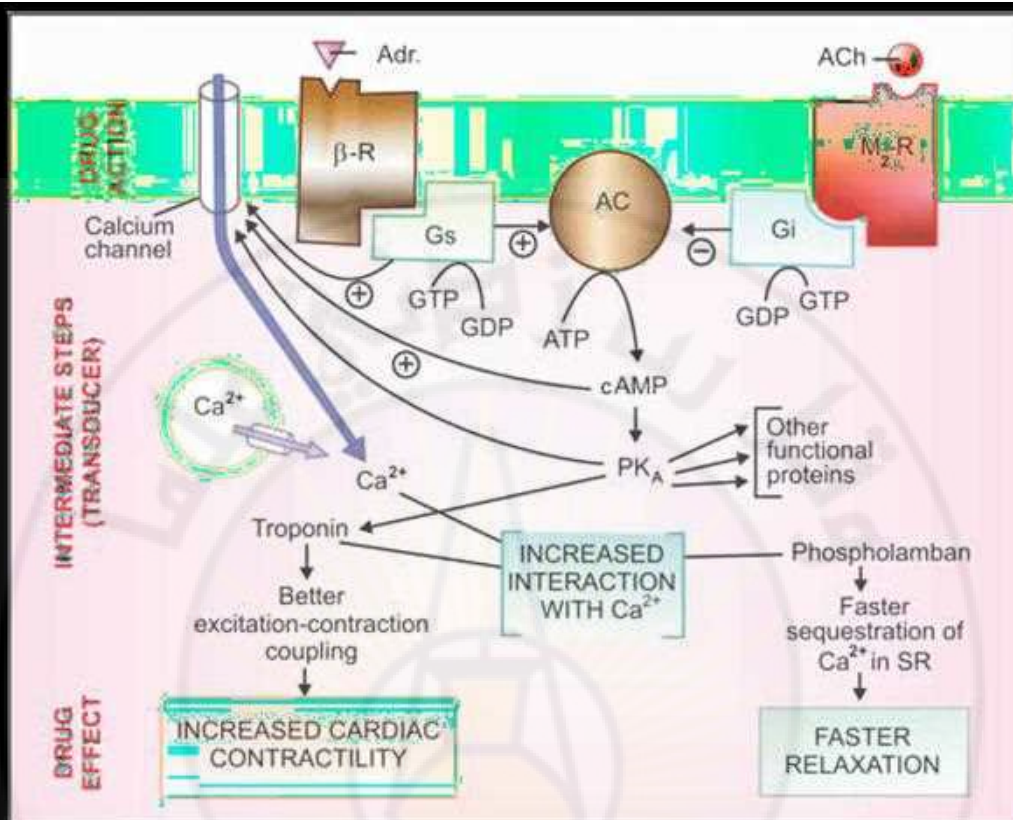


Fig. 3.5: The action-effect sequence of β adrenergic receptor activation in myocardial cell

Adrenaline (Adr) binds to β -adrenergic receptor (β -R) on the cell surface inducing a conformational change which permits interaction of the G-protein binding site with the stimulatory G-protein (G_s). The activated G_s now binds GTP (in place of GDP), causing its active subunit to dissociate and in turn activate the enzyme adenylyl cyclase (AC) located on the cytosolic side of the membrane: ATP is hydrolyzed to cAMP which phosphorylates and thus activates cAMP-dependent protein kinase (PK_A). The PK_A phosphorylates many functional proteins including troponin and phospholamban, so that they interact with Ca^{2+} , respectively resulting in increased force of contraction and faster relaxation. Calcium is made available by entry from outside (direct activation of myocardial membrane Ca^{2+} channels by G_s and through their phosphorylation by PK_A) as well as from intracellular stores.

Action of acetylcholine (ACh) on muscarinic M_2 receptor (M_2 -R), also located in the myocardial membrane, can similarly activate an inhibitory G-protein (G_i) which can oppose the activation of AC by G_s .

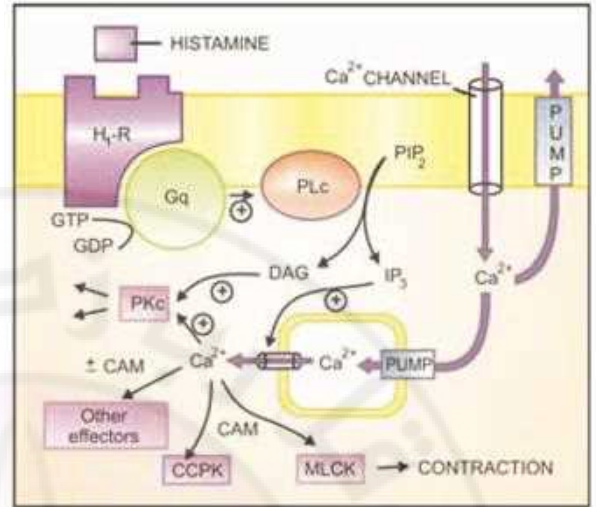
Receptors found to regulate ionic channels through G-proteins are listed in Table 3.1.

2. Receptors with Intrinsic Ion channel These cell surface receptors enclose ion selective channels (for Na^+ , K^+ , Ca^{2+} or Cl^-) within their molecules. Agonist binding opens the channel (Fig. 3.3) and causes depolarization/hyperpolarization/changes in cytosolic ionic composition, depending on the ion that flows through. The nicotinic cholinergic, GABA- A , glycine

(inhibitory), excitatory AA (kainate, NMDA or N-methyl-D-aspartate, quisqualate) and 5-HT $_3$ receptors fall in this category.

The receptor is usually a pentameric protein; all subunits, in addition to large intra- and extracellular segments, generally have four membrane spanning domains in each of which the AA chain traverses the width of the membrane six times. The subunits are thought to be arranged round the channel like a rosette and the α subunits usually bear the agonist-binding sites.

Certain receptor operated ion channels also have secondary ligands which bind to an allosteric site and



الشكل ٣,١: الخطوات الهامة من مسار الفوسفوليپاز C (cPL) لتنفيذ الاستجابة (في العضلات المساء). المنبه، مثل الهستامين يرتبط لمستقبلات 1H (R 1H) وينشط البروتين qG الذي بدوره ينشط حزمة الغشائية للفوسفوليپاز C (cPL) الذي يحلله الفوسفاتيديل اينوزيتول ٤,٥-ثنائي الفوسفات (PIP2)، وهو فوسفوليپيد غشائي. المنتجات من الإينوزيتول ٤,٥-ثلاثي الفوسفات (PI3) والذي اسيل غليسيرول (GAD) العمل كمرسال ثاني. الإجراء الأساسي من ٣PI هو تيسير تعبئة ٢aC من حويصلات داخل الخلايا. بينما ينشط GAD بالاقتران مع ٢aC البروتين C كيناز (cKP) التي تفسفر وتغير من فعالية عدد من البروتينات الوظيفية والهيكلية. ويعتبر ٢aC العصارة الخلوي الرسول الحقيقي: يجمع بين كالمودولين (MAC) لتفعيل الميوسين سلسلة الخفيفة كيناز (KCLM) الذي يحرض التقلص. ومنظم آخر مهم هو كالسسيوم كالمودولين البروتين كيناز (KPCC). العديد من العوامل الأخرى يتم تنظيمها بتأثير ٢aC بطريقة معتمدة أو غير معتمدة على MAC.

تعدل من بوابة القناة الشاردية من خلال الرابط الاولي وكمثال على ذلك مستقبلات البنزوديازيبام المعدلة لبوابات قنوات الكلور لل GABAA.

وبالتالي تفتح المنبهات القنوات الشاردية في هذه المستقبلات. بدون تدخل أية بروتينات أو مرسال ثاني. إن بدء أو إنهاء الاستجابة في هذا الصف من المستقبلات هو الأسرع.

٣. **المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات:** يملك صف هذه المستقبلات وحدات بخواص أنزيمية أو أنها ترتبط إلى أنزيم الجانوس- كيناز عند التفعيل (Janus-Kinase, JAK). إن موقع ارتباط المنبه وموقع التحفيز يستلقي على الوجه الخارجي والداخلي للغشاء البلازمي (الشكل ٧,٣). ويتداخل هذين الميدانين عبر شدة أحادي الجانب عبر

الغشاء لسلاسل الببتيد. ويوجد نموذجين أساسيين لهذا النوع من المستقبلات ومنها:

(i) الداخلية التي تملك فعالية داخلية للتيروزين/ سيرين بروتين كيناز أو فعالية الغوانيل سيكلاز والتي تخلق الغوانيديين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP كمرسال ثاني

(ii) المستقبلات التي لا تملك فعالية أنزيمية داخلية ولكنها ترتبط إلى الجانوس-كيناز عند التفعيل.

JAK-STAT-Kinase وعمل هذين النوعين من المستقبلات تم توضيحه ضمن الشكلين (A ٧,٣, B ٧,٣)

مثال عن المستقبلات المرتبطة بالبروتين كيناز الأنسولين و العديد من مستقبلات عوامل النمو. بينما تلك المرتبطة بـ JAK-STAT-kinase فهي السيتوكينات. مستقبلات الانترفيرون وهرمونات النمو. تترجم المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات استجابتها بطول فترة من دقائق إلى ساعات.

٤. **المستقبلات المنظمة للتعبير عن المورثات (عوامل الترجمة)** على عكس أنواع المستقبلات الثلاث

السابقة تمتاز هذه المستقبلات بوجود بروتينات منحلة في السيتوبلاسما داخل الخلية (في حالة الهرمونات الستيروئيدية) أو ضمن النواة (كما في حالة هرمونات الدرق) وتستجيب هذه البروتينات المنحلة للمرسال الكيميائي المنحل بالدم والقدار على اختراق الخلية (الشكل ٨,٣). يكون المستقبل البروتيني (الخاص لكل هرمون) أو منظم) قادراً وراثياً على ربط مورثات معينة ولكنه يبقى بحالته المثبطة حتى يتم ارتباط الهرمون إلى جانب نهايته الكربوكسيلية، ويتعرض للقطع المنظمة لارتباط الدنا والمتوضعة في منتصف الجزيء. يسهل ارتباط البروتين المستقبل إلى المورثات التعبير عنه لذلك يتم تصنيع رنا خاص على مرصاف المورثة.

يتجه الرنا المرسال إلى الريبوزومات ويوجه تصنيع بروتينات خاصة تعمل على تنظيم فعالية الخلية الهدف. كافة الهرمونات الستيروئيدية (كالستيرويدات القشرية، والقشرانيات المعدنية، والأندروجينات، والإستروجين، والبروجيسترون)، والتيروكسين، وفيتامين د و فيتامين أ. تعمل بهذه الطريقة. وتعتبر هذه الآلية في الترجمة الأبطأ في فترة تأثيرها.

تنظيم المستقبلات

تتواجد المستقبلات في حالة ديناميكية، وكثافتها وفعاليتها معرضة للتنظيم بمستوى الفعالية الغالبة أو تأثيرات فيزيولوجية أخرى. إن الحرمان الطويل من المنبه

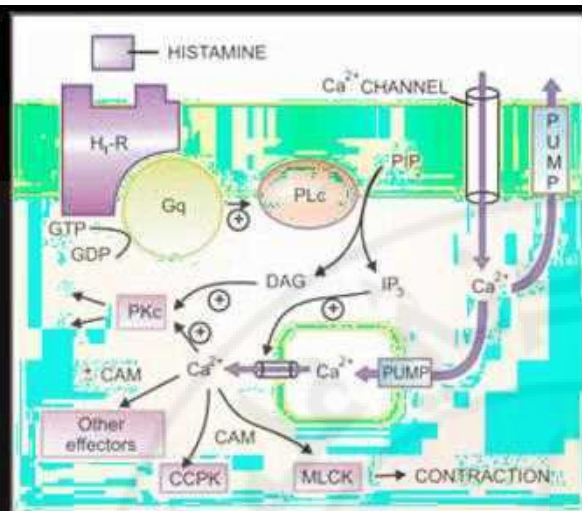


Fig. 3.6: The important steps of phospholipase C (PLC) pathway of response effectuation (in smooth muscle)

The agonist, e.g. histamine binds to its H₁ receptor (H₁ R) and activates the G-protein G_q, which in turn activates membrane bound phospholipase C (PLC) that hydrolyses phosphatidyl inositol 4, 5-bisphosphate (PIP₂), a membrane bound phospholipid. The products inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG) act as second messengers. The primary action of IP₃ is facilitation of Ca²⁺ mobilization from intracellular organelles pools, while DAG in conjunction with Ca²⁺ activates protein kinase C (PKC) which phosphorylates and alters the activity of a number of functional and structural proteins. Cytosolic Ca²⁺ is a veritable messenger: combines with calmodulin (CAM) to activate myosin light chain kinase (MLCK) inducing contraction, and another important regulator calmodulin protein kinase (CCPK). Several other effectors are regulated by Ca²⁺ in a CAM dependent or independent manner.

modulate the gating of the channel by the primary ligand, e.g. the benzodiazepine receptor modulates GABA_A gated Cl⁻ channel.

Thus, in these receptors, agonists directly operate ion channels, without the intervention of any coupling protein or second messenger. The onset and offset of responses through this class of receptors is the fastest.

3. Enzyme-linked receptors This class of receptors have a subunit with enzymatic property or bind a JAK (Janus-Kinase) enzyme on activation. The agonist-binding site and the catalytic site lie respectively on the outer and inner face of the plasma membrane (Fig. 3.7). These two domains are interconnected through

a single transmembrane stretch of peptide chain. There are two major subgroups of such receptors: (a) Those having intrinsic tyrosine/serine protein-kinase activity or guanylyl cyclase activity which generates cGMP as second messenger. (b) Those without intrinsic enzymatic activity, but bind a JAK-STAT-Kinase on activation.

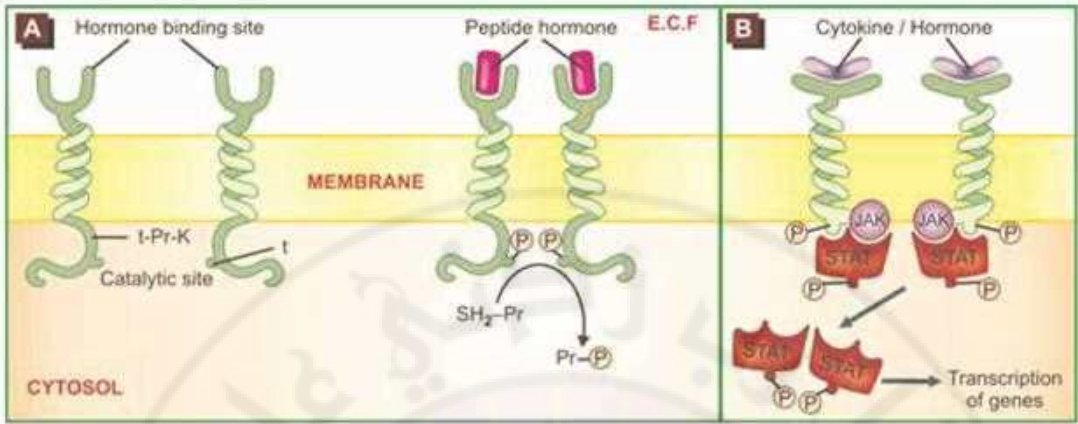
The general scheme of operation of these two subgroups of enzyme-linked receptors is illustrated respectively in Fig. 3.7A and 3.7B. Examples of protein kinase receptors are insulin and various growth factors receptors, while those of JAK-STAT-Kinase binding receptors are cytokine, interferon and growth hormone receptors.

The enzyme-linked receptors transduce responses in a matter of minutes to few hours.

4. Receptors regulating gene expression (Transcription factors) In contrast to the above 3 classes of receptors, these are intracellular cytoplasmic (as in case of steroidal hormones) or nuclear (in case of thyroid hormone) soluble proteins which respond to lipid-soluble chemical messengers that penetrate the cell (Fig. 3.8). The receptor protein (specific for each hormone/regulator) is inherently capable of binding to specific genes, but is kept inhibited till the hormone binds near its carboxy terminus and exposes the DNA binding regulatory segment located in the middle of the molecule. Attachment of the receptor protein to the genes facilitates their expression so that specific mRNA is synthesized on the template of the gene. This mRNA moves to the ribosomes and directs synthesis of specific proteins which regulate the activity of target cells. All steroidal hormones (glucocorticoids, mineralocorticoids, androgens, estrogens, progesterone), thyroxine, vit D and vit A function in this manner. This transduction mechanism is the slowest in its time course of action.

Receptor regulation

Receptors exist in a dynamic state; their density and efficacy is subject to regulation by the level of ongoing activity and other physiopathological influences. In tonically active systems, prolonged



الشكل ٧,٣: نماذج الأنيمات المرتبطة على المستقبلات

A- مستقبل تيروزين بروتين كيناز داخلي. عند ارتباط الببتيد الهرموني إلى مجاله الخارجي. فإن المستقبل يتحرك في الغشاء ليشكل مجال جديد. يفعل ذلك التيروسين بروتين كيناز (t-Pr-K) ولذلك فهو يفسفر بقايا التيروسين على كل البقايا وكذلك في مجال SH₂ لثمالة البروتين (Pr-SH₂). وتشكل بعد ذلك ثمالات البروتين المفسفرة لاطلاق شلال عمل الاشارات.

B- مستقبلات ربط JAK-STAT الكيناز. إن الموقع داخل الخلوي لهذه المستقبلات يستفقد فعالية البروتين الكيناز الداخلي. ترتبط بعض جزيئات الاشارة الخلوية إلى المجالات داخل الخلوية المحرصة dimerization والذي يفعل مجال الداخل الخلوي لارتباط جزيئات JAK المتحرك. يفسفر JAK. المفعّل بقايا التيروسين على المستقبل. والذي يرتبط لبروتين آخر STAT. وتتم كذلك فسفرة STAT بتأثير JAK. ثم تنفصل STAT تفترق عن المستقبل والنواة لينظم نسخ المورثة الهدف.

(ii) نقصان تصنيع أو زيادة تدرك المستقبل (تنظيم عكسي): يتطور الحران خلال أسابيع أو أشهر ويتراجع ببطء. إن تثبيط تنظيم المستقبل يظهر جزئياً بمستقبلات تيروزين البروتين كيناز.

أحياناً تنتج الاستجابة عن كافة المنبهات التي تعمل عبر مستقبلات مختلفة ولكنها تعطي نفس النتيجة (مثال: الهيستامين والأستيل كولين يقلصان العضلات المساء المعوية) وتنقص الاستجابة بالتعرض لأي من هذه المنبهات (إزالة التحسس المتغيرة) مظهرة بذلك أن تأثير الاستجابة أصبح أقل مردوداً. بأي حال فإن إزالة الحساسية تكون على منبه المستقبل إن تمت إعادة تفعيله بشكل متكرر (إزالة حساسية متطابقة).

عمل المستقبلات

ويكمن تلخيصها بـ:

(أ) نشر الإشارات المنظمة من الخارج إلى داخل الخلية المؤثرة عند حمل نوع من الجزيئات الإشارة والتي لا تستطيع لوحدها المرور عبر الغشاء الخلوي.

(ب) تضخيم الإشارة

(ج) دمج العديد من الإشارات المنظمة للخارج والداخل خلوية.

في النموذج الفعال التوتري (وذلك بالحرمان أو الاستخدام المتتابع للمنبط أو للدواء الذي ينقص المدخول) ينتج عنه زيادة في حساسية المستقبل وفعالية نظام المنبه. هذا يملك صلة سريرية في الكولونيدين ومثبطات الجملة العصبية المركزية/ الأفيونات عند متلازمة السحب. والإيقاف الفجائي للبروبانولول في حالة الذبحة القلبية.

و يمكن أن تتضمن الآلية نزع قناع المستقبلات أو تكاثرها (فوق التنظيم) أو تأكيد تضخيم الإشارة بواسطة المترجم.

على العكس من ذلك فإن متابعة التشديد لتنبه المستقبلات بسبب نزع حساسية أو حران. حيث يصبح المستقبل أقل حساسية للمنبهات. وهذا غالباً ما يتم إثباته تجريبياً. (الشكل ٣,٩) والمثال مرضى الربو المعالجين بشكل مستمر بمنبهات بيتا ومرضى باركينسون المعالجين بجرعات عالية من الليفودوبا. وهذه التغيرات يمكن أن تنتج من:

(i) تقنيع (وضع قناع) أو تبطين المستقبل (وبالتالي يصبح المستقبل بعيداً عن تناول يد المنبه). وفي هذه الحالة يطور الحران بنفس سرعة الذبول.

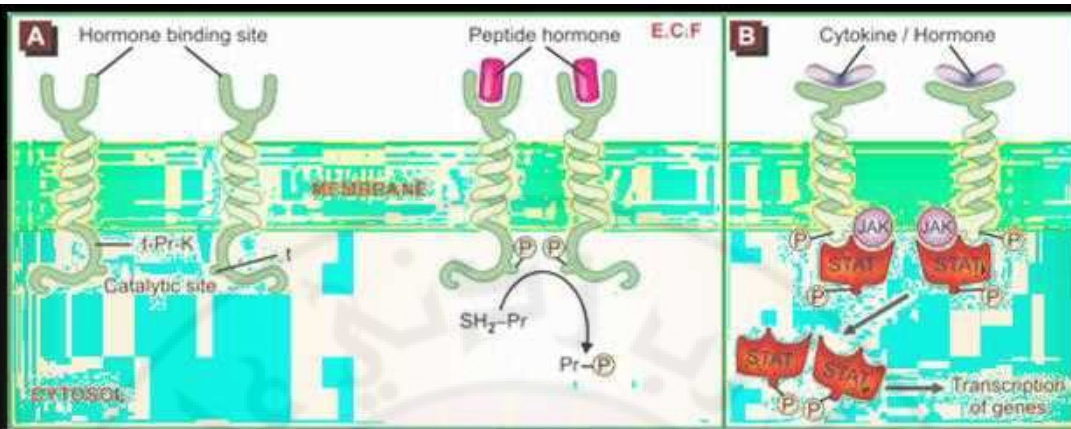


Fig. 3.7: Models of enzyme-linked receptors

- A. Intrinsic tyrosine protein kinase receptor:** On binding the peptide hormone to the extracellular domains, the monomeric receptors move laterally in the membrane and form dimers. Dimerization activates tyrosine-protein kinase (t-Pr-K) activity of the intracellular domains so that they phosphorylate tyrosine (t) residues on each other, as well as on several SH₂ domain substrate proteins (SH₂-Pr). The phosphorylated substrate proteins then perform downstream signaling function.
- B. JAK-STAT kinase binding receptor:** The intracellular domain of these receptors lacks intrinsic protein kinase activity. Signal molecule binding to the extracellular domain induces receptor dimerization which activates the intracellular domain to bind free moving JAK (Janus Kinase) molecules. The activated JAK phosphorylate tyrosine residues on the receptor which then binds another protein STAT (signal transducer and activator of transcription). Tyrosine residues of STAT also get phosphorylated by JAK. The phosphorylated STAT dimerize, dissociate from the receptor and move to the nucleus to regulate transcription of target genes.

deprivation of the agonist (by denervation or continued use of an antagonist or a drug which reduces input) results in supersensitivity of the receptor as well as the effector system to the agonist. This has clinical relevance in clonidine and CNS depressant/opioid withdrawal syndromes, sudden discontinuation of propranolol in angina pectoris, etc. The mechanisms involved may be unmasking of receptors or their proliferation (*up regulation*) or accentuation of signal amplification by the transducer.

Conversely, continued intense receptor stimulation causes desensitization or refractoriness: the receptor becomes less sensitive to the agonist. This can be easily demonstrated experimentally (Fig. 3.9); clinical examples are bronchial asthma patients treated continuously with β -adrenergic agonists and parkinsonian patients treated with high doses of levodopa. The changes may be brought about by:

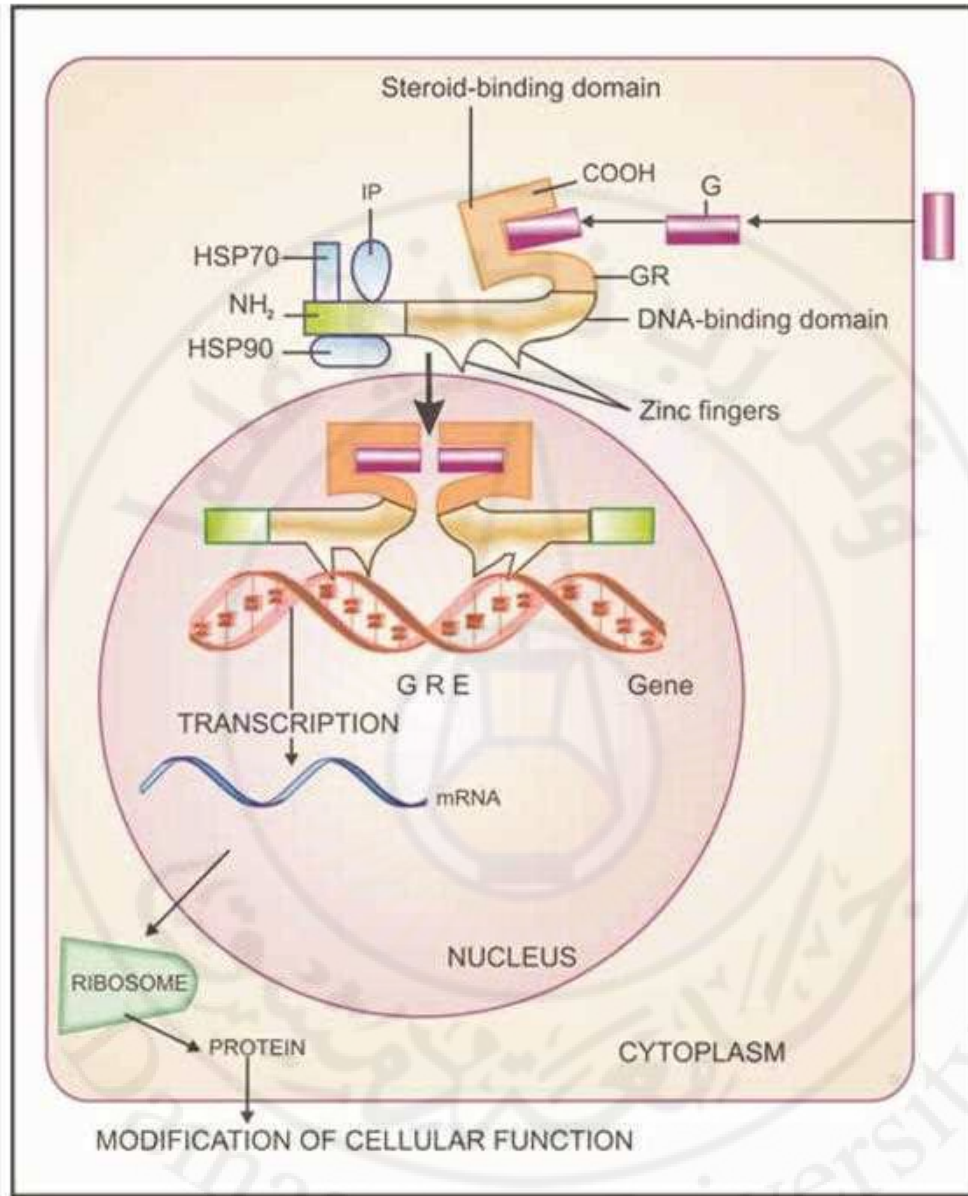
(i) Masking or internalization of the receptor (the receptor becomes inaccessible to the agonist). In this case refractoriness develops as well as fades quickly.

(ii) Decreased synthesis/increased destruction of the receptor (*down regulation*): refractoriness develops over weeks or months and recedes slowly. Receptor downregulation is particularly exhibited by the tyrosine protein kinase receptors.

Sometimes response to all agonists which act through different receptors but produce the same overt effect (e.g. histamine and acetylcholine both contract intestinal smooth muscle) is decreased by exposure to any one of these agonists (heterologous desensitization), showing that mechanisms of response effecuation have become less efficient. However, often desensitization is limited to agonists of the receptor being repeatedly activated (homologous desensitization).

Functions of receptors These can be summarized as:

- To propagate regulatory signals from outside to within the effector cell when the molecular species carrying the signal cannot itself penetrate the cell membrane.
- To amplify the signal.
- To integrate various extracellular and intracellular regulatory signals.



الشكل ٨,٣: عمل المستقبلات الداخلية (الغلوكوكورتيكويدات)

تعتبر الغليكو كورتينيد غشاء الخلية ويرتبط إلى مستقبلات الغليكو كورتيكويد (RG) والتي تكون بشكل طبيعي ضمن السيتوبلازما بالترافق مع ثلاث من البروتينات، بروتين الصدمة (HSP70)، و VPSH، والغلوبولينات المناعية (PI). يمتلك RG مجال ارتباط للستيروئيد قرب النهايات الكاربوكسيلية ومجال ربط AND التي تمتلك إصعين من الزنك وكل منها يتألف من عروة من الحموض الأمينية الخلية لشوارد الزنك. إن ارتباط الستيروئيدات إلى RG يترافق مع بروتينات مركبة (HSP90، مزيلاً تأثيرها عليه. ينتقل المستقبل الرابط للبروتين إلى النواة ويتداخل مع تتابع محدد من AND تدعى عناصر الاستجابة الغلوكوكورتيكويدية (SERG) ضمن المنطقة المنظمة للمورثات الخاصة. ويتغير التعبير عن هذه المورثات بالتحريض (أو التثبيط) بترجمتها. ويتم تقديم الرنا المرسال إلى الريبوزومات حيث تتم ترجمة الرسالة ضمن نموذج خاص من تصنيع البروتينات والذي يحول من خلالها عمل الخلية.

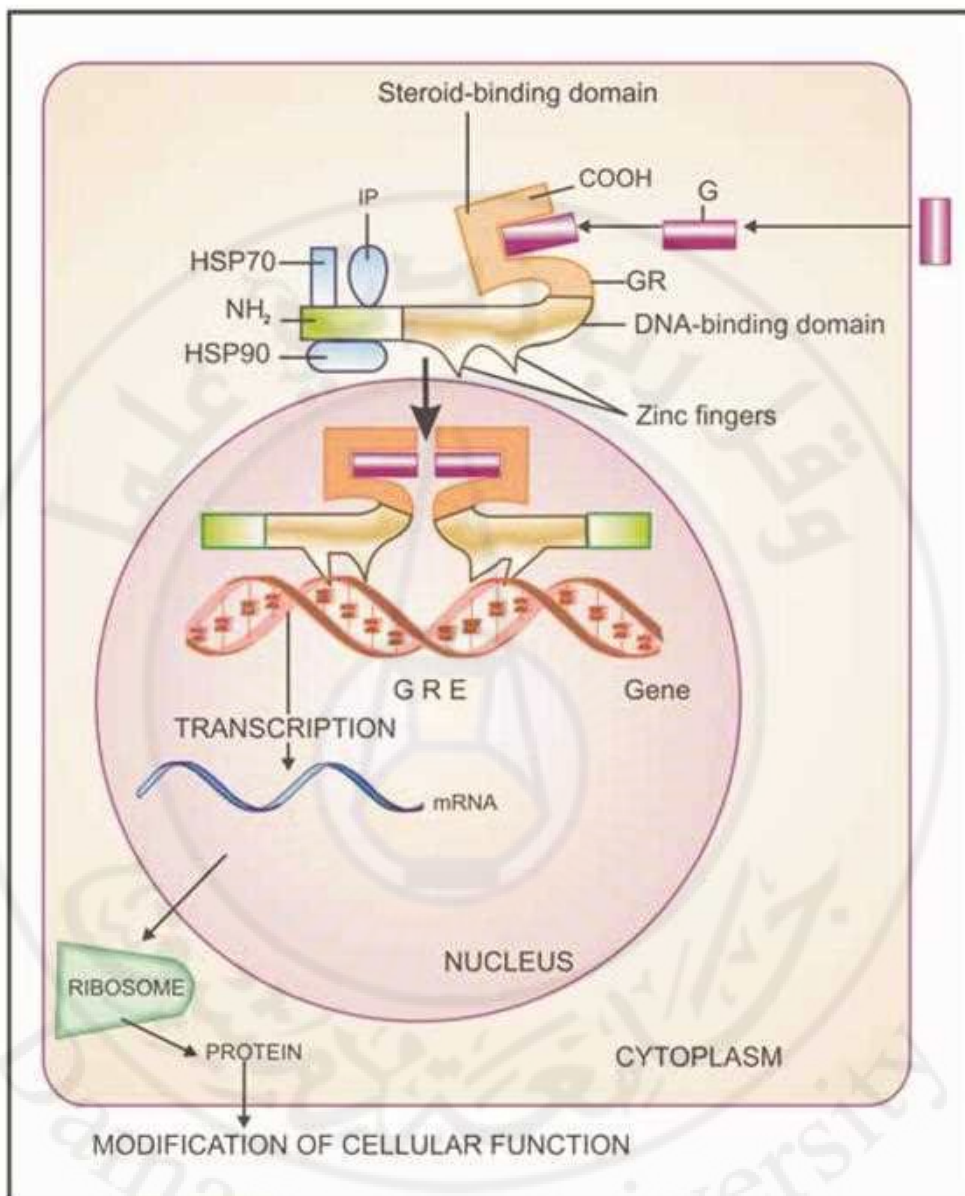
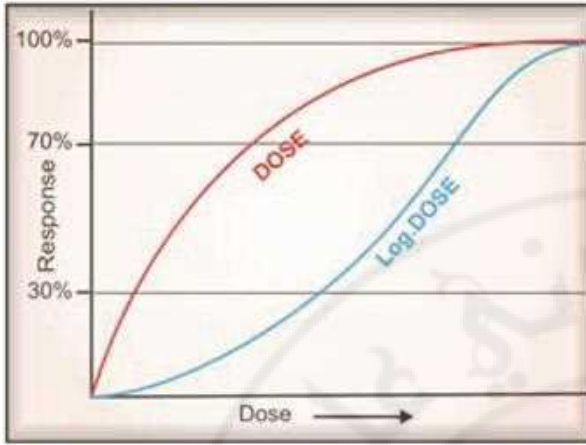


Fig. 3.8: Operational scheme of intracellular (glucocorticoid) receptor

The glucocorticoid (G) penetrates the cell membrane and binds to the glucocorticoid receptor (GR) protein that normally resides in the cytoplasm in association with 3 other proteins, viz. heat shock protein 90 (HSP90), HSP70 and immunophilin (IP). The GR has a steroid-binding domain near the carboxy terminus and a mid-region DNA-binding domain having two 'zinc fingers', each made up of a loop of amino acids with chelated zinc ion. Binding of the steroid to GR dissociates the complexed proteins (HSP90, etc.) removing their inhibitory influence on it. A dimerization region that overlaps the steroid-binding domain is exposed, promoting dimerization of the occupied receptor. The steroid bound receptor dimer translocates to the nucleus and interacts with specific DNA sequences called 'glucocorticoid responsive elements' (GREs) within the regulatory region of appropriate genes. The expression of these genes is consequently altered resulting in promotion (or suppression) of their transcription. The specific mRNA thus produced is directed to the ribosome where the message is translated into a specific pattern of protein synthesis, which in turn modifies cell function.



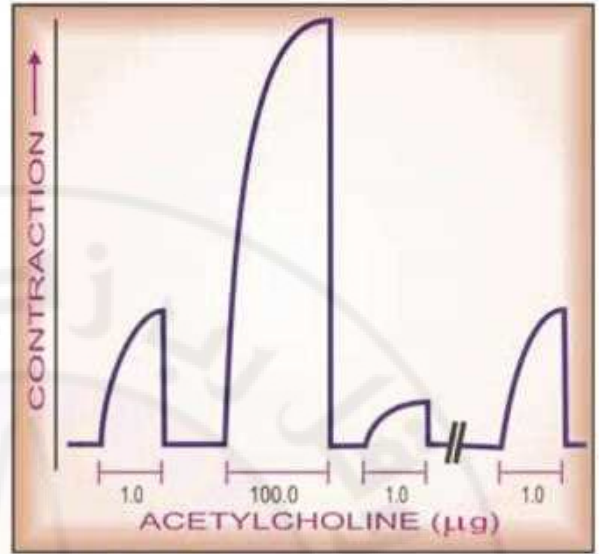
الشكل ١٠.٣: منحنى جرعة-استجابة ولوغاريتم جرعة-استجابة

حيث تمثل E التأثير الملاحظ للجرعة [D] من الدواء. أما E_{max} فهي الاستجابة العظمى. و KD هو ثابت انفصال دواء- مستقبل. والذي يكون مساوياً لجرعة الدواء والتي تنتج نصف الاستجابة العظمى. وإن مثلت الجرعة على مخطط لوغاريتمي يصبح المنحنى سبي أي شبيه بحرف C والعلاقة الخطية بين لوغاريتم الجرعة والاستجابة تتم مشاهدتها في المنطقة الوسطى (٣٠-٧٠٪ من الاستجابة). كما هو متوقع من المعادلة (٣). ولا يكون ذلك خاصاً بالعقار بل إن كافة المنبهات تتدرك بيولوجياً بالتغيرات الجزئية في كثافة الاستجابة. وكمثال على ذلك الكغ وأكغ يتم حملها بيدين مكن تبديلهما بسهولة ولكن ذلك لا ينطبق على ١٠ و ١١ كغ مع أن فارق الوزن في الحالتين يبقى ١ كغ. حيث تتغير ١٠٪ من الجزيئات في طور التشكل بينما يتغير ١٠٪ في الأطوار اللاحقة. وبعبارة أخرى تكون الجرعة متناسبة مع الوظيفة الأساسية للجرعة (لوغاريتم الجرعة).

ومن الممكن تمييز المنحنى اللوغاريتمي لجرعة - استجابة من شكله (انحدار ثم ارتفاع) وموضع محور الجرعة.

فاعلية الدواء وتأثيره

موقع DRC على محور الجرعة هو المشعر لقوة الدواء والتي تشير إلى كمية الدواء الذي تتم الحاجة إليه لانتاج استجابة خاصة. وموضع DRC إلى اليمين يشير إلى انخفاض



الشكل ٩.٣: ظاهرة إزالة الحساسية والاستجابة التقلصية للعضلة المستقيمة لبطن الضفدع للأستيل كولين. ملاحظة بعد تطبيق جرعة عالية من المنبه أكثر من (مئة مرة) من جرعة التنبيه فإن الاستجابة تضعف بشكل واضح ولكنها تعود لوضعها إن تم منحها الوقت اللازم لانقضاء الاستجابة.

(d) التألؤم مع التغيرات قصيرة وطويلة المدى في تنظيم والحفاظ على التطابق.

العلاقة بين الجرعة والاستجابة

عند إعطاء الدواء جهازياً فإن العلاقة بين الجرعة والاستجابة تملك مكونين هما: ١- علاقة الجرعة بالتركيز البلازمي. وعلاقة الاستجابة بالتركيز البلازمي. ويتحدد الشكل باعتبارات الحرائك الدوائية. والاعتيادية. وصف علاقة جرعة- استجابة تشير إلى الاستجابة التي يمكن دراستها بسهولة أكبر في الزجاج.

وبشكل عام تزداد شدة الاستجابة مع زيادة الجرعة (وبشكل أكثر خديداً التراكيز على المستقبل) ومنحنى جرعة استجابة هو قطع متعامد (قائم) (الشكل ١٠.٣) وذلك لأن تداخل جرعة استجابة يخضع لقانون عمل الكتلة. تبعاً للقانون:

$$E = \frac{E_{max} \times [D]}{K_D + [D]} \quad \dots(3)$$

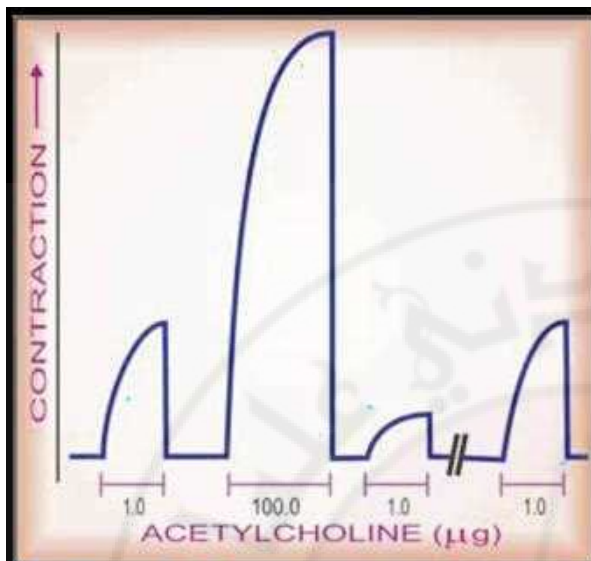


Fig. 3.9: Illustration of the phenomenon of desensitization

Contractile responses of frog's rectus abdominis muscle to acetylcholine. Note that shortly after exposure to a high (100-fold) dose of the agonist, the response is markedly attenuated, but is regained if sufficient time is allowed to elapse.

(d) To adapt to short-term and long-term changes in the regulatory milieu and maintain homeostasis.

DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP

When a drug is administered systemically, the dose-response relationship has two components: *dose-plasma concentration* relationship and *plasma concentration-response* relationship. The former is determined by pharmacokinetic considerations and ordinarily, descriptions of dose-response relationship refer to the latter, which can be more easily studied *in vitro*.

Generally, the intensity of response increases with increase in dose (or more precisely concentration at the receptor) and the dose-response curve is a rectangular hyperbola (Fig. 3.10). This is because drug-receptor interaction obeys law of mass action, accordingly—

$$E = \frac{E_{\max} \times [D]}{K_D + [D]} \quad \dots (3)$$

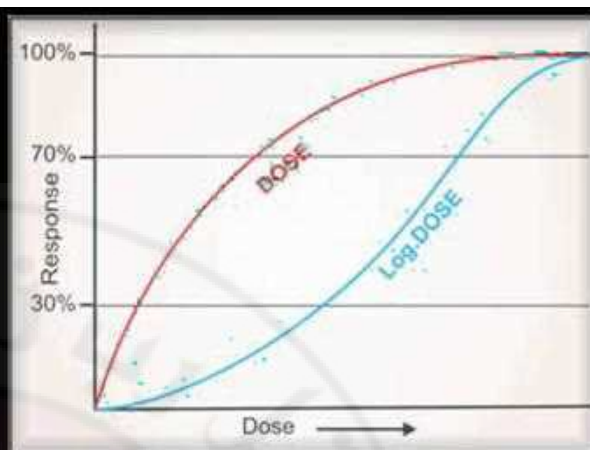


Fig. 3.10: Dose-response and log dose-response curves

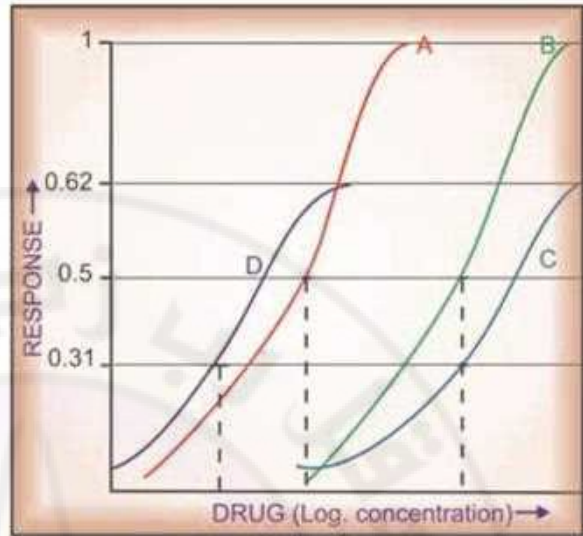
where E is the observed effect at a dose $[D]$ of the drug, $E_{\max}$ is the maximal response, K_D is the dissociation constant of the drug-receptor complex, which is equal to the dose of drug at which half maximal response is produced. If the dose is plotted on a logarithmic scale, the curve becomes sigmoid and a linear relationship between log of dose and the response is seen in the intermediate (30-70% response) zone, as can be predicted from equation (3). This is not peculiar to drugs. In fact, all stimuli are graded biologically by the fractional change in stimulus intensity, e.g. 1 kg and 2 kg weights held in two hands can be easily differentiated, but not 10 kg and 11 kg weights; though the absolute difference remains 1 kg, there is a 100% fractional change in the former case but only 10% change in the latter case. In other words, response is proportional to an exponential function (log) of the dose.

The log dose-response curve (DRC) can be characterized by its shape (slope and maxima) and position on the dose axis.

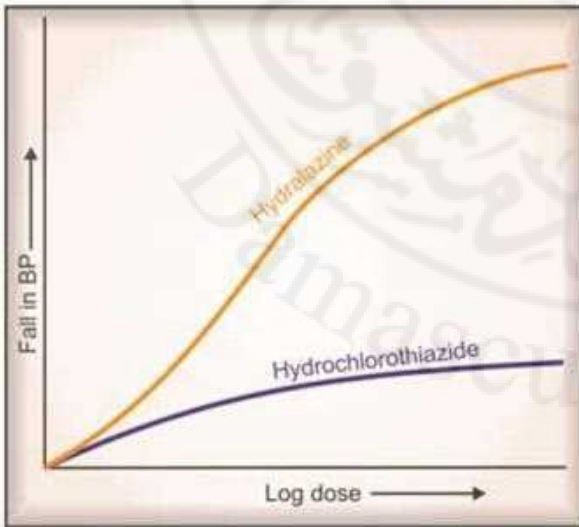
Drug potency and efficacy

The position of DRC on the dose axis is the index of *drug potency* which refers to the amount of drug needed to produce a certain response. A DRC positioned rightward indicates lower

(أ) الأسبرين أقل فعالية وأقل تأثيراً من المورفين.
 (ب) البيتيدين أقل فعالية ولكن مائل بالتأثير للمسكنات كالمورفين.
 (ج) الفوريسيميد أقل فعالية لكنه أكثر المرات تأثيراً من الميتالازون.
 (د) الديازيبام أكثر فعالية ولكن أقل فعالية في تثبيط الجملة العصبية المركزية من البنيتوباربيتون.
 واعتماداً على نوع الدواء، فإن كل من الفعالية المرتفعة (كالفورسيميد الذي يعمل حتى في حالة الفشل الكلوي) أو أقل تأثيراً (كما في حالة الديازيبام: الأمان في الجرعة المرتفعة) هي فوائد سريرية. ويكون منحنى DRC مهماً أيضاً. ويشير المنحنى المنحدر لزيادة معتدلة في الجرعة تترافق مع زيادة واضحة في الاستجابة (حتاج الجرعة للتقسيم). بينما المنحنى المسطح يبدي زيادة بسيطة في الاستجابة مع مجال زيادة كبير في الجرعة (وبالتالي يمكن إعطاء جرعة ثابتة لمعظم المرضى). وكمثال على ذلك أن DRC الهيدرازين منحدر أما DRC الهيدروكلورثيازيد فيكون مسطحاً وهما شكلان من المدرات. (الشكل ١٢،٣).
الانتقائية نادراً ما يعطي الدواء تأثيراً واحداً وقد يعطي الدواء الواحد تأثيرات مختلفة



الشكل : ١١,٣ مخطط فعالية الدواء وتأثيره. منحنى جرعة- استجابة لادوية تنتج نفس التأثير الكيفي. ملاحظة: B هو أقل فعالية من الدواء A. الدواء C أقل فعالية من الدواء A، ولكن مكافئ في فعاليته وأقل تأثيراً من الدواء B. الدواء D أكثر فعالية من الدوائين C, A B ولكنه أقل فعالية من A, B ومثابه بالفعالية للدواء C.



الشكل ١٢,٣: المنحنى المسطح للهيدروكلورثيازيد والمرتفع للهيدرازين

الفعالية الشكل (١١,٣). والفعالية النسبية هي أكثر تعبيراً من الفعالية المطلقة وكمثال على ذلك فإن ١٠ ملغ من المورفين تساوي ١٠٠ ملغ من البيتيدين. إذا المورفين أقوى عشر مرات من البيتيدين. ولكن الفعالية الأقوى لا عكس تأثيراً سريرياً مطلقاً إلا إن عكس ذلك فعالية في التأثير العلاجي والذي تزيد فعاليته العلاجية على آثاره الجانبية. وتشير الحدود العليا DRC لفعالية الدواء وتعكس الاستجابة العظمى والتي يمكن الوصول إليها. فمثلاً ينتج المورفين درجة من تسكين الألم لا يمكن الحصول عليها من الأسبرين مهما زادت جرعته وذلك لأن المورفين أكثر فعالية من المورفين. والفعالية عامل مهم لاختيار الدواء المناسب.

غالباً ما تستخدم عبارتي فاعلية الدواء وتأثير الدواء بشكل قابل للتبادل ولكنهما ليسا مترادفتين وتشيران إلى معالم مختلفة للدواء. ويتنوع الاثنان بشكل مستقل:

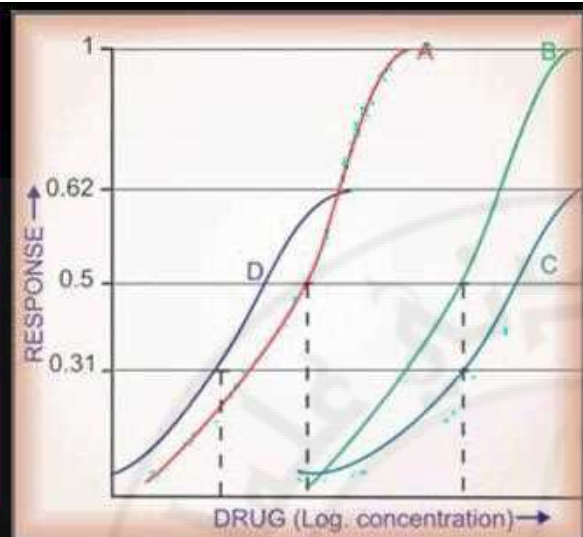


Fig. 3.11: Illustration of drug potency and drug efficacy. Dose-response curve of four drugs producing the same qualitative effect

Note:

Drug B is less potent but equally efficacious as drug A. Drug C is less potent and less efficacious than drug A, but equally potent and less efficacious than drug B. Drug D is more potent than drugs A, B, & C, but less efficacious than drugs A & B, and equally efficacious as drug C.

potency (Fig. 3.11). Relative potency is often more meaningful than absolute potency, e.g. if 10 mg of morphine = 100 mg of pethidine, morphine is 10 times more potent than pethidine. However, a higher potency, in itself, does not confer clinical superiority unless the potency for therapeutic effect is selectively increased over potency for adverse effect.

The upper limit of DRC is the index of *drug efficacy* and refers to the maximal response that can be elicited by the drug, e.g. morphine produces a degree of analgesia not obtainable with any dose of aspirin—morphine is more efficacious than aspirin. Efficacy is a more decisive factor in the choice of a drug.

Often, the terms 'drug potency' and 'drug efficacy' are used interchangeably, but these are not synonymous and refer to different characteristics of the drug. The two can vary independently:

- (a) Aspirin is less potent as well as less efficacious analgesic than morphine.
- (b) Pethidine is less potent but equally efficacious analgesic as morphine.
- (c) Furosemide is less potent but more efficacious diuretic than metolazone.
- (d) Diazepam is more potent but less efficacious CNS depressant than pentobarbitone.

Depending on the type of drug, both higher efficacy (as in the case of furosemide; acts even in renal failure), or lower efficacy (as in the case of diazepam: safety in overdose) could be clinically advantageous.

The slope of the DRC is also important. A steep slope indicates that a moderate increase in dose will markedly increase the response (dose needs individualization), while a flat one implies that little increase in response will occur over a wide dose range (standard doses can be given to most patients). Hydralazine has a steep, while hydrochlorothiazide has a flat DRC of antihypertensive effect (Fig. 3.12).

Selectivity Drugs seldom produce just one action: the DRCs for different effects of a drug

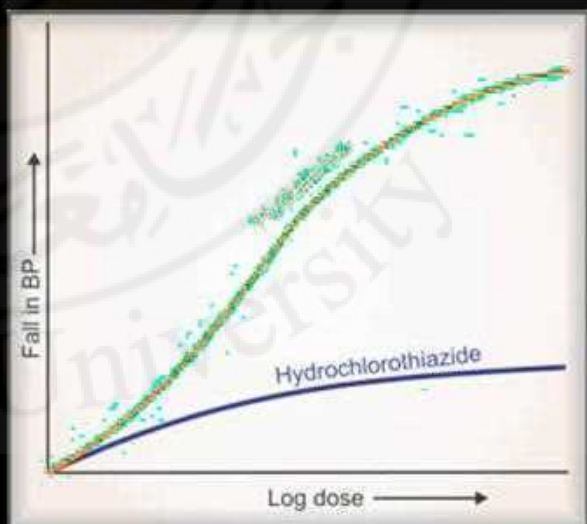
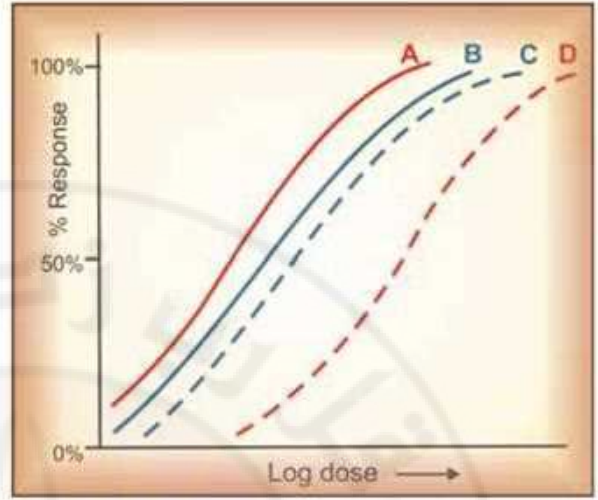
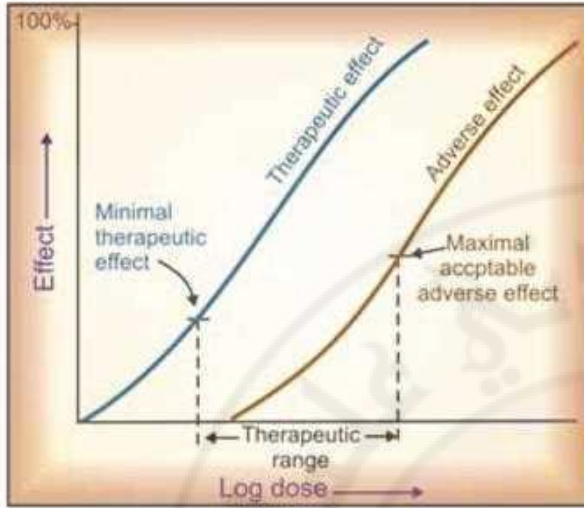


Fig. 3.12: Steep and flat dose-response curves, illustrated by antihypertensive effect of hydralazine and hydrochlorothiazide



الشكل : ١٤,٣ منحني يظهر التأثير العلاجي والآثار الجانبية لنفس الدواء

قادراً على خريض استجابة علاجية عالية (بلك تأثيراً عالياً) ولكنه يطور تأثيرات جانبية غير محتملة فيكون من المستحيل استخدام الجرعة العالية من هذا الدواء، مثال: البريدنيزولون في الربو.

معدل الخطورة والفعالية: عادة ما يستخدم هذا التعبير بشكل شائع وينقل الحكم على الأذى المقدر (تأثيرات جانبية، غير ملائمة) باتجاه الفوائد المتوقعة (إراحة الأعراض، الشفاء، نقص المضاعفات/الأمراضية، تحسن نوعية الحياة). يجب وصف الدواء فقط عند تغلب الفوائد على المخاطر. على كل حال فإن معدل الخطورة والفائدة من الصعب تحديده بدقة لكل من المقترح استخدامه. وبالتالي فإن الطبيب يعتمد على البيانات الناجمة من استخدام الدواء على عدد كبير من السكان (علم الوراثة الدوائي) وتجربته الخاصة عن الدواء والمريض.

اتخاذ تأثيرات الأدوية

عند إعطاء دوائين أو أكثر بنفس الوقت أو بتتالي سريع، ويمكن أن يكون الدوائين مختلفين أو يظهران تأثيراً تأزيباً أو تأثيراً تضادياً. ويمكن أن تحدث التداخلات في مستوى الحرائك الدوائية أو في مستوى الديناميكية.

الشكل : ١٣,٣ الدواء (A) موسع قصبي، (D) منبه للعضلة القلبية، (B) لوغاريتم منحى الدواء الموسع القصبي، (C)، لوغاريتم منبه العضلة القلبية

DRCs. إن مدى فصل الأدوية DRCs حسب تأثيراتها المختلفة هو مشعر عن انتقائيتها ومثال عن ذلك الموسعات القصبية والمنبهات القلبية (الشكل ٣,١٣) يكون التأثير على كل منهما متماثلاً في حالة الإيزوبرينالين ولكنه يختلف بشكل جذري في حالة السالبوتامول والذي أكثر انتقائية كموسع قصبي. تشير الهوة بين التأثير العلاجي والتأثيرات الجانبية إلى هامش الأمان أو إلى المشعر العلاجي للدواء، ويحسب المشعر العلاجي لدى حيوانات كالتالي:

$$\text{المشعر العلاجي} = \frac{\text{وسطي الجرعة الممينة}}{\text{وسطي الجرعة المؤثرة}} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

ولكن هذا يعتبر مبهماً في الحالات السريرية حيث يرتبط المدى العلاجي بالجرعة التي تنتج أدنى تأثير علاجي وبالجرعة التي تنتج أعلى تأثيرات جانبية محتملة الشكل (١٤,٣). وبسبب الاختلافات الفردية بين الأشخاص فإن الجرعة المؤثرة من الدواء لموضوع محدد قد تكون سامة بالنسبة لآخر. وقد يكون الدواء

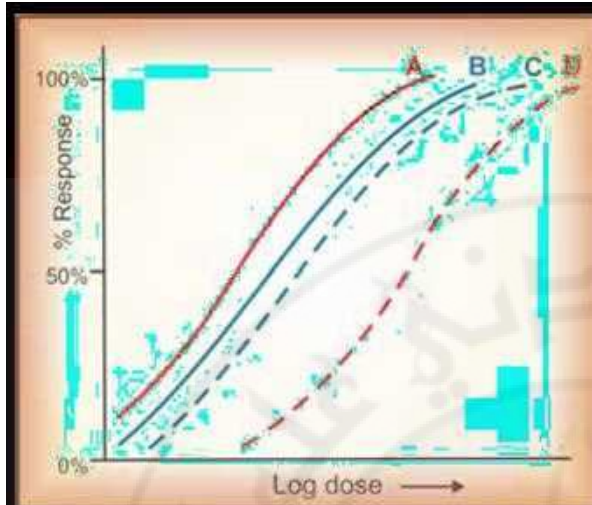


Fig. 3.13: Illustration of drug selectivity
Log dose-response curves of salbutamol for bronchodilatation (A) and cardiac stimulation (D)
Log dose-response curves of isoprenaline for bronchodilatation (B) and cardiac stimulation (C).

may be different. The extent of separation of DRCs of a drug for different effects is a measure of its selectivity; e.g. the DRCs for bronchodilatation and cardiac stimulation (Fig. 3.13) are quite similar in case of isoprenaline but far apart in case of salbutamol—the latter is a more selective bronchodilator drug.

The gap between the therapeutic effect DRC and the adverse effect DRC defines the *safety margin* or the *therapeutic index* of a drug. In experimental animals, therapeutic index is often calculated as:

$$\text{Therapeutic index} = \frac{\text{median lethal dose}}{\text{median effective dose}}$$

or

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

But this is irrelevant in the clinical set up where the *therapeutic range* is bounded by the dose which produces minimal therapeutic effect and the dose which produces maximal acceptable adverse effect (Fig. 3.14). Because of inter-individual variability, the effective dose of a drug for one subject may be toxic for the other. A drug

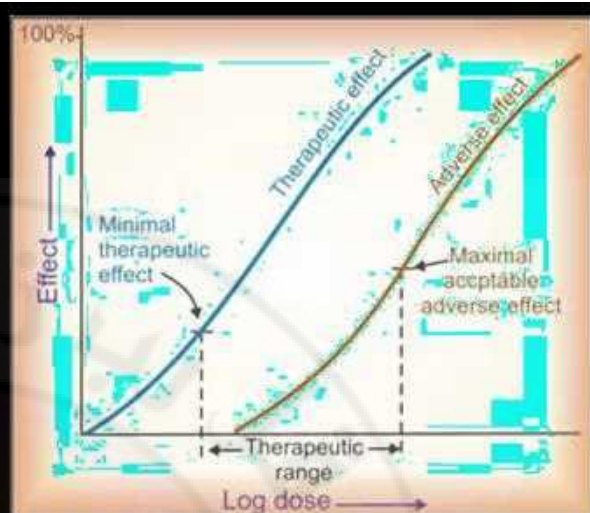


Fig. 3.14: Illustrative dose-response curves for therapeutic effect and adverse effect of the same drug

may be capable of inducing a higher therapeutic response (have higher efficacy), but development of intolerable adverse effects may preclude use of higher doses, e.g. prednisolone in bronchial asthma.

Risk-benefit ratio This term is very frequently used, and conveys a judgement on the estimated harm (adverse effects, inconvenience) vs expected advantages (relief of symptoms, cure, reduction of complications/mortality, improvement in quality of life). A drug should be prescribed only when the benefits outweigh the risks. However, risk-benefit ratio can hardly ever be accurately measured for each instance of drug use. The physician has to rely on data from use of drugs in large populations (pharmacoepidemiology) and his own experience of the drug and the patient.

COMBINED EFFECT OF DRUGS

When two or more drugs are given simultaneously or in quick succession, they may be either indifferent to each other or exhibit *synergism* or *antagonism*. The interaction may take place at pharmacokinetic level (see Ch. 2) or at pharmacodynamic level.

التأزر

عند تسهيل عمل دواء أو زيادة فعاليته بدواء آخر فذلك يدعى بالتأزرية. وفي هذه الحالة التأزرية يملك كل من الدوائين فعالية في نفس الاتجاه أو عند إعطائه لوحده يكون غير فعالاً ولكنه يعزز من فعالية الدواء الآخر. التأزر قد يكون:

(أ) **الجمعي**: تأثير الدوائين في نفس الاتجاه ويمكن ببساطة التعبير عنه كالتالي: تأثير الدواء الأول والثاني = تأثير الدواء الأول + تأثير الدواء الثاني

مثال: الأسبرين + الباراسيتامول : مسكن للألم + مضاد للحمى

أو كسيد النترك + إيتر : كمخدرات عامة

الأملوديبين + الأتينولول : كخافضات لضغط الدم

الغليبنكلاميد + الميتفورمين : كخافضات لسكر الدم

والتأثيرات الجانبية لهذين المكونين قد تكون مختلفة ولا تؤخذ بعين الاعتبار وبالتالي قد يكون المكونان أفضل خملاً من إعطاء أحد الدوائين ولكن بجرعات مرتفعة.

(ب) **فوق-الجمعي (التأيد)**: إن تأثير المكونين أكبر من تأثير كل من الدوائين

تأثير الدواء الأول + الثاني > تأثير الدواء الأول + تأثير الدواء الثاني

هذا يحدث عندما يكون أحد الدوائين غير فعال لوحده ولكنه يعزز من تأثير الدواء الآخر

الأسيتيل كولين + الفيزوستغمين : يثبط الفيزوستغمين تدرك الأسيتيل كولين

الليفودوبا + الكاربيدوبا / بينسيرازيد : تثبيط الاستقلاب المحيطي

الأدريالين + كوكائين / ديسبيرامين : تثبيط الالتقاط العصبي

السلفاميثوكسازول + تريميتوبريم : تثبيط أو حصار متتالي خافضات ضغط الدم (الإينابريل + هيدروكلوريتيازيد):

تداخل عاملين مساهمين

تريامين + مثبطات المونو أمينو أو أكسيداز : زيادة تحرير الكاتيكول أمين من مخزناته

التضاد

عندما يقلل دواء أو يثبط عمل دواء آخر يقال بأنهما متضادين

تأثير الدواء الأول + الثاني < تأثير الدواء الأول + تأثير الدواء الثاني

لأنه عادة ما يتم تثبيط أو تقليل فعالية الدواء

حالات التأزر الجمعية

زوج الادوية	قاعدة التفعيل
الاستيل كولين+فيزوستغمين	تثبيط التدرك
الليفودوبا+الكاربيدوبا/	تثبيط الاستقلاب
بينزراميد	الحيطي
الأدريالين+ كوكائين/	تثبيط عود الالتقاط
ديزبيرامين	العصبي
سلفاميتوكسازول + تريميتوبريم	الحجب المتتالي
خافضات الضغط (إينابريل +	عوامل مشاركة
هيدروكلوريتيازيد)	
تيرامين+مثبطات المونو امينو	زيادة تحرير الكاتيكول
أو أكسيداز	امينات من مخزناته

الآخر معتمداً بذلك على آلية التضاد وهي:

(أ) **التضاد الفيزيائي**: معتمدين بذلك على الخواص الفيزيائية للدواء، مثال: يدمص الكاركول القلويدات ويمنع امتصاصها وبذلك يتم استخدامه في حالات التسمم بالقلويدات.

(ب) **التضاد الكيميائي**: يتفاعل كلا الدوائين كيميائياً ليشكلان منتجاً غير فعال. مثال:

• KMnO_4 يؤكسد القلويدات ويستخدم في غسل المعدة في حالات التسمم.

• تشكل الدابغات والقلويدات قلويدات دابغة غير منحلة.

• تشكل العوامل الخلبة (BAL, Cal. disod. edetate) معقدات مع المعادن (As, Pb)..

• يشكل النتريت ميثماغلوبين الذي يتفاعل مع جذر السيانيد.

قد تتفاعل الأدوية عند خلطها بنفس الوعاء مثال:

• صوديوم التيوبنتون + كلوريد السوكسنيك كولين

• صوديوم البنسيللين ج + كلوريد السوكسنيك كولين

• الهيبارين + البنسيللين/ تتراسكلين/ سنريتومايسين/ هيدروكورتيزون.

(ج) **مثبطات العمل والفيزيولوجيا**: يعمل الدوائين على مستقبلات

مختلفة أو بآليات مختلفة ولكنه يعطي تأثيرات مختلفة

SYNERGISM

(Greek: *Syn*—together; *ergon*—work)

When the action of one drug is facilitated or increased by the other, they are said to be synergistic. In a synergistic pair both the drugs can have action in the same direction or given alone one may be inactive but still enhance the action of the other when given together. Synergism can be:

(a) Additive The effect of the two drugs are in the same direction and simply add up:
 $\text{effect of drugs A + B} = \text{effect of drug A} + \text{effect of drug B}$

Examples are—

- Aspirin + paracetamol : as analgesic/antipyretic
- Nitrous oxide + ether : as general anaesthetic
- Amlodipine + atenolol : as antihypertensive
- Glibenclamide + metformin : as hypoglycaemic

Side effects of components of an additive pair may be different—do not add up. Thus, the combination is better tolerated than higher dose of one component.

(b) Supra-additive (potentiation) The effect of combination is greater than the individual effects of the components:

$$\text{effect of drug A + B} > \text{effect of drug A} + \text{effect of drug B}$$

This is always the case when one component given alone produces no effect, but enhances the effect of the other. Examples are given in the box.

ANTAGONISM

When one drug decreases or abolishes the action of another, they are said to be antagonistic:

$$\text{effect of drugs A + B} < \text{effect of drug A} + \text{effect of drug B}$$

Usually, in an antagonistic pair one drug is inactive as such but decreases the effect of the

Supraadditive drug combinations

<i>Drug pair</i>	<i>Basis of potentiation</i>
Acetylcholine + physostigmine	Inhibition of break down
Levodopa + carbidopa/benserazide	Inhibition of peripheral metabolism
Adrenaline + cocaine/desipramine	Inhibition of neuronal uptake
Sulfamethoxazole + trimethoprim	Sequential blockade
Antihypertensives (enalapril + hydrochlorothiazide)	Tackling two contributory factors
Tyramine + MAO inhibitors	Increasing releasable CA store

other. Depending on the mechanism involved, antagonism may be:

(a) Physical antagonism Based on the physical property of the drugs, e.g. charcoal adsorbs alkaloids and can prevent their absorption—used in alkaloidal poisonings.

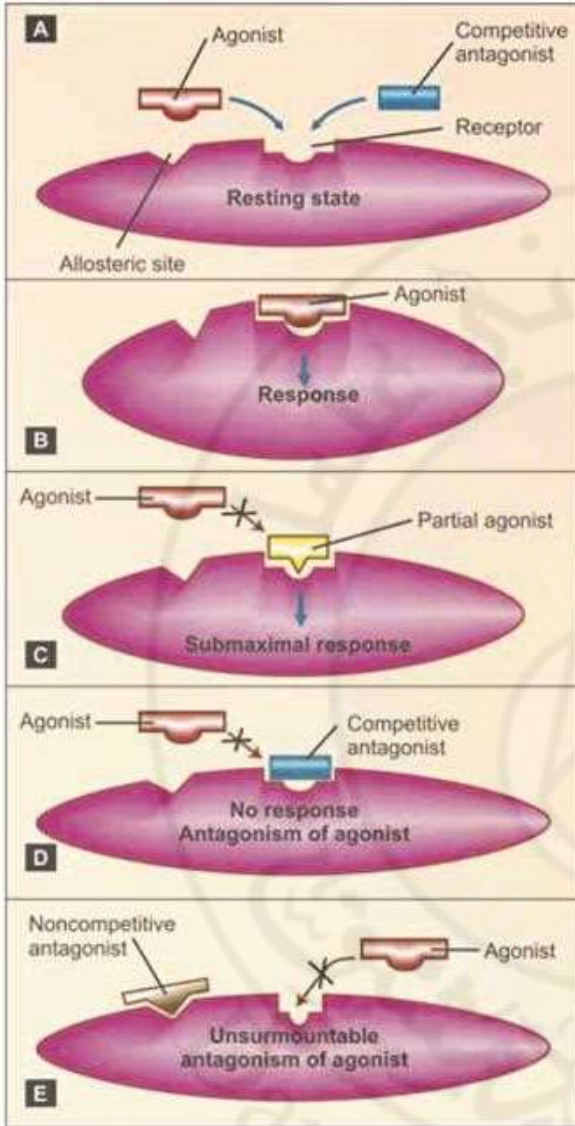
(b) Chemical antagonism The two drugs react chemically and form an inactive product, e.g.

- KMnO_4 oxidizes alkaloids—used for gastric lavage in poisoning.
- Tannins + alkaloids—insoluble alkaloidal tannate is formed.
- Chelating agents (BAL, Cal. disod. edetate) complex metals (As, Pb).
- Nitrites form methaemoglobin which reacts with cyanide radical.

Drugs may react when mixed in the same syringe or infusion bottle:

- Thiopentone sod. + succinylcholine chloride
- Penicillin-G sod. + succinylcholine chloride
- Heparin + penicillin/tetracyclines/streptomycin/hydrocortisone

(c) Physiological / functional antagonism The two drugs act on different receptors or by different mechanisms, but have opposite overt effects on



الشكل ١٥,٣: (A) مواقع تأثير المنبهات والمثبطات (B); تأثير التنبيه الكامل (C); التنبيه الجزئي (D) تثبيط تنافسي (E) تثبيط غير تنافسي

غير مترافقة مع بعضها. ولأن اتحاد المنبه والمثبط يكون في مواقع مختلفة فلا يكون أي تنافس بينهما حتى إن استخدمنا تراكيز عالية من المنبه فهي غير قادرة على عكس المنافسة. وغالباً ما تؤدي الجرعات المرتفعة من المناهض إلى تسطيح مخطط المنبه DRG (الشكل ١١,٣ b).

على نفس العمل الفيزيولوجي. مثال: يملك تأثيرات دوائية معاكسة للتأثيرات المعتادة.

- تأثير كل من الهيستامين والأدرينالين على العضلات القصبية وضغط الدم.
- تأثير كل من هيدروكلوريتايزيد والتيرياميترين على إطراح البوتاسيوم K^+ الكلوي.
- تأثيرات كل من الأنسولين والغلوكاغون على مستويات سكر الدم.

(د) **مثبطات المستقبلات:** يحجب أحد الأدوية (مثبط) عمل المستقبلات لدواء آخر (منبه). وهذه آلية هامة لعمل الدواء لأن جزيئات الإشارة الخلوية تعمل عبر مستقبلاتها. أما حجبها تنتج تأثيرات دوائية عميقة ونوعية. تكون مثبطات المستقبلات نوعية مثال: تعاكس المضادات الكولنرجية تقلص العضلات الملساء الوعائية المحدثة بتأثير المقلدات الكولنرجية. ولكن ليست التقلصات المحدثة بالهيستامين أو السيروتونين (الذين يعملان عبر أنواع مختلفة من المستقبلات). وقد تكون مثبطات المستقبلات تنافسي أو غير تنافسي.

المثبطات التنافسية (النموذج المتوازن): إن المثبطات تكون مشابهة كيميائياً للمنبهات وتتنافس معها على الارتباط إلى نفس الموقع مؤدياً إلى استبعاد الجزيئات المنبهة (الشكل ١٥,٣ A, D). ولأن الحجاب أو المثبط يمتلك إلفة دون امتلاكه لأي فعالية داخل خلوية فلا نشاهد أي نوع من الاستجابة. وبما أن ارتباط المثبط يكون عكسياً ويعتمد على تركيز جزيئات كل من المنبه والحجاب وبالتالي فإن التركيز المرتفع من المنبه يستطيع إزاحة الحجاب من موقع ارتباطه وبالتالي نحصل على إزاحة لليمين باتجاه المنبه بدون الحصول على تثبيط للاستجابة العظمى (الشكل ١١,٣ a). كما أن مدى الإزاحة يعتمد على إلفة وتركيز المثبط أو الحجاب.

إن التنبيه الجزئي (الشكل ١٥,٣ C) يملك إلفة لبعض المستقبلات. بينما ينتج عن الجرعة ما تحت العظمى لتأثير المنبه.

المثبطات غير التنافسية: لا يرتبط الحجاب كيميائياً إلى المنبه. يرتبط إلى مواقع فراغية مختلفة مغيرة من شكل المستقبل بحيث لا يستطيع قادراً على الارتباط بالمنبه (الشكل ١٥,٣ E). أو يصبح غير قادراً على ترجمة الاستجابة. وبالتالي تكون سلسلة شلال الأحداث

the same physiological function, i.e. have pharmacological effects in opposite direction, e.g.

- Histamine and adrenaline on bronchial muscles and BP.
- Hydrochlorothiazide and triamterene on urinary K^+ excretion.
- Glucagon and insulin on blood sugar level.

(d) Receptor antagonism One drug (antagonist) blocks the receptor action of the other (agonist). This is a very important mechanism of drug action, because physiological signal molecules act through their receptors, blockade of which can produce specific and often profound pharmacological effects. Receptor antagonists are selective (relatively), i.e. an anticholinergic will oppose contraction of intestinal smooth muscle induced by cholinergic agonists, but not that induced by histamine or 5-HT (they act through a different set of receptors). Receptor antagonism can be competitive or noncompetitive.

Competitive antagonism (equilibrium type) The antagonist is chemically similar to the agonist, competes with it (Fig. 3.15A, D) and binds to the same site to the exclusion of the agonist molecules. Because the antagonist has affinity but no intrinsic activity, no response is produced. Since antagonist binding is reversible and depends on the relative concentration of the agonist and antagonist molecules, higher concentration of the agonist progressively overcomes the block—a parallel shift to the right of the agonist DRC with no suppression of maximal response is obtained (Fig. 3.16a). The extent of shift is dependent on the affinity and concentration of the antagonist.

A partial agonist (Fig. 3.15C), having affinity for the same receptor, also competes with and antagonizes a full agonist, while producing a submaximal response of its own.

Noncompetitive antagonism The antagonist is chemically unrelated to the agonist, binds to a different *allosteric site* altering the receptor in such a way that it is unable to combine with the agonist (Fig. 3.15E), or unable to transduce the response, so that the downstream chain of events

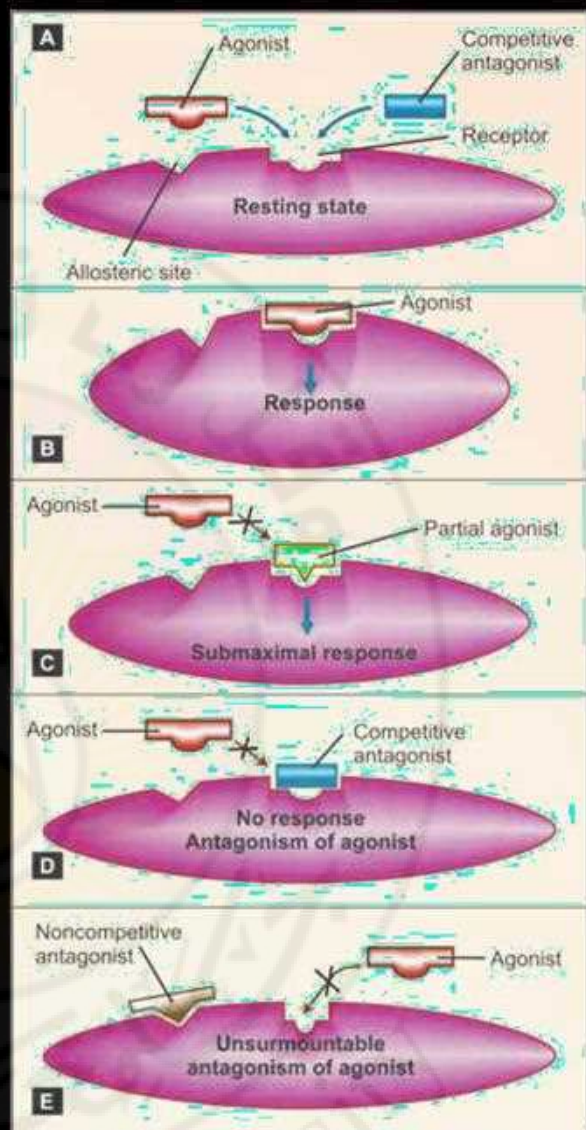
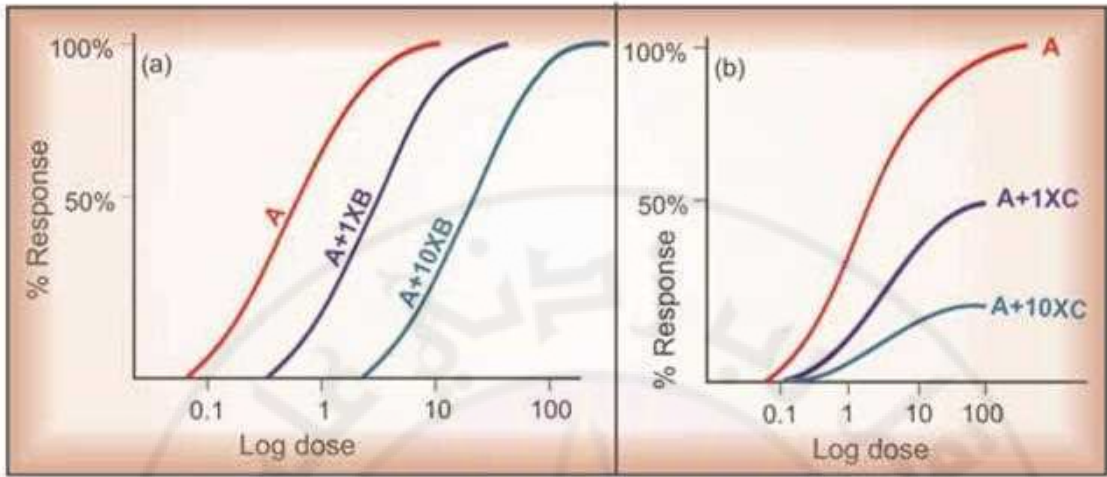


Fig. 3.15: Illustration of sites of action of agonists and antagonists (A), and the action of full agonist (B), partial agonist (C), competitive antagonist (D) and noncompetitive antagonist (E) on the receptor

are uncoupled. Because the agonist and the antagonist are combining with different sites, there is no competition between them—even high agonist concentration is unable to reverse the block completely. Increasing concentrations of the antagonist progressively flatten the agonist DRC (Fig. 3.16b).



الشكل ١.٣: منحنيات جرعة استجابة

المثبطات التنافسية (النموذج غير المتوازن): ترتبط للأدرينالين على المستقبلات الأدرنجية α .

الجرعة الدوائية

إن الجرعة الدوائية هي الكمية المناسبة من الدواء والتي تتم الحاجة إليها لإنتاج درجة محددة من الاستجابة لدى المريض. وبالتالي فإن جرعة من الدواء يجب تقييمها لاختيار الاستجابة المناسبة. مثال: الجرعة المسكنة من الأسبيرين للصداع هي ٠.٣-٠.٦ غ/أما الجرعة المثبطة لتكدس الصفائح هي ٧٥-١٥٠ ملغ/يوم. أما تأثيرها المضاد للالتهاب والمستخدم في التهاب المفاصل الروماتويدي هي ٣-٥ غ/يوم.

بعض المثبطات إلى المستقبلات بروابط قوية أو تفارقها ببطء ولذلك فإن الجزئيات المنبهة تكون غير قادرة على إغناء شغل المستقبلات لجزئيات المثبطات (جزئيات فعل منخفضة لا يمكن استخدامها) ويتم إنتاج المثبطات غير العكوسة وغير المتوازنة. ويزاح المنبه إلى اليمين وتنخفض الاستجابة العظمى. وبما أن طفو المنبهات هو معلم غير تنافسي وغير متوازن للمثبط فذلك يدعى (النموذج غير التنافسي من المثبطات). الفينوكسي بنزامين هو مثبط غير متوازن

غير التنافسية

التنافسية (نموذج متوازن)

ترتبط إلى موقع آخر من المستقبل غير مشابهة	١. مناهضات ترتبط على نفس مستقبل المنبه
مسطحة للمنبه DRC	٢. مناهضات تشابه كيميائياً المنبه
تثبيط الاستجابة العظمى (يمكن التغلب على المناهض)	٣. انزياح موازي للمنبه DRC
استجابة عظمى تعتمد على تراكيز المثبط ديازيبام، بيكوكولين	٤. الاستجابة العظمى المشابهة التي يمكن الحصول عليها بزيادة جرعة المنبه (يمكن التغلب على المناهض)
	٥. تعتمد كثافة الاستجابة على تراكيز كل من المنبه والمثبط
	٦. مثال: أستيل كولين، أتروبين، مورفين، نالوكسان

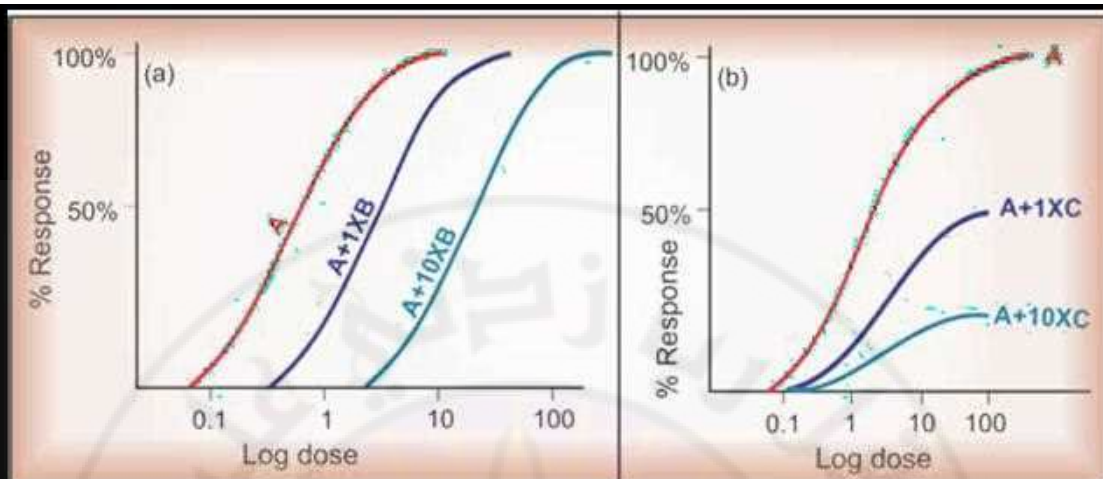


Fig. 3.16: Dose-response curves showing competitive (a) and noncompetitive (b) antagonism
 A—agonist, B—competitive antagonist, C—noncompetitive antagonist

Nonequilibrium (competitive) antagonism

Certain antagonists bind to the receptor with strong (covalent) bonds or dissociate from it slowly so that agonist molecules are unable to reduce receptor occupancy of the antagonist molecules—law of mass action cannot apply—an irreversible or nonequilibrium antagonism is produced. The agonist DRC is shifted to the right and the maximal response is lowered (if spare receptors are few). Since flattening of agonist DRC is a feature of noncompetitive antagonism; nonequilibrium antagonism has also been called 'a type of noncompetitive antagonism'. Phenoxybenzamine is a nonequilibrium

antagonist of adrenaline at the α adrenergic receptors.

Features of competitive and noncompetitive antagonism are compared in the box.

DRUG DOSAGE

'Dose' is the appropriate amount of a drug needed to produce a certain degree of response in a patient. Accordingly, dose of a drug has to be qualified in terms of the chosen response, e.g. the analgesic dose of aspirin for headache is 0.3–0.6 g, its antiplatelet dose is 75–150 mg/day, while its anti-inflammatory dose for rheumatoid arthritis is 3–5 g per day. Similarly, there could

Competitive (equilibrium type)	Noncompetitive
1. Antagonist binds with the same receptor as the agonist	Binds to another site of receptor
2. Antagonist resembles chemically with the agonist	Does not resemble
3. Parallel rightward shift of agonist DRC	Flattening of agonist DRC
4. The same maximal response can be attained by increasing dose of agonist (surmountable antagonism)	Maximal response is suppressed (unsurmountable antagonism)
5. Intensity of response depends on the concentration of both agonist and antagonist	Maximal response depends only on the concentration of antagonist
6. Examples: ACh—Atropine Morphine—Naloxone	Diazepam—Bicuculline

ويتم التحكم بالجرعة الدوائية بفعاليتها المتأصلة. مثال: التراكيز التي يجب تواجدها في موقع التأثير بالإضافة لخواصه الحرائكية الدوائية. بالإضافة لذلك فإنه يمكن تعديلها بالعديد من العوامل:

١. **الجرعة المعيارية:** تكون نفس الجرعة مناسبة لمعظم المرضى وتكون الاختلافات الفردية دنيا أو قد يملك الدواء هامش أمان كبير مثال: موانع الحمل الفموية، البنسيلين، الكلوروكين، ميبندازول، أمانتادين.

٢. **الجرعة المنظمة:** يعدل الدواء تنظيم عمل الجسم والذي يمكن قياسه بسهولة. والجرعة يمكن خديدها بدقة بإعادة القياس للمشعر الفيزيولوجي المتأثر. مثال:خافضات الضغط، خافضات سكر الدم، مضادات التخثر، المدرات، المدرات العامة.

٣. **مستوى الجرعة الهدف:** قد لا يكون من السهل قياس الاستجابة ولكن يمكن أن يبنى ذلك بمدى معين من تركيز الدواء في البلازما. وهدف الجرعة التجريبية الوصول لمستوى الهدف عند بداية الإعطاء ثم المحافظة على تراكيز بلازمية ثابتة وذلك بمتابعة المريض بفواصل زمنية طويلة نسبياً. مثال: مضادات الاكتئاب، ومضادات الصرع، والديجوكسين، والليثيوم، والتيوفيللين.

٤. **الجرعة المعيارية:** لا يمكن إعطاء الجرعة التي تعطي تأثيراً دوائياً أعظمياً بسبب عدم تحمل التأثيرات الجانبية. ويمكن الحصول على الجرعة العظمى بمعابرتها مع المستوى المقبول من التأثيرات الجانبية. ومن الممكن تطبيق الجرعة المؤثرة الدنيا والمعيارية العليا (في الغالب حالات غير حرجية) أو جرعة تأثير عليا ومعيارية دنيا (في الحالات الحرجية). غالباً المقارنة بين التأثير العلاجي تحت الأعظمي وتأثيرات جانبية محتملة تكون متخبطة. مثال: الأدوية المضادة للسرطان، القشرانيات السكرية، الليفودوبا.

مستحضرات المشاركة ثابتة معدل الجرعة: يضم عدد كبير من المستحضرات الدوائية دوائين أو أكثر بمعدل جرعة ثابتة. والمنافع المقدمة بهذا النموذج هي:

١. الملائمة. يمكن تجنب المضاعفات التي تحدث عند المريض عند تواجد كامل المكونات بشكل أو نموذج يتضمن كافة متطلبات المريض.
 ٢. قد تتحد أدوية معينة بشكل تآزري. مثال: السلفاميتوكسازول + تريمتوبريم، الليفودوبا + الكاربيدوبا/ بينسيرايد، اتحاد مكونات الحمل الفموية.
 ٣. يمكن أن يساوي التأثير العلاجي لمكونين تأثير كل من المكونين مع اختلاف التأثيرات الجانبية لمجموع المكونين.
 ٤. من الممكن أن يتضاد التأثير الجانبي لأحد المكونات مع الآخر. مثال: التيازيد + المدرات الحافظة للبوتاسيوم.
 ٥. يعزز الشكل المتحد إمكانية عدم أخذ الدواء مفرداً. ويعتبر هذا مهماً في علاج السل (tuberculosis) والإيدز.
- قبل وصف التوليفة، يجب على الطبيب الأخذ بعين الاعتبار إن كان واحد من هذين المكونين غير ضروري وبالتالي لا يتم وصف هذه التوليفة.
- يوجد العديد من المساوئ لاستخدام توليفة الجرعات الثابتة:
- قد لا يحتاج المريض لكافة المكونات الداخلة في التوليفة، والتي قد تؤدي لزيادة في التأثيرات الجانبية (وقد يعود ذلك إلى جهل الطبيب بكافة المكونات المتواجدة في التوليفة).
 - إن جرعة معظم الأدوية تحتاج للضبط بدقة. وعند استخدام التوليفة فلا يمكن استخدامها قبل تعديل جرع كافة الأدوية المتواجدة ضمن التوليفة.
 - قد يكون الوقت المقرر لتأثير مفردات التوليفة مختلفاً.
 - من الممكن أن يؤثر تحول العمل الكلوي أو الكبدي للمريض في الحرائك الدوائية للتوليفة.

be *prophylactic dose*, a *therapeutic dose* or a *toxic dose* of the same drug.

The dose of a drug is governed by its inherent potency, i.e. the concentration at which it should be present at the target site, and its pharmacokinetic characteristics. In addition, it is modified by a number of factors (see below). However, different strategies are adopted for individualizing drug dosage.

1. Standard dose The same dose is appropriate for most patients—individual variations are minor or the drug has a wide safety margin so that enough can be given to cover them, e.g. oral contraceptives, penicillin, chloroquine, mebendazole, amantadine.

2. Regulated dose The drug modifies a finely regulated body function which can be easily measured. The dosage is accurately adjusted by repeated measurement of the affected physiological parameter, e.g. antihypertensives, hypoglycaemics, anticoagulants, diuretics, general anaesthetics.

3. Target level dose (see p. 29) The response is not easily measurable but has been demonstrated to be obtained at a certain range of drug concentration in plasma. An empirical dose aimed at attaining the target level is given in the beginning and adjustments are made later by measuring the plasma concentration or by observing the patient at relatively long intervals, e.g. antidepressants, antiepileptics, digoxin, lithium, theophylline.

4. Titrated dose The dose needed to produce maximal therapeutic effect cannot be given because of intolerable adverse effects. Optimal dose is arrived at by titrating it with an acceptable level of adverse effect. Low initial dose and upward titration (in most non-critical situations) or high initial dose and downward titration (in critical situations) can be practised. Often, a compromise between submaximal therapeutic effect but tolerable side effects can be struck, e.g. anticancer drugs, corticosteroids, levodopa.

Fixed dose ratio combination preparations

A large number of pharmaceutical preparations contain two or more drugs in a fixed dose ratio. *Advantages* offered by these are:

1. Convenience, better patient compliance and may be cost saving—when all the components present in a formulation are actually needed by the patient.
2. Certain drug combinations are synergistic, e.g. sulfamethoxazole + trimethoprim; levodopa + carbidopa/benserazide; combination oral contraceptives.
3. The therapeutic effect of two components being same may add up while the side effects being different may not.
4. The side effect of one component may be counteracted by the other, e.g. a thiazide + a potassium sparing diuretic.
5. Combined formulation ensures that a single drug will not be taken. This is important in the treatment of tuberculosis and HIV-AIDS.

Before prescribing a combination, the physician must consider whether any of the ingredients is unnecessary; if it is, the combination should not be prescribed.

There are many inbuilt *disadvantages* of fixed dose ratio combinations:

- The patient may not actually need all the drugs present in a combination: he is subjected to additional side effects and expense (often due to ignorance of the physician about the exact composition of the combined formulations).
- The dose of most drugs needs to be adjusted and individualized. When a combined formulation is used, this cannot be done without altering the dose of the other component(s).
- The time course of action of the components may be different.
- Altered renal or hepatic function of the patient may differently affect the pharmacokinetics of the components.

- عند حدوث التأثيرات الجانبية فمن الصعب تحديد العقار المحدث لذلك التأثير.
- تمنع موانع استعمال لأحد المكونات (حساسية، وحالات أخرى) استعمال كامل التوليفة.
- خلط أهداف المعالجة والتقدير الخطأ لمزايا استخدام الدوائين على الدواء الواحد وخاصة في حالات المضادات الجرثومية حيث يجب تجنب المشاركة. ويجب عدم استخدام الفشرانيات السكرية مع أي دواء آخر مستخدم للمعالجة الداخلية.

مريض. والحكم النهائي يقوم على ملاحظة الاستجابة لدى المريض في حالات خاصة.

هذه العوامل قد تعدل من عمل الدواء عبر:

(أ) **الكمية:** إن تركيز الدواء البلازمي و/أو تأثير الدواء يزداد أو ينقص. تقدم العديد من العوامل هذا النموذج من التغيير وتتعامل معه حتى يتم تحديد الجرعة المناسبة.

(ب) **النوعية:** يتغير نموذج الاستجابة. مثال حساسية الدواء أو التحسس الذاتي. هذا يكون أقل شيوعاً ولكن يجعل من المستحيل استخدام ذلك الدواء لدى المرضى الذين يملكون الحساسية تجاهه.

والعديد من العوامل المختلفة سوف تتم مناقشتها:

١. **قياس الجسم:** ويؤثر في تراكيز الدواء الواصلة إلى موضع التأثير. ومتوسط الجرعة لدى الكبار تشير إلى الاختلافات الوسطية المبنية. وبشكل استثنائي الأشخاص البدنيين والنحيلين والأطفال يمكن حساب الجرعة حسب وزن الجسم:

الجرعة الفردية=

وزن الجسم بالكيلو غرام × متوسط جرعة الكبار

٧٠

في حالات بعض الأدوية يتم حساب الجرعة بشكل عام على مساحة سطح الجسم.

٢. **العمر:** عادةً ما تحسب جرعة الصغار من جرعة الكبار كالتالي:

جرعة الصغار = العمر × جرعة الكبار (Young's formula)

العمر + ١٢

جرعة الصغار = العمر × جرعة الكبار (Dilling's formula)

٢٠

النسبة المئوية لجرعة الكبار	الوزن المثالي	العمر
٢٢	٧,٥	٦ أشهر
٢٥	١٠	سنة
٣٣	١٤	٣ سنوات
٤٠	١٨	٥ سنوات
٥٠	٢٣	٧ سنوات
٧٥	٣٧	١٢ سنة

العوامل المعدلة لعمل الدواء

إن اختلاف الاستجابة لنفس الجرعة من الدواء لعدة مرضى أو حتى لنفس المريض ولكن في أوقات مختلفة يكون كقاعدة أكثر من كونه استثناء.

واحد أو أكثر من الاستراتيجيات التالية تفسر هذه الاختلافات بين الأشخاص في مدى الاستجابة:

(١) يبدي الأشخاص اختلافاً واضحاً اتجاه الحرائك الدوائية: وبالتالي الاختلافات بالتراكيز في البلازما والعضو الهدف. وهذا يكون أكثر ملاحظة للأدوية المستعدة للاستقلاب (مثال: البروبانولول) أكثر من الأدوية التي تطرح دون أي تغيير (مثال: الأتينولول).

(٢) الاختلافات في أعداد أو حالات المستقبلات المتحدة مع البروتينات. أو المكونات الأخرى لإعطاء الاستجابة المؤثرة.

(٣) الاختلافات في التواترات العصبية أو الهرمونية، أو تراكيز مكونات محددة مثال: إحداث الأتروبين للتسرع القلبي يعتمد على تنبيه المبهم. البروبانولول الحث لتباطؤ قلبي بتأثيره على التوتر السودي. ويعتمد الكابتوبريل الخافض لضغط الدم على مستويات الصوديوم في الجسم.

تؤثر العديد من العوامل البيئية والخاصة بالمضيف على استجابة الدواء. وبالتالي فإن الاختلافات الشخصية لا يمكن أخذها بعين الاعتبار. ولكن فهمها يمكن أن يقودنا إلى الدواء المناسب والجرعة المناسبة لأي

- Adverse effect, when it occurs, cannot be easily ascribed to the particular drug causing it.
- Contraindication to one component (allergy, other conditions) contraindicates the whole preparation.
- Confusion of therapeutic aims and false sense of superiority of two drugs over one is fostered, especially in case of antimicrobials whose combinations should be avoided. Corticosteroids should never be combined with any other drug meant for internal use.

Thus, only a handful of fixed dose ratio combinations are rational and justified, while far too many are available and vigorously promoted.

FACTORS MODIFYING DRUG ACTION

Variation in response to the same dose of a drug between different patients and even in the same patient on different occasions is a rule rather than exception. One or more of the following categories of differences among individuals are responsible for the variations in drug response:

(1) Individuals differ in pharmacokinetic handling of drugs: attain varying plasma/target site concentration of the drug. This is more marked for drugs disposed by metabolism (e.g. propranolol) than for drugs excreted unchanged (e.g. atenolol).

(2) Variations in number or state of receptors, coupling proteins or other components of response effectuation.

(3) Variations in neurogenic/hormonal tone or concentrations of specific constituents, e.g. atropine tachycardia depends on vagal tone, propranolol bradycardia depends on sympathetic tone, captopril hypotension depends on body Na⁺ status.

A multitude of host and environmental factors influence drug response. Though individual variation cannot be totally accounted for by these factors, their understanding can guide choice of appropriate drug and dose for an individual

patient. However, final adjustments have to be made by observing the response in a given patient on a given occasion.

These factors modify drug action either:

(a) Quantitatively The plasma concentration and/or the action of the drug is increased or decreased. Most of the factors introduce this type of change and can be dealt with by adjustment of drug dosage.

(b) Qualitatively The type of response is altered, e.g. drug allergy or idiosyncrasy. This is less common but often precludes further use of that drug in the affected patient.

The various factors are discussed below—

1. Body size It influences the concentration of the drug attained at the site of action. The average adult dose refers to individuals of medium built. For exceptionally obese or lean individuals and for children dose may be calculated on body weight (BW) basis:

$$\text{Individual dose} = \frac{\text{BW (kg)}}{70} \times \text{average adult dose}$$

In the case of few drugs, doses are calculated more appropriately on the basis of body surface area (BSA).

2. Age The dose of a drug for children is often calculated from the adult dose

$$\text{Child dose} = \frac{\text{Age}}{\text{Age} + 12} \times \text{adult dose} \dots \text{(Young's formula)}$$

$$\text{Child dose} = \frac{\text{Age}}{20} \times \text{adult dose} \dots \text{(Dilling's formula)}$$

Age	Ideal BW (kg)	% of Adult dose
6 months	7.5	22
1 year	10	25
3 years	14	33
5 years	18	40
7 years	23	50
12 years	37	75

كما يمكن حسابها حسب مشعر الوزن، ولا يعتبر الرضع والأطفال بأنهم بالغين صغار، حيث يمتلكون اختلافات فيزيولوجية عن الكبار.

ينمو الأطفال ويصبحون معرضون لتأثيرات الدواء الجانبية مثال: تثبيط النمو يحدث نتيجة لتناول القشريات السكرية، يتوضع التتراسكلين على الأسنان النامية مسببة تشوهها وتغير لونها. تكون التفاعلات الحادة للتوتر للفينوتيازين أكثر شيوعاً لدى الصغار.

الكبار: تتناقص الوظائف الكلوية لدى الكبار (فقدان النفرون السليم) وبالتالي انقاص الجرعة، مثال: الجرعة اليومية من التتراسكلين ٠.٧٥ غ بعد سن الخمسين و ٠.٥ غ بعد سن السبعين مقابل ١ غ من التتراسكلين لدى البالغين.

كما يلاحظ تناقص في الميكروزمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء ونقصان تدفق الدم الكبدي. يزداد التوافر الحيوي للأدوية إن كان المريض لديه استخلاص كبدي عالي.

عوامل أخرى قد تسبب بطء امتصاص الدواء وقد يعود ذلك إلى نقصان الحركة والتدفق الدموي إلى الأمعاء، كما يعود الارتباط المنخفض ببروتينات البلازما إلى نقصان مستويات الألبومين البلازمية. نقصان أو زيادة في حجم التوزع للأدوية الحبة للشحوم والحبة للماء.

تغير استجابة مستقبلات β الأدرنجية لكل من المنبهات والمنبطات تتناقص لدى كبار السن كما وقد تتغير الحساسية لأدوية أخرى. وحتى الفعالية المضادة الكولنجية المتوسطة للدواء يمكن أن تشدد صعوبة الإفراغ المثاني بسبب الإصابة بالبروستات لدى الذكور كبار السن.

كما ويستخدم الكبار العديد من الأدوية الخافضة للضغط. وأدوية نقص التروية القلبي، والأدوية الخافضة لسكر الدم، والتهاب المفاصل. والذي يزيد من فرص النداحلات الدوائية. ومن الممكن أن تطور عدم ثباتية انتصابية (كالوقوف من على كرسي طبيب الأسنان)، اضطرابات عقلية. وبشكل عام يكون تواتر التأثيرات الجانبية لدواء أكثر لدى كبار السن.

٣. **الجنس:** تملك الإناث قياس جسم أصغر وبالتالي تحتاج جرعة على الجانب الأدنى من المدى. وبالتالي فتأثيرات الدواء ممكن أن تختلف بسبب تأثيراتها النفسية والعقلية. وتتداخل العديد من الأدوية الخافضة لضغط الدم (كلونيدين، ميتيل دوبا، حاجبات β ، المدرات) مع الوظيفة الجنسية لدى الذكور دون الإناث. ويعتبر الاسترجال عند المرأة أثر جانبي للكيتونازول، ميتوكلوبراميد، كلوريرومازين، الديجيتال والتي لا تحدث عادة عند الرجال. يسبب الكيتونازول نقصان في الشبق لدى الرجال ولكن ليس لدى النساء. وكما هو واضح فإن الأندروجين غير مقبول للنساء والإستروجين غير مقبول للرجال. كما يجب الأخذ بعين الاعتبار كل من الحيض، الحمل، الإرضاع عند النساء.

قد تؤثر الأدوية المعطاة للحامل على الجنين. كما يلاحظ تغيرات فيزيولوجية واضحة لدى النساء الحوامل وخاصة في الجزء الثالث من الحمل والتي تغير توضع الدواء:

- (i) تناقص الحركة المعوية يؤخر عملية الامتصاص للأدوية المعطاة فمويًا.
- (ii) تمدد حجم السوائل داخل الخلية والبلازما وبالتالي فإن حجم توزع الدواء يمكن أن يزداد.
- (iii) عند هبوط مستويات ألبومين البلازما يزداد تركيز الغليكوبروتينات الحمضية > ١ غير المرتبطة بينما يتناقص تراكيز الأدوية القاعدية.
- (iv) بازدياد جريان الدم الكلوي يتم إراح الأدوية القلوية بشكل أسرع.
- (v) يؤدي خرىض الأنزيمات الكبدية الصغرى إلى استقلاب الأدوية بشكل أسرع.

النوع والسلالة: يوجد العديد من الأمثلة عن الاختلافات في الاستجابة الدوائية للعديد من الأنواع.

يلاحظ بعض الاختلافات العرقية بين الأشخاص، مثال الزنوج يحتاجون تراكيز أعلى والمنغول يحتاجون لتراكيز أقل من الأتروبيين والإفدرين لتوسيع حدقتهم، كما أن حاجبات β أقل فاعلية في خفض ضغط الدم عند الزنوج. أما الهنود فهم يتحملون التياسيتازون بشكل أفضل من البيض. باعتبار

It can also be calculated (more accurately) on BW basis, and for many drugs, manufacturers give dosage recommendations on mg/kg basis. Average figures for children are given in the box.

However, *infants and children* are not small adults. They have important physiological differences from adults.

Children are growing and are susceptible to special adverse effects of drugs, e.g. suppression of growth can occur with corticosteroids; tetracyclines get deposited in growing teeth and discolour/deform them. Dystonic reactions to phenothiazines are more common in children.

Elderly In the elderly, renal function progressively declines (intact nephron loss) and drug doses have to be reduced, e.g. daily dose of streptomycin is 0.75 g after 50 years and 0.5 g after 70 years of age compared to 1 g for young adults. There is also a reduction in the hepatic microsomal drug metabolizing activity and liver blood flow: the oral bioavailability of drugs with high hepatic extraction is generally increased, but the overall effects on drug metabolism are not uniform. Other affected aspects of drug handling are slower absorption due to reduced motility of and blood flow to intestines, lesser plasma protein binding due to lower plasma albumin, increased or decreased volume of distribution of lipophilic and hydrophilic drugs respectively. The responsiveness of β adrenergic receptors to both agonists and antagonists is reduced in the elderly and sensitivity to other drugs also may be altered. Due to prostatism in elderly males, even mild anticholinergic activity of the drug can accentuate bladder voiding difficulty. Elderly are also likely to be on multiple drug therapy for hypertension, ischaemic heart disease, diabetes, arthritis, etc. which increases many fold the chances of drug interactions. They are more prone to develop postural instability (e.g. on standing from dental chair), giddiness and mental confusion. In general, the incidence of adverse drug reactions is much higher in the elderly.

3. Sex Females have smaller body size and require doses that are on the lower side of the range. Subjective effects of drugs may differ in females because of their mental makeup. A number of antihypertensives (clonidine, methyldopa, β -blockers, diuretics) interfere with sexual function in males but not in females. Gynaecomastia is a side effect (of ketoconazole, metoclopramide, chlorpromazine, digitalis) that can occur only in men. Ketoconazole causes loss of libido in men but not in women. Obviously, androgens are unacceptable to women and estrogens to men. In women consideration must also be given to menstruation, pregnancy and lactation.

Drugs given during *pregnancy* can affect the foetus (see Ch. 4). There are marked physiological changes during pregnancy, especially in the third trimester, which can alter drug disposition.

- (i) Gastrointestinal motility is reduced $\rightarrow$ delayed absorption of orally administered drugs.
- (ii) Plasma and extracellular fluid volume expands—volume of drug distribution may increase.
- (iii) While plasma albumin level falls, that of α_1 acid glycoprotein increases—the unbound fraction of acidic drugs increases but that of basic drugs decreases.
- (iv) Renal blood flow increases markedly—polar drugs are eliminated faster.
- (v) Hepatic microsomal enzymes undergo induction—many drugs are metabolized faster.

Thus, the overall effect on drug disposition is complex and often difficult to predict.

4. Species and race There are many examples of differences in responsiveness to drugs among different species.

Among human beings some racial differences have been observed, e.g. blacks require higher and mongols require lower concentrations of atropine and ephedrine to dilate their pupil. β -blockers are less effective as antihypertensive in blacks. Indians tolerate thiacetazone better than whites. Considering the widespread

الاستخدام الواسع للكلورمفينكول في الهند وهونغ كونغ، فإنه نسبياً تم تسجيل بعض الحالات من فقر الدم اللاتنسجي مقارنةً إلى تواتر حدوثها في الغرب.

٥. الوراثة: قد تختلف الجرعة المحدثة لنفس الأثر العلاجي بـ ٤-٦ أضعاف بين الأشخاص وهذا قد يعود لاختلاف معدل استقلاب الأدوية لأن نماذج وكميات الأنزيمات المستقلية للدواء يتم التحكم بها وراثياً. كما يوجد اختلافات في حساسية العضو الهدف، والنواقل، والقنوات الشاردية. إن دراسة الأسس الوراثية لاختلاف الاستجابة الدوائية تدعى: علم الوراثة الدوائي بينما علم الأدوية الجيني فهو استخدام المعلومات لاختيار الدواء الهدف مع الجرعة المناسبة من ذلك الدواء وذلك اعتماداً على القواعد بين الأشخاص.

على كل حال فإن هناك العديد من العيوب الوراثية الخاصة التي تؤدي إلى استجابات دوائية مختلفة ومثال عنها:

- (i) تطيل البسودوكولين استئزاز اللانطمية من فترة تأثير السوكسينيل كولين.
- (ii) إن نقصان خميرة الغلوكوزا فوسفات ديهيدروجيناز PD-٦-G تسبب انحلال الدم مع الماكوين (maquine) والأدوية المؤكسدة الأخرى مثل: السلفوناميد والدابسون والكينين وحمض النالديكسيك والنيتروفورانتين والميناديون.
- (iii) تسبب الأستلة متعددة الأشكال إيزونيازيد الإعتلال العصبي، بروكائين أميد والهيدرازين الذئبة عند ضعيفي الأستلة.
- (iv) يضعف اضطراب CYP٢D٦ الحالة الاستقلابية لكل من الميتوبرولول/ديبريزوكوين.
- (v) اندفاع هجمة الغلوكوما مغلق الزاوية بموسعات الحدقة عند الأشخاص ضيقي الزاوية القزحية القرونية.

٦. طرق الإعطاء: تتحكم طرق الإعطاء بسرعة وكثافة استجابة الدواء. فالإعطاء الحشوي يعطي أكثر من سرعة لبداية التأثير وأكثر من تكهن لدى تأثير الدواء.

٧. العوامل الإعطاء:

البيئية

وتوقيت

تؤثر العديد من العوامل البيئية على استجابة الأدوية، والتعرض للمبيدات الحشرية، والمسرطنات، ودخان التبغ، واللحم المشوي على الفحم، هذه كلها تحرض استقلاب الأدوية، يمكن أن تغير نموذج الحمية والعلاقة الزمانية بين هضم الدواء والأدوية من امتصاص الأدوية، وتناثر فعالية الأدوية بالآلية التي يؤخذ فيها الدواء، إن أخذ القشرانيات السكرية كجرعة مفردة صباحاً يقلل من تثبيط النخامية / الكظر. مثال: التحدرات الموضعية تطيل فترة التخدير السني عند حقنها بعد الظهر من حقنها صباحاً.

٨. العوامل الفيزيولوجية: تتأثر فعالية الدواء بقناعة المريض ووضعه وتوقعه. وهذا يطبق على الأدوية المؤثرة مركزياً، مثال: مرضى العصبي والقلق يحتاجون لكميات أكبر من التحدرات الموضعية، ويخفض الكحول الأداء بشكل عام، وإذا تم العقاب (المحرض للقلق) سوف يتحسن الأداء.

الدواء الغفل: هو مادة خاملة (inert) والتي تقدم بشكل دواء، وهي تعمل بوسائل فيزيولوجية أكثر من دوائية وغالباً ما تقدم استجابة مكافئة للدواء الفعال. بعض الأفراد قابلين للإحساء ويستجيبون بسهولة للدواء الغفل (مفاعلات الدواء الغفل) ويستخدم الدواء الغفل في حالتين:

١. كوسيلة مراقبة أو شاهدة في التجارب السريرية للأدوية (دمية دوائية).
٢. لمعالجة المرضى الذين يعتقد الأطباء بأنهم ليسو بحاجة لدواء فاعل.

يستجيب المريض لكافة الكادر العلاجي وتأثير الدواء الغفل يعتمد بشكل كبير على علاقة الطبيب بالمريض. يحرض الدواء الغفل استجابة فيزيولوجية، مثال: يمكن أن تحرر الإندورفين في الدماغ مسببة تسكين الألم. والنالوكسون وهو مثبط للمستقبلات الأفيونية يثبط التأثير المسكن للدواء الغفل، وتدعم تأثيرات الدواء الغفل التأثيرات الدوائية، على كل حال

use of chloramphenicol in India and Hong Kong, relatively few cases of aplastic anaemia have been reported compared to its incidence in the west. Similarly, quinolodochlor related cases of subacute myeloptic neuropathy (SMON) occurred in epidemic proportion in Japan, but there is no confirmed report of its occurrence in India despite extensive use.

5. Genetics The dose of a drug to produce the same effect may vary by 4 to 5-fold among different individuals. This is mainly because of differing rates of drug metabolism, because the amount and isoform pattern of drug metabolizing enzymes is genetically controlled. There are also differences in target organ sensitivity, transporters, ion channels, etc. The study of genetic basis for variability in drug response is called *Pharmacogenetics*, while *Pharmacogenomics* is the use of genetic information to guide the choice of drug and its dose on an individual basis. A continuous variation with Gaussian frequency distribution is seen in the case of most drugs. However, there are some specific genetic defects which lead to discontinuous variation in drug responses, e.g.

- (i) Atypical pseudocholinesterase—prolonged succinylcholine apnoea.
- (ii) G-6-PD deficiency—haemolysis with primaquine and other oxidizing drugs like sulfonamides, dapsone, quinine, nalidixic acid, nitrofurantoin and menadione, etc.
- (iii) Acetylator polymorphism—isoniazid neuropathy, procainamide and hydralazine induced lupus in slow acetylators.
- (iv) CYP2D6 abnormality causes poor metoprolol/debrisoquin metabolizer status.
- (v) Precipitation of an attack of angle closure glaucoma by mydriatics in individuals with narrow iridocorneal angle.

6. Route of administration Route of administration governs the speed and intensity of drug response (see Ch. 1). Parenteral administration is often resorted to for more rapid, more pronounced and more predictable drug action.

7. Environmental factors and time of administration Several environmental factors affect drug responses. Exposure to insecticides, carcinogens, tobacco smoke and consumption of charcoal broiled meat are well known to induce drug metabolism. Type of diet and temporal relation between drug ingestion and meals can alter drug absorption. Subjective effect of a drug may be markedly affected by the setup in which it is taken. It has been shown that corticosteroids taken as a single morning dose cause less pituitary-adrenal suppression. *Local anaesthetics have been found to produce more prolonged dental anaesthesia when injected in the afternoon than in the morning.*

8. Psychological factor Efficacy of a drug can be affected by patient's beliefs, attitudes and expectations. This is particularly applicable to centrally acting drugs, e.g. an nervous and anxious patient requires more general anaesthetic; alcohol generally impairs performance but if punishment (which induces anxiety) is introduced, it may actually improve performance.

Placebo This is an inert substance which is given in the garb of a medicine. It works by psychological rather than pharmacological means and often produces responses equivalent to the active drug. Some individuals are more suggestible and easily respond to a placebo—'placebo reactors'. Placebos are used in two situations:

1. As a control device in clinical trial of drugs (dummy medication).
2. To treat a patient who, in the opinion of the physician, does not require an active drug.

Placebo is a Latin word meaning 'I shall please'. A patient responds to the whole therapeutic setting; placebo-effect largely depends on the physician-patient relationship.

Placebos do induce physiological responses, e.g. they can release endorphins in brain—causing analgesia. Naloxone, an opioid antagonist, blocks placebo analgesia. Placebo effects can thus supplement pharmacological effects. However,

فإن تأثيرات الدواء الغفل تتنوع بشكل كبير حتى عند نفس الأشخاص مثال: إن الدواء الغفل قد يسبب النوم في الليلة الأولى ولكن ذلك التأثير لا يكون متوالي لعدة أيام. ولكنه يملك دوراً محدوداً في العلاجات العملية. والمواد المستخدمة كدواء غفل هي أقراص/كبسولات اللاكنوز والماء العقيم المعد للحقن.

٩- الحالات المرضية: ليس فقط الأدوية من يعمل على تعديل اتجاه المرض. ولكن تؤثر العديد من الأمراض على تموضع وتأثير الدواء ومنها:

أ- أمراض السبيل المعوي المعدي: يمكن أن يغير هذا من امتصاص الأدوية المعطاة فموياً. إن هذه التغيرات معقدة وامتصاص الأدوية قد يزداد أو ينقص. مثال: ينقص امتصاص الأموكسيسيكليين في أمراض البطن ويزداد امتصاص السيفالكسين والكوتريازول. وتفاقم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أمراض القرحة الهضمية.

ب - أمراض الكبد: تؤثر أمراض الكبد وخاصةً التليف أو التشمع على تموضع الدواء وذلك بالعديد من الطرق:

(i) يزداد التوافر الحيوي للأدوية التي تتعرض لاستقلاب كبدي حاد إن حدث فقدان في عمل الخلايا الكبدية. (ii) يتناقص البروتين الرابط للأدوية الحمضية (مثل الديكلوفيناك. الوارفارين) عند تناقص ألبومين البلازما وبالتالي تزايد تراكيز هذه الأدوية بالشكل الحر.

(iii) يتناقص استقلاب واطراح العديد من الأدوية (مورفين. ليدوكائين. بروبانولول) وبالتالي يجب انقاص جرعتها. وبالتالي تفضل في هذه الحالة الأدوية البديلة والتي لا تعتمد على الاستقلاب الكبدي للاطراح و/أو تملك نصف عمر حيوي أقصر. مثال أوكسازيبام أو لورازيبام محل الديازيبام. الأتنيولول كحاجب لـβ.

(iv) تكون طلائع الأدوية التي تحتاج للتفعيل بالاستقلاب الكبدي. مثال: البريدنيزون. الباك أمبيسيللين أقل فعالية ويجب تجنبها.

هذه التغيرات معقدة ولا يوجد اختبارات بسيطة (مثل تصفية الكرياتينين في الأمراض الكلوية) لتقود لدى استبعاد التغير لهذه الأدوية. حركية الأدوية المختلفة تتأثر بمستويات مختلفة.

حتى تأثيرات بعض الأدوية قد تتغير بتأثير الأمراض الكبدية مثال:

- تزداد حساسية الدماغ للتأثير المثبط للمورفين والباربيتوريات بشكل واضح في التشمع حيث أن الجرعة الطبيعية تنتج السبات.
- من الممكن أن تساهم المدرات الحادة في تغيرات نفسية. وعقلية لدى مرضى اعتلال دماغي و كبدي وشيك لأن المدرات تسبب نقصان بوتاسيوم قلاني مسبباً زيادة في تحول $(NH_4)^+$ إلى (NH_3) التي تدخل الدماغ بشكل أكثر سهولة.

- تزيد مضادات التخثر الفموية وبشكل واضح وقت البروترومبين بسبب تناقص عوامل التخثر.

الأدوية السامة الكبدية يجب تجنبها في أمراض الكبد. **أمراض الكلية:** تؤثر بشكل واضح على الحرائك الدوائية للعديد من الأدوية كما تحول تأثيرات العديد من الأدوية. فتتناقص تصفية الأدوية التي تطرح دون تغيير (الأمينوغليكوزيدات، الديجوكسين، الفينوباربيتون) بشكل مواز لتناقص تصفية الكرياتينين (CL_{Cr}). ولا تتغير جرعة التحميل لهذه الأدوية (إلا إذا ترافق ذلك مع وذمة). ولكن يجب إنقاص الجرعة الدائمة أو إطالة الفواصل الزمنية بين أوقات إعطاء الجرعة. كما يجب إنقاص جرعة الأدوية التي يطرح جزء منها بشكل غير متغير ولكن بمعدل أقل. إن طال نصف العمر الحيوي لدواء فإن بلوغ تراكيز بلازمية ثابتة نسبياً مع المحافظة على الجرعة يتأخر نسبياً. ويوجد العديد من الخطوط المعطاة في هذا الجدول:

التصفية	قد تنقص معدل الجرعة إلى
٧٠-٥٠ مل/دقيقة	٧٠٪
٥٠-٣٠ مل/دقيقة	٥٠٪
٣٠-١٠ مل/دقيقة	٣٠٪
١٠-٥ مل/دقيقة	٢٠٪

غالباً ما يتناقص تركيز بروتينات البلازما وخاصة الألبومين أو يحدث تغير في بنيتها عند مرضى الكلية. يتناقص ارتباطها إلى الأدوية الحمضية دون تأثير يذكر على الأدوية القلوية.

placebo effects are highly variable even in the same individual, e.g. a placebo may induce sleep on the first night but not subsequently. Thus, it has a very limited role in practical therapeutics. Substances commonly used as placebo are lactose tablets/capsules and distilled water injection.

9. Pathological states Not only drugs modify disease processes, several diseases can influence drug disposition and drug action:

Gastrointestinal diseases These can alter absorption of orally administered drugs. The changes are complex and drug absorption may increase or decrease, e.g. in coeliac disease absorption of amoxicillin is decreased but that of cephalexin and cotrimoxazole is increased. Nonsteroidal antiinflammatory drugs can aggravate peptic ulcer disease.

Liver disease Liver disease (especially cirrhosis) can influence drug disposition in several ways:

- Bioavailability of drugs having high first pass metabolism (see Ch. 2) is increased due to loss of hepatocellular function and portocaval shunting.
- Serum albumin is reduced—protein binding of acidic drugs (diclofenac, warfarin, etc.) is reduced and more drug is present in the free form.
- Metabolism and elimination of some drugs (morphine, lidocaine, propranolol) is decreased: their dose should be reduced. Alternative drugs that do not depend on hepatic metabolism for elimination and/or have shorter $t_{1/2}$ should be preferred, e.g. oxazepam or lorazepam in place of diazepam; atenolol as β -blocker.
- Prodrugs needing hepatic metabolism for activation, e.g. prednisone, bacampicillin are less effective and should be avoided.

The changes are complex and there is no simple test (like creatinine clearance for renal disease) to guide the extent of alteration in drug disposition; kinetics of different drugs is affected to different extents.

Even the action of certain drugs can be altered in liver disease, e.g.

- The sensitivity of brain to depressant action of morphine and barbiturates is markedly increased in cirrhotics—normal doses can produce coma.
- Brisk diuresis can precipitate mental changes in patients with impending hepatic encephalopathy because diuretics cause hypokalemic alkalosis which favours conversion of NH_4^+ to $\text{NH}_3 \rightarrow$ enters brain more easily.
- Oral anticoagulants can markedly increase prothrombin time because clotting factors are already low.

Hepatotoxic drugs should be avoided in liver disease.

Kidney disease It markedly affects pharmacokinetics of many drugs as well as alters the effects of some drugs.

Clearance of drugs that are primarily excreted unchanged (aminoglycosides, digoxin, phenobarbitone) is reduced parallel to the decrease in creatinine clearance (CL_{Cr}). Loading dose of such a drug is not altered (unless edema is present), but maintenance doses should be reduced or dose interval prolonged proportionately. A rough guideline is given in the box:

CL_{Cr} (patient)	Dose rate to be reduced to
50–70 ml/min	70%
30–50 ml/min	50%
10–30 ml/min	30%
5–10 ml/min	20%

Dose rate of drugs only partly excreted unchanged in urine also needs reduction, but to lesser extents. If the $t_{1/2}$ of the drug is prolonged, attainment of steady-state plasma concentration with maintenance doses is delayed proportionately.

Plasma proteins, especially albumin, are often low or altered in structure in patients with renal disease—binding of acidic drugs is reduced but that of basic drugs is not much affected.

(iii) تأخر إخراج الدواء كنتيجة لتنقص الإخراج واحتقان الكبد. وانخفاض معدل الرشح الكببي وزيادة عود الامتصاص النببي وبالتالي قد تحتاج جرعة الدواء إلى التخفيض.

(iv) القلب اللامعاوض يكون أكثر حساسية للديجيتال.

أمراض الغدة الدرقية: يكون مرضى فرط الدرق أكثر حساسية للديجوكسين. والمورفين. ومثبطات الجملة العصبية المركزية الأخرى. ويكون مرضى فرط الدرق أكثر مقاومة للتقلص العضلي ولكن أكثر عرضة لاضطراب النظم المحدث بالديجوكسين. إن تصفية الديجوكسين تكون قاسية نسبياً بالنسبة لعمل الدرق ولكن لا يؤخذ هذا بعين الاعتبار إلا في حالات ملاحظة تغير الحساسية. أمثلة أخرى لتغيرات استجابة الدواء بالحالات المرضية هي:

- لا تخفض مضادات الحمى حرارة الجسم إلا عند ارتفاعها أي حدوث الحمى.
- تحرض المرات التيازيدية مزيداً من الإدرار في حالة الوذمة.
- إن مرضى الاحتشاء القلبي أكثر عرضة لاضطراب النظم القلبي المحدث بتأثير الأدرينالين والديجيتال.
- الوهن العضلي حساس جداً للكورار.
- يتحمل مرضى الفصام جرعات عالية من الفينوتيازين.
- مرضى الأذية الرأسية معرضون للاصابة بالفشل التنفسي بالجرعات العادية من المورفين.
- يسبب الأتروبين. الإمبرامين. الفورسيميد رشح بولي لدى مرضى فرط تنسج البروستات.
- من الممكن أن تسبب المنومات المعطاة للمرضى شديدي التألم اضطراب عقلي و هذيان.
- ينتج كوتريموكسازول تواتر أكثر للأثار الجانبية لدى مرضى نقص المناعة المكتسب AIDS.

١٠. **أدوية أخرى:** تستطيع الأدوية أن تغير من استجابة بعضها الآخر بالتداخل بين بعضها بالجرائك الدوائية أوالديناميكا الدوائية. وأعداد التداخلات الدوائية هي أكبر من أن يتم تذكرها. على كل حال فإن المعلومات الدوائية والمعلومات عن المريض في الحالات الخطرة والآلية التي يتم بها التداخل بين الأدوية يمكنها أن تجنب الوصول إلى

تزداد نفوذية الحاجز الدموي الدماغي في حالة الأمراض الكلوية لبعض الأدوية مثل: الأفيونات. الباربيتورات. الفينوتيازين. البنزوديازيبين وبالتالي تثبيط الجملة العصبية المركزية بشكل أكبر. يجب تجنب استخدام البيتيدين لأن مستقلبه النور بيتيدين يتراكم بشكل واضح وإعادة الجرعة قد تسبب حدوث الصرع. كما وقد تزداد حساسية العضو الهدف. فالأدوية الخافضة للضغط تخفض الضغط الموضعي بشكل كبير لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية. تزيد بعض الأدوية الحالة السريرية سوءاً لمرضى الفشل الكلوي. مثال: التتراسكلين يملك تأثيرات تهدمية ويزيد حالة اليوريميا سوءاً. وتزيد الأدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من احتباس السوائل. كما يجب تجنب الأدوية السامة للنفرونات مثل الأمينوغليكوزيدات. والتتراسكلين عدا الدوكسيسكلين. السلفوناميدات. السيكلوسبورين. الفانكوميسين.

المضادات الميكروبية المحتاجة لإنقاص الجرعة في حال الفشل الكلوي

في الفشل المتوسط	فقط في الفشل الحاد
أمينوغليكوزيدات	كوتريمازول
السيفالكسين	كاربنيسيلين
إيتامبتول	سيفوتاكسين
فانكوميسين	نورفلوكساسين
أمفوتريسين	سيبروفلوكساسين
أسكيلوفير	ميترونيدازول

تنقص المدرات التيازيدية معدل الرشح الكببي وبالتالي فهي غير فعالة في الفشل الكلوي وقد تزيد الحالة الكلوية سوءاً. بينما تسبب المدرات المحافظة على البوتاسيوم فرط بوتاسيوم وبالتالي خمود القلب.

فشل القلب الخلقي: يغير الفشل القلبي الخلقي الجرائك الدوائية عن طريق:

- (i) نقصان امتصاص الدواء من السبيل الهضمي g.i.t. ويعود ذلك إلى وذمة في المخاطية وتضيق الأوردة الحشوي.
- (ii) تعديل حجم التوزع الذي يزداد لبعض الأدوية ويعود ذلك إلى توسع حجم السائل خارج الخلوي أو نقصان أخرى كنتيجة لتناقص لنقص إخراج الأنسجة.

The permeability of blood-brain barrier is increased in renal failure; opiates, barbiturates, phenothiazines, benzodiazepines, etc. produce more CNS depression. Pethidine should be avoided because its metabolite norpethidine can accumulate on repeated dosing and cause seizures. The target organ sensitivity may also be increased. Antihypertensive drugs produce more postural hypotension in patients with renal insufficiency.

Certain drugs worsen the existing clinical condition in renal failure, e.g. tetracyclines have an antianabolic effect and accentuate uraemia; nonsteroidal antiinflammatory drugs cause more fluid retention; potentially nephrotoxic drugs, e.g. aminoglycosides, tetracyclines (except doxycycline), sulfonamides (crystalluria), cyclosporine, vancomycin should be avoided.

Antimicrobials needing dose reduction in renal failure

<i>Even in mild failure</i>	<i>Only in severe failure</i>
Aminoglycosides	Cotrimoxazole
Cephalexin	Carbenicillin
Ethambutol	Cefotaxime
Vancomycin	Norfloxacin
Amphotericin B	Ciprofloxacin
Acyclovir	Metronidazole

Thiazide diuretics tend to reduce g.f.r.: are ineffective in renal failure and can worsen uraemia. Potassium-sparing diuretics are contraindicated; can cause hyperkalaemia → cardiac depression.

Congestive heart failure: It can alter drug kinetics by—

- Decreasing drug absorption from g.i.t. due to mucosal edema and splanchnic vasoconstriction.
- Modifying volume of distribution which can increase for some drugs due to expansion of extracellular fluid volume or decrease for others as a result of decreased tissue perfusion.

(iii) Retarding drug elimination as a result of decreased perfusion and congestion of liver, reduced glomerular filtration rate and increased tubular reabsorption; dosing rate of drugs may need reduction.

(iv) The decompensated heart is more sensitive to digitals.

Thyroid disease The hypothyroid patients are more sensitive to digoxin, morphine and other CNS depressants. Hyperthyroid patients are relatively resistant to inotropic action but more prone to arrhythmic action of digoxin. The clearance of digoxin is roughly proportional to the thyroid function, but this only partially accounts for the observed changes in sensitivity.

Other examples of modification of drug response by pathological states are:

- Antipyretics lower body temperature only when it is raised (fever).
- Thiazides induce more marked diuretics in edematous patients.
- Myocardial infarction patients are more prone to adrenaline and digitalis induced cardiac arrhythmias.
- Myasthenics are very sensitive to curare.
- Schizophrenics tolerate large doses of phenothiazines.
- Head injury patients are prone to go into respiratory failure with normal doses of morphine.
- Atropine, imipramine, furosemide can cause urinary retention in individuals with prostatic hypertrophy.
- Hypnotics given to a patient in severe pain may cause mental confusion and delirium.
- Cotrimoxazole produces a much higher incidence of adverse reactions in AIDS patients.

10. Other drugs Drugs can modify the response to each other by pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between them. The number of reported interactions is already too large to remember. However, knowledge of drugs and patients at particular risk and the mechanism underlying the interaction can avoid most

كارثة علاجية. حيث لا يعني تداخل دوائين بالضرورة منع استعمال الدوائين فالأغلب يتم تعديل الجرعة حتى الوصول إلى بعض القياسات الأخرى.

١١. التراكمية: يمكن أن يتراكم أي دواء في الجسم إن كان معدل إعطائه أكبر من معدل إطرأحه، ولكن الإطرأح البطيء للدواء غالباً ما يسبب تراكمات سمية، مثال: بسبب الاستخدام الطويل للكلوروكين أذية للشبكية. لا يجوز إعطاء الجرعة الكلية المحتملة للديجوكسين للمريض إن كان المريض قد تلقاها في الأسبوع الفائت.

١٢. التحمل: إنه يشير للحاجة إلى الجرعات الأكثر ارتفاعاً من الأدوية لإعطاء الاستجابة المناسبة المعتادة. وغالباً ما يحدث الاعتياد كظاهرة بيولوجية. وقد يكون تحمل الدواء:

طبيعي: يكون الأشخاص أقل حساسية للدواء بشكل وراثي مثال: الأرناب متحملة للأتروبين، السلالة السوداء أكثر حملاً لموسعات الحدقة.

مكتسبة: تحدث عند الاستخدام المتكرر للدواء من قبل الأشخاص المستجيبين للدواء بشكل بدئي، يستطيع الجسم تطوير التحمل للعديد من الأدوية، ولكن من السهل التعرف على هذه الظاهرة في حال مثبطات الجملة العصبية المركزية. ويؤدي عدم قطع وجود الدواء في الجسم إلى تطور التحمل، ولكن لا يتطور تحمل واضح للأتروبين، الديجيتال، الكوكائين، نيتروبروسيد الصوديوم، ولا يتطور التحمل بشكل مكافئ لكافة تأثيرات الدواء وبالنسبة فإن المشعر العلاجي للدواء قد يزداد أو ينقص مع الاستخدام الطويل للدواء، مثال:

- يتطور التحمل بالتأثير المهدئ للكلوربرومازين ولكن ليس لتأثيرها المضاد للدهان.
- يحدث التحمل للتأثير المهدئ للكلوربرومازين ولكن ليس لتأثيره المضاد للصرع.

- يحدث التحمل للتأثير المسكن وتأثير الشفق للمورفين ولكن ليس لتأثيره المحدث للإمساك أو المضيق للحدقة.

التحمل التصالبي: إنه تطور التحمل للتأثيرات الدوائية للأدوية مثال: الكحول يزيد من تحمل المورفين والباربيتوريات وتحمل متصالب كامل بين المورفين والبيتيدين.

الآلية: المسؤول عن تطور التحمل غير مفهوم بشكل كامل وقد يكون التحمل ناجماً عن:

- (i) حمل تنظيم دواء/ الحرائك الدوائية، وتناقص التركيز الفعال من الدواء على موقع التأثير. وهذا يعود إلى تعزيز إطرأح الدواء بالاستخدام المزمّن مثال: الباربيتوريات، الكاربامازيبين، الأمفيتامين.
- (ii) الديناميكا الحركية/ حمل الخلية: يتناقص تأثير الدواء وتصبح خلايا العضو الهدف أقل استجابة مثال: المورفين، الباربيتوريات، النترات. وقد يعود ذلك إلى تثبيط المستقبلات، أو ضعف تأثير الاستجابة وآليات المعاوضة الاستتبابية (مثال: خافضات الضغط).

تسرع المقاومة: إنه تطور سريع للمقاومة وإعادة تكرار الجرعة الدوائية بتتالي سريع ينتج عنه نقصان واضح في الاستجابة، وهذا ما يشاهد عادةً في الأدوية التي تعمل بشكل غير مباشر مثال: الإفدرين، التيريامين، النيكوتين: والتي تعمل بتحرير الكاتيكولامينات في الجسم، فعندما لا يكافئ التصنيع معدل التحلل فإن المخزون ينفذ. كما من الممكن تضمين آليات أخرى مثل بطئ إنتزاع الدواء من مستقبله، استبطان المستقبل، التلاؤم الاستتبابي.

المقاومة الدوائية: تشير إلى حمل العضويات الصغيرة لتثبيط عمل المضادات الحيوية مثال: المكورات العنقودية اتجاه البنسليلين.

iatrogenic disasters. That two drugs interact does not necessarily mean that their concurrent use is contraindicated; many can be used together with dose adjustments or some other measures. Many drug interactions have already been considered (see pharmacokinetics and combined effect of drugs). Drug interactions relevant to dental practice are given in Ch. 36.

11. Cumulation Any drug will cumulate in the body if rate of administration is more than rate of elimination. However, slowly eliminated drugs are particularly liable to cause cumulative toxicity, e.g. prolonged use of chloroquine causes retinal damage.

Full loading dose of digoxin should not be given if patient has received it within the past week.

12. Tolerance It refers to the requirement of higher dose of a drug to produce a given response. Tolerance is a widely occurring adaptive biological phenomenon. Drug tolerance may be:

Natural The species/individual is inherently less sensitive to the drug, e.g. rabbits are tolerant to atropine, black races are tolerant to mydriatics.

Acquired This occurs by repeated use of a drug in an individual who was initially responsive. Body is capable of developing tolerance to most drugs, but the phenomenon is very easily recognized in the case of CNS depressants. An uninterrupted presence of the drug in the body favours development of tolerance. However, significant tolerance does not develop to atropine, digitalis, cocaine, sodium nitroprusside, etc. Tolerance need not develop equally to all actions of a drug; consequently, therapeutic index of a drug may increase or decrease with prolonged use, e.g.:

- Tolerance develops to sedative action of chlorpromazine but not to its antipsychotic action.
- Tolerance occurs to the sedative action of phenobarbitone but not to its antiepileptic action.

- Tolerance occurs to analgesic and euphoric action of morphine but not to its constipating and miotic actions.

Cross tolerance It is the development of tolerance to pharmacologically related drugs, e.g. alcoholics are relatively tolerant to barbiturates and general anaesthetics. Closer the two drugs are, more complete is the cross tolerance between them, e.g.

There is partial cross tolerance between morphine and barbiturates but complete cross tolerance between morphine and pethidine.

Mechanisms responsible for development of tolerance are incompletely understood. However, tolerance may be:

- (i) Pharmacokinetic/drug disposition tolerance—the effective concentration of the drug at the site of action is decreased, mostly due to enhancement of drug elimination on chronic use, e.g. barbiturates, carbamazepine, amphetamine.
- (ii) Pharmacodynamic/cellular tolerance—drug action is lessened; cells of the target organ become less responsive, e.g. morphine, barbiturates, nitrates. This may be due to downregulation of receptors (see p. 41), weakening of response effectuation or other compensatory homeostatic mechanisms (e.g. antihypertensives).

Tachyphylaxis (*Tachy-fast, phylaxis-protection*) is rapid development of tolerance—doses of a drug repeated in quick succession result in marked reduction in response. This is usually seen with indirectly acting drugs, e.g. ephedrine, tyramine, nicotine: they act by releasing catecholamines in the body, synthesis of which is unable to match the rate of release: stores get depleted. Other mechanisms like slow dissociation of the drug from its receptor, internalization of receptor, homeostatic adaptation, etc. may also be involved.

Drug resistance It refers to tolerance of microorganisms to inhibitory action of antimicrobials, e.g. *Staphylococci* to penicillin (see Ch. 26).

الفصل ٤

الآثار الجانبية للأدوية

الآثار الجانبية غير المتوقعة (نموذج ب): وهي تعتمد على خصائص المريض وليس على تأثيرات الدواء المعروفة بما في ذلك الحساسية والخصوصية. وهي أقل شيوعاً وأكثر شدة وغالباً غير مرتبطة بالجرعة وتتطلب معالجتها سحب للدواء. ومن الممكن توقع بعض هذه التأثيرات ومنعها إن كانت مورثات المريض الأساسية معروفة ومناسبة لتشخيص النموذج الإفرادي.

شدة التفاعلات الدوائية الجانبية: وهي تتدرج كالتالي:

ضعيفة: لا تحتاج للمعالجة أو لترىاق أو لإطالة مدة الاستشفاء اللازمة.
متوسطة: تحتاج لتغيير الدواء، ومعالجة خاصة أو إطالة مدة البقاء في المشفى ليوم واحد على الأقل.
شديدة: وهي مهددة للحياة بشدة وتسبب أذى مسيطر أو أنها تحتاج لتدخل علاجي مكثف.
قاتلة: تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر بوفاة المريض.

الوقاية من تأثيرات الدواء الجانبية: يمكن التخفيض من الآثار الجانبية للحد الأدنى ولكن ليس التخلص منها جملة واحدة وذلك بملاحظة الممارسات التالية:

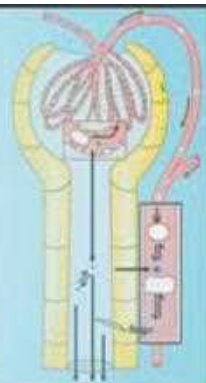
١. تجنب الاستخدام غير الملائم للأدوية في سياق حالات المعالجة السريرية.
٢. استخدام جرعة مناسبة وسبيل استخدام مناسب وتواتر استخدام للدواء معتمد على الحالة الفردية للمريض.

الآثار الجانبية: هي الحوادث غير المرغوبة والتالية لاستخدام الدواء. وهي عبارة واسعة تتضمن كافة أنواع التأثيرات السمية الشديدة وحتى المميتة. وتكون كافة الأدوية قادرة على إحداث تأثيرات جانبية تتوقف على فترة استخدام الدواء بالإضافة لخطورة تناوله. ويقدر حجم أو مقدار مخاطر الآثار الجانبية لتتم مقارنتها مع مقدار الفائدة العلاجية المرجوة والنتيجة تقرر إن كان من الممكن استخدام الدواء للمريض أو لا. فمثلاً يمكن غض النظر عن خطر تثبيت نقي العظم في حالات معالجة السرطان ورفضه عند حدوثه وبنسبة تثبيط خفيفة بتأثير مضادات الهيستامين في معالجة حالات البرد. فهو أثر جانبي غير مقبول. وقد تتطور الآثار الجانبية مباشرة أو بعد معالجة دوائية طويلة الأمد أو أنها قد تظهر بعد إيقاف الدواء. ولا يمكن اعتبارها نادرة فهي تحدث بتواتر ١٠-٢٥٪ في معظم الحالات السريرية. وهي أكثر تواتراً في حالات المعالجة المختلطة والتي يستخدم فيها أكثر من دواء وكذلك لدى كبار السن. وتم تصنيف الآثار الجانبية بعدة طرق وإحدى هذه الطرق تقسمها إلى:

الآثار الجانبية المتوقعة (نموذج أ): (تعتمد الآلية على التفاعلات الجانبية) وهي تعتمد بشكل أو بآخر على الخواص الدوائية للدواء. وكمثال على ذلك هو تضخم الاستجابة الطبيعية نفسها للدواء وبشكل كمي وتتضمن بذلك الآثار السمية وتابعات سحب الدواء. وهي أكثر شيوعاً ومرتبطة بالجرعة. ومن الممكن منع حدوثها أو حتى العمل على عكسها.

CHAPTER 4

Adverse Drug Effects



Adverse effect is 'any undesirable or unintended consequence of drug administration'. It is a broad term, includes all kinds of noxious effect—trivial, serious or even fatal.

All drugs are capable of producing adverse effects and whenever a drug is given a risk is taken. The magnitude of risk has to be considered along with the magnitude of expected therapeutic benefit in deciding whether to use or not to use a particular drug in a given patient, e.g. even risk of bone marrow depression may be justified in treating cancer while mild drowsiness caused by an antihistaminic in treating common cold may be unacceptable.

Adverse effects may develop promptly or only after prolonged medication or even after stoppage of the drug. Adverse effects are not rare; an incidence of 10–25% has been documented in different clinical settings. They are more common with multiple drug therapy and in the elderly. Adverse effects have been classified in many ways. One may divide them into:

Predictable (Type A) reactions (mechanism based adverse reactions) these are based on pharmacological properties of the drug, i.e. they are augmented but qualitatively normal response to the drug; include side effects, toxic effects and consequences of drug withdrawal. They are more common, dose related and mostly preventable and reversible.

Unpredictable (Type B) reactions These are based on peculiarities of the patient and not on the drug's known actions; include allergy and idiosyncrasy. They are less common, often non-dose related, generally more serious and require withdrawal of the drug. Some of these reactions can be predicted and prevented if their genetic basis is known and suitable test to characterize the individual's phenotype is performed.

Severity of adverse drug reactions has been graded as:

Minor: No therapy, antidote or prolongation of hospitalization is required.

Moderate: Requires change in drug therapy, specific treatment or prolongs hospital stay by at least one day.

Severe: Potentially life threatening, causes permanent damage or requires intensive medical treatment.

Lethal: Directly or indirectly contributes to death of the patient.

Prevention of adverse effects to drugs Adverse drug effects can be minimized but not altogether eliminated by observing the following practices:

1. Avoid all inappropriate use of drugs in the context of patient's clinical condition.
2. Use appropriate dose, route and frequency of drug administration based on patient's specific variables.

٣. الأخذ بعين الاعتبار التاريخ السابق لتفاعلات العقار.

٤. متابعة تاريخ أمراض الحساسية وتحذيرات التمارين (يكون الدواء المحسس أكثر شيوعاً لدى مرضى الحساسية).

٥. الابتعاد عن إمكانية التداخلات الدوائية عند وصف أكثر من دواء بنفس الوقت.

٦. اتخاذ التقنية الصحيحة لتناول العقار (كمثال: لا تعطى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمعدة فارغة (NSAIDs)

٧. الأخذ بعين الاعتبار المعالم الجبرية المناسبة (ومنها: زمن البروترومبين في حال تناول الوارفارين، مستويات العقار المصلية عند تناول الليثيوم).

ومن الممكن تقسيم تفاعلات الدواء الجانبية إلى:

١. آثار جانبية

يوجد العديد من التأثيرات الفارماكوديناميكية غير المرغوبة والتي لا يمكن تجنبها ضمن الجرعات العلاجية. ومن الممكن توقعها من الملف الدوائي للعقار ومن المعروف إمكانية حدوثها عند درجة إعطاء محددة للمريض المستقبل للدواء. وغالباً ما يعمل تخفيض الجرعة على تحسين الأعراض. ومن الممكن أن يعتمد الأثر الجانبي على نفس الفعل الموافق للأثر العلاجي. وكمثال على ذلك الأتروبين المستخدم مع الأدوية ما قبل التخدير لتأثيره المضاد للإفراز فينتج جفاف في الفم كتأثير جانبي. وكذلك التأثير المضاد للالتهاب والتخثر للمخاطية المعوية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والتي تعود لتثبيط تصنيع البروستاغلاندينات. وقد تعتمد الآثار الجانبية على حقيقة أخرى من التأثير وكمثال على ذلك: ينتج البروميتازين هدئة غير مرتبطة بتأثيراته المضادة للحساسية. وقد يعتبر التأثير علاجياً في بعض الحالات ولكنه أثر جانبياً في حالات أخرى وكمثال على ذلك الكودئين المستخدم لتهدئة السعال فهو يسبب الإمساك كأثر جانبي وبالمقابل فهو هدفاً علاجياً في حالات إسهال السفر.

٢. تأثيرات ثانوية

وهي التتابع غير مباشر للتأثيرات الأولية للدواء. وكمثال على ذلك تثبيط التتراسكلين الفلورا المعوية وبالتالي يعبد الطريق لانتانات كبيرة وتضعف الكوريتكو ستيروئيدات من دفاعات المضيف وبالتالي يتم تفعيل السسل الكامن.

٣. التأثيرات السمية

وهي نتيجة الفعل الشديد للدواء والناج عن زيادة الجرعة فوق الحدود الطبيعية أو تطاول وقت الجرعة. وقد تكون زيادة الجرعة (قاتلة، انتحارية، جنائية) أو نسبية (يسبب استخدام الجنتاميسين بشكل اعتيادي فشل كلوي). وتكون التأثيرات السمية متوقعة ومرتبطة بالجرعة. وهي أ- تنتج من التغير الوظيفي للدواء (حيث تسبب الجرعات المرتفعة من الأتروبين هيجان) أو أدوية تسبب أذية النسيج (تنخر كبدي ناج عن زيادة جرعة الباراسيتامول). أما الأعضاء الأكثر تأثراً فهي الجملة العصبية المركزية والجهاز القلبي الوعائي والكلية والكبد والرئتين والأعضاء المشكلة للدم.

ب- من التأثير العلاجي نفسه وكمثال على ذلك هبوط سكر الدم الناج عن المعالجة بالأنسولين، والنزف التالي للمعالجة بالهيبارين. ت- من تأثير آخر ممكن أن يؤدي للسمية وكمثال المورفين (المسكن للألم) يسبب تثبيط تنفسي في حال فرط الجرعة. وتسبب الجرعة المرتفعة الجنتاميسين (مضاد جرثومي) أذية سمعية.

التسمم

ممكن أن ينتج التسمم من الجرعات المرتفعة من الأدوية لأنها الجرعة التي تفصل العقار عن السم. والسم هو مادة تهدد الحياة بالتأثير الشديد على واحد أو أكثر من الوظائف الحياتية. ويتضمن السم ليس فقط الأدوية وإنما مواد منزلية ومواد كيميائية صناعية ومبيدات حشرية وغيرها. وتعمل تراكبات خاصة كمناهضات المستقبلات على خلط العوامل السمية أو الأضداد الخاصة المتوفرة لبعض السموم. ومن الممكن الاستعانة بالدعامات العامة والمعالجة الجهازية مع الحالات الأخرى. وهي مهمة للسموم التي تتمتع بتأثيرات مناهضة خاصة.

وهذه القياسات هي:

١. إحياء والمحافظة على الوظائف الحية:

أ. دعم السبل الهوائية، وإجراء عمليات تنبيب كافية، وإجراء عمليات تنفسية يتم فيها استنشاق الأوكسجين بنسبة ١٠٠٪ إن تمت الحاجة إليها.
ب. المحافظة على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب بتسريب السوائل والأملاح، واستخدام عوامل الضغط، والمنبهات القلبية وغير ذلك إن تمت الحاجة إليها.

3. Elicit and take into consideration previous history of drug reactions.
4. Elicit history of allergic diseases and exercise caution (drug allergy is more common in patients with allergic diseases).
5. Rule out possibility of drug interactions when more than one drug is prescribed.
6. Adopt correct drug administration technique (e.g. NSAIDs not to be given on empty stomach).
7. Carry out appropriate laboratory monitoring (e.g. prothrombin time with warfarin, serum drug levels with lithium).

The adverse drug effects may be categorized into:

1. Side effects

These are unwanted but often unavoidable pharmacodynamic effects that occur at therapeutic doses. They can be predicted from the pharmacological profile of a drug and are known to occur in a given percentage of drug recipients. Reduction in dose generally ameliorates the symptoms.

A side effect may be based on the same action as the therapeutic effect, e.g. atropine is used in preanaesthetic medication for its antisecretory action—produces dryness of mouth as a side effect; antiinflammatory as well as gastric mucosal damaging effects of NSAIDs are due to inhibition of prostaglandin synthesis.

Side effect may also be based on a different facet of action, e.g. promethazine produces sedation which is unrelated to its antiallergic action. An effect may be therapeutic in one context but side effect in another context, e.g. codeine used for cough produces constipation as a side effect, but the latter is its therapeutic effect in traveller's diarrhoea.

2. Secondary effects

These are indirect consequences of a primary action of the drug, e.g. suppression of bacterial flora by tetracyclines paves the way for superinfections; corticosteroids weaken host defence mechanisms so that latent tuberculosis gets activated.

3. Toxic effects

These are the result of excessive pharmacological action of the drug due to overdosage or prolonged use. Overdosage may be absolute (accidental, homicidal, suicidal) or relative (i.e. usual dose of gentamicin in presence of renal failure). Toxic effects are predictable and dose related. They result from functional alteration (high dose of atropine causing delirium) or drug induced tissue damage (hepatic necrosis from paracetamol overdosage). The CNS, CVS, kidney, liver, lung, skin and blood forming organs are most commonly involved in drug toxicity.

Toxicity may result from extension of the therapeutic effect itself, e.g. hypoglycaemia due to insulin, bleeding due to heparin.

Another action may be responsible for toxicity, e.g.

Morphine (analgesic) causes respiratory failure in overdosage.

Gentamicin (antibacterial) in high dose causes vestibular damage.

Poisoning Poisoning may result from large doses of drugs because 'It is the dose which distinguishes a drug from a poison'. Poison is a 'substance which endangers life by severely affecting one or more vital functions'. Not only drugs but other household and industrial chemicals, insecticides, etc. are frequently involved in poisonings. Specific antidotes such as receptor antagonists, chelating agents or specific antibodies are available for a few poisons. General supportive and symptomatic treatment is all that can be done for others, and this is also important for poisons which have a selective antagonist.

These measures are:

1. Resuscitation and maintenance of vital functions

- a. Ensure patent airway, adequate ventilation, give artificial respiration/100% oxygen inhalation as needed.
- b. Maintain blood pressure and heart beat by fluid and crystalloid infusion, pressor agents, cardiac stimulants, etc. as needed.

ج. المحافظة على درجة حرارة الجسم.

د. المحافظة على مستويات سكر الدم بتسريب الدكستروز وخاصة لدى مرضى متبدلي مركز الأحاسيس.

٢. **إنهاء التعرض (نزع الاستمرارية):** ويتم بنقل

المريض إلى الهواء المنعش (وذلك في حالة السموم المستنشقة)، وغسل الجلد والعينين (للسموم الداخلة عبر سطح الجسم)، خريض الإقياء باستخدام شراب عرق الذهب أو الغسل عبر الأنبوب المعدي (للسموم المتناولة عن طريق الفم)، ولا يجوز خريش الإقياء لدى المرضى غائبي الوعي ومرضى الديناميكية الدوائية غير الثابتة.

٣. **منع امتصاص السموم المهضومة:** ويتم ذلك

باستخدام معلقات من ٢٠-٤٠ غ (غ /كغ) من الكاريكول الفعال، والتي تمتلك سطح فعال واسع يستطيع ادمصاص العديد من المواد الكيميائية. ويجب أن يطبق بحلول ٢٠٠ مل من الماء، وعلى كل حال فإن الحموض القوية والقلويدات والأملاح المعدنية، واليود والسيانيد والمواد الكاوية والكحول والهيدروكربونات وغيرها من المحلات العضوية لا تمتص بتأثير الكاريكول.

٤. **تسريع الإطراح:** باستخدام المدرات (الفورسيميد،

والمانيتول) أو بتغيير باهء البول (قلونته في حال الادوية الحمضية كالباربيتوريات)، ولكن لا يمكن تعزيز إطراح كافة العقاقير باستخدام المدرات الإجبارية وهي غير مستخدمة حالياً. وتكون عمليات التحال الدموي والتسريب الدموي (مرور الدم عبر عمود من الكاركول أو الريزين المدمص) أكثر فعالية.

٤. عدم التحمل

وهو ظهور الميزات السمية للدواء لدى الأشخاص بالجرعات العلاجية. وهو مقلوب التحمل ويشير لعبء منخفضة لدى الأفراد باتجاه عمل الدواء. وهؤلاء المرضى يصنفون ضمن الجهة اليسرى القاصية من منحني التوزع لحساسية العقار والأمثلة على ذلك هي:

- خرض جرعة مفردة من التريفلوبرومازين صمل عضلي لدى بعض الأشخاص وخاصة الأطفال.

- يسبب الكاريامازين هلعاً بعدد قليل من الجرعة وذلك لدى بعض الأشخاص.

- قد تسبب مضغوظة واحدة من الأسبيرين نزوفاً معدية.

٥. الخصوصية

وهي تحدد بشكل عام التفاعلات الكيميائية. ويتم تقييد العديد من الآثار الجانبية لدى الأفراد الذين لديهم مورثات خاصة. بالإضافة لذلك فقد تضمنت الخصوصية في العديد من تأثيرات بعض الأدوية الغربية وغير المتوقعة والتي تعزى إلى خصوصية الأفراد (حيث لا يمكن وصف أي نمط وراثي). وكمثال على ذلك :

- تسبب الباربيتوريات استثارة واختلاطات فكرية لدى بعض الأشخاص.

- ينتج الكلورمفينكول فقر دموي حاد غير مرتبط بالجرعة لدى ندرة من الأشخاص.

٦. حساسية العقار

وهو تفاعل متواسط مناعياً ينتج نوع خاص من الأعراض غير المرتبطة بالحركية الديناميكية الطبيعية للدواء. ويدعى ذلك أيضاً بفرط الحساسية، ولكنه لا يشير إلى زيادة الاستجابة والتي تدعى بالحساسية الزائدة. ويحدث التفاعل التحسسي فقط لدى نسبة صغيرة من التعداد العام الذين يتناولون ذلك العقار ولا يتم إنتاجه لدى أشخاص آخرين بأي جرعة كانت. ويجب إجراء اختبار تحسس سابق ويمكن أن تمتد الفترة اللازمة للشفاء من أسبوع إلى أسبوعين بعد التعرض الأول. ويعمل الدواء أو أحد مستقبلاته كمستضد (AG) والأكثر شيوعاً هو تسميته *haptens* (وهو مستضد غير مكتمل: تمتلك العقاقير جزيئات صغيرة والتي تعمل كمستضد فقط بعد ارتباطها مع بروتينات داخلية) وتخرض على إنتاج الأضداد الحساسة للمفاويات (AB) // ولكن يجب ملاحظة أن وجود AB لأي عقار ليست ضرورة لتحسس العقار. وتظهر العقاقير المرتبطة كيميائياً حساسية متصالبة. وبإمكان دواء واحد فقط إنتاج أنواع مختلفة من التفاعلات التحسسية لدى أشخاص مختلفين. بينما تعمل أدوية مختلفة على إنتاج نفس التفاعل. ويكون نموذج التحسس الدوائي متنوعاً. فالشخص الذي تحسس للعقار في السابق قد يتحمله بدون أي تفاعلات تحسسية والعكس بالعكس.

- c. Maintain body temperature.
- d. Maintain blood sugar level by dextrose infusion, especially in patients with altered sensorium.

2. Termination of exposure (decontamination) by removing the patient to fresh air (for inhaled poisons), washing the skin and eyes (for poisons entering from the surface), induction of emesis with syrup ipecac or gastric lavage (for ingested poisons). Emesis should not be attempted in comatose or haemodynamically unstable patient.

3. Prevention of absorption of ingested poisons

A suspension of 20–40 g (1g/kg) of activated charcoal, which has large surface area and can adsorb many chemicals, should be administered in 200 ml of water. However, strong acids and alkalis, metallic salts, iodine, cyanide, caustics, alcohol, hydrocarbons and other organic solvents are not adsorbed by charcoal.

4. Hastening elimination of the poison by inducing diuresis (furosemide, mannitol) or altering urinary pH (alkalinization for acidic drugs, e.g. barbiturates). However, excretion of many poisons is not enhanced by forced diuresis and it is generally not employed now. Haemodialysis and haemoperfusion (passage of blood through a column of charcoal or adsorbent resin) are more efficacious procedures.

4. Intolerance

It is the appearance of characteristic toxic effects of a drug in an individual at therapeutic doses. It is the converse of tolerance and indicates a low threshold of the individual to the action of a drug. These are individuals who fall on the extreme left side of the Gaussian frequency distribution curve for sensitivity to the drug. Examples are:

- A single dose of triflupromazine induces muscular dystonias in some individuals, especially children.
- Only few doses of carbamazepine may cause ataxia in some people.

- One tablet of aspirin may cause gastric bleeding.

5. Idiosyncrasy

It is genetically determined abnormal reactivity to a chemical. Certain adverse effects of some drugs are largely restricted to individuals with a particular genotype (seep. 52). In addition, certain uncharacteristic or bizarre drug effects due to peculiarities of an individual (for which no definite genotype has been described) are included among idiosyncratic reactions, e.g.:

- Barbiturates cause excitement and mental confusion in some individuals.
- Chloramphenicol produces non-dose-related serious aplastic anaemia in rare individuals.

6. Drug allergy

It is an immunologically mediated reaction producing stereotype symptoms which are unrelated to the pharmacodynamic profile of the drug, and can occur even with much smaller doses. This is also called drug hypersensitivity; but does not refer to increased response which is called supersensitivity.

Allergic reactions occur only in a small proportion of the population exposed to the drug and cannot be produced in other individuals at any dose. Prior sensitization is needed and a latent period of at least 1–2 weeks is required after the first exposure. The drug or its metabolite acts as antigen (AG) or more commonly *hapten* (incomplete antigen: drugs have small molecules which become antigenic only after binding with an endogenous protein) and induce production of antibody (AB)/sensitized lymphocytes. Presence of AB to a drug is not necessarily followed by allergy to it. Chemically related drugs often show cross sensitivity. One drug can produce different types of allergic reactions in different individuals, while widely different drugs can produce the same reaction. The course of drug allergy is variable; an individual previously sensitive to a drug may subsequently tolerate it without a reaction and *vice versa*.

آلية ونماذج التفاعلات التحسسية:

أ. هرمونية:

وتخلق استجابة مناعية وكمثال على ذلك التهاب جلدي ملامس، تحسس، حمى، و حساسية ضوئية. وقد يتعرض أطباء الأسنان لالتهاب الجلد بزيادة التعرض للمخدرات الموضعية. وعلى الرغم من كونه نادراً فهو يتراجع مباشرة عند استبدال البروكائين بالليدوكائين واستخدام القفازات الجراحية.

معالجة الحساسية الدوائية

يجب وقف العقار المسبب للحساسية فوراً. وعلى الأغلب يتم تراجع كافة التفاعلات المتوسطة (كالحساسية الجلدية المرافقة) من تلقاء نفسها ولا تحتاج لأي معالجة خاصة. وتفيد مضادات الهيستامين (H1) في بعض نماذج التحسس كالنموذج ١ (الشرى، التهاب مفاصل، تورم الشفة) وبعض حالات التحسس الجلدية. وفي حالة صدمة الحساسية أو الوذمة الوعائية للحنجرة. وتوصي اللجنة في المملكة المتحدة بإجراء التالي:

- وضع المريض في وضعية الاستلقاء. وتطبيق الأوكسجين بمعدل جريان مرتفع والقيام بعمليات إنعاش قلبية رئوية إن تمت الحاجة لذلك.
- حقن أدريالين ٠.٥ ملغ i.m (٠.٥ مل من محلول ١ في ١٠٠٠) وتتم إعادة الحقن كل ١٠-٥ دقائق إن لم تحسن حالة المريض أو إن كان التحسن عابراً. ويعتبر هذا الإجراء المقياس الوحيد المنقذ للحياة. ولا يجب حقن الأدرينالين وريدياً (لأنه هو نفسه قد يكون مميتاً) إلا إن هددت الصدمة الحياة. وإن تم حقن الأدرينالين وريدياً فيجب تدميده بنسبة ١:١٠,٠٠٠ أو ١:١٠٠,٠٠٠ ويتم تسريبه ببطء بتحكم ثابت.
- تطبيق مضادات الهيستامين H1 (الكلورمفنكول ٢٠٠-١٠ ملغ) حقناً عضلياً أو حقن وريدي بطيء. ومن الممكن أن تملك قيم مساعدة.
- يجب إضافة الكورتيكوستيروئيد الوريدي (هيدروكورتيزون الصوديوم. سوكسينات ٢٠٠-١٠٠ ملغ) في الحالات الشديدة والمتكررة. وهي تعمل ببطء ولكنها قيمة في حالة التأثيرات المطولة ولدى مرضى الربو.

وتتم متابعة الأدرينالين بطور من القشريات السكرية لتكون مؤشراً لفرط الحساسية الدوائية المسببة للتشنج القضيبي. وتعتبر القشريات السكرية الدواء الوحيد الفعال في كل من نماذج التفاعلات type II و type III و type IV.

تفاعلات النموذج الأول Type-I: حيث تنتج الأضداد (IgE) والتي تثبت على الخلايا البدنية. وعند التعرض للعقار AG: AB تحدث التفاعلات على سطح الخلايا البدنية (الشكل ٧,٢) مسببة تحرير الوسائط مثل الهيستامين. والسيروتونين HT-٥. والليكوترئينات وخاصة LT-C٤ او D٤ والبروستاغلاندينات و PAF مؤدية لحدوث بقع تحسسية. و شرى وتشنج قضيبي. ووذمة وصدمة وحساسية والتهاب مخاطية الأنف. وتظهر معالم التحسس مباشرة بعد التغير وتدعى فرط الحساسية الفوري. وهذا هو نوع الحساسية الوحيد الذي يمكن أن يلاحظه طبيب الأسنان ويعالجه بنفسه.

تفاعلات النموذج الثاني Type-II: تفاعلات (التحلل الخلوي) حيث تعمل مكونات الدواء على نسج خاصة AG. وترتبط الأضداد الناتجة (IgG, IgM) إلى الخلايا الهدف في حال عودة التعرض AG: AB. ويحدث التفاعل على سطح هذه الخلايا. وتتفعل المتممة ويحدث التحلل الخلوي وكمثال على ذلك قلة الصفائح. وندرة الحبيبات. وفقر الدم اللاتنسجي. وانحلال الدم وأذية الأعضاء (كبد. كلية. عضلات) وذئبة حمامية جهازية.

تفاعلات النموذج الثالث Type-III: الطور المتأخر: ويتم تواسطها بالأضداد الجائلة في الدوران (والمسيطرة هي IgG.مسح AB). يرتبط معقد المتممة AG: AB ويترسب على البطانة الوعائية مسبباً استجابة التهابية مدمرة. أما التظاهرات فهي طفح جلدي. وإمراضية عامة (حمى. وألم مفصلي. واعتلال عقد لمفية). والتهاب الشرايين العقيدية. ومتلازمة ستيفن جونسون (التهاب جلدي متعدد الأشكال. التهاب مفصلي. التهاب. التهاب عضلة قلبية وأعراض دماغية). ويخمد التفاعل خلال ٢-١ اسبوع.

ب. الخلايا الوسيطة:

تفاعلات النموذج الرابع Type-IV: (زيادة الحساسية المتأخرة): ويتم تواسطها عبر إنتاج اللمفاويات التائية المتحسسة والحاملة لمستقبلات AG. وتنتج الخلايا التائية عند تلامسها معها الليمفوكينات والتي تجذب الحبيبات

Mechanism and Types of Allergic Reactions

A. Humoral

Type-I (anaphylactic) reactions Reaginic antibodies (IgE) are produced which get fixed to the mast cells. On exposure to the drug, AG: AB reaction takes place on the mast cell surface (see Fig. 7.2) releasing mediators like histamine, 5-HT, leukotrienes, especially LT-C₄ and D₄, prostaglandins, PAF, etc. resulting in urticaria, itching, angioedema, bronchospasm, rhinitis or anaphylactic shock. The manifestations occur quickly after challenge and are called *immediate hypersensitivity*. This is the only type of allergic drug reaction that the dentist may have to treat himself.

Type-II (cytolytic) reactions Drug + component of a specific tissue cell act as AG. The resulting antibodies (IgG, IgM) bind to the target cells; on reexposure AG: AB reaction takes place on the surface of these cells, complement is activated and cytotoxicity occurs, e.g. thrombocytopenia, agranulocytosis, aplastic anaemia, haemolysis, organ damage (liver, kidney, muscle), systemic lupus erythematosus.

Type-III (retarded, Arthus) reactions These are mediated by circulating antibodies (predominantly IgG, mapping AB). AG: AB complexes bind complement and precipitate on vascular endothelium giving rise to a destructive inflammatory response. Manifestations are rashes, serum sickness (fever, arthralgia, lymphadenopathy), polyarteritis nodosa, Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme, arthritis, nephritis, myocarditis, mental symptoms). The reaction usually subsides in 1–2 weeks.

B. Cell mediated

Type-IV (delayed hypersensitivity) reactions These are mediated through production of sensitized T-lymphocytes carrying receptors for the AG. On contact with AG, these T cells produce *lymphokines* which attract granulocytes and

generate an inflammatory response, e.g. contact dermatitis, some rashes, fever, photosensitization. The reaction generally takes > 12 hours to develop. *Dentists may develop contact dermatitis by repeated handling of local anaesthetics*; though this is now rare due to replacement of procaine by lidocaine and use of surgical gloves.

Treatment of Drug Allergy

The offending drug must be immediately stopped. Most mild reactions (like skin rashes) subside by themselves and do not require specific treatment. Antihistamines (H₁) are beneficial in some type I reactions (urticaria, rhinitis, swelling of lips, etc.) and some skin rashes. In case of anaphylactic shock or angioedema of larynx, the resuscitation council of UK has recommended the following measures:

- Put the patient in reclining position, administer oxygen at high flow rate and perform cardiopulmonary resuscitation if required.
- Inject adrenaline 0.5 mg (0.5 ml of 1 in 1000 solution) i.m.; repeat every 5–10 min in case the patient does not improve or improvement is transient. This is the only life-saving measure. Adrenaline should not be injected i.v. (can itself be fatal) unless shock is immediately life-threatening. If adrenaline is to be injected i.v., it should be diluted to 1:10,000 or 1:100,000 and infused slowly with constant monitoring.
- Administer a H₁ antihistaminic (chlorpheniramine 10–20 mg) i.m./slow i.v. It may have adjuvant value.
- Intravenous glucocorticoid (hydrocortisone sod. succinate 100–200 mg) should be added in severe/recurrent cases. It acts slowly, but is specially valuable for prolonged reactions and in asthmatics.

Adrenaline followed by a short course of glucocorticoids is indicated for bronchospasm attending drug hypersensitivity. Glucocorticoids are the only drugs effective in type II, type III and type IV reactions.

٨. الاعتماد الدوائي

تعمل الأدوية على تغيير المزاج والشعور وهي مسؤولة في حال الاستخدام المتكرر لإحداث الشعور بالخفة والنشاط، والانسحاب من الواقع، والعدالة الاجتماعية وغيرها. والاعتماد الدوائي هو حالة من استخدام العقار للكشف الشخص والذي يسجل بأنه أسبقه تفوق باقي الأولويات التي تتم الحاجة إليها وطبعاً يكون ذلك ضمن مواجهة مخاطر الصحة المعروفة. ولكن يكون هناك اضطراب خلال فترة إنهاء استخدام الدواء وقطعه، ومن الممكن أن تساهم الإضاءة التالية في وصف اعتبارات مختلفة لهذه المشكلة:

الاعتماد النفسي: وهي تم تطويرها عند اقتناع الشخص بالوصول لقمة الرفاهية فقط من خلال تناول هذه الأدوية. ومن الممكن أن تبدأ كرابط لتأثيرات العقار ومن الممكن أن تتطور إلى استخدام إلزامي للعقار من قبل بعض الأشخاص. وقد تنوع كثافة الاعتماد النفسي من الرغبة وحتى التوق الشديد. ومن الواضح ترافق درجات محددة من التعود النفسي مع كافة نماذج المعالجة الدوائية الذاتية.

التعزيز والتقوية هي قدرة الدواء لإنتاج تأثيرات تجعل المريض يتمنى أن يتناوله مجدداً. وبعض الأدوية (الأفيونات، والكوكائين) هي معززات قوية بينما غيرها (البينزوديازيبينات) فهي معززات ضعيفة، وكلما كان العقار أسرع بالتأثير فهو معزز أقوى.

الاعتماد الجسدي: وهو حالة فيزيولوجية متغيرة تنتج من تكرار تطبيق العقار والذي يكون ضرورياً لتواجده للمحافظة على التوازن الفيزيولوجي. ويؤدي قطع الدواء لأعراض السحب. بما أن جوهر العملية هو تكيف الجهاز العصبي للعمل طبيعياً في حال وجود الدواء ويدعى بالتكيف العصبي. أما الأدوية المسببة للاعتماد الجسدي فهي الأفيونات والباربيتوريات وغيرها من المثبطات بما في ذلك الكحول والبينزوديازيبينات. أما الأدوية المنبهة فهي الأمفيتامينات. وينتج الكوكائين اعتماداً جسدياً ضعيفاً أو أنه لا ينتج اعتماد لدى بعض الأشخاص.

الأدوية المسببة للحساسية بشكل دائم

البيّنسليين	الحدرات الموضعية
السفالوسبورينات	الساليسيلات
السلفوناميدات	الكاربامازين
التراسكلين	الأثيوبينول
الكينولونات	مثبطات الخميرة المحولة للأجيوكتسين
البينزوتيازينات	الميتيل دوبا
الأدوية المضادة للسسل	الهيدرالازين

ويحذر من الاختبارات الجلدية (داخل الأدمة، ولطاخات) أو اختبارات داخل أنفية في حالة Type I من حدوث فرط الحساسية ولا ينطبق ذلك على الحالات الأخرى. ولكن لا يمكن الوثوق بصحة هذه الاختبارات فقد تكون الاختبارات الإيجابية الكاذبة أو السلبية الكاذبة غير نادرة. ويظهر الجدول التالي نماذج لبعض الأدوية المسببة للتفاعلات التحسسية.

٧. الحساسية الضوئية

وهي تفاعل ضوئي ينتج من العقار المسبب لحساسية الجلد للأشعة فوق البنفسجية. UV ويكون التفاعل بنموذجين:

(أ) **سمية ضوئية:** يتراكم العقار أو أحد مستقلباته في الجلد ويمتص الضوء ويخضع لتفاعلات كيميائية ضوئية مؤدية لأذية نسيجية موضعية (كالحرور الشمسية)، وكمثال على ذلك التهاب الجلد. والاستسقاء والتقرح المتبوع بفرط الاصطباغ والتقشير. وتكون الأمواج فوق البنفسجية القصيرة (٢٩٠-٣٢٠ nm) هي المسؤولة عن هذه الحساسية. أما الأدوية المسببة لحساسية ضوئية شديدة فهي التراسكلين (وخاصة الديكلوسيكليين) ومنتجات القطران. أما الأدوية المسببة لدرجات منخفضة ومزمنة من الحساسية فهي حمض النالديكسيك، والفلوروكينولونات، والسلفونات، والسلفوناميدات، والفينوتيازينات، والتيازيدات، والأميودارون. ويكون هذا النموذج من التفاعلات أكثر شيوعاً من تفاعلات الحساسية الضوئية.

(ب) **حساسية ضوئية:** يحرض الدواء أو أحد مستقلباته استجابة مناعية متواسطة بالخلية عند التعرض لأشعة ضوئية بطول موجة (٣٢٠-٤٠٠ nm, UV-A) مسببة التهابات جلدية مشابهة للأكرما أو البثر. ونادراً ما تتواسط الأضداد الحساسية الضوئية ويتم التفاعل بشكل التوهج الفجائي وكذلك بعد التعرض للشمس. أما الأدوية المتضمنة فهي السلفوناميدات، والسلفونيل يوريا، والغريزوفولفين، والكلوروكين، والكلوريرومازين.

Drugs frequently causing allergic reactions

Penicillins	Local anaesthetics
Cephalosporins	Salicylates
Sulfonamides	Carbamazepine
Tetracyclines	Allopurinol
Quinolones	ACE inhibitors
Antitubercular drugs	Methyldopa
Phenothiazines	Hydralazine

Skin tests (intradermal, patch) or intranasal tests may forewarn in case of Type I hypersensitivity but not in case of other types. However, these tests are not entirely reliable—false positive and false negative results are not rare.

7. Photosensitivity

It is a cutaneous reaction resulting from drug induced sensitization of the skin to UV radiation. The reactions are of two types:

(a) **Phototoxic** Drug or its metabolite accumulates in the skin, absorbs light and undergoes a photochemical reaction followed by a photobiological reaction resulting in local tissue damage (sunburn like), i.e. erythema, edema, blistering followed by hyperpigmentation and desquamation. The shorter wavelengths (290–320 nm, UV-B) are responsible. Drugs involved in acute phototoxic reactions are tetracyclines (especially demeclocycline) and tar products. Drugs causing chronic and low-grade sensitization are nalidixic acid, fluoroquinolones, sulfones, sulfonamides, phenothiazines, thiazides, amiodarone. This type of reaction is more common than photoallergic reaction.

(b) **Photoallergic** Drug or its metabolite induces a cell-mediated immune response which on exposure to light of longer wavelengths (320–400 nm, UV-A) produces a papular or eczematous contact dermatitis like picture. Rarely antibodies mediate photoallergy and the reaction takes the form of immediate flare and wheal on exposure to sun. Drugs involved are sulfonamides, sulfonyleureas, griseofulvin, chloroquine, chlorpromazine.

8. Drug dependence

Drugs capable of altering mood and feelings are liable to repetitive use to derive euphoria, withdrawal from reality, social adjustment, etc. Drug dependence is a state in which use of drugs for personal satisfaction is accorded a higher priority than other basic needs, often in the face of known risks to health.

There is a lot of confusion in terminology and definitions; the following may serve to describe different aspects of the problem.

Psychological dependence It is said to have developed when the individual believes that optimal state of wellbeing is achieved only through the actions of the drug. It may start as liking for the drug effects and may progress to compulsive drug use in some individuals. The intensity of psychological dependence may vary from desire to craving. Obviously, certain degree of psychological dependence accompanies all patterns of self-medication.

Reinforcement is the ability of the drug to produce effects that make the user wish to take it again. Certain drugs (opioids, cocaine) are strong reinforcers, while others (benzodiazepines) are weak reinforcers. Faster the drug acts, more reinforcing it is.

Physical dependence It is an altered physiological state produced by repeated administration of a drug which necessitates the continued presence of the drug to maintain physiological equilibrium. Discontinuation of the drug results in a characteristic *withdrawal (abstinence) syndrome*. Since the essence of the process is adaptation of the nervous system to function normally in the presence of the drug, it has been called 'neuroadaptation'.

Drugs producing physical dependence are—opioids, barbiturates and other depressants including alcohol and benzodiazepines. Stimulant drugs, e.g. amphetamines, cocaine produce little or no physical dependence.

اعتماد العقار: وهو يشير لاستخدام العقار من قبل المريض نفسه بطريقة وكمية تنحرف عن الجرعات الدوائية المعروفة والنماذج الاجتماعية المتعارف عليها ضمن المجتمع المعطي في وقت الإعطاء. وينقل هذا التعبير طريقة اجتماعية وأهداف غير مثبتة لإعطاء العقار.

إدمان العقار: وهي نموذج من استخدام العقار الملزم المشخص والمتضمن الاستخدام الساقط للدواء. ويتصدر الدواء المستخدم والمسبب الفعاليات الأخرى للعقار. ويكون الاعتماد الجسدي قوة دافعة لمتابعة استخدام الدواء. دون وجود مظهراً أساسياً للإدمان. ومن الأدوية المنتجة للإدمان الأمفيتامين والكوكائين والكانبيز و LSD ولكن مع أو بدون اعتماد جسدي. ومن جهة أخرى تنتج الأدوية كالتالورفين اعتماداً جسدياً بدون وضوح الإدمان مع وجود تصرفات مرضية قليلة مرتبطة بالدواء.

التعود الدوائي: وهي تظهر تضمينات أقل شدة للدواء ولذلك سوف تنتج أعراض انسحاب غير مريحة. ويعتبر تناول كل من الشاي والقهوة والتبغ والمشروبات الاجتماعية عادات ملحوظة ولكن يكون الاعتماد الجسدي غائباً. ويتضمن كل من الاعتیاد والإدمان درجات من الاعتماد الجسدي وقد يكون من الصعب رسم خط واضح المعالم للتمييز بين كل من الاعتماد والإدمان. ولذلك فمن الأفضل تجنب استخدام هذه العبارات في وصف اعتماد الدواء والحالات المرتبطة بها.

٩. تفاعلات سحب الدواء

بعيداً عن الأدوية والمعروفة بإنتاجها الاعتماد فإن قطع المعالجة المفاجئ مع أدوية خاصة أخرى يؤدي لآثار متتابعة. ويسبب في معظمها للحالات السريرية والتي من أجلها تم استخدام الدواء. وكمثال على ذلك:

(أ) عدم الكفاية الأدرنجية الحادة والتي قد تساهم في التوقف المفاجئ للمعالجة بالكورتيكوستيروئيدات.

(ب) ارتفاع ضغط حاد وزيادة الفعالية الودية والتي قد تحدث بعد فترة قصيرة من قطع الكلونيدين.

(ج) تراجع الذبحة أو احتشاء قلبي ينتج عن حجب مستقبلات بيتا.

(د) قد يزداد تواتر نوبات الصرع في حالات السحب المفاجئ لمضادات الصرع. وهذه التظاهرات قد تعود لتغيرات التكيف والتي يمكن التخفيف منها بالسحب التدريجي.

١٠. التأثيرات الماسخة

وهي تشير لقدرة الدواء على إحداث تشوهات جنينية عند استخدامها لدى المرأة الحامل. فلا تعتبر المشيمة حاجزاً قوياً ويمكن مرور العديد من العقاقير بمدى كبير أو ضعيف. ويعتبر الجنين أحد الأجهزة البيولوجية الديناميكية الأقوى وعلى عكس الكبار تكون تأثيرات العقاقير على الأجنة غير عكوسة. أدت كارثة التاليدوميد (١٩٥٨-٦١) التي أدت لولادة آلاف الأطفال مع تفقم أطراف *phocomelia* وغيره من العيوب التي تركز اهتمامها على نموذج الآثار الجانبية.

وقد تؤثر الأدوية على الأجنة عبر ثلاث من المراحل:

- (i) **الإخصاب والانغراس** (من الحمل حتى ١٧ يوم): فشل في الحمل والتي تكون غير ملحوظة.
 - (ii) **تولد الأعضاء:** من ١٨-٥٥ يوم من الحمل وهي المدة الأكثر تعرضاً للخطر وينتج عنها تشوهات جنينية.
 - (iii) **النمو والتطور:** من اليوم ٥٦- حيث تحدث الاضطرابات التطورية والوظيفية وكمثال على ذلك تسبب مثبطات الخميرة الحولة للأجيو تنسين ACE فرط تنسج للأعضاء وخاصة الرئتين والكلى. وقد تسبب NSAIDs إغلاق غير مكتمل للقناة الشريانية. ويعتمد نموذج التشوه على الدواء وعلى مرحلة التعرض للعوامل الماسخة. وتم تسجيل كافة العوامل الناسخة البشرية في الجدول.
- وتعتبر أدوية أخرى بدرجات ماسخة ضعيفة وعلى الأغلب يكون من الصعب تأكيد سلامة الدواء خلال فترة الحمل. وأدرجت منظمة الغذاء والصحة في الولايات المتحدة بيانات من خطر إحداث خلل ولادة في خمس أصناف.

Drug abuse Refers to use of a drug by self-medication in a manner and amount that deviates from the approved medical and social patterns in a given culture at a given time. The term conveys social disapproval of the manner and purpose of drug use. For regulatory agencies, *drug abuse* refers to any use of an illicit drug.

Drug addiction It is a pattern of compulsive drug use characterized by overwhelming involvement with the use of a drug. Procuring the drug and using it takes precedence over other activities. Even after withdrawal most addicts tend to relapse. Physical dependence, though a strong impetus for continued drug use, is not an essential feature of addiction. Amphetamines, cocaine, cannabis, LSD are drugs which produce addiction but little/no physical dependence. On the other hand, drugs like nalorphine produce physical dependence without imparting addiction in the sense that there is little drug seeking behaviour.

Drug habituation It denotes less intensive involvement with the drug, so that its withdrawal produces only mild discomfort. Consumption of tea, coffee, tobacco, social drinking are regarded habituating, physical dependence is absent.

Basically, habituation and addiction imply different degrees of psychological dependence and it may be difficult to draw a clearcut line of distinction between the two. Therefore, it is better to avoid using these terms in describing drug dependence and related conditions.

9. Drug withdrawal reactions

Apart from drugs that are usually recognized as producing dependence, sudden interruption of therapy with certain other drugs also results in adverse consequences, mostly in the form of worsening of the clinical condition for which the drug was being used, e.g.:

- (i) Acute adrenal insufficiency may be precipitated by abrupt cessation of corticosteroid therapy.

- (ii) Severe hypertension and sympathetic over-activity may occur shortly after discontinuing clonidine.
- (iii) Worsening of angina pectoris or myocardial infarction may result from stoppage of β blockers.
- (iv) Frequency of seizures may increase on sudden withdrawal of an antiepileptic.

These manifestations are also due to adaptive changes and can be minimized by gradual withdrawal.

10. Teratogenicity

It refers to the capacity of a drug to cause foetal abnormalities when administered to the pregnant mother. The placenta does not strictly constitute a barrier and any drug can cross it to a greater or lesser extent. The embryo is one of the most dynamic biological systems, and in contrast to adults, drug effects on embryo are often irreversible. The thalidomide disaster (1958–61) resulting in thousands of babies born with *phocomelia* (seal-like limbs) and other defects focused attention to this type of adverse effect.

Drugs can affect the foetus at three stages—

- (i) *Fertilization and implantation*—conception to 17 days—failure of pregnancy which often goes unnoticed.
- (ii) *Organogenesis*—18 to 55 days of gestation—most vulnerable period, deformities are produced.
- (iii) *Growth and development*—56 days onwards—developmental and functional abnormalities can occur, e.g. ACE inhibitors can cause hypoplasia of organs, especially lungs and kidneys; NSAIDs may induce premature closure of ductus arteriosus.

The type of malformation depends on the drug as well as stage of exposure to the teratogen. The proven human teratogens are listed in the box.

Other drugs may be low grade teratogens and it is almost impossible to declare a drug to be absolutely safe during pregnancy. The US-FDA has graded the documentation of risk for causing birth defects into five categories (see box).

الأدوية الماسخة البشرية

التشوه	الدواء
تَقَمُّمُ الأطراف. تشوهات متعددة	التياييدوميد
الفلح الحنكي (الحنك المشقوق)، موه الرأس. تشوهات متعددة	الأدوية المضادة للسرطان
موت الجنين	(الميتوتركسات)
ترجيل (تذكير): الأطراف، المري. وتشوهات قلبية	الأندروجينات
ترجيل الجنيني الأنثى	البروجستين
سرطان مهبل لدى نسل الإناث المراهقات	الستيروستيرون
زوال لون وتشوه الأسنان. تأخر النمو العظمي	التراسكلين
تثبيط نمو الأثف. تشوهات في اليد والعين. وتراجع النمو	الوارفارين
سلاميات ناقصة التنسج. فلع حنكي مشقوق. صغر الرأس (صعل)	الفينوتئين
تشوهات متنوعة	فينوباريتال
عيب الأنيوب العصبي. وتشوهات أخرى	الكارامازيبين
السنسنة المشقوقة. وعيوب متنوعة في الأنيوب العصبي	فالبروات الصوديوم
انخفاض ذكاء الطفل. تراجع النمو. متلازمة الكحول الجنينية	الكحول
نقص تنسج الاعضاء. تراجع في النمو. ضياع الجنيني	مخبطات الخميرة المحولة للأجنيوتنسين
دراق جنيني. تشوهات قلبية وتشوهات أخرى	الميثيوم
دراق جنيني. قصور الدرقية	الأدوية المضادة للدرق
غلق مبتمسر للقلنة الشريانية	الأدوميتاسين. الأسبرين
تشوه حقيقي وجهي وقلبي وعصبي	الإيزوترتينيوم

خطورة الأدوية خلال الحمل

المثال	التصنيف
المغنيزيوم، السلفات، التيروكسين	A لم تثبت الدراسات الكافية لدى الحامل وجود أي خطر على الجنين
البنيسيللين ج. الأموكسيسيلين. السيفاكلور	B لم تكن الدراسات على البشر كافية ولكن الدراسات على الحيوان فشلت في إثبات أي خطر على الجنين أو
الإريترمايسين. الباراسيتامول. الليغنوكائين	B لم تثبت الدراسات البشرية على المرأة الحامل أي خطر على الجنيني ولكن أظهرت الدراسات الحيوانية بعض التأثيرات الجانبية على الجنين
مورفين. كودئين. أتروبين. كورتيكوستيروئيدات. أدريالين. تيوبينتات. بوبيفاكائين	C لا توجد دراسات كافية على البشر أو الحيوان نتيجة لنقص الدراسات أو أنها أظهرت تأثيرات جانبية على الجنين. ولكن الفائدة العلاجية في الاستخدام تغلب على التأثير السلبي الناتج عن الدواء على الجنين
الاسبرين. الفينوتئين. الكارامازيبين. الفالبروات. اللورازيبام	D هناك أدلة على أذيتها للجنين. ولكن قد تكون الفائدة العلاجية من استخدام الدواء مقبولة على الرغم من التأثيرات الخطرة المرافقة
الاستروجين. الإيزوترتينوين. الإيزوغومترين	X أظهرت الدراسات سواء على الحيوانات أو على البشر تأثيرات مشوهة. والتأثير المشوه يفوق كافة التأثيرات المفيدة

Human teratogenic drugs

Drug	Abnormality
Thalidomide	phocomelia, multiple defects
Anticancer drugs (methotrexate)	cleft palate, hydrocephalus, multiple defects, foetal death
Androgens	virilization; limb, esophageal, cardiac defects
Progestins	virilization of female foetus
Stilboestrol	vaginal carcinoma in teenage female offspring
Tetracyclines	discoloured and deformed teeth, retarded bone growth
Warfarin	depressed nose; eye and hand defects, growth retardation
Phenytoin	hypoplastic phalanges, cleft lip/palate, microcephaly
Phenobarbitone	various malformations
Carbamazepine	neural tube defects, other abnormalities
Valproate sod.	spina bifida and other neural tube defects
Alcohol	low IQ baby, growth retardation, foetal alcohol syndrome
ACE inhibitors	hypoplasia of organs, growth retardation, foetal loss
Lithium	foetal goiter, cardiac and other abnormalities
Antithyroid drugs	foetal goiter and hypothyroidism
Indomethacin/aspirin	premature closure of ductus arteriosus
Isotretinoin	craniofacial, heart and CNS defects

Risk category of drugs during pregnancy

Category		Examples
A	Adequate studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the foetus	Inj. Mag. sulfate, thyroxine
B	Adequate human studies are lacking, but animal studies have failed to demonstrate a risk to the foetus or Adequate studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the foetus, but animal studies have shown an adverse effect on the foetus	Penicillin V, amoxicillin, cefactor, erythromycin, paracetamol, lignocaine
C	No adequate studies in pregnant women and animal studies are lacking or have shown an adverse effect on foetus, but potential benefit may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risk	Morphine, codeine, atropine, corticosteroids, adrenaline, thiopentone, bupivacaine
D	There is evidence of human foetal risk, but the potential benefits from use of the drug may be acceptable despite the potential risk	Aspirin, phenytoin, carbamazepine, valproate, lorazepam
X	Studies in animals or humans have demonstrated foetal abnormalities, and potential risk clearly outweighs possible benefit	Estrogens, isotretinoin, ergometrine

ولذلك فمن الحكمة تجنب كافة الأدوية خلال الحمل ما إن تم وجود أسباب ختم استخدامها خلال الحمل أو التأكد من أمان استخدامها. وفقط الحالات الإسعافية السنية يجب أن تتم خلال الفترة الحساسة من تكون الأعضاء.

١١. التأثير المسرطن والمسبب للطفرة

وهي تشير لقدرة العقار على إحداث السرطان والطفرة المعيبة. وعادة تنتج الأكسدة للدواء في إنتاج وسائط فعالة والتي تؤثر على المورثات وقد تسبب تغيرات بنيوية في الصبغيات. والمواد المسرطنة الكيميائية هي ظاهرة معروفة ولكنها عادة ما تأخذ عدة سنوات (١٠-٤٠)

لتتطور. والأدوية المتضمنة لذلك هي الآثار الجانبية والأدوية مضادة السرطان والنظائر المشعة. والإستروجين والتبغ.

١٢. الأدوية المسببة للأمراض

وتدعى علاجية المنشأ (محرض جسدي). وتوزعات وظيفية (أمراض) ناجمة عن الأدوية والتي تستمر حتى بعد سحب الدواء المؤذي وطرحه بشكل كبير وكمثال على ذلك القرحة الهضمية الناجمة عن الصفصافات والفشريات السكرية. وظهور داء باركينسون بتأثير الفينوتيازين وغيره من مضادات الذهان. والتهاب الكبد بتأثير الإيزونيايد و DLE بالهيدراالازين.



It is, therefore, wise to avoid all drugs during pregnancy unless compelling reasons exist for their use regardless of the assigned pregnancy category, or presumed safety. Only emergency dental treatment should be undertaken during the most vulnerable period of organogenesis.

11. Carcinogenicity and mutagenicity

It refers to capacity of a drug to cause cancer and genetic defects respectively. Usually, oxidation of the drug results in the production of reactive intermediates which affect genes and may cause structural changes in the chromosomes. Chemical carcinogenesis is a well-recognized phenomenon but generally takes several (10–40) years

to develop. Drugs implicated in these adverse effects are—anticancer drugs, radiol isotopes, estrogens, tobacco.

12. Drug-induced diseases

These are also called *iatrogenic* (physician-induced) diseases, and are functional disturbances (disease) caused by drugs which persist even after the offending drug has been withdrawn and largely eliminated, e.g.:

- Pepitic ulcer by salicylates and corticosteroids.
- Parkinsonism by phenothiazines and other antipsychotics.
- Hepatitis by isoniazid.
- DLE by hydralazine.



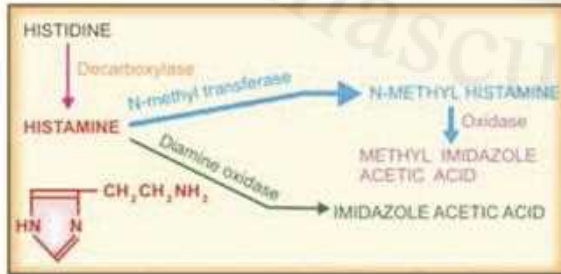
الفصل ٧

المواد الدوائية التلقائية والأدوية المرتبطة بها

الهستامين

الهستامين، معناه «أمين الأنسجة» وينتشر تقريباً في معظم الأنسجة الحيوانية وفي بعض النباتات، مثل القراص. يتواجد الهستامين بشكل أساسي داخل حبيبات تخزين خلايا ماست، أما الأنسجة الغنية بالهستامين فهي الجلد والمعدة والغشاء المخاطي المعوي، والرئتين، والكبد، والمشيمة. وتتواجد الخلايا غير البدنية المعطية للهستامين في المخ، والبشرة، والغشاء المخاطي للمعدة، ومناطق النمو. دوران الهستامين في الخلايا البدنية بطيئاً، في حين يكون هيسامين الخلايا غير البدنية سريعاً. ويتواجد الهستامين كذلك في الدم ومعظم إفرازات الجسم والسموم والسموم والسوائل المرصية.

جميع وتخزين وتذكر الهستامين وهو إيميدازول يليثيلامين β. يتم تصنيعه موضعياً من الحمض الأميني الهيستيدين، ويتذكر سريعاً بسبب الأكسدة وإضافة الميتيل (الشكل ١.٧). في خلايا ماست، يُحمل الهستامين (المشحون إيجابياً) يعقد بالبروتين الحمضي والهيبارين (المشحون سلبياً) إلى داخل الخلايا الحبيبية.



الشكل ١.٧: تصنيع وتذكر الهستامين

المواد التلقائية:

يشترك هذا المصطلح من اليونانية: *autos* الذاتي، *akos* - مواد شافية أو علاجية. وهي مواد متنوعة تنتجها مجموعة واسعة ومتنوعة من الخلايا في الجسم، تتمتع بكثافة النشاط البيولوجي، ولكن عموماً تؤثر موضعياً (مثل داخل الجيوب الملتهبة) في موقع التصنيع والتحرر. وقد دُعيت أيضاً «الهرمونات الموضعية». بيد أنها تختلف عن «الهرمونات» في ناحيتين هامتين - أولاً تنتج الهرمونات من خلايا معينة، ويتم نقلها عن طريق الدوران لتؤثر في أنسجة مستهدفة بعيدة.

تشارك المواد التلقائية في العديد من العمليات الفيزيولوجية والمرضية (خاصة الالتهاب ورد الفعل المناعي). حتى أنها تقوم بدور ناقل أو معدل (محور) في الجهاز العصبي، ولكن لا يعرف دورها في العديد من المواقع على وجه التحديد. وتعمل العديد من الأدوية المفيدة بتعديل تأثيرها أو الاستقلاب. أما المواد التلقائية الاعتيادية فهي:

المواد التلقائية الحاوية على الأمين: الهستامين،

٥-هيدروكسي تريبتامين (السيروتونين).

المواد التلقائية المشتقة من الدهون: البروستاغلاندينات، اللوكوتريينات، وعامل التنشيط الصفحي.

المواد التلقائية الببتيدية: كينينات البلازما (براديكينين، كاليدين)، أنجيوتنسين.

وبالإضافة إلى ذلك، السيبتوكينات (الإنترلوكينات ، TNFα، GM-CSF إلخ) والعديد من الببتيدات مثل الغاسترين، سوماتوستاتين، الببتيد المعوي الفعال وعائياً وغيرها الكثير من يمكن اعتباره مواد تلقائية.

Autacoids and Related Drugs

Autacoid This term is derived from Greek *autos*—self, *allos*—healing substance or remedy. These are diverse substances produced by a *wide variety of cells* in the body, having intense biological activity, but generally *act locally* (e.g. within inflammatory pockets) at the site of synthesis and release.

They have also been called 'local hormones'. However, they differ from 'hormones' in two important ways—hormones are produced by *specific cells* and are transported through circulation to act on *distant target tissues*.

Autacoids are involved in a number of physiological and pathological processes (especially inflammation and immunological reaction). They even serve as transmitters or modulators in the nervous system, but their role at many sites is not precisely known. A number of useful drugs act by modifying their action or metabolism. The classical autacoids are—

Amine autacoids Histamine, 5-Hydroxytryptamine (Serotonin).

Lipid-derived autacoids Prostaglandins, Leukotrienes, Platelet activating factor.

Peptide autacoids Plasma kinins (Bradykinin, Kallidin), Angiotensin.

In addition, cytokines (interleukins, TNF α , GM-CSF, etc.) and several peptides like gastrin, somatostatin, vasoactive intestinal peptide and many others may be considered as autacoids.

HISTAMINE

Histamine, meaning 'tissue amine' (*histos*—tissue) is almost ubiquitously present in animal tissues and in certain plants, e.g. stinging nettle.

Histamine is present mostly within storage granules of *mast cells*. Tissues rich in histamine are skin, gastric and intestinal mucosa, lungs, liver and placenta. Nonmast cell histamine occurs in brain, epidermis, gastric mucosa and growing regions. Turnover of mast cell histamine is slow, while that of nonmast cell histamine is fast. Histamine is also present in blood, most body secretions, venoms and pathological fluids.

Synthesis, storage and destruction Histamine is β imidazoleethylamine. It is synthesized locally from the amino acid histidine and degraded rapidly by oxidation and methylation (Fig. 7.1). In mast cells, histamine (positively charged) is held by an acidic protein and heparin (negatively charged) within intracellular



Fig. 7.1: Synthesis and degradation of histamine

إلى نموذجين H₁ و H₂ ومستقبلات ثالثة H₃. والتي تعمل كمستقبل تلقائي للتحكم بتحرر الهستامين من عصبونات الدماغ. وقد حددت في الآونة الأخيرة. لكن ليست ذات أهمية سريرية. ويرد في الجدول ٧-١ السمات الهامة لمستقبلات الهستامين H₁ و H₂..

التأثيرات الدوائية

١ - الأوعية الدموية يسبب الهستامين توسع ملحوظ في الأوعية الدموية الصغيرة. بما في ذلك الشرايين والشعيرات الدموية والأوردة. وفي الحقن تحت الجلد. يحدث توهج لا سيما في منطقة التورّد والحرارة. وزيادة معدل ضربات القلب والنتاج القلبي. مع هبوط قليل أو بدون هبوط في BP. بينما يسبب الحقن الوريدي السريع هبوط في BP والذي ينتج عن تأثير سريع وقصير التأثير H₁ وبطيء ولكن أكثر استمرار نتيجة تنبيه H₂. ويسبب توسع أوعية القحف صداع نابض.

مثل العديد من المواد التلقائية الأخرى والأستيل كولين. ن فالتوسع الناجم عن الهستامين يكون غير مباشر بشكل جزئي (١) (مكونات H₁). ويتوسط من خلال عامل الاسترخاء المعتمد على البطانة (EDRF): يتوضع المستقبل على الخلايا البطانية. تتوسط مستقبلات H₂ التوسع الوعائي تقع مباشرة على العضلات الملساء الوعائية. كما يسبب الهستامين زيادة في نفوذية الشعيرات الدموية بسبب فصل خلايا بطانية وبالتالي نضح البلازما. وهذا أساساً استجابة لمستقبلات H₁، ويطلق الحقن تحت الأدمة استجابة ثلاثية تتكون من:

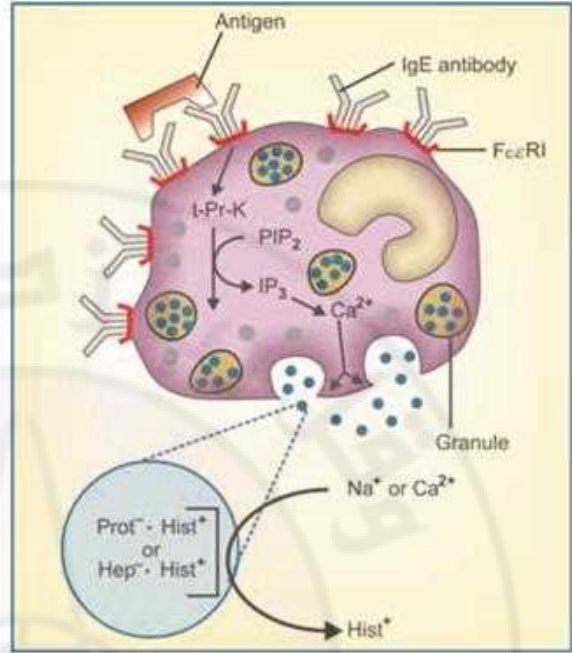
بقعة حمراء: نظراً لتوسع الشعيرات الشديد.

الانتفاخ: بسبب نتح السوائل من الشعيرات الدموية والأوردة.

وهج: أي احمرار في المنطقة المحيطة بها بسبب توسع الأوردة متواسط بمنعكس المحور.

٢- القلب التأثير المباشر للهستامين في موضع القلب ليست بارزة. ولكن يتم تحفيز القلب المعزول.

٣- العضلات الملساء الحشوية: يسبب الهستامين تضيق قصبي؛ ويكون كل من خنزير غينيا ومرضى الربو شديدي الحساسية. تسبب الجرعات الكبيرة معص بطن وكولون نتيجة زيادة تقلصات الأمعاء. ولا يتأثر غيرها من العضلات الملساء الحشوية الأخرى بشكل كبير.



الشكل ٧-٢: آلية تفاعل ضد - مستضد الحرضة لإطلاق الهستامين من الخلايا البدينة في الأفراد المعرضين للحساسية. فيتم إنتاج راجينات محددة من الأجسام المضادة (IgE) لترتبط إلى مستقبلات Fc (إسيليون ١) (FcεRI) على سطح الخلايا البدينة. عند التحدي. تؤدي جزيئات جسر المستضدات IgE لتفعيل بروتين تيروزين كيناز (t-Pr-K) الذي يفسفر ويفعل الفوسفوليپاز س.

تتم حلمهة الفوسفاتيديل اينوزيتول ثنائي الفوسفات (PIP2) ليشاء اينوزيتول تري فسفوسفات (IP3) الذي يستهدف خزر الكالسيوم من داخل الخلايا من Ca²⁺. وخزر شوارد الكالسيوم بدورها انصهار الحبيبات الغشائية مع غشاء الخلية البلازمية للخلية البدينة مؤدياً لتحرر محتويات الحبيبية خارج الخلية. في الحبيبية. بشكل الهستامين (Hist*) معقداً مع البروتينات سالبة الشحنة (Prot-) و جزيئات الهيبارين (Hep-). مجموعات التبادل الأيوني مع الصوديوم خارج الخلية (والكالسيوم) تجعل من الهستامين حراً ليؤثر على الخلايا الهدف.

عندما يتم قذف محتويات الحبيبات خارج الخلية. تتبادل أيونات Na في الوسط e.c.f. مع الهستامين لتحرره حراً (الشكل ٧،٢). تثبط الزيادة في cAMP داخل الخلايا خزر الهستامين. والهستامين غير فعال فموياً لأن الكبد يدرك جميع الهستامين الذي يتم امتصاصه من الأمعاء.

مستقبلات الهستامين مشابهة لمستقبلات α و β الأدرجيجية. وتصنف مستقبلات الهستامين

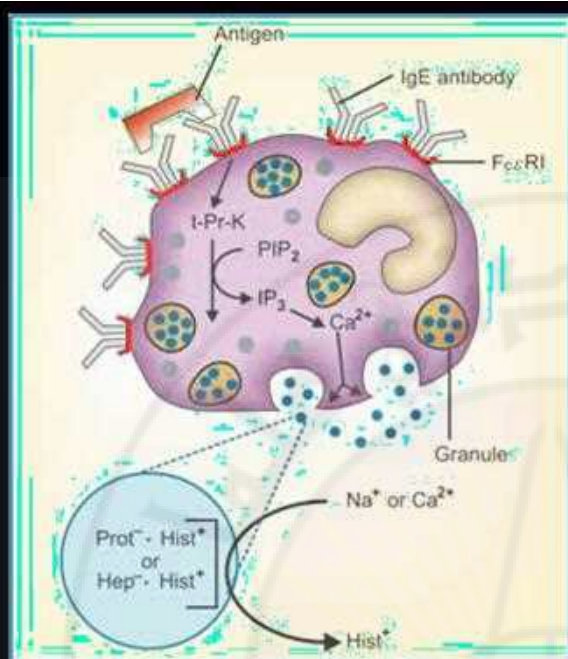


Fig. 7.2: Mechanism of antigen-antibody reaction induced release of histamine from mast cell

In sensitized atopic individual, specific reaginic (IgE) antibody is produced and gets bound to Fc-epsilon receptor I (FcεRI) on the surface of mast cells. On challenge, the antigen bridges IgE molecules resulting in transmembrane activation of a tyrosine-protein kinase (I-Pr-K) which phosphorylates and activates phospholipase C. Phosphatidylinositol bisphosphate (PIP₂) is hydrolysed and inositol trisphosphate (IP₃) is generated which triggers intracellular release of Ca²⁺. The Ca²⁺ ions induce fusion of granule membrane with plasma membrane of the mast cell resulting in exocytotic release of granule contents. In the granule, positively charged histamine (Hist*) is held complexed with negatively charged protein (Prot*) and heparin (Hep*) molecules. Cationic exchange with extracellular Na⁺ (and Ca²⁺) sets histamine free to act on the target cells.

granules. When the granules are extruded by exocytosis, Na⁺ ions in e.c.f. exchange with histamine to release it free (Fig. 7.2). Increase in intracellular cAMP inhibits histamine release. Histamine is inactive orally because liver degrades all histamine that is absorbed from the intestines.

Histamine receptors Analogous to adrenergic α and β receptors, histaminergic receptors are

classified into H₁ and H₂. A third H₃ receptor, which serves primarily as an autoreceptor controlling histamine release from neurones in brain, has been lately identified, but is not of clinical importance. The important features of H₁ and H₂ histamine receptors are given in Table 7.1.

PHARMACOLOGICAL ACTIONS

1. Blood vessels Histamine causes marked dilatation of smaller blood vessels, including arterioles, capillaries and venules. On s.c. injection flushing, especially in the bluish area, heat, increased heart rate and cardiac output, with little or no fall in BP are produced. Rapid i.v. injection causes fall in BP which has an early short-lasting H₁ and a slow but more persistent H₂ component. Dilatation of cranial vessels causes pulsatile headache.

Like many other autacoids and ACh, vasodilatation caused by histamine is partly (H₁ component) indirect, mediated through 'endothelium-dependent relaxing factor' (EDRF): the receptor being located on the endothelial cells. H₂ receptors mediating vasodilatation are located directly on the vascular smooth muscle. Histamine also causes increased capillary permeability due to separation of endothelial cells → exudation of plasma. This is primarily a H₁ response. Injected intradermally, it elicits the *triple response* consisting of:

- Red spot: due to intense capillary dilatation.
- Wheal: due to exudation of fluid from capillaries and venules.
- Flare: i.e. redness in the surrounding area due to arteriolar dilatation mediated by axon reflex.

2. Heart Direct effects of histamine on *in situ* heart are not prominent, but the isolated heart is stimulated.

3. Visceral smooth muscle Histamine causes bronchoconstriction; guinea pigs and patients of asthma are highly sensitive. Large doses cause abdominal cramps and colic by increasing intestinal contractions. Other visceral smooth muscles are not much affected.

الجدول ٧: المظاهر التفريقية لكل من مستقبلات H_1 و H_2

H_2	H_1	
٤- Methyl histamine-٢ (١:١٧٠) - ميتيل هيستامين	٢- Methyl histamine-٢ (٨:١) - ميتيل هيستامين	١. المنبهات الانتقائية
Dimaprit (١:٢٠٠٠) - ديمابريت	٢- Pyridylethylamine-٢ (٣:٠:١) - بيريديل إيثيل أمين	انتقائية غالباً (H_1 : H_2)
Impromidine (١:١٠٠٠٠) - إيمبروميدين	٢- Thiazolyl ethylamine-٢ (١:٩٠) - ثيازوليل إيثيل أمين	
Cimetidine (١:٥٠٠) - سيمتدين	Mepyramine (١:٦٠٠٠) - ميبيرامين	٢. المناهضات الانتقائية
Ranitidine (١:٥٠٠) - رانيتدين	Chlorpheniramine (١:١٥٠٠٠) - كلورفينامين	انتقائية غالباً (H_1 : H_2)
البروتين المزودج G	البروتين المزودج G	٣. نموذج المستقبل
تفعيل الأدينيل سيكلاز	حلمهة الفوسفاتيديل إينوزيتول ثنائي الفوسفات	٤. سبيل التأثير
زيادة تركيز	خثر الكالسيوم من مخزناته داخل الخلية	
فسفرة بروتينات معينة	G تفعيل البروتين	
الغدة الإفرازية - زيادة الإفراز	العضلات للمساء (الأمعاء، السبل الهوائية، الرحم)	٥. التوزع في الجسم
الأوعية الدموية (العضلات للمساء) - توسع وعائي القلب:	الأوعية الدموية:	تواسط التأثير
الأذين: على الميقاتية ive	بطانيا: خثر PGI_2 , $EDRF$. توسع الأوعية. توسع فجوة التوصيل	
البطين: على التقلص العضلي ive	وبالتالي زيادة النفوذية الوعائية.	
الرحم ارتخاء	العضلات للمساء: تقبض وعائي	
الدماغ: ناقل عصبي	نهايات الأعصاب الواردة - تنبيه	
	الخلايا العقدية - التنبيه	
	الغدة الكظرية - خثر الكاتيكول أمينات-	
	الدماغ - ناقل عصبي	

ومع ذلك، يسبب الإعطاء في داخل الأوردة القحفية ارتفاع BP وتخفيف القلب. تهيج سلوكي، انخفاض حرارة الجسم، والإقياء، وخثر الهرمون المضاد للإدرار ADH.

دور الفيزيولوجية الإمبراضية

١. الإفراز المعدي: يلعب الهيستامين دوراً فيزيولوجياً مهماً في التوسط لإفراز HCl في المعدة (انظر الشكل ١٨،١). يتم تحرير الهيستامين موضعياً تحت تأثير جميع المحفزات التي تثير الإفراز المعدي (تغذية، خفيز المبهم، والأدوية الكولنرجية والغاسترين) وينشط مضخة البروتون ($K^+H^+ATPase$) عن طريق مستقبلات H_2 التي تفرز حمض HCl.

٢. ظاهرة الحساسية: التحرر من الخلايا البدينة بعد تفاعل AB: AG. ويعتبر الهيستامين مسبب في الشرى والوذمة الوعائية، والتقبض القصبي، والصدمة التأقية. وتكون مناهضات H_1 فعالة في التحكم بهذه المظاهر إلى مدى كبير.

٤- الغدد يسبب الهيستامين زيادة ملحوظة في إفراز المعدة - وبشكل أساسي زيادة إفراز الحمض ولكن أيضاً البيبسن (انظر الفصل ١٨). وهذا تأثير مباشرة على الخلايا الجدارية عبر مستقبلات H_2 ويتم بواسطة زيادة تصنيع cAMP، والذي يفعل بدوره مضخة بروتون الغشاء ($H^+K^+ATPase$).

٥- النهايات العصبية الحسية تحدث الحكة عندما يتم حقن الهيستامين وردياً أو تحت الجلد. ويسبب الحقن العميق للتراكيز المأ.

٦- العقد المستقلية أو التلقائية وغدة الكظر: يتم خفيز وخثر Adr، الذي يمكن أن يسبب ارتفاع ثانوي في BP.

٧- الجهاز العصبي المركزي: لا يخترق الهيستامين الحاجز الدموي الدماغي - وبالتالي لا نلاحظ أي آثار مركزية عند الحقن الوريدي.

Table 7.1: Distinctive features of H_1 and H_2 histaminergic receptors

	H_1	H_2
1. Selective agonists (relative selectivity $H_1:H_2$)	2-Methyl histamine (8:1) 2-Pyridylethylamine (30:1) 2-Thiazolyl ethylamine (90:1)	4-Methyl histamine (1:170) Dimaprit (1:2000) Impromidine (1:10,000)
2. Selective antagonists (relative selectivity $H_1:H_2$)	Mepyramine (6000:1) Chlorpheniramine (15000:1)	Cimetidine (1:500) Ranitidine (1:>500)
3. Receptor type	G-protein coupled	G-protein coupled
4. Effector pathway	PIP ₂ hydrolysis → IP ₃ /DAG; Release of Ca ²⁺ from intracellular stores; Protein Kinase-C activation	Adenylyl cyclase activation — cAMP ↑ — phosphorylation of specific proteins
5. Distribution in body: actions mediated	a) Smooth muscle (intestine, airway, uterus) — contraction b) Blood vessels i) Endothelium: Release of EDRF, PGI ₂ — vasodilatation, widening of gap junctions — increased capillary permeability ii) Smooth muscle — vasoconstriction. c) Afferent nerve endings — stimulation d) Ganglionic cell — stimulation. e) Adrenal medulla — release of CAs. f) Brain—transmitter.	a) Gastric glands — acid secretion b) Blood vessels (smooth muscle) — dilatation c) Heart Atria: +ive chronotropy Ventricles: +ive inotropy d) Uterus (rat)—relaxation e) Brain — transmitter

PIP₂ — Phosphatidylinositol bisphosphate; IP₃ — Inositol triphosphate; DAG — Diacylglycerols

EDRF — Endothelium dependent relaxing factor; PGI₂ — Prostacyclin;

CAs — Catecholamines; cAMP — Cyclic 3',5' adenosine monophosphate; ACh — acetylcholine

4. Glands Histamine causes marked increase in gastric secretion—primarily of acid but also of pepsin (see Ch. 18). This is a direct action exerted on parietal cells through H_2 receptors and is mediated by increased cAMP generation, which in turn activates the membrane proton pump (H^+K^+ ATPase).

5. Sensory nerve endings Itching occurs when histamine is injected i.v. or intracutaneously. Higher concentrations injected more deeply cause pain.

6. Autonomic ganglia and adrenal medulla These are stimulated and release of ACh occurs, which can cause a secondary rise in BP.

7. CNS Histamine does not penetrate blood-brain barrier—no central effects are seen on i.v. injection. However, intracerebroventricular

administration produces rise in BP, cardiac stimulation, behavioural arousal, hypothermia, vomiting and ADH release.

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES

1. Gastric secretion Histamine has dominant physiological role in mediating secretion of HCl in the stomach (see Fig. 18.1). Histamine is released locally under the influence of all stimuli that evoke gastric secretion (feeding, vagal stimulation, cholinergic drugs and gastrin) and activates the proton pump (H^+K^+ ATPase) through H_2 receptors to secrete HCl.

2. Allergic phenomena Released from mast cells following AG:AB reaction, histamine is causative in urticaria, angioedema, bronchoconstriction and anaphylactic shock. The H_1 antagonists are effective in controlling these manifestations to a

كما يتم منع هبوط الضغط التآقي فقط بشكل جزئي. ولا يتأثر الربو عند الإنسان بشكل عملي.

٣- الجهاز العصبي المركزي تنتج مضادات الهيستامين الأقدم درجة من تثبيط الجهاز العصبي المركزي. ويبدو أن ذلك يعتمد على قدرة التركيب على اختراق الحاجز الدموي الدماغي وإلقتها لمستقبلات H1 (مقارنة بالحيط). وتختلف قابلية الفرد للتعرض للعوامل المختلفة اختلافاً كبيراً. وترد درجات خاصية التهدة في الجدول ٧-٢. كما يتعرض بعض الأفراد لآثار المنشطات مثل عدم الراحة والأرق. وغالباً ما تلاحظ الإثارة والتشنج في الجرعات السمية. ولا يبدي الجيل الثاني من مضادات الهيستامين تأثيراً مهدئاً.

تكون بعض مضادات H1 فعالة في منع دوار الحركة. كما يتحكم البروميثازين بقيء الحمل وغيرها من أسباب القيء. ينقص البروميثازين والقليل من مضادات الهيستامين من الرعاش والصلابة وزيادة اللعب في داء باركنسون. وتكمن الخصائص المضادة الكولنرجية والمهدئات وراء الفائدة. وتستخدم بعض مضادات H1 كمضاد سعال (انظر الفصل ١٩).

٤- التأثير المضاد الكولنرجي: إن العديد من حاصرات H1 تناهض التأثير المسكاريني للأستيل كولين. ومن الممكن تصنيف المضادات الكولنرجية كالتالي:

مرتفع	منخفض	ضعيف/غائب
البروميثازين.	الكلوفينرامين	الفيكسوفينادين
الديفينيل هيدرامين.	الهيدروكسيبرزين	الاستيميزول
دي مين هيدرامين	التريبروليدين	الوراتديدين
فينيرامين	السيكليزين	السيتريزين
سيبروهيبتادين		الميزولاستين

٥- مخدر موضعي تمتلك بعض الأدوية تأثيرات مثبتة للغشاء قوية بينما البعض الآخر تأثيرات ضعيفة. ومع ذلك، لا يتم استخدامها سريراً كمخدر موضعي لأنها تسبب تهيج عندما يتم حقنها تحت الجلد. وثبات الغشاء يعكس بشكل واضح خواص اضطراب النظم القلبي الناتج عن هذه المركبات.

٦- ضغط الدم: -تسبب معظم المضادات الهيستامينية انخفاضاً في BP عند الحقن الوريدي (ارتخاء مباشر للعضلات الملساء)

باستثناء الربو وإلى حد أقل هبوط ضغط الدم التآقي والذي يبدو فيه أن أي اللوكوترئين (لا سيما LTD٤). و PAF أكثر أهمية. ولا يتضمن الهيستامين في تأخير أو تأجيل نوع من التفاعلات التحسسية.

٣- كناقل: يعتبر الهيستامين ناقل وارد الذي ينشئ الإحساس بالحكة والألم في النهايات العصبية الحسية. وفي الدماغ. يشارك الحفاظ على البقطة: (تمتلك مناهضات H1 تأثيرها المسكن من محاصرة هذا التأثير). ويبدو أنه ينظم العديد من الوظائف الأخرى.

٤. التهاب: يتورط الهيستامين كوسيط موسع وعائي وكوسيط لغيرها من التغيرات التي تحدث أثناء عملية التهاب. كما أنه قد ينظم دوران الأوعية الدقيقة وفقاً للاحتياجات الموضعية.

٥. الصداغ كذلك يتورط الهيستامين في بعض صدادع الأوعية الدموية. ولكن لا يوجد أي دليل قاطع. لا يتمتع الهيستامين بأي استخدام علاجي.

مضادات الهيستامين H1

(مضادات الهيستامين الاعتيادية)

تناهض هذه الأدوية بشكل تنافسي تأثير الهيستامين في مستقبلاته H1.

التأثيرات الدوائية

تمتلك مضادات الهيستامين H1 نفس التأثير النوعي. ولكن هناك اختلافات كمية. لا سيما في الخاصية المهدئة.

١- مضادات الهيستامين وهي تحجب الهيستامين بشكل فعال محرضة التقلص القصبي. وتقلص الأمعاء والعضلات الملساء والاستجابة الثلاثية الأخرى - لا سيما الانتثار أو الانتفاخ. والوهج. والحكة. وينتج هبوط في ضغط الدم في الجرعات المنخفضة من حاجبات الهيستامين. ولكن إضافة مناهضات H٢ مطلوبة للحجب الكامل لجرعات أعلى. تأثير الهيستامين على إفراز المعدة وبشكل متفرد لا يتأثر بهذه الأدوية.

٢- التأثير المضاد الأرجية: يتم تثبيط العديد من مظاهر فرط الحساسية الفورية (النوع الأول من ردود الفعل). كما يتم التحكم بكل من الشرى والحكة والوذمة الوعائية بشكل جيد.

considerable extent, except asthma and to a lesser extent anaphylactic fall in BP in which leukotrienes (especially LTD₄) and PAF appear to be more important. Histamine is not involved in delayed or retarded type of allergic reactions.

3. As transmitter Histamine is believed to be the afferent transmitter which initiates the sensation of itch and pain at sensory nerve endings.

In the brain, it is involved in maintaining wakefulness; (H₁ antihistamines owe their sedative action to blockade of this function) and appears to regulate many other functions.

4. Inflammation Histamine has been implicated as a mediator of vasodilatation and other changes that occur during inflammation. It may also regulate microcirculation according to the local needs.

5. Headache Histamine has been implicated in certain vascular headaches, but there is no conclusive evidence.

Histamine has no therapeutic use.

H₁ ANTAGONISTS (Conventional antihistaminics)

These drugs competitively antagonize actions of histamine at the H₁ receptors.

Pharmacological actions

Qualitatively all H₁ antihistaminics have similar actions, but there are quantitative differences, especially in the sedative property.

1. Antagonism of histamine They effectively block histamine induced bronchoconstriction, contraction of intestinal and other smooth muscle and triple response—especially wheal, flare and itch. Fall in BP produced by low doses of histamine is blocked, but additional H₂ antagonists are required for complete blockade of higher doses. Action of histamine on gastric secretion is singularly not affected by these drugs.

2. Antiallergic action Many manifestations of immediate hypersensitivity (type I reactions) are suppressed. Urticaria, itching and angioedema

are well controlled. Anaphylactic fall in BP is only partially prevented. Asthma in man is practically unaffected.

3. CNS The older antihistamines produce variable degree of CNS depression. This appears to depend on the compound's ability to penetrate blood-brain barrier and its affinity for the central (compared to peripheral) H₁ receptors. Individual susceptibility to different agents varies considerably, but an overall grading of the sedative property is presented in Table 7.2. Some individuals also experience stimulant effects like restlessness and insomnia. Excitement and convulsions are frequently seen at toxic doses. The second generation antihistaminics are practically non-sedating.

Certain (see below) H₁ antihistamines are effective in preventing motion sickness. Promethazine also controls vomiting of pregnancy and other causes.

Promethazine and a few other antihistaminics reduce tremor, rigidity and sialorrhoea of parkinsonism. Anticholinergic and sedative properties underlie the benefit. Some H₁ antihistamines are used as antitussives (see Ch. 19).

4. Anticholinergic action Many H₁ blockers in addition antagonize muscarinic actions of ACh. The anticholinergic action can be graded as:

High	Low	Minimal/Absent
Promethazine	Chlorpheniramine	Fexofenadine
Diphenhydramine	Hydroxyzine	Astemizole
Dimenhydrinate	Triprolidine	Loratadine
Pheniramine	Cyclizine	Cetirizine
Cyproheptadine		Mizolastine

5. Local anaesthetic Some drugs have strong while others have weak membrane stabilizing property. However, they are not used clinically as local anaesthetic because they cause irritation when injected s.c.

Membrane stabilizing activity also confers antiarrhythmic property to these compounds.

6. BP Most antihistaminics cause a fall in BP on i.v. injection (direct smooth muscle

التأثير المهدئ الكبير		
Diphenhydramine دي فينيل هيدرامين	٢٥-٥٠ ملغ فموي	بينادريل ٢٥ ملغ كبسول، ١٢.٥ ملغ/مل شراب
Dimenhydrinate, ديمين هيدرامين	٢٥-٥٠ ملغ فموي	درامامين ١٦ ملغ/٥ مل شراب، ٥٠ ملغ حبوب
Promethazine بروميتازين	٢٥-٥٠ ملغ فموي أو حقن عضلي ١ ملغ/كغ	فينيرغان ١٠، ٢٥ ملغ حبوب، ٥ ملغ/مل إكسبير ٢٥ ملغ/مل حقن
Hydroxyzine, هيدركسيسين	٢٥-٥٠ ملغ فموي أو حقن عضلي	أتاراكس ١٠، ٢٥ ملغ حبوب، ١٠ ملغ/٥ مل شراب، ٦ ملغ/مل نقط، ٢٥ ملغ/مل حقن
تأثير مهدئ متوسط		
Pheniramine, فينيرامين	٢٠-٥٠ ملغ فموي/حقن عضلي	أفيل ٢٥ ملغ، ٥٠ ملغ حبوب، ١٥ ملغ/٥ مل شراب، ٢٢.٥ ملغ/مل حقن.
Cyproheptadine سيبروهيبتادين	٤ ملغ فموي	براكتين، سيبلاستين ٤ ملغ حبوب، ٢ ملغ/٥ مل شراب.
Meclozine (Meclozine) ميكولازين (ميسيلازين) Cinnarizine	٢٥-٥٠ ملغ فموي	ديليغان ١٢.٥ ملغ + نياسين ٥٠ ملغ حبوب
Chlorpheniramine كلوفينرامين	٢٥-٥٠ ملغ فموي	ستوغيرون، فيرتيغون ٢٥، ٧٥ ملغ حبوب
مهدئ ضعيف		
Dexchlorpheniramine ديكسكلورفينرامين	٢ ملغ فموي	بولارامين ٢ ملغ حبوب ٠.٥ ملغ/مل شراب
Triprolidine تري بريليدون	٢.٥-٥ ملغ فموي	أكتيديل ٢.٥ ملغ حبوب
Mebhydroline, ميبهيدرولين	١٠٠-٣٠٠ ملغ فموي	إنسيدال ٥٠ ملغ حبوب بشكل اساس
Cyclizine سيكليزين	٥٠ ملغ فموي	ماريزين ٥٠ ملغ حبوب
Clemastine كليماستين	٢-١ ملغ فموي	تافيغيل ١ ملغ حبوب، ٠.٥ ملغ/٥ مل شراب
الجيل الثاني من مضادات الهيستامين		
Fexofenadine فيكسوفينادين	١٢٠-١٨٠ ملغ فموي	أليغرا، ألتيفا، فيكسو ١٢٠-١٨٠ ملغ حبوب
Astemizole أستيميذول	١٠ ملغ فموي	ستيميذول، هيستالونج، ستيميز ٥ ملغ ١٠ ملغ حبوب، ١ ملغ/مل معلق
Loratadine لوراتادين	١٠ ملغ فموي	لورفاست، لوريدين لوريج ١٠ ملغ حبوب، ١ ملغ/مل معلق
Desloratadine ديسلوراتادين	٥ ملغ فموي	ديسلور، لورداي ٥ ملغ حبوب
Cetirizine سيتيريزين	١٠ ملغ فموي	أليرد، سيتيزين زيتين سيزون ١٠ ملغ حبوب، ٥ ملغ/٥ مل شراب
Levocetirizine ليفوسيتيريزين	٥-١٠ ملغ فموي	ليفوسيز، ليفوريد، تيكزين ٥، ١٠ ملغ حبوب
Azelastine أزيلاستين	٤ ملغ فموي ٠.٢٨ ملغ أنفي	أزيب بخاخ أنفي ٠.١٤ كل بخة بخاخ أنفي
Mizolastine ميزولاستين	١٠ ملغ فموي	إيلينا ١٠ ملغ حبوب
Ebastine إيباستين	١٠ ملغ فموي	إيباست ١٠ ملغ حبوب

البول. وتوزع على نطاق واسع في الجسم، وتدخل الدماغ. وتخترق المركبات الأحدث الدماغ بشكل ضعيف. مدة تأثير معظم العوامل من ٤ - ٦ ساعات، فيما عدا الاستيميذول والسيتيريزين واللوراتادين، والفيكسوفينادين والتي تعمل لمدة

ومع ذلك، فيكون هذا ليس واضحاً في الإعطاء عن طريق الفم. الحركية الدوائية تمتص مضادات الهيستامين الكلاسيكية بشكل جيد عن طريق الفم، والحقن تستقلب في الكبد وتطرح في

Table 7.2: Clinical classification, doses and preparations of H₁ antihistaminics

Drug	Dose and route	Preparations
I. HIGHLY SEDATIVE		
Diphenhydramine	25–50 mg oral	BENADRYL 25 mg cap., 12.5 mg/5 ml syr.
Dimenhydrinate	25–50 mg oral,	DRAMAMINE 16 mg/5 ml syr, 50 mg tab
Promethazine	25–50 mg oral, i.m. (1 mg/kg)	PHENERGAN 10, 25 mg tab., 5 mg/ml elixer, 25 mg/ml inj
Hydroxyzine	25–50 mg oral, i.m.	ATARAX 10, 25 mg tab., 10 mg/5 ml syr, 6 mg/ml drops, 25 mg/ml inj.
II. MODERATELY SEDATIVE		
Pheniramine	20–50 mg oral, i.m.	AVIL 25 mg, 50 mg tab, 15 mg/5 ml syr, 22.5 mg/ml inj.
Cyproheptadine	4 mg oral	PRACTIN, CIPLACTIN 4 mg tab., 2 mg/5 ml syrup,
Meclozine (Meclizine)	25–50 mg oral	In DILIGAN 12.5 mg + niacin 50 mg tab
Cinnarizine	25–50 mg oral	STUGERON, VERTIGON 25 and 75 mg tab.
III. MILD SEDATIVE		
Chlorpheniramine	2–4 mg (0.1 mg/kg) oral, i.m.	PIRITON, CADISTIN 4 mg tab
Dexchlorpheniramine	2 mg oral	POLARAMINE 2 mg tab, 0.5 mg/5 ml syr
Triprolidine	2.5–5 mg oral	ACTIDIL 2.5 mg tab.
Mebhydroline	100–300 mg oral	INCIDAL 50 mg (base) tab.
Cyclizine	50 mg oral	MAREZINE 50 mg tab.
Clemastine	1–2 mg oral	TAVEGYL 1 mg tab, 0.5 mg/5 ml syr.
IV. SECOND GENERATION ANTIHISTAMINICS		
Fexofenadine	120–180 mg oral	ALLEGRA, ALTIVA, FEXO 120, 180 mg tab
Astemizole	10 mg oral	STEMIZOLE, HISTALONG, STEMIZ, 5 mg, 10 mg tab., 1 mg/ml susp.
Loratadine	10 mg oral	LORFAST, LORIDIN, LORMEG, 10 mg tab, 1 mg/ml susp.
Desloratadine	5 mg oral	DESLOR, LORDAY 5 mg tab
Cetirizine	10 mg oral	ALERID, CETZINE, ZIRTIN, SIZON 10 mg tab, 5 mg/5 ml syr.
Levocetirizine	5–10 mg oral	LEVOSIZ, LEVORID, TECZINE 5, 10 mg tab.
Azelastine	4 mg oral 0.28 mg intranasal	AZEP NASAL SPRAY 0.14 mg per puff nasal spray
Mizolastine	10 mg oral	ELINA 10 mg tab
Ebastine	10 mg oral	EBAST 10 mg tab

relaxation). However, this is not evident on oral administration.

Pharmacokinetics The classical H₁ antihistaminics are well absorbed from oral and parenteral routes, metabolized in the liver and excreted in

urine. They are widely distributed in the body and enter brain. The newer compounds penetrate brain poorly. Duration of action of most agents is 4–6 hours, except astemizole, loratadine, cetirizine and fexofenadine which act for

فهي تمتلك طيف ضيق من الفائدة العلاجية التي هي محدودة بتضمنها الهيستامين (تعمل عبر مستقبلات H1) في حالة هذا المرض.
تلك المؤشرات الرئيسية:

- (i) حساسية الأنف والتهاب الملتحمة، حمى الكلا، طلاع - التحكم بالعطاس، والسيلان الأنفي، وعيون حمراء، ومدمعة، وحكة.
 - (ii) الشرى، كتوبية الجلد، وأكزما تأتبية.
 - (iii) تفاعلات حساسية حادة للأدوية والأغذية.
- لديهما تأثير مضاد للحكة ضعيف، ومضاد للقيء، ومضاد للسعال.

فيكسوفينادين هو المستقلب الفعال من التيرفينادين التي لا تحجب قنوات البوتاسيوم المقومة المؤخرة في القلب - لا تطيل الفاصل الزمني لل QTc. ولذلك، فقد استخدم كدواء بديل عن التيرفينادين الخالية من التأثير المحدث لاضطراب النظم.

استيميزول لديها تأثير بيئي (٢ - ٤ ساعة) ومدة تأثير طويلة (١٢ - ١٩ أيام). وينتج المستقلب الفعال بنصف عمر ١٢ - ١٩ يوماً. ويعتبر الأستيميزول أفضل علاج محافظ وغير مناسب للسيطرة السريعة على الأعراض. وقد أظهر فعالية جيدة في التهاب الأنف المستمر (التهاب الأنف الأرجي اللامؤسيمي). ومع ذلك، فإنها تشاطر خفقان البطين المنتج كمن من التيرفينادين.

لوراتادين مناهض انتقائي لمستقبلات H1 طويل التأثير، والذي يفتقر التأثيرات المثبطة للجهاز العصبي المركزي، وهو أسرع مفعولاً من الأستيميزول. وقد تم تسجيل فعالية جيدة في الشرى والتهاب الجلد التأتبي.

ديس لوراتادين وهو المستقلب الفعال للوراتادين مع خصائص ماثلة.

السيترizin وهو مضاد هيستامين غير مسبب للهدئة بالإضافة إلى تنبيطه حرر الهيستامين.

١٢-٢٤ ساعة أو أكثر. وفي الاستخدام المتكرر، خرض العديد من مضادات الهيستامين الاستقلاب الخاص بها.

الآثار الجانبية و السمية

تكون الآثار الجانبية مع الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 متكررة، ولكنها عموماً خفيفة. يبدي الأفراد فروقاً كبيرة في التحسس للآثار الجانبية بالأدوية المختلفة. يطور بعض الأدوية التحمل للآثار الجانبية عند الاستخدام المتكرر. المهدئ وتناقص اليقظة والتركيز، صداع خفيف والتركيز وعدم تناسق الحركة، والتعب والملل إلى النوم هي الأكثر شيوعاً. يظهر الاختبار الموضوعي ضعف الأداء الحركي. وينبغي تحذير المرضى من تشغيل المركبات أو الأجهزة التي تتطلب اهتماماً مستمراً. ويأزر الكحول في إنتاج هذه الآثار كما تفعل مثبطات الجهاز العصبي المركزي. ويشعر عدد قليل من الأفراد بعدم الراحة، وبالعصبية، وغير قادر على النوم. ومركبات الجيل الثاني خالية من الآثار العصبية.

جفاف الفم، وتغير في حركية الأمعاء والمسالك البولية، حيرة وعدم وضوح الرؤية يمكن أن تعزى إلى الخواص المضادة الكولنرجية. كرب شرسوفي وصداع شائع أيضاً. ويمكن أن يسبب التطبيق الموضعي التماسي التهاب جلدي موضعي.

الجيل الثاني من مضادات الهيستامين

يمكن تعريف الجيل الثاني من مضادات الهيستامين (SGAs) بأنها تلك حاصرات مستقبلات H1 تم تسويقها بعد عام ١٩٨٠ التي لديها واحد أو أكثر من الخصائص التالية:

- غياب الخواص المثبطة لل CNS .
- إنتقائية أعلى H1 ولا توجد آثار جانبية مضادة كولنرجية.
- آليات إضافية مضادة للحساسية إلى جانب حجب الهيستامين.

تتميز هذه الأدوية الأحدث بعدم إضعاف الأداء الحركي (القيادة، الحاجة لأن لا يكون مضاد استنطاب)، لا ينتج أي آثار ذاتية، لا ينتج النعاس، وعدم تخفيف الكحول أو البنزوديازيبينات، ولا يشكو بعض المرضى من التهدة، ولكنه ماثلة للدواء الغفل. ومع ذلك،

12–24 hours or more. On repeated use, many antihistamines induce their own metabolism.

Side effects and toxicity Side effects with first generation H_1 antihistamines are frequent, but are generally mild. Individuals show marked differences in susceptibility to side effects with different drugs. Some tolerance to side effects develops on repeated use.

Sedation, diminished alertness and concentration, light headedness, motor incoordination, fatigue and tendency to fall asleep are the most common. Objective testing shows impairment of psychomotor performance. Patients should be cautioned not to operate motor vehicles or machinery requiring constant attention. Alcohol synergises in producing these effects as do other CNS depressants. Few individuals become restless, nervous and are unable to sleep. Second generation compounds are largely free of CNS effects.

Dryness of mouth, alteration of bowel movement, urinary hesitancy and blurring of vision can be ascribed to anticholinergic property.

Epigastric distress and headache are also common.

Local application can cause contact dermatitis.

SECOND GENERATION ANTIHISTAMINICS

The second generation antihistaminics (SGAs) may be defined as those H_1 receptor blockers marketed after 1980 which have one or more of the following properties:

- Absence of CNS depressant property.
- Higher H_1 selectivity; no anticholinergic side effects.
- Additional antiallergic mechanisms apart from histamine blockade.

These newer drugs have the advantage of not impairing psychomotor performance (driving, etc. need not be contraindicated), produce no subjective effects, no sleepiness, do not potentiate alcohol or benzodiazepines. Some patients do complain of sedation, but incidence is similar to placebo. However, they have a narrow spectrum of therapeutic usefulness which is limited by the

extent of involvement of histamine (acting through H_1 receptors) in the disease state. Their principal indications are:

- (i) Allergic rhinitis and conjunctivitis, hay fever, pollinosis—control sneezing, runny but not blocked nose, and red, watering, itchy eyes.
 - (ii) Urticaria, dermographism, atopic eczema.
 - (iii) Acute allergic reactions to drugs and foods.
- They have poor antipruritic, antiemetic and antihussive actions.

A life-threatening adverse effect due to overdose or drug interaction occurred with some SGAs. Terfenadine, the first SGA introduced clinically, was found to cause polymorphic ventricular tachycardia (*Torsades de pointes*) in a few patients. The risk was markedly increased in liver disease or when erythromycin, clarithromycin, ketoconazole or itraconazole (inhibitors of CYP3A4) was given concurrently. This adverse effect occurs due to blockade of cardiac K^+ channels by high concentrations of terfenadine (but not by its active metabolite). Similar incidences have been reported with astemizole and are possible with ebastine, but not with other SGAs. Terfenadine has been withdrawn by the manufacturers.

Fexofenadine It is the active metabolite of terfenadine that does not block delayed rectifier K^+ channels in the heart—does not prolong QTc interval. Therefore, it has been introduced as a substitute of terfenadine free of arrhythmogenic potential.

Astemizole It has slow onset (2–4 hr) and long duration (2–5 days) of action. An active metabolite is produced whose $t_{1/2}$ is 12–19 days. Astemizole is better used for maintenance therapy and is not suitable for rapid control of symptoms. In perennial rhinitis it has shown good efficacy. However, it shares the ventricular tachycardia producing potential of terfenadine.

Loratadine Another long-acting selective peripheral H_1 antagonist which lacks CNS depressant effects and is faster acting than astemizole. Good efficacy has been reported in urticaria and atopic dermatitis.

Desloratadine is the active metabolite of loratadine with similar properties.

Cetirizine This non-sedating antihistamine in addition inhibits release of histamine and

٣- الحكمة: على الرغم من أن الراحة غير مكتملة. فإن المضادات الهيستامينية الأقدم تبقى الخيار الأول في الحكمة مجهولة السبب.

٤- الزكام: لا تؤثر مضادات الهيستامين على مسار المرض ولكن قد تستطيع تخفيف الأعراض بالتأثير المضاد الكوليني (تقليل الثر الأنفي) والتأثيرات المهدئة. ومضادات الهيستامين الأحدث والغير مهدئة أقل فعالية في هذا الصد.

٥- داء الحركة (داء السَّقَر) يمتلك كل من البروميثازين والديفينهيدرامين. والديمينهيدرينات والسيكليزين قيمة وقائية في الأنواع الأكثر اعتدالا من دوار الحركة؛ وينبغي أن تؤخذ قبل ساعة واحدة من بدء الرحلة. ويمكن أيضاً استخدام البروميثازين في غثَبَانُ الصَّبَاح (في الحمل) والحرض بالأدوية. والتالي للعملية الجراحية.

٦- الدوار السيناريزين مضاد هيستاميني H₁ ويمتلك تأثيرات مضادة كولنرجية إضافية. ومضاد-HT-٥. ويمتلك كذلك خصائص مهدئة وموسعة وعائية والتي تستخدم على نطاق واسع في الدوار. وهو يثبط حساسية النوى الدهليزية في الأذن الداخلية. وقد يكون ذلك بتقليل تحفيز تدفق Ca²⁺ من اللَّفْفُ الجَوَائِي إلى الخلايا الحسية الدهليزية.

٧- الأدوية المخدرة: يستخدم البروميثازين. خاصة عند الأطفال. لخصائصها المهدئة والمضادة الكولنرجية.

٨- السعال مضادات الهيستامين مثل الكلورفينيرامين. والديفينهيدرامين. والبروميثازين مكونات لكثير من أدوية السعال الشائعة. ولا يمتلك أي تأثيرات انتقائية مضادة للسعال. ولكن قد تستطيع تخفيف الأعراض بتأثيرها المهدئ والتأثيرات المضادة الكولنرجية.

٩- باركينسون: يقدم البروميثازين. وغيرها الآخر تخفيف الأعراض في الحالات المبكرة - استناداً إلى الخاصية المضادة الكولنرجية وخواص التهذئة.

١٠. خلل توتر العضلات الحاد: التي تسببها الأدوية المضادة للقيء ومضادة للذهان وتعطي راحة فورية بالحقن الوريدي بالبروميثازين أو الهيدروكسيزين. ويعتمد هذا مرة أخرى على التأثير المضاد الكولنرجي للأدوية.

١١- كمهدئات. ومنومة. ومزيلة للقلق: تستخدم مضادات الهيستامين مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي كمهدئة ومحرضة على النوم. ولكن لا يمكن الاعتماد عليها كما حال البنزوديازيبينات.

والوسائط السامة للخلايا من الصفائح الدموية. وكذلك الجاذبات الكيميائية اليوزينية خلال المرحلة الثانية من الاستجابة للحساسية. وكذلك فهي قد تفيد اضطرابات الحساسية بإجراءات أخرى. ويتم وصفها في حساسية الجهاز التنفسي العلوي. والطلاق. والشرى والتهاب الجلد التأتبي؛ كما يستخدم كمساعد في حالات الربو الموسمية. وتم تسويق مصاوغه المرآتي (R-) الفعال كاليفوسيتريزين والذي يدعى أنه ينتج آثار جانبية أقل.

أزيبلاستين: وهو الحاجب الأحداث H₁ ويمتلك تأثير موضعي جيد. يعطى كرداذ أنفي لحساسية الأنف الموسمية و التهاب الأنف المستمر (التهاب الأنف الأرجي اللاموسمي) ويوفر راحة أعراض سريعة ودائمة يستمر لـ ١٢ ساعة. لاذع في الأنف ويغير من إدراك الذوق هي الآثار الجانبية الموضعية.

الاستخدام

يعتمد استخدام مضادات الهيستامين H₁ على قدرتها على حجب بعض تأثيرات الهيستامين المتحرر داخلياً. وكذلك على خصائص التهذئة والحالات المضادة الكولنرجية.

١- اضطرابات الحساسية: لا تثبط تفاعل AG: AB. ولكنها تحجب آثار الهيستامين المتحرر - فهي فقط ملطفة. وهي تتحكم بشكل فعال بنماذج حساسية فورية. مثل الحكة. الشرى. وحُمى الكَلأ الموسمية. والتهاب الملتحمة التحسسي. ووذمة وعائية في الشفاه والجفون. إلخ. ولكن عملها بطيء ويكون الأدرينالين لوحده المنقذ للحياة في الوذمة الوعائية في الحنجرة. وبالمثل. لا يمكن الاعتماد عليه في حالة الصدمة التأقية ولها الدور الثانوي بعد الأدرينالين. وتكون الفوائد أقل وضوحاً في التهاب الأنف المضيّق الوعائي المستمر. والتهاب الجلد التأتبي. والشرى المزمنة.

تمتلك بعض المركبات الأحداث مثل السيتريزين دوراً مساعداً في الربو الموسمية. ويتم تثبيط النموذج الأول من تفاعلات فرط الحساسية على الأدوية (باستثناء الربو والتاق). كما يستجيب بعض أنواع الطفح الجلدي.

٢- الحالات الأخرى التي تشمل الهستامين: أنها تستطيع تخفيف الأعراض في حالات لدغ الحشرات والتسمم باللبلاب. ويتم تثبيط كتوبية الجلد غير الطبيعية. وامتلك قيمة وقائية في الصمّل الحرض بالتسريب الدموي/الملحي..

cytotoxic mediators from platelets as well as eosinophil chemotaxis during the secondary phase of the allergic response. Thus, it may benefit allergic disorders by other actions as well. It is indicated in upper respiratory allergies, pollinosis, urticaria and atopic dermatitis; also used as adjuvant in seasonal asthma.

Its active R(-) enantiomer has been marketed as *Levocetirizine*, claimed to produce fewer side effects.

Azelastine This newer H_1 blocker has good topical activity. Given by nasal spray for seasonal and perennial allergic rhinitis it provides quick symptomatic relief lasting 12 hr. Stinging in the nose and altered taste perception are the local side effects.

USES

The uses of H_1 antihistaminics are based on their ability to block certain effects of histamine released endogenously, as well as on sedative and anticholinergic properties.

1. Allergic disorders They do not suppress AG:AB reaction, but block the effects of released histamine—are only palliative. They effectively control certain immediate type of allergies, e.g. itching, urticaria, seasonal hay fever, allergic conjunctivitis and angioedema of lips, eyelids, etc. However, their action is slow— Adr alone is life saving in laryngeal angioedema. Similarly, they cannot be relied upon in anaphylactic shock and have a secondary place to Adr . Benefits are less marked in perennial vasomotor rhinitis, atopic dermatitis and chronic urticarias. Certain newer compounds like cetirizine have adjuvant role in seasonal asthma.

Type I hypersensitivity reactions to drugs (except asthma and anaphylaxis) are suppressed. Some skin rashes also respond.

2. Other conditions involving histamine They afford symptomatic relief in insect bite and ivy poisoning. Abnormal dermatographism is suppressed. They have prophylactic value in blood/saline infusion induced rigor.

3. Pruritus Though relief is often incomplete, older antihistaminics remain the first choice drugs for idiopathic pruritus.

4. Common cold Antihistaminics do not affect the course of the illness but may afford symptomatic relief by anticholinergic (reduce rhinorrhoea) and sedative actions. The newer non-sedating antihistamines are less effective in this respect.

5. Motion sickness Promethazine, diphenhydramine, dimenhydrinate and cyclizine have prophylactic value in milder types of motion sickness; should be taken one hour before starting journey. Promethazine can also be used in morning sickness, drug induced and post-operative vomiting.

6. Vertigo Cinnarizine is the H_1 antihistamine having additional anticholinergic, anti-5-HT, sedative and vasodilator properties which has been widely used in vertigo. It inhibits vestibular sensory nuclei in the inner ear, possibly by reducing stimulated influx of Ca^{2+} from endolymph into the vestibular sensory cells.

7. Preanaesthetic medication Promethazine has been used, especially in children, for its anticholinergic and sedative properties.

8. Cough Antihistaminics like chlorpheniramine, diphenhydramine, promethazine are constituents of many popular cough remedies. They have no selective cough suppressant action, but may afford symptomatic relief by sedative and anticholinergic action.

9. Parkinsonism Promethazine and some others afford mild symptomatic relief in early cases—based on anticholinergic and sedative property.

10. Acute muscle dystonia Caused by antiemetic-antipsychotic drugs is promptly relieved by parenteral promethazine or hydroxyzine. This is again based on central anticholinergic action of the drugs.

11. As sedative, hypnotic, and anxiolytic Antihistamines with CNS depressant action have been used as sedative and to induce sleep, but are not as dependable as benzodiazepines. Prometha-

لا يصنع من الصفائح الدموية ولكن الحصول على HT-٥ بالتقاطها أثناء المرور من خلال الأوعية الدموية المعوية. مرة أخرى، وبشكل مشابه للكاتيكول أمينات، يتم تخزين HT-٥ داخل حويصلات التخزين ويتم تثبيط التقاطه في الحويصلات الغشائية بتأثير الريزربين.

مستقبلات هرمون السيروتونين (HT-٥)

أربع أسر من مستقبلات السيروتونين (٥-HT₁, ٥-HT₂, ٥-HT₃, ٥-HT₄ - ٧) تتألف من ١٤ مستقبل فرعي تم الاعتراف بها حتى الآن. بيد أن بعضها فقط يرتبط وظيفياً أو تعريفها انتقائية كناهضة/مناهضة. واكتسبت معرفة الأنواع الفرعية لمستقبلات HT-٥ أهمية نظراً لأن بعض الأنواع الحديثة المتطورة علاجياً والمفيدة يمكن وصفها بأنها مستقبلات فرعية HT-٥ انتقائية ناهضة/مناهضة.

نماذج مستقبلات السيروتونين المهمة

٥-HT₁

مستقبلات ذاتية: تثبط فعالية هرمون السيروتونين العصبي في الدماغ.

يتواجد ٥-HT_{1A} في نوى رفاء والحصين؛ يظهر البسبرون تأثيراً مضاداً للقلق عن طريق هذه المستقبلات.

٥-HT_{1B}/٥-HT_{1D} يقلص الأوعية الدموية في الجمجمة. ويثبط خثر البتيدات العصبية الالتهابية؛ يتحكم السوماتريبتان بالصداع النصفي عن طريق هذه المستقبلات.

٥-HT_{1A}

أهم المستقبلات بعد المشبك المتواسط التأثير المباشر لل-٥-HT مثل تقلص العضلات الملساء والأوعية الدموية والأحشاء، وجميع الصفائح الدموية، وتنشيط الخلايا العصبية في الدماغ؛ يحجب الكيتانسيرين هذه المستقبلات

٥-HT₂

ينزع استقطابها بوابات قنوات الأيونات الموجبة؛ يتسبب بتأثير منعكس للسيروتونين مقيء. وتمتع القناة الهضمية، وتباطؤ القلب، وانخفاض ضغط دم عابر، وانقطاع النفس التالي، الألم، وحكة؛ ويعمل الأوندانسيرتون كمضاد قوي عن طريق تثبيط هذه المستقبلات.

٥-HT₄

التوسط في إفراز الأمعاء، زيادة التمتع، ويعتبر الريزابردي منبه انتقائي ٥-HT₄.

يستخدم البروميتازين عادة لتهدئة الأطفال. وتنتج تثبيط شديد للجهاز التنفسي في بعض الأطفال الصغار. وهو مضاد استنطاب للأطفال دون سن سنتين.

مناهضات HT₂

وهي تستخدم أساساً في قرحة المعدة وغيرها من حالات فرط الإفراز المعدي (انظر الفصل ١٨).

٥-هيدروكسي تريبتامين

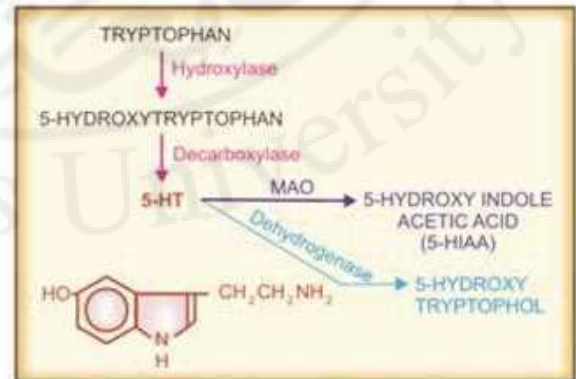
(٥-HT، السيروتونين)

السيروتونين هو الاسم الذي يطلق على المادة المضيق للأوعية التي ظهرت في مصل الدم المتخثر. وتبين أنه ٥-هيدروكسي تريبتامين (٥-HT). ويتوضع حوالي ٩٠ ٪ من محتوى الجسم من ٥-HT في الأمعاء؛ ويتوضع معظم الباقي في الصفائح الدموية والدماغ. وهو يتواجد أيضاً في لدغة الزنبور ولسعة العقرب ويتوزع على نطاق واسع في اللاقاريات والنباتات (الموز، الكمثرى، الأناناس، الطماطم، القراص، كوجي).

التجميع والتخزين والتدرك

٥-β-HT هوبيتا أمينو إينيل-٥-هيدروكسي بندول. يتم تصنيعه من الحمض الأميني التريبتوفان ويتدرك بشكل أساسي عن طريق MAO وعلى نطاق محدود بالديهيدروجيناز (الشكل ٧،٣). وبشكل مشابه للنورأدرينالين، فإن ٥-HT يتم التقاطه بناقل مضخة السيروتونين الأميني (SERT) الذي يعمل على غشاء الصفائح الدموية (وبالتالي لا يجول ٥-HT شكله الحر

في البلازما) ومن نهايات الأعصاب السيروتونينية. ويتم تثبيطه بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.



الشكل ٧.٣: تصنيع وتدرك ٥-هيدروكسي تريبتامين (٥-HT)

zine, commonly used to sedate children, has produced severe respiratory depression in some young children. It is contraindicated below 2 years age.

H₂ antagonists They are primarily used in peptic ulcer and other gastric hypersecretory states (see Ch. 18).

5-HYDROXYTRYPTAMINE (5-HT, Serotonin)

Serotonin was the name given to the vasoconstrictor substance which appeared in serum when blood clotted, and was shown to be 5-hydroxytryptamine (5-HT). About 90% of body's content of 5-HT is localized in the intestines; most of the rest is in platelets and brain. It is also found in wasp and scorpion sting and widely distributed in invertebrates and plants (banana, pear, pineapple, tomato, stinging nettle, cowhage).

Synthesis, storage and destruction

5-HT is β -aminoethyl-5-hydroxyindole. It is synthesized from the amino acid tryptophan and degraded primarily by MAO and to a small extent by a dehydrogenase (Fig. 7.3).

Like NA, 5-HT is actively taken up by an amine pump serotonin transporter (SERT) which operates at the membrane of platelets (therefore, 5-HT does not circulate in free form in plasma) and serotonergic nerve endings. It is inhibited by tricyclic antidepressants. Platelets do not

synthesize but acquire 5-HT by uptake during passage through intestinal blood vessels. Again, like CAs, 5-HT is stored within storage vesicles and its uptake at the vesicular membrane is inhibited by reserpine.

Serotonergic (5-HT) receptors

Four families of 5-HT receptors (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) comprising of 14 receptor subtypes have so far been recognized. However, only some of these have been functionally correlated or their selective agonists/antagonists defined. Knowledge of subtypes of 5-HT receptors has assumed importance because some newly developed therapeutically useful drugs can only be described as 5-HT receptor subtype selective agonists or antagonists.

Important 5-HT receptor subtypes

5-HT₁: Autoreceptors; inhibit serotonergic neural activity in brain.

5-HT_{1A}—present in raphe nuclei and hippocampus; buspirone appears to exert anxiolytic action through these receptors.

5-HT_{1B/1D}—Constricts cranial blood vessels and inhibits release of inflammatory neuropeptides in them; sumatriptan controls migraine through these receptors.

5-HT_{2A}: Most important postjunctional receptor mediating direct actions of 5-HT like vascular and visceral smooth muscle contraction, platelet aggregation, neuronal activation in brain; ketanserin blocks these receptors.

5-HT₃: Depolarizes neurones by gating cation channels; elicits reflex effects of 5-HT—emesis, gut peristalsis, bradycardia, transient hypotension, apnoea, pain, itch; ondansetron acts as antiemetic by blocking these receptors.

5-HT₄: Mediate intestinal secretion, augmentation of peristalsis. Renzapride is a selective 5-HT₄ agonist.

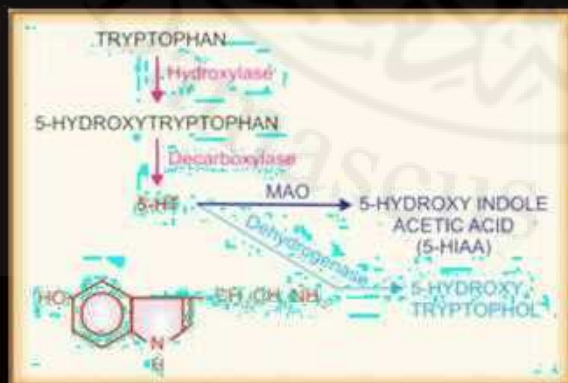


Fig. 7.3: Synthesis and degradation of 5-hydroxytryptamine (5-HT)

- ٦-الصداع النصفي: ربما تشارك في بدء انقباض الأوعية الحقفية والذي يحفز التهابات العصبية لجداران الأوعية.
- ٧- تخثر الدم نتيجة تخريص تكدس الصفائح وانكماش الأوعية الدموية.
- ٨- الاضطرابات التشنجية الوعائية مثل ظاهرة رينو والذبحة الصدرية غير المستقرة.
- ٩-المتلازمة السرطاوية: تتوسط فرط الحركية المعوية والتضيق القصي.

مناهضات HT-٥

القدرة على مناهضة على الأقل بعض تأثيرات HT-٥ في العديد من صفوف الأدوية، مثل مشتقات الإريغوت (الإريغوتامين، LSD، ٢-برومو LSD، ميثيسيرغيد)، حاصرات α الأدرنجية (فينوكسي بنزامين)، مضادات الهيستامين (سيبروهيتادين، سينارزين)، كلوربرومازين، المورفين، إلخ. لكن هذه غير انتقائية وتتداخل مع عدة مستقبلات أخرى كذلك. الأدوية التي استخدمت كمناهضات HT-٥ وبعض الأنواع الفرعية الأحدث وكعوامل انتقائية:

١- **السيبروهيتادين**: ويثبط بشكل أساسي مستقبلات HT-٥ α_1 ، و مضاد للهيستامين H $_1$ ، ومضاد كولنجري، ويمتلك خواص مهدئة إضافية، وكغيره من مضادات الهيستامين، فهو يستخدم في حالات الحساسية وهو مضاد للحكة جيد. وهو يزيد من الشهية، وقد أوصي به لدى الأطفال وضعيفي الأكل لتحريض اكتساب الوزن. وتستخدم فعالية السيبروهيتادين المضادة للسيروتونين في السيطرة على المظاهر المعوية السرطاوي وفي متلازمة الإغراق التالية لاستئصال المعدة.

٢- **ميثيسيرغيد** وهو مناهض قوي HT-٥ α_1 /C و ضعيف HT-٥ α_1 . وقد استخدم للوقاية من الصداع النصفي، والسرطاوي وفي متلازمة الإغراق التالية لاستئصال المعدة.

٣- **الكتانسيرين** لديها خواص حاجبة HT-٥ α_1 مع تأثيرات مهمة على مستقبلات HT-٥ α_1 ، HT-٥ α_2 ومستقبلات HT-٥ α_3 بدون أي تأثير ناهض جزئي. الكتانسيرين خافض ضغط فعال، ولكن يبدو أن حجب مستقبلات α_1 الأدرنجية هو المسبب أكثر من حجب HT-٥ α_1 .

٤- **كلوزابين** بالإضافة إلى كونه حاصر دوباميني (أضعف من مضادات الذهان النموذجية)، فهو مضاد للذهان غير نموذجي حاصر لمستقبلات HT-٥ α_1 /C (انظر الفصل ١٠).

التأثير

يعتبر HT-٥ نازع استقطاب قوي للنهايات العصبية، وهي تبدي تأثيراً مباشراً فضلاً عن الآثار غير المباشرة والمنعكسة. وتسرع المقاومة شائع بجرعات متكررة من HT-٥. وبالتالي فالآثار الإجمالية، غالباً ما تكون متنوعة؛ ومهمة:

- ١- انقباض الشرايين الأكبر والأوعية، ولكن توسيع الشريينات تأثير متغير وطروري على ضغط الدم.
- ٢- يتم تخفيف القلب المعزول، ولكن في الحيوان السليم يحدث تباطؤ قلبي بسبب سيطرة المنعكس الكيميائي.
- ٣- تعزيز التمعج والإفراز في الأمعاء ← الإسهال.
- ٤- تثبيط إفراز حمض المعدة و البيبسن: زيادة إنتاج المخاط: حماية القرحة.

٥- تفعيل النهايات العصبية الواردة - وخز أو الإحساس بوخز خفيف، والألم؛ ومنعكسات قلبية وعائية وتنفسية.

٦- تأثير مجمع للصفيحات الدموية.

الأدوار الفيزيولوجية

الأدوار المسندة إلى السيروتونين

- ١- ناقل عصبي في الدماغ، ولا سيما نوى الرفاء، والمنطقة الرمادية في الدماغ، والجهاز الحوفي، والقشرة، إلخ؛ وتشارك في النوم، وتنظيم درجة الحرارة، والعمل المعرفي، والسلوك والمزاج، والقيء وإدراك الألم.
- ٢- تنظيم تمعج القناة الهضمية بتأثير العصبونات الحاوية على السيروتونين على الضفائر الداخلية، والخلايا المعوية أليفة الكروم
- ٣- سلائف الميلاتونين في الغدة الصنوبرية: تنظيم الساعة البيولوجية.
- ٤- السيطرة على وظيفة هرمون الغدة النخامية الأمامية بتأثير تحت المهاد.
- ٥- الغثيان والقيء، خاصة التي تثار بالعلاج الكيميائي/العلاج بالأشعة للسرطان.

All 5-HT receptors (except 5-HT₃) are G protein coupled receptors which function through decreasing (5-HT₁) or increasing (5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇) cAMP production or by generating IP₃/DAC (5-HT₂) as second messengers. The 5-HT₃ is a ligand gated cation (Na⁺, K⁺) channel which on activation elicits fast depolarization.

Actions

5-HT is a potent depolarizer of nerve endings. It thus exerts direct as well as reflex and indirect effects. Tachyphylaxis is common with repeated doses of 5-HT. The overall effects, therefore, are often variable; important ones are:

1. Constriction of larger arteries and veins, but dilatation of arterioles; variable and phasic effect on BP.
2. Isolated heart is stimulated, but in the intact animal bradycardia due to coronary chemoreflex predominates.
3. Enhanced peristalsis and secretion in gut → diarrhoea.
4. Inhibition of gastric acid and pepsin secretion; augmentation of mucus production; ulceroprotective.
5. Activation of afferent nerve endings—tingling or pricking sensation, pain; cardiovascular and respiratory reflexes are elicited.
6. Proaggregatory action on platelets.

Pathophysiological roles ascribed to 5-HT are:

1. Neurotransmitter in brain, especially raphe nuclei, substantia nigra, limbic system, cortex, etc; involved in sleep, temperature regulation, cognitive function, behavior and mood, vomiting and pain perception.
2. Regulation of gut peristalsis by 5-HT containing neurones on enteric plexuses and enterochromaffin cells.
3. Precursor of melatonin in pineal gland: regulation of biological clock.
4. Control of anterior pituitary hormone function by hypothalamus.
5. Nausea and vomiting, especially that evoked by cancer chemotherapy/radiotherapy.

6. Migraine: probably involved in initiating constriction of cranial vessels and inducing neurogenic inflammation of vessel wall.
7. Haemostasis by promoting platelet aggregation and blood vessel retraction.
8. Vasospastic disorders like Raynaud's phenomenon and variant angina.
9. Carcinoid syndrome: mediates bowel hypermotility and bronchoconstriction.

5-HT ANTAGONISTS

The ability to antagonize at least some actions of 5-HT is found in many classes of drugs, e.g. ergot derivatives (ergotamine, LSD, 2-bromo LSD, methysergide), adrenergic α blockers (phenoxybenzamine), antihistaminics (cyproheptadine, cinnarizine), chlorpromazine, morphine, etc., but these are nonselective and interact with several other receptors as well. Drugs that have been used as 5-HT antagonists and some newer subtype selective agents are:

1. Cyproheptadine It primarily blocks 5-HT_{2A} receptors and has additional H₁ antihistaminic, anticholinergic and sedative properties. Like other antihistaminics, it has been used in allergies and is a good antipruritic. It increases appetite and has been recommended in children and poor eaters to promote weight gain.

The anti-5-HT activity of cyproheptadine has been utilized in controlling intestinal manifestations of carcinoid and postgastrectomy dumping syndromes.

2. Methysergide Methysergide is a potent 5-HT_{2A/2C} and weak 5-HT₁ antagonist. It has been used for migraine prophylaxis, carcinoid and postgastrectomy dumping syndrome.

3. Ketanserin It has 5-HT₁ receptor blocking property with negligible action on 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors and no partial agonistic activity.

Ketanserin is an effective antihypertensive, but α_1 adrenergic blockade appears to be causative rather than 5-HT_{2A} blockade.

4. Clozapine In addition to being a dopaminergic antagonist (weaker than the typical neuroleptics), this atypical antipsychotic is a 5-HT_{2A/2C} blocker (see Ch. 10).

الديهيدرو إرغوتامين (DHE): ينقص هدرجة الإرغوتامين التأثيرات المضاهة السيروتونينية و ألفا الأدرنجية، ولكنها تعزز من الخواص الحاجبة لمستقبلات ألفا. وبالتالي يكون DHE أقل فعالية كمقبض وعائي.

ديهيدرو إرغوتوكسين (كوديرغوكرين) هذا الخليط المهدرج من مجموعة الإرغوتوكسين من الفلويديات هو أقوى حاجب ل-α ومضيق ضعيف جداً للأوعية. وينصح به لعلاج الخرف.

بروموكريبتين: وهو مشتق ٢ برومو من إرغوكريبتين وهو منبه انتقائي نسبياً للدوبامين D٢ في الغدة النخامية المفرزة للبرولاكتين (يثبط تحرير البرولاكتين). في المخطط (مضاد باركينسون) وفي CTZ (مقيء - لكنه أقل من الإرغوتامين).

الإرغومتريين (إرغونوفين) هذا قلويد إرغوت أميني له تأثير ناهض ضعيف وعملياً لا يمتلك تأثير مناهض على مستقبلات α الأدرنجية: وبالتالي التضييق الوعائي غير واضح. ويبدو التأثير الناهض الجزئي على مستقبلات HT-٥ في الرحم، والمشيمة والأوعية الدموية للحبل السري. والتأثير الأكثر بروزاً هو تقلص عضلة الرحم. ويتم استخدامه حصراً في طب التوليد (انظر الفصل ١٥).

العلاج الدوائي للصداع النصفي

الصداع النصفي هو اضطراب غامض يتسم بصداع نابض. عادة ما يقتصر على جانب واحد. ويأتي بشكل هجمات تدوم ٤ - ٤٨ ساعة، وغالباً ما ترافق مع الغثيان والقيء والحساسية للضوء والصوت والدوار. وفقدان الحركة وغيرها من الأعراض. ويعرف نوعان رئيسيان من الصداع النصفي مع أورة (الصداع النصفي الكلاسيكي) الذي يسبق فيها الصداع بأعراض بصرية أو غيرها من الأعراض العصبية. والصداع النصفي دون أورة (الصداع العام أو الشائع). ويعتبر التوسع النابض في أوعية قحفية كبيرة معينة هو السبب الرئيس للألم.

الآليات المسببة للمرض ليست مفهومة بشكل جيد. يظهر بعض الحدث المسبب لالتهاب عصبي المنشأ جدران الأوعية الدموية المتضرة والذي يتم تضيقه بالإرسال الراجع في الأعصاب الواردة العصبية وتخريها للوسائط مثل HT-٥. نيوروكينين، المادة P، الببتيد الرابط لمورثة الكالسيتونين (CGRP)، وأكسيد النيتريك، إلخ.

التغيرات في المستويات الدموية/البولية HT-٥ ومستقبلاته أثناء هجمة الصداع النصفي، وهو يتسرع بتحرير السيروتونين وفعالية الدواء في الجهاز سيروتونيني المفعول لمنع/إحباط/إنهاء هجمات الصداع مقترحة دور محورياً لهرمون السيروتونين في هذا الاضطراب.

٥- ريزيريديون: مضاد ذهان غير نموذجي ويتم توليفه مع HTA-٥ + مناهض الدوبامين D٢، ماثلة للكلوزابين.

٦- أوندانسيبترون هو النموذج الأولي للمناهضات الانتقائية HT٣-٥ و التي أظهرت فعالية ملحوظة في التحكم في الغثيان والقيء التالية لاستخدام أدوية السرطان المحرصة للقيء والعلاج الإشعاعي (انظر الفصل ١٨).

قلويدات الإرغوت

الارغوت هو فطر الدبوسية المُفْرِتة التي تنمو في الشيلم والدخن وبعض الحبوب الأخرى. وتعزى وبائيات التسمم بالارغوت (التسمم بالإرغوت)، إلى استهلاك الحبوب الملوثة. وقد سجلت من بداية التاريخ. ولكنها لا تزال تحدث إما بشكل وبائي أحوالات فردية. وتعتبر غرغرينا اليدين والقدمين الجافة والتي تصبح سوداء (كما لو أنها احترقت) هي المعلم الأبرز للتسمم. يحدث الإجهاض في النساء والمواشي. كما يتم وصف نوع تشنجي.

يحتوي الإرغوت على مجموعة كبيرة من المواد الفعالة دوائياً - قلويدات، LSD، الهستامين، والأستيل كولين، الثيرامين وغيرها من الأمينات، والستيرويدات، إلخ.

قلويدات الإرغوت هي اندول ثلاثي الحلقة يحتوي على مركبات يمكن اعتبارها مشتقات لحمض الليسرجيك، وهي مقسمة إلى

(أ) قلويد الارغومتريين الأمينية (إرغونوفين): وهو معجل للولادة.

(ب) الحمض الأميني لقلويدات الإرغوتامين، إرغوتوكسين (خليط من إرغووكريستين + إرغوكورنين + إرغوكريبتين): والذي هو مضيق للأوعية و حاجب لمستقبلات α الأدرنجية.

وتمتلك المركبات المرتبطة بقلويد الإرغوت خصائص دوائية متنوعة. وهي تعمل بمثابة مضاهي، أو منبه جزئي ومناهض على بعض الأنواع الفرعية لمستقبلات α الأدرنجية، والسيروتونينية والدوبامينية: وتختلف الفعالية اعتماداً على الأنسجة والمركبات.

الإيرغوتامين وهو يعمل كمنبه جزئي ومناهض لمستقبلات α الأدرنجية وجميع الأنواع الفرعية من مستقبلات HT١-٥، HT٢-٥، وتنتج تضيق وعائي مستمر. وتقلص العضلات الملساء الحشوية، وتثبط المركز المحرك الوعائي، ومناهضة تأثير كل من النورأدرينالين والسيروتونين في العضلات الملساء. وهو مقيء قوي (عن طريق CTZ) وتأثيرات معتدلة القوة كمعجلة للولادة.

5. Risperidone This atypical antipsychotic is a combined 5-HT_{2A} + dopamine D2 antagonist, similar to clozapine.

6. Ondansetron It is the prototype of selective 5-HT₃ antagonists that have shown remarkable efficacy in controlling nausea and vomiting following administration of highly emetic anticancer drugs and radiotherapy (see Ch. 18).

ERGOT ALKALOIDS

Ergot is a fungus *Claviceps purpurea* which grows on rye, millet and some other grains. Epidemics of ergot poisoning (ergotism), due to consumption of contaminated grains, have been recorded from the beginning of history. It still occurs in epidemic and sporadic forms. Dry gangrenes of hands and feet which become black (as if burnt) is the most prominent feature. Miscarriages occur in women and cattle. A convulsive type is also described.

Ergot contains a host of pharmacologically active substances—alkaloids, LSD, histamine, ACh, tyramine and other amines, sterols, etc.

Ergot alkaloids are tetracyclic indole containing compounds which may be considered as derivatives of *lysergic acid*. They are divided into—

- Amine alkaloid** Ergometrine (Ergonovine); which is oxytocic.
- Amino acid alkaloids** Ergotamine, Ergotoxine (mixture of ergocristine + ergocornine + ergocryptine); that are vasoconstrictor and α adrenergic blocker.

The ergot alkaloid-related compounds have diverse pharmacological properties. They act as agonists, partial agonists and antagonists on certain subtypes of α adrenergic, serotonergic and dopaminergic receptors: activity differing depending on the tissue and the compound.

Ergotamine It acts as a partial agonist and antagonist at α adrenergic and all subtypes of 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors, produces sustained vasoconstriction, visceral smooth muscle contraction, vasomotor centre depression and antagonizes the action of NA and 5-HT on smooth muscles. It is a potent emetic (through CTZ) and moderately potent oxytocic.

Dihydroergotamine (DHE) Hydrogenation of ergotamine reduces serotonergic and α -adrenergic agonistic actions, but enhances α -receptor blocking property. Consequently, DHE is a less potent vasoconstrictor.

Dihydroergotoxine (Codergocrine) This hydrogenated mixture of ergotoxine group of alkaloids is a more potent α blocker and a very weak vasoconstrictor. It has been advocated for treatment of dementia.

Bromocriptine The 2-bromo derivative of ergocryptine is a relatively selective dopamine D2 agonist on pituitary lactotropes (inhibits prolactin release), in striatum (antiparkinsonian) and in CTZ (emetic—but less than ergotamine).

Ergometrine (Ergonovine) This amine ergot alkaloid has a very weak agonistic and practically no antagonistic action on α adrenergic receptors; vasoconstriction is not significant. Partial agonistic action on 5-HT receptors has been demonstrated in uterus, placental and umbilical blood vessels. The most prominent action is contraction of myometrium. It is used exclusively in obstetrics (see Ch. 15).

DRUG THERAPY OF MIGRAINE

Migraine is a mysterious disorder characterized by pulsating headache, usually restricted to one side, which comes in attacks lasting 4–48 hours and is often associated with nausea, vomiting, sensitivity to light and sound, vertigo, knee motions and other symptoms. Two major types are—*migraine with aura* (classical migraine) in which headache is preceded by visual or other neurological symptoms, and *migraine without aura* (common migraine). Pulsatile dilatation of certain large cranial vessels is the immediate cause of pain. The pathogenic mechanisms are not well understood. Some triggering event appears to produce neurogenic inflammation of the affected blood vessel wall which is amplified by retrograde transmission in the afferent nerves and release of mediators like 5-HT, neuropeptide, substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP), nitric oxide, etc.

Changes in blood/urinary levels of 5-HT and its metabolites during migraine attack, its precipitation by 5-HT releasers and efficacy of drugs having actions in the serotonergic system to prevent/abort/terminate migraine attacks suggests a pivotal role of 5-HT in this disorder.

المعالجة الدوائية للصداع النصفي

شدة الصداع	المعالجة الدوائية
ضعيفة	مسكنات بسيطة/ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومركباتها (مع أو بدون مضادات القيء)
متوسطة	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومركباتها/ قلويدات الإرغوت/ السوماتريبتين/ مضادات القيء
شديدة	قلويدات الإرغوت/ السوماتريبتين/ الريفازيبان/ مضادات القيء+ وقائية: ١- بروبانولول، وغيره من حاصرات بيتا ٢- الأميتريلين وغيرها من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ٣- الفلونازين/ وغيرها من حاصرات الكالسيوم ٤- الفالبروات/ التوبيرامات ٥- الميثي سيرغيد/ السيبروهيبتادين

التقيؤ وغيرها من المظاهر الأخرى أكثر سيطرة ويضعف المريض وظيفياً.

المسكنات البسيطة ليست فعالة عادة. ولكن NSAIDs الأقوى أو مجموعاتها المذكورة أعلاه مفيدة في كثير من الحالات. ويعالج المرضى المتبقين مع محضرات الإرغوت أو السوماتريبتان. وتتم الحاجة إلى مضادات القيء تقريباً بانتظام. وينصح بالعلاج الوقائي فقط عندما تكون الهجمات أكثر تكراراً من ٢ إلى ٣ مرات في الشهر.

الصداع النصفي الحاد هؤلاء المرضى يعانون من أكثر من ٢ إلى ٣ هجمات في الشهر من صداع النابض الشديد الذي يستمر من ١٢ - ٤٨ ساعة. وغالباً ما يقتصر مع الدوار والتقيؤ وأعراض أخرى: ويكون الفرد عاجز بشكل فادح أثناء الهجوم. المسكنات/ NSAIDs وتشكيلاتها لا توفر عادة راحة كافية - وتوصف أدوية محددة مثل قلويدات الإرغوت/سوماتريبتان بالترافق مع مضادات القيء. ويوصى بالأنظمة العلاجية الوقائية التي تدوم ٦ أشهر أو أكثر.

الإيرغوتامين وهو قلويد الإرغوت الأكثر فعالية للصداع النصفي. يعطى باكراً في بداية الهجوم. وتكون الراحة دراماتيكية وتكفي الجرعات المنخفضة. ولكن عندما يصبح الألم شديداً تتم الحاجة إلى جرعات أكبر. ولا يمكن تحقيق التحكم إلا بعد ساعات قليلة. ومن الممكن أن يعمل الإيرغوتامين بتضييق الأوعية القحفية المتوسعة. كما أنه ينقص الالتهاب العصبي وتسرب

قد تكون المعالجة الدوائية للصداع النصفي فردية: وشدة وتواتر الهجمات والاستجابة لكل مريض على حدة للأدوية المختلفة تحديد الخيار. وتم تلخيص الاستراتيجيات المعتمدة في الغالب في المربع.

الصداع النصفي المعتدل الحالات التي يحدث لها أقل من هجوم نابض واحد كل شهر. ولكن يكون الصداع محتمل ويستمر لمدة ٨ ساعات لا تشل قدرة الفرد تصنف بالصداع النصفي المعتدل.

(i) **المسكنات البسيطة** مثل الباراسيتامول (٥٠٠ ملغ) أو الأسبرين (٣٠٠-٦٠٠ ملغ) تؤخذ في أول إشارة الهجوم وتكرر كل ٤-٦ ساعات لتحبط وتقمع معظم الهجمات المعتدلة.

(ii) **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) وغيرها من المجموعات:** مثل الإيبوبروفين (٤٠٠ - ٨٠٠ ملغ كل ٨ ساعات). ديكلوفيناك (٥٠ ملغ كل ٨ ساعات). وحمض ميفيناميك (٥٠٠ ملغ كل ٨ ساعات).

أما وحدها أو مجتمعة مع باراسيتامول/الكودئين/الديازيبام/ الذي فين هيدرامين/الكافئين وجدت أنها أكثر إقناعاً لدى بعض المرضى. يتم أخذ الأدوية فقط حتى يمر الهجوم. وعند تناوله في مرحلة البوادر الأولى التي لها أيضاً تأثيرات وقائية.

(iii) **مضادات القيء** وكثيراً ما يستخدم ميتوكلوبراميد (١٠ ملغ فموي/ عضلي) والدومبيريدون (١٠ - ٢٠ ملغ فموي) وأيضاً بروكلوربيرازين (١٠ - ٢٥ ملغ فموي/ عضلي)

الصداع النصفي المعتدل يمكن وصفها بأنها معتدلة عندما يكون الصداع النابض أكثر كثافة. ويستمر لمدة ٦-٢٤ ساعة. الغثيان/

Drug therapy of migraine

Severity	Drug therapy
Mild	: Simple analgesics/NSAIDs or their combinations ($\pm$ antiemetic)
Moderate	: NSAIDs combinations/ergot alkaloids/sumatriptan (+ antiemetic)
Severe	: Ergot alkaloids/sumatriptan/rizatriptan (+ antiemetic)
	+ Prophylaxis
	• Propranolol/other β blockers
	• Amitriptyline/other tricyclic antidepressants
	• Flunarizine/other Ca^{2+} channel blockers
	• Valproate/topiramate
	• Methysergide/cyproheptadine

Drug therapy of migraine has to be individualized: severity and frequency of attacks and response of individual patients to various drugs determine the choice. The strategy mostly adopted is summarized in the box.

Mild migraine Cases having fewer than one attack per month of throbbing but tolerable headache lasting up to 8 hours which does not incapacitate the individual may be classified as mild migraine.

(i) Simple analgesics like paracetamol (500 mg) or aspirin (300–600 mg) taken at the first indication of an attack and repeated 4–6 hourly abort and suppress most mild attacks.

(ii) Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and their combinations Drugs like ibuprofen (400–800 mg 8 hourly), diclofenac (50 mg 8 hourly), mephenamic acid (500 mg 8 hourly), either alone or combined with paracetamol/codeine/diazepam/diphenhydramine/caffeine are found more satisfactory by some patients. Drugs are taken only till the attack passes off. Taken in the prodromal stage they also have a prophylactic effect.

(iii) Antiemetics Metoclopramide (10 mg oral/l.m.) is frequently used. Domperidone (10–20 mg oral) and prochlorperazine (10–25 mg oral/l.m.) are also effective.

Moderate migraine Migraine may be labelled as moderate when the throbbing headache is more intense, lasts for 6–24 hours, nausea/

vomiting and other features are more prominent and the patient is functionally impaired.

Simple analgesics are usually not effective, but stronger NSAIDs or their combinations mentioned above are beneficial in many cases. The remaining patients are treated with an ergot preparation or sumatriptan. Antiemetics are almost regularly needed. Prophylactic therapy is advised only when attacks are more frequent than 2 to 3 per month.

Severe migraine These patients suffer more than 2 to 3 attacks per month of severe throbbing headache lasting 12–48 hours, often accompanied by vertigo, vomiting and other symptoms; the subject is grossly incapacitated during the attack.

Analgesics/NSAIDs and their combinations usually do not afford adequate relief—specific drugs like ergot alkaloids/sumatriptan have to be prescribed along with antiemetics. Prophylactic regimens lasting 6 months or more are recommended.

Ergotamine It is the most effective ergot alkaloid for migraine. Given early in attack, relief is often dramatic and lower doses suffice, but when pain has become severe—larger doses are needed and control may be achieved only after a few hours.

Ergotamine probably acts by constricting the dilated cranial vessels. It has also been shown to reduce neurogenic inflammation and leakage

يتم استخدام فئات متنوعة من الأدوية ولكنها غير فعالة في جميع الحالات. ولا تلغي الهجمات بشكل كامل.

(ii) **حاجبات β الأدرجية** : يعتبر البروبرانولول الدواء الأكثر شيوعاً في الاستخدام: ويقلل من تواتر و شدة الهجمات لنسبة تصل إلى ٧٠٪ المرضى. وتظهر التأثيرات عموماً خلال ٤ أسابيع وتستمر خلال المعالجة طويلة الأمد.

(iii) **مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة**: جربت العديد من المركبات ثلاثية الحلقة، والذي استخدم منها الأميتريبتلين بكثرة للحد من هجمات الصداع النصفي. وهي فعالة في الكثير من المرضى ولكنها تنتج آثار جانبية أكثر من البروبرانولول.

(iii) **حاصرات قنوات الكالسيوم**: تم الادعاء بأن الفلونايزين حاصر انتقائي لقنوات الكالسيوم الخلية أنه Ca^{2+} ، والتي قد تفيد في حالات الصداع النصفي بتقليل حمل الكالسيوم داخل الخلايا الدماغية بسبب نقص الأكسجة داخل الدماغ ولأسباب أخرى. وقد تخفض تواتر الهجمات، ولكن تؤثر على شدة ومدة الهجمات هو أقل وضوحاً.

(iv) **مضادات الاختلاج** ينقص حمض فاليرييك و التوبريمات من وتيرة هجمات الصداع النصفي، ولكنها أقل فعالية من البروبرانولول: وقد جرب عندما يكون الدواء الأخير مضاد استطباب. تمتلك مناهضات HT-5 كاليتيسيرغيد والسيبروهيبتادين آثاراً وقائية أقل تأثيراً في الصداع النصفي وتنتج آثار جانبية أكثر من البروبرانولول.

البروستاغلاندينات واللوكوترئينات

(ايكوسانويديات)

يعتبر كل من البروستاغلاندينات (PGs) واللوكوترئينات (LTs) مشتقات فعالة بيولوجياً تتألف من حموض دسمة أساسية متعددة عدم الإشباع من ٢٠ ذرة كربون يتم إصدارها من فوسفوليبيدات غشاء الخلية. وهي الحموض التلقائية الأساسية المشتقة من الدسم. في ثلاثينات القرن الماضي. وجد أن السائل المنوي البشري يقلص شرائط الرحم المعزول وغيره من العضلات الملساء بالإضافة إلى هبوط الضغط الدموي لدى الحيوانات. وسمي هذا المكون الفعال «البروستاغلاندين»، معتقدين بأنه مستمد من البروستات. فقط في

الستينات. وتبين أنها خليطاً من المركبات ذات الصلة مع بعضها وذات بنية كيميائية تم توضيحها وكشفها نطاق واسع.

البلازما في الأم الحافية الذي يسبب التحفيز الراجع للأعصاب الواردة المحيطة بالأوعية. وتتم هذه الأعمال بواسطة التنبيه الجزئي في مستقبلات ١D/HT1B-5 في وحول الأوعية القحفية.

دكستروميثورفان (DHE) وهو تقريباً بنفس فعالية الإيبرغوتامين والمفضل للإعطاء حقناً لأنه حقن DHE أقل خطورة. وقمويًا. هو بديل أكثر أماناً للإيبرغوتامين في المرضى الذين يستجيبون لهذه الأدوية. وينبغي إيقاف قلوبات الإبرغوت عندما يتم الحصول على الراحة. ولا يمتلك أي قيمة وقائية. ويعزز الكافئين ١٠٠ ملغ مع الإيبرغوتامين من امتصاصه الفموي وعبر المستقيم ويضاف إلى التأثير المضيق لأوعية القحف.

سوماتريبتان منه حديث انتقائي لمستقبلات ١D/HT1B-5 ولا يتداخل مع المستقبلات ٥-HT₂، ٥-HT₃، ٥-HT₄، أو α أو β الأدرجية. والدوبامينية. والكلونرجية أو مستقبلات GABA. ويكون إعطاء السوماتريبتان في بداية هجوم الصداع النصفي فعالاً وأفضل حملاً من الإيبرغوتامين. وهو يميل إلى تثبيط الغثيان والقيء في الصداع النصفي. بينما يبرز الإيبرغوتامين هذه الأعراض.

ويعزى الفعل المضاد للشقيقة للسوماتريبتان إلى مستقبلات ١D/HT1B-5 المتوسطة انقباض الأوعية الدموية القحفية الممدة. مثل الإيبرغوتامين. ويثبط التريبتان التهاب الأوعية القحفية العصبية.

الآثار الجانبية آثار السوماتريبتان عادة ما تكون خفيفة. ضيق في الرأس والصدر والشعور بالحرارة وغيرها مذل أي تشوش في أطرافه. والدوخة. وضعف قصير المدة. ولكن الآثار الجانبية المتعلقة بالجرعة هي تباطؤ القلب وتشنج الشرايين التاجية وخطر احتشاء عضلة القلب هي آثار سلبية خطيرة ولكنها نادرة. وهو مضاد استطباب في المرضى المصابين بأمراض الإقفار القلبية. وارتفاع ضغط الدم. والصرع. وضعف وظائف الكبد أو الكلى وأثناء الحمل.

ريزاتريبتان وهو مجانس أقوى وذو تأثير أسرع من السوماتريبتان.

الوقاية من الصداع النصفي ينصح باستخدام الأدوية بانتظام لانفاص من وتيرة وأو شدة هجمات الصداع النصفي المعتدلة إلى الشديدة عند وقوع هجمات أكثر من ٢ إلى ٣ مرات في الشهر.

of plasma in duramater that occurs due to retrograde stimulation of paravascular afferent nerves. These actions appear to be mediated through partial agonism at 5-HT_{1B/1D} receptors in and around cranial vessels.

Dihydroergotamine (DHE) It is nearly as effective as ergotamine and preferred for parenteral administration because injected DHE is less hazardous. Orally, it is a safer alternative to ergotamine in patients who respond to this drug.

Ergot alkaloids should be discontinued when relief is obtained. They have no prophylactic value. Caffeine 100 mg taken with ergotamine enhances its absorption from oral and rectal routes and adds to the cranial vasoconstricting action.

Sumatriptan This novel selective 5-HT_{1B/1D} receptor agonist does not interact with 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT_{4/7}, α or β adrenergic, dopaminergic, cholinergic or GABA receptors. Administered at the onset of an attack of migraine sumatriptan is as effective and better tolerated than ergotamine. It tends to suppress nausea and vomiting of migraine, while ergotamine accentuates these symptoms. The antimigraine activity of sumatriptan has been ascribed to 5-HT_{1B/1D} receptor mediated constriction of dilated cranial extracerebral blood vessels. Like ergotamine, the triptans have been found to suppress neurogenic inflammation of cranial vessels.

Side effects to sumatriptan are usually mild. Tightness in head and chest, feeling of heat and other paresthesias in limbs, dizziness, weakness are short lasting but dose-related side effects. Bradycardia, coronary vasospasm and risk of myocardial infarction are the serious but infrequent adverse effects.

It is contraindicated in patients with ischaemic heart disease, hypertension, epilepsy, hepatic or renal impairment and during pregnancy.

Rizatriptan is a more potent and slightly faster acting congener of sumatriptan.

Prophylaxis of migraine

Regular medication to reduce the frequency and/or severity of attacks is recommended for

moderate-to-severe migraine when more than 2 to 3 attacks occur per month. Diverse classes of drugs are used but none is effective in all cases, and none abolishes the attacks totally.

(i) β -Adrenergic blockers Propranolol is the most commonly used drug; reduces frequency as well as severity of attacks in up to 70% patients. Effect is generally seen in 4 weeks and is sustained during prolonged therapy.

(ii) Tricyclic antidepressants Many tricyclic compounds, of which amitriptyline has been most extensively tried, reduce migraine attacks. It is effective in many patients but produces more side effects than propranolol.

(iii) Calcium channel blockers Flunarizine is claimed to be a cerebro-selective Ca²⁺ channel blocker which may benefit migraine by reducing intracellular Ca²⁺ overload due to brain hypoxia and other causes. It may reduce frequency of attacks, but effect on intensity and duration of attacks is less marked.

(iv) Anticonvulsants Valproic acid and topiramate can reduce the frequency of migraine attacks, but are less effective than propranolol; may be tried when the latter is contraindicated.

The 5-HT antagonists methysergide and cyproheptadine have less impressive prophylactic effect in migraine and produce more side effects than propranolol.

PROSTAGLANDINS AND LEUKOTRIENES (Eicosanoids)

Prostaglandins (PGs) and Leukotrienes (LTs) are biologically active derivatives of 20 carbon atom polyunsaturated essential fatty acids that are released from cell membrane phospholipids. They are the major lipid-derived autacoids.

In the 1930s, human semen was found to contract isolated uterine and other smooth muscle strips and to cause fall in BP in animals. The active principle was termed 'prostaglandin', thinking that it was derived from prostate. Only in 1960s, it was shown to be a mixture of closely related compounds, the chemical structures were elucidated and widespread distribution was revealed. In 1970s, it became clear that

وعملياً. كل الخلايا والأنسجة قادرة على تصنيع واحد أو أكثر من أنواع PGs أو LTs. وإن سبيل تصنيع الحيوي للايكوسانويد يرد في الشكل ٧-٤.

ولا توجد مخازن جاهزة للـ PGs و LTs. ويتم تصنيعه محلياً بمعدلات يتحكم بها معدل تحرير حمض الأراشيدونيك من ليبيدات الغشاء كاستجابة لمحفزات مناسبة. تنشيط هذه المحفزات الخلوية. بما في ذلك الفوسفوليپاز A. و يولد مسار السيكلوأكسجيناز (COX) الايكوسانويدات مع بنية حلقة (PGs, TXs). بروستاسيكلين (بينما الليبو أوكسجيناز (LOX) ينتج مركبات بسلاسل مفتوحة (LTs)..

تمتلك جميع الأنسجة COX. وتستطيع أن تشكل بيروكسيداز داخلي حلقي PGG₂ و PGH₂ والتي هي مركبات غير ثابتة. ودورة أخرى في نسيج معينة تعتمد على نوع المصاوغات أو الأنزيمات الأخرى الموجودة في تلك النسيج. ويعتبر كل من PGE₂ و α-PGF بروستاغلاندينات أولية. ويستطيع كل من الرئة والطحال تصنيع مجموعة كاملة من منتجات COX. وتصنع الصفائح الدموية بشكل أساسي TXA₂ والذي يعتبر غير مستقر كيميائياً. ويتغير تلقائياً إلى TXB₂. وتنتج البطانة بشكل أساسي البروستاسيكلين (PGI₂) والذي يعتبر أيضاً غير مستقر كيميائياً ويتحول بسرعة إلى α-PGF₁.

ومن المعروف تقسيم السيكلوأكسجيناز الآن في اثنين من النظائر 1-COX و 2-COX. وكلا النظيرين يحفز التفاعل نفسه. 1-COX هو أنزيم بنيوي في معظم الخلايا - ولا يتغير فعاليتها بمجرد نمو الخلية الكامل. ومن ناحية أخرى يتواجد 2-COX عادة بكميات ضئيلة من خريص السييتوكينات وعوامل النمو والمحفزات الأخرى خلال الاستجابة الالتهابية. ويعتقد أن الإيكوسانويدات التي تنتجها 1-COX تساهم في الفيزيولوجية الوظيفية (الحفاظ على البيت) مثل إفراز المخاط لحماية الغشاء المخاطي للمعدة وتخثر الدم والحفاظ على وظائف الكلى. بينما تلك التي تنتجها 2-COX تؤدي إلى التهاب وتغيرات إمراضية. ومع ذلك، تفرز مواقع معينة في الكلى والدماغ بشكل أساسي 2-COX التي قد تقوم بدور فيزيولوجي. يظهر مسار الليبو أوكسجيناز بالعمل بشكل أساسي في الرئة. كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية. ومنتجاتها الأكثر أهمية هي LTs. (التي تم إنشاؤها بواسطة 5-LOX)

وفي السبعينات. أصبح من الواضح أن الأدوية الشبيهة بالأسبرين يعمل عن طريق تثبيط تصنيع PG. وبالإضافة إلى البروستاغلاندينات الكلاسيكية PGs (Es, Fs) الثرومبوكسان (TX). والبروستاسيكلين (PGI) واللوكوترئين (LTs) بأهمية بيولوجية كبرى. وحصل كل من بيرجستروم. وسامويلسون وفان على جائزة نوبل عام ١٩٨٢ لعملهم على البروستاغلاندينات و LTs.

البنية الكيميائية، والتصنيع الحيوي، والتدرك

كيميائياً يمكن اعتبار PGs مشتقات حمض البروستانويك. على الرغم من أن حمض البروستانويك لا يتواجد بشكل طبيعي في الجسم. ويتألف من خمس حلقات طرفية وسلسلتين جانبيتين تبرزان باتجاه معاكس في الزاوية اليمنى لمحور الحلقة.

هناك العديد من سلسلة PGs المصممة A, B, C, ..., I و الترمبوكسان (TXs) اعتماداً على بنية الحلقة والبدائل المتواجدة عليه. وقد كل سلسلة تحتوي أعضاء مع لاحقة سفلية ١, ٢, ٣ تشير إلى عدد الروابط المضاعفة في السلاسل الجانبية.

وتسمى اللوكوترئينات بذلك نظراً لأنها انتزعت من الكريات البيضاء (leuko) وتمتلك ٣ روابط مزدوجة مقترنة (triene). وهي مشابهة بالتصميم A, B, C, ..., F ولواحق سفلية ١, ٢, ٣, ٤.



وفي الجسم تشتق كل من PGs, TXs و LTs من ١٤, ١١, ٨, ٥ إيكوزا تيرابينويك حمض (حمض أراشيدونيك). خلال تصنيع PG, TX والبروستاسيكلين. فإن ٢ من ٤ من الروابط المزدوجة من حمض الأراشيدونيك يتم إشباعها في عملية صنع الحلقة. تاركة رابطتين مزدوجتين في السلسلة الجانبية. وهكذا. اللاحقة السفلية ٢ PGs هي الأكثر أهمية في الرجل. مثل PGE₂, PGI₂, α-PGF₂, TXA₂. بدون حلقات أو تناقص الروابط المزدوجة أثناء تصنيع - LTs الأهمية البيولوجية هي LTD₄, LTB₄, LTC₄. والايكوسانويد هي المادة التلقائية الأكثر توزيعاً بشكل عام في الجسم.

aspirin-like drugs act by inhibiting PG synthesis, and that in addition to the classical PGs (E₂ and E₃), thromboxane (TX), prostacyclin (PGI₂) and leukotrienes (LTs) were of great biological importance. Bergström, Samuelsson and Vane got the Nobel prize in 1982 for their work on PGs and LTs.

CHEMISTRY, BIOSYNTHESIS AND DEGRADATION

Chemically, PGs may be considered to be derivatives of *prostanic acid*, though prostanic acid does not naturally occur in the body. It has a five membered ring and two side chains projecting in opposite directions at right angle to the plane of the ring. There are many series of PGs designated A, B, C, ..., I and thromboxanes (TXs) depending on the ring structure and the substituents on it. Each series has members with subscript 1, 2, 3 indicating the number of double bonds in the side chains.

Leukotrienes are so named because they were first obtained from leukocytes (*leuko*) and have 3 conjugated double bonds (*triene*). They have also been similarly designated A, B, C, ..., F and given subscripts 1, 2, 3, 4.

In the body PGs, TXs and LTs are all derived



from 5,8,11,14 *eicosa tetraenoic acid* (*arachidonic acid*). During PG, TX and prostacyclin synthesis, 2 of the 4 double bonds of arachidonic acid get saturated in the process of cyclization, leaving 2 double bonds in the side chain. Thus, subscript 2 PGs are most important in man, e.g. PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂, TXA₂. No cyclization or reduction of double bonds occurs during LT synthesis—the LTs of biological importance are LTB₄, LTC₄, LTD₄.

Eicosanoids are the most universally distributed autacoids in the body. Practically, every cell and tissue is capable of synthesizing one or

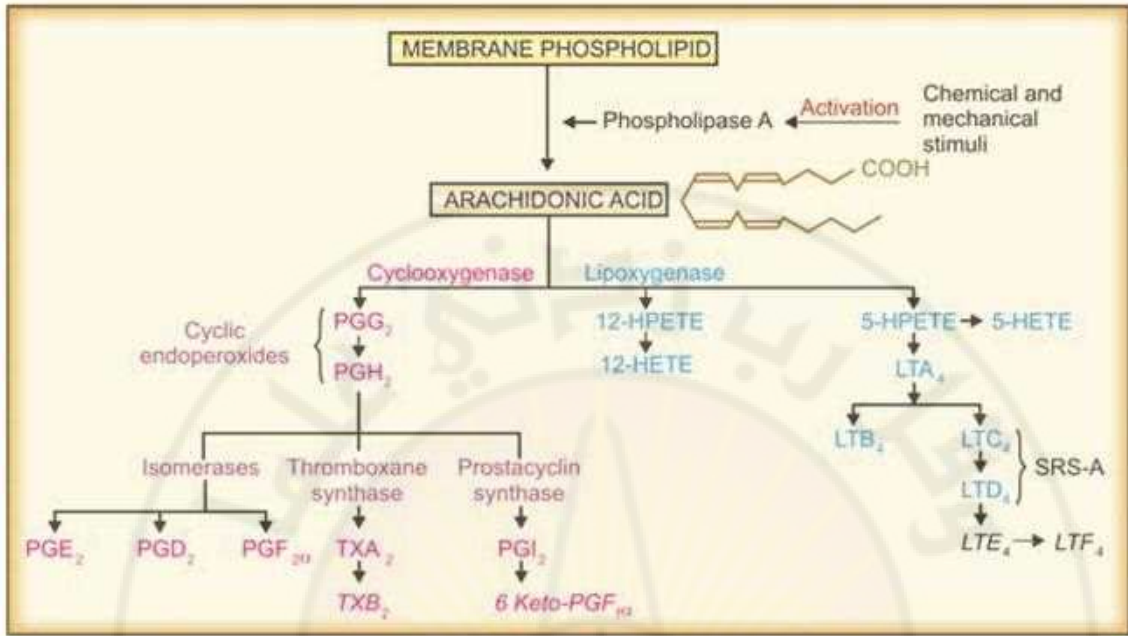
more types of PGs or LTs. The pathways of biosynthesis of eicosanoids are summarized in Fig. 7.4.

There are no preformed stores of PGs and LTs. They are synthesized locally at rates governed by the release of arachidonic acid from membrane lipids in response to appropriate stimuli. These stimuli activate hydrolases, including phospholipase A.

The *cyclooxygenase* (COX) pathway generates eicosanoids with a ring structure (PGs, TXs, prostacyclin) while *lipoxygenase* (LOX) produces open chain compounds (LTs). All tissues have COX—can form cyclic endoperoxides PGG₂ and PGH₂ which are unstable compounds. Further course in a particular tissue depends on the type of isomerases or other enzymes present in it. PGE₂ and PGF_{2α} are the primary prostaglandins. Lung and spleen can synthesize the whole range of COX products. Platelets primarily synthesize TXA₂ which is chemically unstable, spontaneously changes to TXB₂. Endothelium mainly generates prostacyclin (PGI₂) that is also chemically unstable and rapidly converts to 6-keto PGF_{1α}.

Cyclooxygenase is now known to exist in two isoforms COX-1 and COX-2. While both isoforms catalyse the same reactions, COX-1 is a constitutive enzyme in most cells—its activity is not changed once the cell is fully grown. On the other hand, COX-2 normally present in insignificant amounts is inducible by cytokines, growth factors and other stimuli during the inflammatory response. It is believed that eicosanoids produced by COX-1 participate in physiological (house keeping) functions such as secretion of mucus for protection of gastric mucosa, haemostasis and maintenance of renal function, while those produced by COX-2 lead to inflammatory and other pathological changes. However, certain sites in kidney and brain constitutively express COX-2 which may play physiological role.

Lipoxygenase pathway appears to operate mainly in the lung, WBC and platelets. Its most important products are the LTs, (generated by



الشكل ٧. ٤: التصنيع الحيوي للبروستاغلاندينات (PG) واللوکوترئين (LT). ومستقلبات أقل نشاطا مبينة بخط مائل TX - ثرومبوكسان، PGI - بروستاسيكلين: HPETE - هيدروبيروكسي حمض ايكوساتيتراينويك (هيدروبيروكسي حمض الاراشيدونيك): HETE-حمض هيدروكسي ايكوساتيتراينويك (هيدروكسي حمض الاراشيدونيك): SRS-A - مواد التفاعل البطيء للتأق.

وعلاوة على ذلك، أنها تمنع خريض COX-٢ بالسيتوكينات في موقع الالتهاب.

التدرك: يحدث تدرك حمض الأراشيدونيك بسرعة في معظم الأنسجة، ولكن الأسرع يكون في الرئتين. ويوجد معظم PGs و TXA٢ بروستاسيكلين، نصف عمره البلازمي من بضعة ثوان إلى بضعة دقائق. أولاً يحدث التقاط ناقل وسيط محدد في الخلايا، ثم تتأكسد السلاسل الجانبية، وتتناقص الروابط المضاعفة على نحو تدريجي تسفر عنه نواتج استقلاب غير فعالة. تطرح المستقلبات في البول. PGI٢ يتدرك بشكل أساسي في الكلى.

البروستاغلاندينات، الترمبوكسان،

والبروستاسيكلين

التأثيرات

ينتج الإيكوسانوييد الحلقي طيف واسع من التأثيرات اعتماداً على بروستاغلاندينات خاصة (أو TX أو PGI) وخاصة التي اختبرت، الأنسجة والحالة الهرمونية والعوامل الأخرى. تختلف PGs في قوتها لإنتاج عمل معين.

لا سيما LTB٤ (جاذب كيميائي قوي) و LTC٤، LTD٤ والتي تشكل معاً مواد التفاعل البطيء للتأق (SRS-A).

تنظيم التصنيع: يمكن تثبيط تصنيع منتجات COX المنتجات بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs). الأسبرين أسيتيلات COX كوكس في بقايا السيرين ويسبب تثبيطاً غيرعكوس. بينما NSAIDs الأخرى فهي مثبطات تنافسية وعكوسة. معظم NSAIDs مثبطات غير انتقائية لكل من COX-١ و COX-٢ ولكن بعض العناصر الجديدة مثل السيلوكسيب، والإيتروكسيب هي انتقائية COX-٢.

لا تثبط NSAIDs إنتاج LTs: ويمكن أن يزداد ذلك بما أن جميع حمض الأراشيدونيك يصبح متوفرًا لسبيل LOX. تثبط الغلوکوکورتیکوستيروئيدات خمر حمض الأراشيدونيك من ليبيدات الغشاء (بتحريض إنتاج بروتينات تسمى أنيكسين أو ليبوکورتين التي تثبط الفوسفوليپاز A٢ وتنقص بشكل غير مباشر إنتاج جميع الإيكوسانوييدات PGs، TXs و LTs.

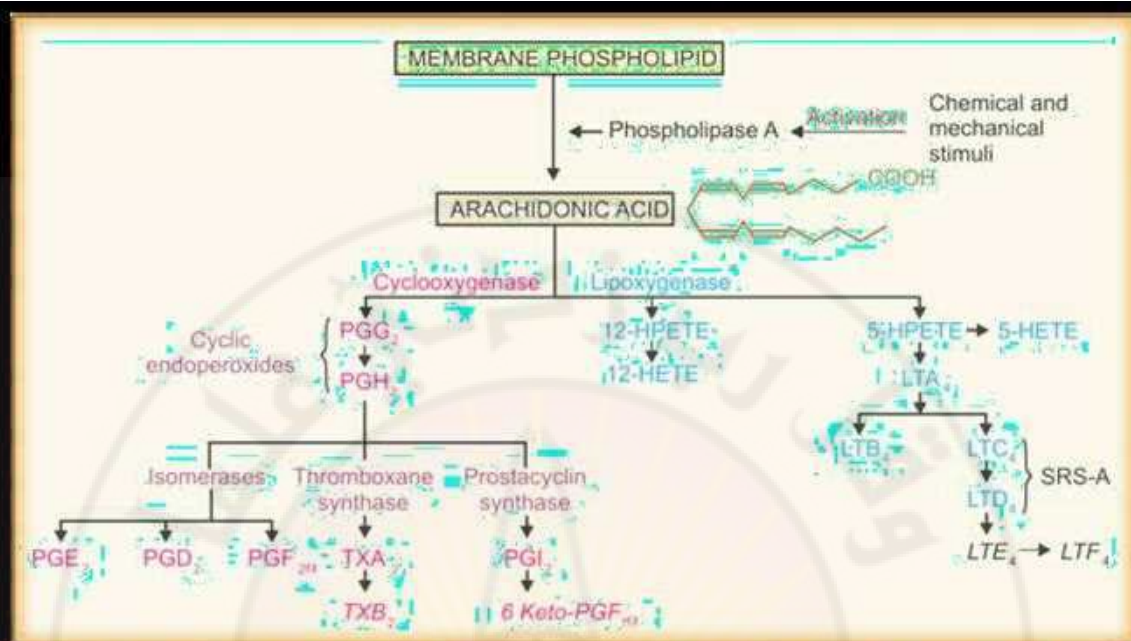


Fig. 7.4: Biosynthesis of prostaglandins (PG) and leukotrienes (LT). Less active metabolites are shown in *italics*. TX—Thromboxane, PGI—Prostacyclin; HPETE—Hydroperoxy eicosatetraenoic acid (Hydroperoxy arachidonic acid); HETE—Hydroxyeicosatetraenoic acid (Hydroxy arachidonic acid); SRS-A—Slow-reacting substance of anaphylaxis

5-LOX) particularly LTB_4 (potent chemotactic) and LTC_4 , LTD_4 which together constitute the 'slow reacting substance of anaphylaxis' (SRS-A).

Inhibition of synthesis Synthesis of COX products can be inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Aspirin acetylates COX at a serine residue and causes irreversible inhibition, while other NSAIDs are competitive and reversible inhibitors. Most NSAIDs are nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors, but some newer ones like celecoxib, etoricoxib are selective for COX-2.

NSAIDs do not inhibit the production of LTs; this may even be increased since all the arachidonic acid becomes available to the LOX pathway.

Glucocorticosteroids inhibit the release of arachidonic acid from membrane lipids (by stimulating production of proteins called *annexins* or *lipocortins* which inhibit phospholipase A_2) — indirectly reduce production of all eicosanoids — PGs, TXs and LTs. Moreover, they inhibit the

induction of COX-2 by cytokines at the site of inflammation.

Degradation of arachidonates occurs rapidly in most tissues, but fastest in the lungs. Most PGs, TXA_2 and prostacyclin have plasma $t_{1/2}$ of a few seconds to a few minutes. First a specific carrier mediated uptake into cells occurs, the side chains are then oxidized and double bonds are reduced in a stepwise manner to yield inactive metabolites. Metabolites are excreted in urine. PGI_2 is catabolized mainly in the kidney.

PROSTAGLANDINS, THROMBOXANES AND PROSTACYCLIN

Actions

The cyclic eicosanoids produce a wide variety of actions depending upon the particular PG (or TX or PGI), species on which tested, tissue, hormonal status and other factors. PGs differ in their potency to produce a given action and different

٦- ونظراً لتواجد PGs بتركيز عالية في السائل المنوي فيمكن امتصاصها سريعاً عندما تستقر في المهبل عند الجماع. يعتقد أن ذلك تنسق حركات السبيل التناسلي الأنثوي الذي ينقل الحيوانات المنوية وتسهيل الإخصاب.

٧- يتوافق عسر الطمث في كثير من النساء بزيادة تصنيع PG ببطانة الرحم. ويبدو أن هذا يحرض تقلصات رحمية غير مرتبطة مع ضغط الأوعية الدموية ← وبالتالي احتباس الدم في الرحم ← وزيادة الألم. وتكون مجموعة الأسبرين من الأدوية شديدة الفعالية في تخفيف عسر الطمث في معظم النساء.

٨- قد يعزى الربو إلى اختلال التوازن بين PGs المقلصة (F2a). (PGI2, PGE2) و LTs من جهة و (TXA2, PGD2) من جهة أخرى. ومع ذلك، في مرضى الربو الحساسين. يكون LTs أكثر أهمية من مثبطات COX وبدون أي تأثير على معظم المرضى. ٩- قد يتضمن PGs في توسط الالتهابات المحرصة زيادة حركة السوائل في حالات الإسهال الإفرازية. يبدو أن PGs تلعب دوراً في نمو السليسة القولونية والسرطان. وحالياً تم إنشاء رابطاً بين التناول المنتظم للأسبرين ومعدل الإصابة بسرطان القولون.

١٠- قد تتضمن PGs (لا سيما PGI2) في تنظيم تدفق الدم لمخاطية المعدة ويعزز الـ PGE2 إنتاج المخاط المعدي. وقد تعمل كحامي للمفرحة الطبيعية. وقد يعزى عمل NSAIDs المقرح إلى فقدان تأثيره الواقى.

١١- وقد يعمل PGs كمنظم داخلي لتدفق الدم، فضلاً عن إعادة الامتصاص الأنبوبي في الكلى. تميل NSAIDs للاحتفاظ بالماء والملح. هو يحجب الإندوميثاسين التأثير المدر للبول للفوروسيميد- مشيرة إلى الدور المسهل للـ PGs بزيادة تدفق الدم الكلوي و/أو زيادة تثبيط عود الامتصاص الأنبوبي.

١٢- قد يتوسط PGE2 الحمى المحرصة بالبكتيرية أو المواد المولدة للحمى. والضغط على مستوى تحت المهاد. ويعتبر الأسبرين ومثبطات البروستاغلاندين الأخرى خافضة للحرارة.

١٣- قد يعمل PGs كمعدل عصبي في المخ بتنظيم الاستثارة العصبية. كما أنها قد تتوسط النقل العصبي الودي في المحيط.

وقد تمتلك بعض البروستاغلاندينات تأثيرات معاكسة. حتى نفس PG قد يمتلك آثار عكسية تحت ظروف مختلفة. ويرد في الجدول ٣-٧ التأثيرات الهامة للـ PGs، PGI2 و TXA2.

الأدوار الفيزيولوجية - الإيمراضية

بما أنه افتراضياً جميع الخلايا والأنسجة قادرة على تشكيل PGs، فإن هذه المواد التلقائية تم استخدامها كوسطاء أو معدلات للعديد من العمليات الفيزيولوجية والحالات المرضية. ١- قد يتضمن PGI2 في تنظيم تواتر الأوعية الدموية الموضعية كموسع.

٢- يعتقد بأنه يتم إنتاج كل من PGE2 و PGI2 باستمرار موضعياً في القناة الشريانية أثناء حياة الجنين - الحفاظ عليها سالكة. ويتوقف التصنيع عند الولادة ويحدث الإغلاق. ويحرض كل من الأسبرين والإندوميثاسين الإغلاق عندما يفشل الإغلاق تلقائياً. قد تكون هذه PGs هامة في المحافظة على التدفق الدموي المشيمي.

٣- قد يتواسط PGs، بالترافق مع LTs وغيرها من المواد التلقائية التوسع الوعائي والنتح في موقع الالتهاب.

٤- TXA2 التي تنتجها الصفائح الدموية و PGI2 (التي تنتج من بطانة الأوعية الدموية) ربما تشكل نظاماً بنوياً متناهماً: منع تكس الصفحات الدموية طالما وجدت في الدوران العام وتخرض على التراكم عند الإصابة. عندما تتم الحاجة لتشكيل خثرة وجلط الدم.

يتدخل الأسبرين بتخثر الدم عن طريق تثبيط جمع الصفائح الذي يعود لإنتاج TXA2 قبل نزع الأسيتيل في الكبد. يأستل الأسبرين COX في الصفائح أثناء وجودها في الدوران الباي. أكثر من ذلك، تكون الصفائح غير قادرة على إعادة بناء COX الطازجة (تفتقر للنواة: لا تصنع البروتين). بينما جدران الأوعية قادرة على القيام بذلك (و يتم تصنيع الأنزيمات الحديثة غضون ساعات). وبالتالي، في الجرعات المنخفضة، يثبط الأسبرين بشكل انتقائي إنتاج TXA2 كما يمتلك تأثيرات مضادة للتخثر تستمر لأكثر من ٣ أيام.

٥- ينتج PGs من أنسجة الجنين بوقت يتوسط البدء والتقدم بالحمل. وقد وجد أن الأسبرين يؤخر البدء بالحمل وأيضاً يطيل مدته.

PGs sometimes have opposite effects. Even the same PG may have opposite effects under different circumstances. The actions of important PGs, PGI_2 and TXA_2 , are summarized in Table 7.3.

Patho-physiological roles

Since virtually all cells and tissues are capable of forming PGs, these autacoids have been implicated as mediators or modulators of a number of physiological processes and pathological states.

1. PGI_2 is probably involved in the regulation of local vascular tone as a dilator.

2. PGE_2 and PGI_2 are believed to be continuously produced locally in the ductus arteriosus during foetal life—keep it patent. At birth their synthesis stops and closure occurs. Aspirin and indomethacin have been found to induce closure when it fails to occur spontaneously. These PGs may also be important in maintaining placental blood flow.

3. PGs, along with LTs and other autacoids may mediate vasodilatation and exudation at the site of inflammation.

4. TXA_2 (produced by platelets) and PGI_2 (produced by vascular endothelium) probably constitute a mutually antagonistic system: preventing aggregation of platelets while in circulation and inducing aggregation on injury, when plugging and thrombosis are needed.

Aspirin interferes with haemostasis by inhibiting platelet aggregation which is due to TXA_2 production. Before it is deacetylated in liver, aspirin acetylates COX in platelets while they are in portal circulation. Further, platelets are unable to regenerate fresh COX (lack nucleus; do not synthesize protein), while vessel wall is able to do so (fresh enzyme is synthesized within hours). Thus, in low doses, aspirin selectively inhibits TXA_2 production and has antithrombotic effect lasting > 3 days.

5. PGs produced by foetal tissues at term probably mediate initiation and progression of labour. Aspirin has been found to delay the initiation of labour and also prolongs its duration.

6. Because PGs are present in high concentration in semen and can be rapidly absorbed when lodged in the vagina at coitus, it is believed that they so coordinate movements of the female genital tract that transport of sperm and fertilization is facilitated.

7. Dysmenorrhoea in many women is associated with increased PG synthesis by the endometrium. This apparently induces uncoordinated uterine contractions which compress blood vessels $\rightarrow$ uterine ischaemia $\rightarrow$ pain. Aspirin group of drugs are highly effective in relieving dysmenorrhoea in most women.

8. Asthma may be due to an imbalance between constrictor PGs (P_{20} , PGD_2 , TXA_2) and LTs on one hand and dilator ones (PGE_2 , PGI_2) on the other. However, in allergic human asthma, LTs are more important and COX inhibitors are without any effect in most patients.

9. PGs may be involved in mediating toxin induced increased fluid movement in secretory diarrhoeas. PGs appear to play a role in the growth of colonic polyps and cancer. Association of low incidence of colon cancer with regular intake of aspirin is now established.

10. PGs (especially PGI_2) appear to be involved in the regulation of gastric mucosal blood flow and PGE_2 enhances gastric mucus production. They may be functioning as natural ulcer protectives. The ulcerogenic action of NSAIDs may be due to loss of this protective influence.

11. PGs appear to function as intrarenal regulators of blood flow as well as tubular reabsorption in kidney. The NSAIDs tend to retain salt and water. The diuretic action of furosemide is blunted by indomethacin—indicating a facilitatory role of PGs by increasing renal blood flow and/or augmenting inhibition of tubular reabsorption.

12. PGE_2 may mediate bacterial or other pyrogen-induced fever and malaise at the level of hypothalamus. Aspirin and other inhibitors of PG synthesis are antipyretic.

13. PGs may be functioning as neuromodulators in the brain by regulating neuronal excitability.

Table 7.3: A summary of the actions of major prostaglandins, prostacyclin and thromboxane

Organ	Prostaglandin E_2 (PGE_2)	Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)	Prostacyclin (PGI_2)	Thromboxane A_2 (TXA_2)
1. Blood vessels	Vasodilatation, ↓ BP	Vasodilatation (mostly), larger veins constrict, little effect on BP	Vasodilatation (marked and widespread), ↓ ↓ BP	Vasoconstriction
2. Heart	Weak inotropic, reflex cardiac stimulation	Weak inotropic	—	—
3. Platelets	Variable effect	—	Antiaggregatory	Aggregation and release reaction
4. Uterus	Contraction (<i>in vivo</i>), relaxes nonpregnant human uterus <i>in vitro</i> , softening of cervix	Contraction (<i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>), softening of cervix	—	—
5. Bronchi	Dilatation, inhibit histamine release	Constriction	Dilatation (mild), inhibit histamine release	Constriction
6. Stomach	↓ acid secretion, ↑ mucus production	—	↓ acid secretion (weak), mucosal vasodilatation	—
7. Intestine	Contracts longitudinal & relaxes circular muscles, ↑ peristalsis, ↑ Cl^- & water secretion	Spasmogenic, ↑ fluid & electrolyte secretion (weak)	Weak spasmogenic, inhibit toxin-induced fluid secretion	Weak spasmogenic
8. Kidney	Natriuresis, ↓ Cl^- reabsorption, inhibit ADH action, vasodilatation, renin release	—	Natriuretic, vasodilatation, renin release	Vasoconstriction
9. CNS	Pyrogenic, variety of effects on i.c.v. inj.	—	—	—
10. Release of NA	↑ or ↓	↑ or ↓	—	—
11. Afferent nerves	Sensitize to noxious stimuli → tenderness	—	Same as PGI_2	—
12. Endocrine system	Release of ant. pituitary hormones, steroids, insulin; TSH-like action	Release of gonadotropins & prolactin, luteolysis (in animals)	—	—
13. Metabolism	Antilipolytic, insulin-like action, mobilization of bone Ca^{2+}	—	—	—

Table 7.3: A summary of the actions of major prostaglandins, prostacyclin and thromboxane

Organ	Prostaglandin E_2 (PGI_2)	Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)	Prostacyclin (PGI_2)	Thromboxane A_2 (TXA_2)
1. Blood vessels	Vasodilatation, ↓ BP	Vasodilatation (mostly), larger veins constrict, little effect on BP	Vasodilatation (marked and widespread), ↓ ↓ BP	Vasoconstriction
2. Heart	Weak inotropic, reflex cardiac stimulation	Weak inotropic	—	—
3. Platelets	Variable effect	—	Antiaggregatory	Aggregation and release reaction
4. Uterus	Contraction (<i>in vivo</i>), relaxes nongravid human uterus <i>in vitro</i> , softening of cervix	Contraction (<i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>), softening of cervix	—	—
5. Bronchi	Dilatation; inhibit histamine release	Constriction	Dilatation (mild), inhibit histamine release	Constriction
6. Stomach	↓ acid secretion, ↑ mucus production	—	↓ acid secretion (weak), mucosal vasodilatation	—
7. Intestine	Contracts longitudinal & relaxes circular muscles, ↑ peristalsis, ↑ Cl^- & water secretion	Spasmogenic, ↑ fluid & electrolyte secretion (weak)	Weak spasmogenic, inhibit toxin-induced fluid secretion	Weak spasmogenic
8. Kidney	Natriuresis, ↓ Cl^- reabsorption, inhibit ADH action, vasodilatation, renin release	—	Natriuresis, vasodilatation, renin release	Vasoconstriction
9. CNS	Pyrogenic, variety of effects on i.c.v. inj.	—	—	—
10. Release of NA	↑ or ↓	↑ or ↓	Same as $PGF_{2\alpha}$	—
11. Afferent nerves	Sensitize to noxious stimuli → tenderness	—	—	—
12. Endocrine system	Release of ant. pituitary hormones, steroids, insulin; TSH-like action	Release of gonadotropins & prolactin, luteolysis (in animals)	—	—
13. Metabolism	Antilipolytic, insulin-like action, mobilization of bone Ca^{2+}	—	—	—

الإنتاج القلبي وحجم الدم الجائل في الدوران نظراً لزيادة نفوذية الشعيرات الدموية. وتزيد هذه LTs بشكل واضح من النفوذية الوعائية وهي أكثر فعالية من الهيستامين بكونها المسبب لتشكيل الوذمة الموضعية.

يعتبر LTB₄ جاذب كيميائي عالي الفعالية للعدلات والوحيدات. وخرىض هجرة العدلات عبر الشعيرات الدموية وتلازنها أو تكديسها في مواقع الالتهاب في الأنسجة المحرض بتأثير LTB₄.

دورها : LTs دور وسيط التهابي هام. يتم إنتاجها (بالترااف مع PGs) موضعياً في موقع الإصابة. بينما تسبب LTC₄ و D₄ نتح بلازمي. يجذب LTB₄ الخلايا الالتهابية التي تعزز من الفعل. وقد يسهل كل من HETE- δ و HPETE- δ التحرر الموضعي للهيستامين من خلايا ماست.

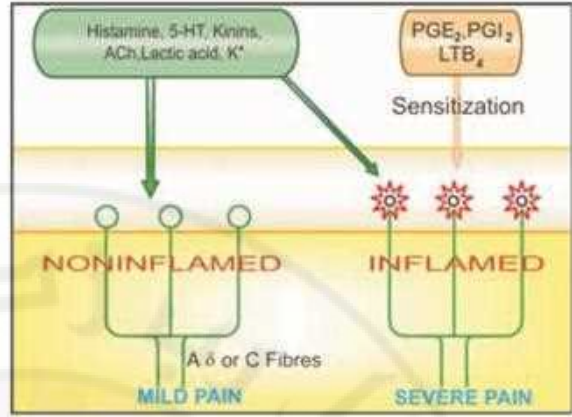
٢- العضلات الملساء: يقلص كل من LTC₄ و D₄ معظم العضلات الملساء. وهي مقبض قضي قوي ويحرض على تقلص تشنجي للـ g.i.t. بالتراكيز المنخفضة. كما أنها تزيد من إفراز الحاط في الطرق الهوائية.

دورها : إن LTs السيستيني (C₄, D₄) هي أهم وسائط الربو التحسسي عند البشر. ويتم خرها بالترااف مع PGs وغيرها من المواد التلقائية خلال تفاعل AG: AB في الرئتين. وبالمقارنة مع الوسائط الأخرى. فهي أكثر قوة وتستقلب ببطء في الرئتين. وتبدي مدة تأثير طويلة. أيضاً قد يكون LTs مسؤولاً عن مغص البطن خلال التأق الجهازية.

٣- الأعصاب الوردية يحسس كل من PGE₂ و I₂. LTB₄ للألياف الوردية الحاملة لنبضات الألم - ويساهم في الألم وإيلام الالتهاب.

مستقبلات البروستانويد

يعمل كل من PGs, TX والبروستاسيكلين على مستقبلاتها الموجودة على غشاء الخلية. وقد تم تعيين خمسة أنواع رئيسية من مستقبلات البروستانويد. كل منها بعد PG الطبيعية والتي لها الإلفة الأكبر. جميع مستقبلات البروستانويد مقترنة بالبروتين G الذي يستخدم آليات الترجمة لكل من DAG /IP₃ أو cAMP. وتم إنتاج بعض المناهضات الانتقائية لمستقبلات البروستانويد. و مستقبلات البروستانويد:



الشكل ٧. ٥: حساسية مستقبلات الألم لوسائط الألم البروستانويدية في مواقع الالتهاب

١٤- يحسس PGs (لا سيما E₂ و I₂) نوعية نهايات الأعصاب الوردية للألم المحرض المحفزات الكيميائية والبيكانيكية (الشكل ٧.٥). كما أنها تهيج الأغشية المخاطية وتنتج ألماً طويل الأمد وغير حاد عند الحقن داخل الأدمة. ويقوم الـ PGs بدور عامل مؤلم أثناء الالتهاب. وبالتالي يعتبر تثبيط تصنيع PG الآلية الرئيسية المضادة للالتهاب.

١٥- يخفض PG F₂α من i.o.t بتعزيز تدفق الخلط المائي في العينية والصلبة. والعديد من مجانسات PG غير الخرخشة مثل اللاتانوبروست هو الخط الدوائي الأول في الغلوكوما مفتوحة الزاوية.

اللوكوترينينات

تنتج منتجات سلسلة الليبو أوكسجيناز المستقيمة لحمض الأراشيدونيك بعدد محدود من الأنسجة (LTB₄ بشكل أساسي من العدلات: LTC₄ و LTD₄-سيستينيل-LTs- بشكل أساسي من البالعات) ولكنها من الممكن أن تكون هامة في الفيزيولوجيا المرضية كما هو حال PGs.

١- الجهاز القلبي الوعائي والدم : يحرض كل من LTC₄ و LTD₄ الحقون وريدياً ارتفاعاً موجزاً بـ BP متبوعاً بهبوط متطاوّل. ولا يعود الهبوط في ضغط الدم للتوسع الوعائي لأنه لا يلاحظ ارتخاء في الأوعية الدموية. وعلى الأرجح نتيجة لانخفاض تقبض الشريان التاجي المحرض لتناقص

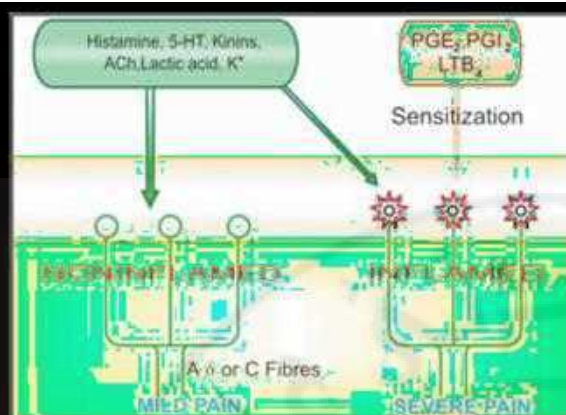


Fig. 7.5: Sensitization of nociceptors (pain receptors) to mediators of pain by prostaglandins at the inflammatory site

They may also modulate sympathetic neuro-transmission in the periphery.

14. PGs (especially E_2 and I_2) sensitize afferent nerve endings to pain inducing chemical and mechanical stimuli (Fig. 7.5). They irritate mucous membranes and produce long lasting dull pain on intradermal injection.

PGs appear to serve as algescic agents during inflammation. They cause tenderness and amplify the action of other algescics. Inhibition of PG synthesis is a major antiinflammatory mechanism.

15. PG $F_{2\alpha}$ lowers i.o.t. by enhancing uveoscleral outflow of aqueous humor. Several nonirritating PG congeners like *Iatanoprost* are first line drugs for open angle glaucoma.

LEUKOTRIENES

The straight chain lipooxygenase products of arachidonic acid are produced by a more limited number of tissues (LTB_4 mainly by neutrophils; LTC_4 and LTD_4 —the cysteinyl LTs—mainly by macrophages) but probably they are pathophysiological as important as PGs.

1. CVS and blood LTC_4 and LTD_4 injected i.v. evoke a brief rise in BP followed by a more prolonged fall. The fall in BP is not due to vasodilatation because no relaxant action has been seen on blood vessels. It is probably a result of coronary constriction induced decrease in

cardiac output and reduction in circulating volume due to increased capillary permeability. These LTs markedly increase capillary permeability and are more potent than histamine in causing local edema formation.

LTB_4 is highly chemotactic for neutrophils and monocytes. Migration of neutrophils through capillaries and their clumping at sites of inflammation in tissues is also promoted by LTB_4 .

Role LTs are important mediators of inflammation. They are produced (along with PGs) locally at the site of injury. While LTC_4 and D_4 cause exudation of plasma, LTB_4 attracts the inflammatory cells which reinforce the reaction. 5-HPETE and 5-HETE may facilitate local release of histamine from mast cells.

2. Smooth muscle LTC_4 and D_4 contract most smooth muscles. They are potent bronchoconstrictors and induce spastic contraction of g.i.t. at low concentrations.

They also increase mucus secretion in the airways.

Role The cysteinyl LTs (C_4 and D_4) are the most important mediators of human allergic asthma. They are released along with PGs and other autacoids during AG: AB reaction in the lungs. In comparison to other mediators, they are more potent and are metabolized slowly in the lungs, exert a long lasting action. LTs may also be responsible for abdominal colics during systemic anaphylaxis.

3. Afferent nerves Like PGE_2 and I_2 the LTB_4 also sensitizes afferents carrying pain impulses—contributes to pain and tenderness of inflammation.

PROSTANOID RECEPTORS

PGs, TX and prostacyclin act on their own specific receptors located on cell membrane. Five major types of prostanoid receptors have been designated, each after the natural PG for which it has the greatest affinity. All prostanoid receptors are G-protein coupled receptors which utilize the IP_3 /DAC or cAMP transducer mechanisms. Some selective antagonists of prostanoid receptors have been produced. The prostanoid receptors are:

- ٦- الغلوكوما: اللاتانوبروست الموضعي (مضاهي $\text{PGF}\alpha$) الدواء العلاجي الأول .
- ٧- للمحافظة على ساليكه القناة الشريانية في حديثي الولادة ذوي أمراض القلب الخلقية: التسريب الوريدي للبروستاديل (PGE_1).
- ٨- لتجنب أذية الصفائح الدموية خلال الديال الدموي/ مجازة قلبية رئوية.

العامل المنشط الصفحي:

مثل الايكوسانوييدات. يعتبرعامل تفعيل الصفائح الدموية (PAF) مشتق غشائي قطبي شحمي مع كثافة الفعالية البيولوجية: اكتشفت في السبعينات، ويعرف الآن بأنه يكون جزئاً إشارة هامة. PAF هو غليسيريل أسيتيل الكولين اثيرفسفورييل.

التصنيع والتدرك: يصنع PAF من سلائف الفوسفوليبيدات الموجودة في غشاء الخلية عبر التفاعل التالي:



والخطوة الثانية محدودة المعدل. ويتحرض تفاعل ضد - مستضد والعديد من الوسائط الحرضة لتصنيع PAF بناء على الطلب: ولا يوجد مخازن PAF . وعلى عكس الايكوسانوييدات، فإن أنواع الخلايا التي تصنع PAF محدودة جداً - وبشكل أساسي WBC ، والصفائح الدموية، وبطانة الأوعية الدموية وخلايا الكلية. يتدرك PAF بعكس الأفعال المذكورة أعلاه وأدرج المنتج مرة أخرى في الغشاء.

التأثيرات: يمتلك PAF تأثيرات على العديد من الأنسجة/الأعضاء. **الصفائح الدموية:** التجميع وتفاعلات التحرز؛ وحرر TXA_2 ؛ ويؤدي الحقن الوريدي لتخثر داخل الأوعية.

WBC هي جاذبة للعدلات، والحمضات والوحيدات. أنها خفز جميع العدلات. للتمسك ببطانة الأوعية الدموية وتهاجر عبرها إلى موقع الإلتقان. كما خرض خثر الإنزيمات الحالة و LTS وجيل من جذور فوق الأكاسيد الراديكالية متعددة الأشكال .

الأوعية الدموية: يحدث التوسع في الأوعية الدموية بوساطة خثر EDRF وبالتالي هبوط في ضغط الدم عند الحقن الوريدي.

و PAFs هو أقوى عامل معروف بزيادته نفوذية الأوعية الدموية. يحدث تفاعل الانثيار والوهيج في موقع الحقن داخل الأدمة.

العضلات للمساء الحشوية: يحدث التقلص كتأثير مباشر أو من خلال خثر LTC_4 ، TXA_2 و PGs .

DP تمتلك إلفة أكبر PGD_2 ، ولكن PGE_2 يؤثر أيضاً عليها .
 EP يمتلك إلفة عالية للـ PGE_2 ؛ ويعتبر الإنبروستيل ذو انتقائية عالية. ويتواسط كل من تقلص العضلات للمساء واسترخائها.
 FP : ذو إلفة عالية للـ $\text{PGF}\alpha$ ؛ ويعتبر الفلوروستينول منه انتقائي. والتأثير الأبرز لتفعيل هذه المستقبلات هو تقلص العضلات للمساء المتواسط بتشكيل DAG/IP_3 .
 IP : ذو إلفة عالية للـ PGI_2 ؛ وكذلك يؤثر PGE عليها. ويعتبر السيكابروست منهها الانتقائي. ويكون تأثيرها بتفعيل الادنيل سيكلاز في الصفائح (تثبيط التكدس) والعضلات للمساء (ارتخاء).

TP تمتلك إلفة كبيرة TXA_2 ؛ ويعمل PGH_2 أيضاً عليها. وهو يستخدم DAG/IP_3 كمرسال ثاني يتواسط تقلص العضلات للمساء وتجميع الصفائح الدموية.

مستقبلات اللوكوترينات

وقد حددت مستقبلات منفصلة للوكوترينات LTB_4 و LTC_4 ، LTD_4 . وقد تم استنساخ نموذجين هما cysLT_1 و cysLT_2 من مستقبلات السيستينيل LT . تعمل جميع مستقبلات LT من خلال آلية ترجمة DAG/IP_3 / IP_3 همرشولد. cysLT_1 وتتوفر الآن العديد من مناهضات مستقبلات cysLT_1 ، أي مونيلوكاست، زافيرلوكاست، إلخ. لحالات التشنج القضي (انظر الفصل ١٩).

الاستخدام

يكون الاستخدام السريري PGs ونظائرها مقيداً بسبب محدودية توافرها وقصر فترة تأثيرها، والتكلفة، والآثار الجانبية وغيرها من الاعتبارات العملية. وهذه الصفات المعتمدة هي :

١- الإجهاض: تستخدم جرعة فموية وحيدة من الميزوبروستول بعد يومين من الاستخدام الأولي للميفيبريستون (مضاد بروجيستي) لإنهاء حمل تصل مدته ٧ أسابيع. يمكن استخدام حقن داخل أو خارج السلي للـ PGE_2 أو $\text{PGF}\alpha$ للإجهاض في الثلث الثاني من الحمل.

٢- خريض/تكبير الحمل: يعتبر PGE_2 أو $\text{PGF}\alpha$ المهبلي بديل عن الأوكسيتوسين الوريدي. لكنه أقل موثوقية أو تعويلاً.

٣- عنق الشروع (سرطان عنق الرحم): تعمل الجرعات المنخفضة من PGE_2 المطبقة في قناة عنق الرحم/المهبل على جعل عنق الرحم ليناً وأكثر امتثالاً للإجهاض/الولادة.

٤- بعد الولادة النزف: كاربوبروست (٥-ميثيل $\text{PGF}\alpha$) بديل عن الإرغومتريين/الأوكسيتوسين.

٥- القرحة: يمكن استخدام الميزوبروستول (مضاهي PGE) لشفاء قرحة المعدة المرافقة لاستخدام NSAID .

DP Has greatest affinity for PGD_2 , but PGE_2 also acts on it.

EP Has greatest affinity for PGE_2 ; *enprostil* is a selective agonist. It mediates both smooth muscle contraction and relaxation.

FP Has greatest affinity for $\text{PGF}_{2\alpha}$; *fluprostenol* is a selective agonist. The most prominent effect of activation of this receptor is smooth muscle contraction mediated through IP_2/DAG formation.

IP Has greatest affinity for PGI_2 ; PGE also acts on it and *cisprostil* is a selective agonist. It functions by activating adenyl cyclase in platelets (inhibiting aggregation) and smooth muscles (relaxation).

TP Has greatest affinity for TXA_2 ; PGH_2 also acts on it. It utilizes IP_2/DAG as second messengers which mediate platelet aggregation and smooth muscle contraction.

LEUKOTRIENE RECEPTORS

Separate receptors for LTB_4 and for the cysteinyl LTs (LTC_4 , LTD_4) have been defined. Two subtypes cysLT_1 and cysLT_2 of the cysteinyl LT receptor have been cloned. All LT receptors function through the IP_2/DAG transducer mechanism. Many cysLT_1 receptor antagonists like *Montelukast*, *Zafirlukast*, etc. are now valuable drugs for bronchial asthma (see Ch 18).

USES

Clinical use of PGs and their analogues is rather restricted because of limited availability, short lasting action, cost, side effects and other practical considerations. Their approved indications are:

1. Abortion: Single oral dose of misoprostol after 2 days of mifepristone (antiprogastin) priming is used to terminate pregnancy of upto 7 weeks duration. Extra or intra amniotic injection of PGE_2 or $\text{PGF}_{2\alpha}$ can be used for 2nd trimester abortion.
2. Induction/augmentation of labour: Intra-vaginal PGE_2 or $\text{PGF}_{2\alpha}$ are alternative to i.v. oxytocin, but less reliable.
3. Cervical priming: Low doses of PGE_2 applied in cervical canal/vagina make the cervix soft and more compliant for abortion/delivery.
4. Postpartum haemorrhage: Carboprost (15-methyl $\text{PGF}_{2\alpha}$) i.v. is an alternative to ergometrine/oxytocin.
5. Peptic ulcer: Misoprostol (PGE_1 analogue) can be used to heal NSAID-associated peptic ulcer.

6. Glaucoma: Topical latanoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$ analogue) is a first line drug.

7. To maintain patency of ductus arteriosus in neonates with congenital heart disease: alprostadil (PGE_1) i.v. infusion.

8. To avoid platelet damage during haemodialysis/cardiopulmonary bypass.

PLATELET ACTIVATING FACTOR (PAF)

Like eicosanoids, platelet activating factor (PAF) is a cell membrane-derived polar lipid with intense biological activity; discovered in 1970s and now recognized to be an important signal molecule. PAF is acetyl-glycerol ether-phosphoryl choline.

Synthesis and degradation PAF is synthesized from precursor phospholipids present in cell membrane by the following reactions:



The second step is rate limiting. Antigen-antibody reaction and a variety of mediators stimulate PAF synthesis on demand; there are no preformed stores of PAF. In contrast to eicosanoids, the types of cells which synthesize PAF is quite limited—mainly WBC, platelets, vascular endothelium and kidney cells.

PAF is degraded by reversal of the above reactions and the product is incorporated back into the membrane.

Actions PAF has potent actions on many tissues/organs.

Platelets Aggregation and release reaction; also releases TXA_2 ; i.v. injection results in intravascular thrombosis.

WBC PAF is chemotactic to neutrophils, eosinophils and monocytes. It stimulates neutrophils to aggregate, to stick to vascular endothelium and migrate across it to the site of infection. It also prompts release of lysosomal enzymes and LTs and generation of superoxide radical by the polymorphs.

Blood vessels Vasodilatation occurs mediated by release of EDRF $\rightarrow$ fall in BP on i.v. injection.

PAF is the most potent agent known to increase vascular permeability. Wheal and flare occur at the site of intradermal injection.

Visceral smooth muscle Contraction occurs by direct action as well as through release of LTC_4 , TXA_2 and PGs.

يكون PAF الرذاذ مقبض قصبي فعال. بالإضافة لذلك فهو ينتج وذمة مخاطية، وإفراز وتأخر فرط استجابة الشعب الهوائية طويلة الأمد. كما أنها تحفز العضلات الملساء في الأمعاء والرحم.

المعدة: تحدث تقرحات وتآكل ونزف في الأغشية المخاطية بعد وقت قصير من الحقن الوريدي PAF. وتتقلص العضلات الملساء المعوية.

آلية التأثير: يربط الغشاء بمستقبلات PAF خاصة تم تحديدها. وتقترب مستقبلات PAF مع البروتين G الذي يمارس معظم تأثيراته من خلال المرسل داخل الخلايا DAG/IP₃ وبالتالي تحرير Ca^{2+}

مناهضات PAF:

تم التحري عن العديد من مناهضات مستقبلات PAF الطبيعية والاصطناعية. والاهم من بين هذه المجموعة هو جينكغوليد B (من نبات صيني).

وبعض المضاهات البنيوية PAF.

تمتلك مناهضات PAF العديد من المجالات العلاجية الفعالة. ولكن لم يستحق أي مركب منها التسويق. يناهض كل من ألبرازولام والتريازولام بعض تأثيرات PAF.

الأدوار الفيزيولوجية للأمراض: يتم مشاركة PAF في العديد من العمليات الفيزيولوجية والحالات المرضية. لا سيما تلك التي تتضمن تداخل خلية - خلية. وهي:

- ١ - الالتهاب.
- ٢ - الربو القصبي.
- ٣ - التآق وغيره من حالات الصدمة.
- ٤ - التخثر وجلط الدم.
- ٥ - تمزق جريب دوغراف الناضج والإنغراس.
- ٦ - الحمل.
- ٧ - حالات إقفار الدماغ، والقلب، و g.i.t بما فيها قرحة g.i.

Aerosolized PAF is a potent bronchoconstrictor. In addition, it produces mucosal edema, secretion and a delayed and long-lasting bronchial hyper-responsiveness. It also stimulates intestinal and uterine smooth muscle.

Stomach Ulcerogenic: erosions and mucosal bleeding occur shortly after i.v. injection of PAF. The gastric smooth muscle contracts.

Mechanism of action Membrane bound specific PAF receptors have been identified. The PAF receptor is a G-protein coupled receptor which exerts most of the actions through intracellular messengers IP_3 /DAG $\rightarrow$ Ca^{2+} release.

PAF antagonists A number of natural and synthetic PAF receptor antagonists have been investigated. Important among these are ginkgolide B (from a Chinese plant), and

some structural analogues of PAF. The PAF antagonists have manifold therapeutic potentials but none has been found worth marketing. Alprazolam and triazolam antagonize some actions of PAF.

Pathophysiological roles PAF has been implicated in many physiological processes and pathological states, especially those involving cell-to-cell interaction. These are:

1. Inflammation
2. Bronchial asthma
3. Anaphylactic (and other) shock conditions
4. Haemostasis and thrombosis
5. Rupture of mature graafian follicle and implantation
6. Labour
7. Ischaemic states of brain, heart and g.i.t., including g.i. ulceration.

الفصل ٨

المخدرات العامة والمرخيات العضلية الهيكلية

الحويصلات الهوائية الرئوية اللازمة لتنشيط الحركة كاستجابة لتحفيز الألم (الشق الجراحي) في ٥٠٪ من الأفراد. ويتم قبوله كمقياس لقوة المخدرات الإنشاقية. لأنه لا يزال ثابتاً إلى حد ما لنوع معين من المخدرات حتى في ظل الظروف المختلفة.

وتؤيد الأدلة الأخيرة تفاعل مباشر من جزيئات GA (المخدرات العامة) مع المجالات الكارهة للماء ضمن بروتينات الغشاء أو تداخل البروتينات/ الشحوم.

وقد تعمل المخدرات المختلفة من خلال آليات جزيئية مختلفة. وتتضمن الاختلافات المتنوعة في الحالة التخديرية. التأثير في مواقع منفصلة في النخاع الشوكي. أما الموقع المبدئي المسبب لفقد الوعي فهو في الثلاموس أو الجهاز المفعّل الشبكي. وينجم فقدان الذاكرة عن التأثير في الحصين. بينما الحبل الشوكي هو الموقع المحتمل من وقف الحركة أو التحريض الجراحي.

المخدرات العامة :

المخدرات العامة (GAs) وهي الأدوية التي تؤدي إلى فقدان عكوس جميع الإحساسات بالإضافة لفقدان الوعي.

الميزات الأساسية للتخدير العام:

- فقدان كافة الإحساس. لا سيما الألم.
- النوم (اللاوعي) وفقدان الذاكرة.
- الجمود (فقدان الحركة) وارتخاء العضلات.
- وتنشيط رد الفعل.

وتتحقق هذه الطرائق في الممارسة الحديثة للمخدرات المتوازنة. باستخدام مزيج من الأدوية. بحيث يستخدم كل دواء لغرض معين. وقد تطور التخدير كعلم في غاية التخصص في حد ذاته.

و تتم الحاجة أحياناً للتخدير العام في طب الأسنان. ومن يقوم بهذه العملية هم أطباء تخدير مختصون. وليس عن طريق طبيب الأسنان نفسه.

آلية عمل المخدرات العامة:

لا يعرف على وجه التحديد آلية عمل GAs. حيث تحرض مجموعة واسعة من المواد الكيميائية التخدير العام. ولذلك. فقد تم ربط عمل المخدرات الموضعية ببعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية المشتركة للمخدرات. وأشار ماير واوفرتون (١٩٠١) إلى التوازي المباشر بين معامل الانقسام للمخدرات في الدسم/ الماء بالإضافة لقوتها التخديرية.

التركيز السنخية الدنيا (MAC) هو أدنى تركيز للتخدير في

وتظهر النتائج الأخيرة أن بوابات القنوات الشاردية الرابطة (ولكنها قنوات شاردية غير حساسة للفولتاج) هي أهدافاً رئيسية لتأثير المخدرات. وتعتبر مستقبلات الغابا GABAA الميوية لقنوات Cl^- هو الأكثر أهمية من هذه.

تحفز العديد من المخدرات الاستنشاقية. والباربيتورات. والبنزوديازيبينات.

CHAPTER 8

General Anaesthetics and Skeletal Muscle Relaxants

GENERAL ANAESTHETICS

General anaesthetics (GAs) are drugs which produce reversible loss of all sensation and consciousness. The cardinal features of general anaesthesia are:

- Loss of all sensation, especially pain
- Sleep (unconsciousness) and amnesia
- Immobility and muscle relaxation
- Abolition of reflexes.

In the modern practice of balanced anaesthesia, these modalities are achieved by using combination of drugs, each drug for a specific purpose. Anaesthesia has developed as a highly specialized science in itself. In dental practice, general anaesthesia is employed occasionally; is administered and managed by a qualified anaesthetist, and not by the dental surgeon himself.

Mechanism of general anaesthesia

The mechanism of action of GAs is not precisely known. A wide variety of chemical agents produce general anaesthesia. Therefore, GA action had been related to some common physicochemical property of the drugs. Mayer and Overton (1901) pointed out a direct parallelism between lipid/water partition coefficient of the GAs and their anaesthetic potency.

Minimal alveolar concentration (MAC) is the lowest concentration of the anaesthetic in pul-

monary alveoli needed to produce immobility in response to a painful stimulus (surgical incision) in 50% individuals. It is accepted as a valid measure of potency of inhalational GAs because it remains fairly constant for a given species even under varying conditions.

The MAC of a number of GAs shows excellent correlation with their oil/gas partition coefficient. However, this only reflects capacity of the anaesthetic to enter into CNS and attain sufficient concentration in the neuronal membrane, but not the mechanism by which anaesthesia is produced.

Recent evidence favours a direct interaction of the GA molecules with hydrophobic domains of membrane proteins or the lipid-protein interface.

Different anaesthetics may be acting through different molecular mechanisms and various components of the anaesthetic state involve action at discrete loci in the cerebrospinal axis. The principal locus of causation of unconsciousness appears to be in the thalamus or reticular activating system, amnesia may result from action in hippocampus, while spinal cord is the likely seat of immobility on surgical stimulation.

Recent findings show that ligand gated ion channels (but not voltage sensitive ion channels) are the major targets of anaesthetic action. The GABA_A receptor gated Cl⁻ channel is the most important of these. Many inhalational anaesthetics, barbiturates, benzodiazepines

بدءً من التخدير الخفيف وصولاً إلى التخدير العميق. وتنفذ معظم إجراءات طب الأسنان/الجراحية في المرحلتين الأولى والثانية.

١٧. الشلل النخاعي: وتمتد هذه المرحلة من وقف التنفس وحتى فشل الدوران والموت. ولا يمكن تجربة هذه المرحلة أبداً. وحينئذ لا تعتبر هذه المراحل واضحة بفواصلها المذكورة سابقاً. وذلك بسبب استخدام المخدرات سريعة التأثير. بالإضافة إلى توظيف واستخدام العديد من الأدوية المخدرة سويةً. ويختلف التسلسل الدقيق للأحداث إلى حد ما مع التخدير أكثر من اختلافه مع الإيتري. ويعتمد التخدير الحديث على العديد من الملاحظات الأخرى وذلك بهدف قياس عمق التخدير.

- فمثلاً إن تمت ملاحظة جفن منعكس وقيام المريض بحركات البلع فهذا يدل على أن «المرحلة الثانية» لم تتحقق.
- ويكون التخدير خفيفاً في الحالات التالية ومما إن أحدث شق الجلد زيادة منعكس في التنفس. وارتفاع BP أو تأثيرات أخرى: وإن تمت مقاومة إدخال أنبوب داخل الرغامى. وخرس السعال. والقيء. وتشنج الحنجرة: وظهر الدموع في العين. ومقاومة التضخم الرئوي الفاعل.
- ويعتبر كل من هبوط ضغط الدم والتثبيط التنفسي والقلبي. علامات التخدير العميق.

وخلال الممارسة اليومية الحديثة، يبقى التخدير بالعموم خفيفاً؛ أما استرخاء العضلات. وفقدان الذاكرة والتسكين الكافي فيتم إنتاجها بالحقن الوريدي للمخدرات. ونادراً ما تستخدم تراكيز من المخدرات الإنشاقية تتجاوز المرحلتين الأولى والثانية MAC.

الحركية الدوائية للمخدرات الإنشاقية:

إن المخدرات الإنشاقية هي إما غازات أو أبخرة تنتشر سريعاً عبر حواجز الأنسجة والحوصلات الهوائية الرئوية. ويعتمد عمق التخدير على فاعلية العامل (MAC مؤشر للفاعلية) والضغط الجزئي (PP) في الدماغ. بينما يعتمد الاستقرار والشفاء على معدل تغير PP في الدماغ. ويعتمد نقل المخدر بين الرئة والدماغ على سلسلة من تدرجات التوتر التي يمكن تلخيصها كـ -

وبروبوفول عمل النواقل المثبطة غابا GABA لفتح القنوات Cl^- . تظهر كل من المخدرات سابقة الذكر تداخلاً مع الموقع الخاص به على مستقبلات الغابا المرتبطة بقنوات Cl^- ، ولكن لا ترتبط بمواقع ارتباط الغابا نفسها.

يتضخم عمل الغليسين $glycine$ (ناقل تثبيطي آخر ينشط قنوات Cl^-) في الحبل الشوكي واللب بتأثير الباريتوريات. والبروبوفولول propofol وغيره من المخدرات الإنشاقية. ويمكن حجب هذا الفعل استجابة إلى خريض الألم ومسبباً بالتالي ثبات حالة التخدير. وتثبط بعض المخدرات المفلورة الخاصة بالإضافة للباريتوريات بوابات القنوات العصبية الإيجابية بتأثير مستقبلات النيكوتين الكولنرجية والتي قد تتواسط التسكين. وفقدان الذاكرة.

من ناحية أخرى، لا تؤثر N_2O والكيثامين في قنوات الكلور Cl^- الموبة والتابعة للغابا أو الغليسين. بدلاً من ذلك فإنها تثبط وبشكل انتقائي نموذج NMDA لمستقبلات الغلوتامات. وبوابات هذه المستقبلات انتقائية لقنوات CO_2 الموجبة في العصبونات. والتي يكون تثبيطها هو الآلية الأولية للتأثير المخدر للكيثامين و N_2O . وتمتلك المخدرات الإنشاقية تأثيراً ضعيفاً على هذا المستقبل. وعلى عكس التخدير الموضعي والذي يعمل بدنياً من خلال منع محور التوصيل. فإن المخدرات تعمل من خلال تثبيط النقل المشبكي.

مراحل التخدير:

تسبب المخدرات العامة تثبيطاً غير منتظماً تنازلياً من الجهاز العصبي المركزي. وكمثال على ذلك يتم فقدان الوظائف العليا أولاً. ومن ثم يتم تضمين المناطق المنخفضة تدريجياً من الدماغ. ولكن تتأثر قطاعات قليلة في الحبل الشوكي إلى حد ما في وقت أبكر من المناطق الأعلى. أما مراكز الحياة والمتوضعة في اللب فهي آخر المواقع التي تشل في حال زيادة العمق التخديري. ووصف جويديل (١٩٢٠) أربع مراحل من التخدير بالإيتري.

١. مرحلة التسكين: وهي تمتد من بداية استنشاق المخدر إلى فقدان الوعي: حيث يتم إلغاء الألم تدريجياً. ويمكن في هذه المرحلة تنفيذ بعض العمليات الجراحية البسيطة. ولكن من الصعب الحفاظ على الحالة التخديرية.

٢. مرحلة الهذيان: وهي تمتد من فقدان الوعي إلى بداية التنفس العادية، والاستثارة، والصراع أو المقاومة، وصعوبة التنفس. وتنفس تشنجي. وحدوث تنبیه للودي. ولا يمكن إجراء أي عملية جراحية ضمن هذه المرحلة. وتكون هذه المرحلة غير واضحة في المخدرات الحديثة.

٣. التخدير الجراحي: وتمتد من بداية التنفس العادية وحتى توقف التلقائي للتنفس. انقسمت هذه المرحلة إلى ٤ مراحل

and propofol potentiate the action of inhibitory transmitter GABA to open Cl^- channels. Each of the above anaesthetics appears to interact with its own specific binding site on the GABA_A receptor- Cl^- channel complex, but none binds to the GABA binding site as such. Action of glycine (another inhibitory transmitter which also activates Cl^- channels) in the spinal cord and medulla is augmented by barbiturates, propofol and many inhalational anaesthetics. This action may block responsiveness to painful stimuli resulting in immobility of the anaesthetic state. Certain fluorinated anaesthetics and barbiturates, in addition, inhibit neuronal cation channel gated by nicotinic cholinergic receptor which may mediate analgesia and amnesia.

On the other hand, N_2O and ketamine do not affect GABA or glycine gated Cl^- channels. Rather they selectively inhibit the excitatory NMDA type of glutamate receptor. This receptor gates mainly Ca^{2+} selective cation channels in the neurones and their inhibition appears to be the primary mechanism of anaesthetic action of ketamine as well as N_2O . The volatile anaesthetics have little action on this receptor.

Unlike local anaesthetics which act primarily by blocking axonal conduction, the GAs appear to act by depressing synaptic transmission.

Stages of anaesthesia

GAs cause an irregularly descending depression of the CNS, i.e. the higher functions are lost first and progressively lower areas of the brain are involved, but in the spinal cord lower segments are affected somewhat earlier than the higher segments. The vital centres located in the medulla are paralysed the last as the depth of anaesthesia increases. Guedel (1920) described four stages with ether anaesthesia.

I. Stage of analgesia From beginning of anaesthetic inhalation to loss of consciousness; pain is progressively abolished; some minor procedures can be performed, but it is difficult to maintain.

II. Stage of delirium From loss of consciousness to beginning of regular respiration; excitement, struggling, breath-holding, jerky breathing, sympathetic stimulation occur. No procedure can be carried out. This stage is inconspicuous in modern anaesthesia.

III. Surgical anaesthesia From onset of regular respiration to cessation of spontaneous breathing. This stage has been divided into 4 planes as

anaesthesia becomes light to deep. Most dental/surgical procedures are carried out at plane 1 or 2.

IV. Medullary paralysis From cessation of breathing to failure of circulation and death. It is never attempted.

These clear-cut stages are not seen now-a-days with the use of faster acting GAs, premedication and employment of many drugs together. The precise sequence of events differs somewhat with anaesthetics other than ether.

The modern anaesthetist has to depend on several other observations to gauge the depth of anaesthesia.

- If eyelash reflex is present and patient is making swallowing movements—Stage II has not been reached.
- Incision of the skin causes reflex increase in respiration, BP rise or other effects; insertion of endotracheal tube is resisted and induces coughing, vomiting, laryngospasm; tears appear in eye; passive inflation of lungs is resisted—anaesthesia is light.
- Fall in BP, cardiac and respiratory depression are signs of deep anaesthesia.

In the present-day practice, anaesthesia is generally kept light; adequate analgesia, amnesia and muscle relaxation are produced by the use of intravenous drugs. Concentrations of inhalational anaesthetics exceeding 1.2 MAC are rarely used.

Pharmacokinetics of inhalational anaesthetics

Inhalational anaesthetics are gases or vapours that diffuse rapidly across pulmonary alveoli and tissue barriers. The depth of anaesthesia depends on the potency of the agent (MAC is an index of potency) and its partial pressure (PP) in the brain, while induction and recovery depend on the rate of change of PP in the brain. Transfer of the anaesthetic between lung and brain depends on a series of tension gradients which may be summarized as—

Alveoli $\rightleftharpoons$ Blood $\rightleftharpoons$ Brain

العوامل التي تؤثر على PP الناج عن المخدرات عند بلوغها الدماغ

١. الضغط الجزئي للمخدرات في الغاز المستنشق: كلما ارتفع الضغط الجزئي PP للمخدر المستنشق سوف يتم نقل المخدر بسرعة إلى الدم.
٢. الاستنشاق الرئوي: ينظم نقل المخدرات إلى الحويصلات الهوائية، ويزيد فرط التنفس من كمية المخدر بالدقيقة وبالتالي التحريض السريع.

٣. التبادل السنجي: تنتشر المخدرات الإنشاقية بحرية عبر الحويصلات الهوائية، ولكن عند عدم تطابق التهوية السنجية والنضح (كما يحدث في انتفاخ الرئة وأمراض الرئة الأخرى)، فإن تحقيق التوازن بين الحويصلات الهوائية والدم سوف يتأخر، وبالتالي تباطؤ كل من التحريض والشفاء.

٤. انحلالية المخدر في الدم: وهي الخاصية الأهم التي تحدد الخواص المحرصة والشفاء، ويجب انحلال كميات كبيرة من المخدر في الدم (الإيتر) قبل ارتفاع الضغط الجزئي PP. ويكون ارتفاع الضغط الجزئي في الدم كما هو انخفاضه وكنتيجه لذلك يكون كل من التحريض والشفاء بطيئاً. أما الأدوية ذات الانحلالية المنخفضة وكمثال عليها كل من N₂O، والسيفلورفوران sevoflurane، والديسفلوران desflurane، خرض التخدير بشكل سريع.

٥. انحلال المخدر ضمن الأنسجة: تحدد الانحلالية النسبية للمخدر ضمن الدم والأنسجة تراكيزها بشكل متوازن، ومعظم GAS هي منحلّة تماماً في الأنسجة اللينة، وفي الدم، ولكنها أكثر انحلالاً في الأنسجة الشحمية. وتتابع المخدرات الأكثر انحلالية في الدسم كالهالوتان دخولها الأنسجة الشحمية لساعات وكذلك تغادر هذه الأنسجة ببطء.

٦. تدفق الدم الدماغى: يعتبر الدماغ عضو عالي الإشباع بحيث تصل المخدرات له بشكل سريع. ويمكن تسريع ذلك باستنشاق غاز ثاني أكسيد الكربون، والذي يسبب توسع وعائى، كما أنه يسرع كل من التحريض والشفاء.

الإطراح: عند إيقاف تطبيق المخدر، ينعكس المدروج وتصبح قنوات الامتصاص (الظاهرة الرئوية) هي ذاتها قنوات الإطراح، ونفس العوامل

التي تتحكم بالتحريض تتحكم أيضاً بالشفاء. وعادة ما تتواجد المخدرات لفترة طويلة ضمن الأنسجة الشحمية بسبب انحلاليتها المرتفعة في الدسم وتدفق الدم المنخفض عبر الأنسجة الشحمية، وتشغل العضلات موقع متوسط بين الدماغ والنسج الشحمية. ومعظم المخدرات تطرح كما هي. ويكون الاستقلاب واضحاً فقط للهالوتان والذي يستقلب منه ٢٠٪ في الكبد.

تأثير الغاز الثاني ونقص انتشار الأكسجين إلى أنسجة الجسم:

في الجزء المبدي من التحريض، فإن مدروج التركيز من الأسناخ وحتى الدم يكون مرتفعاً وتدخل كميات كبيرة من المخدر إلى الدم. وإن كان تركيز المخدر المستنشق مرتفعاً فإن ضياع أساسياً من حجم الغاز في الأسناخ يحدث وبالتالي ينص مزيج الغازات، بشكل مستقل عن تغيرات التهوية، ويكون تدفق الغاز أكبر من الحجم الجزري. ويكون ذلك واضحاً فقط في حالة N₂O بما أنها تعطى بتركيز ٧٠-٨٠٪، وعلى الرغم من انخفاض انحلاليتها في الدم، وتكون حوالي ١ لتر/دقيقة من N₂O التي تدخل الدم خلال الدقائق الأولى، فإن تدفق الغاز ١ لتر/دقيقة أعلى من حجم الدقيقة. وإن أعطي مخدر قوي آخر كالهالوتان (يعطى بتركيز ٢-١٪) بنفس التوقيت فهو سوف يصل الدم بمعدل ١ لتر/دقيقة أعلى من حجم الدقيقة والنحري يكون أسرع من تأثير الغاز الثاني.

ويحدث الانعكاس عند إيقاف N₂O بعد معالجة طويلة بالمخدر، يمتلك N₂O مستوى انحلالية منخفض بالدم ويتسرب سريعاً في الأسناخ الهوائية، فيتناقص الضغط الجزئي للأكسجين في الأسناخ الرئوية. ويدعى نقص الأكسجين الناج بانتشار نقص الأكسجة، وهي ليست ذات توابع إن كانت الانعكاسات القلبية الرئوية طبيعية، ولكنها تكون خطيرة إن كانت منخفضة. ويمكن منع ذلك باستنشاق الأكسجين ١٠٠٪ لعدة دقائق بد إيقاف N₂O. بدلاً من الطريق المباشر بالتعرض للهواء، إن انتشار نقص الأكسجة لا يكون واضحاً مع المخدرات الأخرى بسبب تطبيقها ضمن تراكيز منخفضة (٢-٤٠٪) ولا تمدد هواء الأسناخ بأكثر من ٢-١٪.

Factors affecting the PP of anaesthetic attained in brain are—

1. PP of anaesthetic in the inspired gas Higher the inspired tension more anaesthetic will be transferred to the blood hastening induction.

2. Pulmonary ventilation It governs delivery of the GA to the alveoli. Hyperventilation will bring in more anaesthetic per minute and quicken induction.

3. Alveolar exchange The GAs diffuse freely across alveoli, but if alveolar ventilation and perfusion are mismatched (as occurs in emphysema and other lung diseases) the attainment of equilibrium between alveoli and blood will be delayed. Induction and recovery both are slowed.

4. Solubility of anaesthetic in blood This is the most important property determining induction and recovery. Large amount of an anaesthetic that is highly soluble in blood (ether) must dissolve before its PP is raised. The rise as well as fall of PP in blood and consequently induction as well as recovery are slow. Drugs with low blood solubility, e.g. N_2O , sevoflurane, desflurane induce quickly.

5. Solubility of anaesthetic in tissues Relative solubility of anaesthetic in blood and tissues determines its concentration in tissues at equilibrium. Most of GAs are equally soluble in lean tissues as in blood but more soluble in fatty tissue. Anaesthetics with higher lipid solubility (halothane) continue to enter adipose tissue for hours and also leave it slowly.

6. Cerebral blood flow Brain is a highly perfused organ; as such GAs are quickly delivered to it. This can be hastened by CO_2 inhalation which causes cerebral vasodilatation—induction and recovery are accelerated.

Elimination When anaesthetic administration is discontinued, gradients are reversed and the channel of absorption (pulmonary epithelium) becomes the channel of elimination. Same factors

which govern induction also govern recovery. Anaesthetics, in general, persist for long periods in adipose tissue because of their high lipid solubility and low blood flow through fatty tissues. Muscles occupy an intermediate position between brain and adipose tissue. Most GAs are eliminated unchanged. Metabolism is significant only for halothane which is about 20% metabolized in liver.

Second gas effect and diffusion hypoxia In the initial part of induction, diffusion gradient from alveoli to blood is high and larger quantity of anaesthetic is entering blood. If the inhaled concentration of anaesthetic is high, substantial loss of alveolar gas volume will occur and the gas mixture will be sucked in, independent of ventilatory exchange—gas flow will be higher than tidal volume. This is significant only with N_2O since it is given at 70–80% concentration. Though it has low solubility in blood, about 1 litre/min of N_2O enters blood in the first few minutes—gas flow is 1 litre/min higher than minute volume. If another potent anaesthetic, e.g. halothane (given at 1–2% concentration) is being given at the same time, it also will be delivered to blood at a rate 1 litre/min higher than minute volume and induction will be faster—*second gas effect*.

The reverse occurs when N_2O is discontinued after prolonged anaesthesia— N_2O having low blood solubility rapidly diffuses into alveoli and dilutes the alveolar air—PP of oxygen in alveoli is reduced. The resulting hypoxia, called *diffusion hypoxia*, is not of much consequence if cardiopulmonary reserve is normal, but may be dangerous if it is low. This can be prevented by continuing 100% O_2 inhalation for a few minutes after discontinuing N_2O , instead of straight away switching over to air. Diffusion hypoxia is not significant with other anaesthetics because they are administered at low concentrations (0.2–4%) and cannot dilute alveolar air by more than 1–2%.

الجدول ٨. ١: الخواص الفيزيائية للمخدرات الإنشاقية

المخدر	درجة الغليان	الالتهاب	التخريش (الرائحة)	زيت:غاز معامل التقسيم	دم:غاز معامل التقسيم	MAC %	التحريض	الارتخاء العضلي
الإيثر	٣٥	+	+++ لاذع	٦٥	١٢,١	١,٩	بطيء	جيد جداً
الهالوثان	٥٠	لا التهابي	- محبب	٢٢٤	٢,٣	٠,٧٥	متوسط	ضعيف
الإيزوفلوران	٤٨	غير التهابي	± غير محبب	٩٩	١,٤	١,٢	سريع	جيد
الديسوفلوران	٢٤	غير التهابي	+	١٩	٠,٤٢	٦,٠	سريع	جيد
السيوفلوران	٥٩	غير التهابي	- محبب	٥٠	٠,٦٨	٢,٠	سريع	جيد
أكسيد النيتروز	غاز	غير التهابي	-	١,٤	٠,٤٧	١٠٥	سريع	ضعيف

خواص المخدرات المثالية:

٩٠ شخص (وبقيم MAC فقط ٥٠٪ يتبوتن). و٢-٣ MAC غالباً ما يكون قاتل. والأهمية الفيزيائية والخواص المخدرة للمخدرات الإنشاقية تم ذكرها في الجدول ٨. ١.

أ. بالنسبة للمريض ينبغي أن يكون المخدر لطيفاً. وغير مخرش. كما أنه لا ينبغي أن يسبب الغثيان أو القيء. ويجب أن يكون كل من التحريض والشفاء سريعاً بدون آثار جانبية.
ب. بالنسبة للجراح ينبغي أن يوفر تسكين كاف وثبات وارتخاء عضلي. ويجب ألا يكون محرضاً للالتهاب وبذلك يمكن المعالجة باستخدام الكي.

ج. بالنسبة للمخدن: يجب أن يكون تطبيقه سهلاً. ويتم التحكم به وعكسه.

• يجب أن يكون هامش الأمان واسعاً - ولا هبوط في ضغط الدم. ويجب عدم تأثر كل من القلب. والكبد والأجهزة الأخرى.

• فإنه ينبغي أن يكون قوياً حيث أن تتم الحاجة إلى تراكيز منخفضة منه ولا يعاني المريض من نقص الأكسجين.

• ينبغي أن تكون التعديلات السريعة في عمق التخدير ممكنة.

• ينبغي أن يكون رخيصة ومستقرة وتخزن بسهولة.

• يجب أن لا تتفاعل مع أنابيب المطاط أو الكلس الصودي.

يملك التخدير الاستنشاقى منحنيات تراكيز - استجابة شديدة الانحدار. ليزيد التراكيز فقط ١٠٪ وأكثر من MAC يتجمد أكثر من

التصنيف:

الإنشاقية

المخالييل الغازية

السوائل

الإيثر Ether	نتروز أكسيد Nitrous oxide
الهالوثان Halothane	
الإيزوفلوران Isoflurane	
الديسفلوران Desflurane	
السيوفلوران Sevoflurane	

الحقن الوريدي:

الأدوية المخدرة

التأثير البطيء

البنزوديازيبينات	تيوبيبوت الصوديوم
الديازيبام	ميثوهيكسيتون الصوديوم
اللورازيبام	بروبوفولول
الميدازولام	
المخدرات الإضافية (الكيتامين)	
المسكنات الأفيونية (فينتانيل)	

Table 8.1: Physical and anaesthetic properties of inhalational anaesthetics

Anaesthetic	Boiling point (°C)	Inflammability	Irritancy (odour)	Oil: Gas partition coefficient*	Blood: Gas partition coefficient*	MAC (%)	Induction	Muscle relaxation
1. Ether	35	Infl. + Explo.	+++ (Pungent)	65	12.1	1.9	Slow	V. good
2. Halothane	50	Noninfl.	- (Pleasant)	224	2.3	0.75	Interm.	Fair
3. Isoflurane	48	Noninfl.	± (Not pleasant)	99	1.4	1.2	Fast	Good
4. Desflurane	24	Noninfl.	+ (Unpleasant)	19	0.42	6.0	Fast	Good
5. Sevoflurane	59	Noninfl.	- (Pleasant)	50	0.68	2.0	Fast	Good
6. Nitrous oxide	Gas	Noninfl.	-	1.4	0.47	105	Fast	Poor

* At 37°C

MAC—Minimal alveolar concentration; Infl.—Inflammable; Explo.—Explosive; Interm.—Intermediate

Properties of an ideal anaesthetic

A. For the patient It should be pleasant, non-irritating, should not cause nausea or vomiting. Induction and recovery should be fast with no after effects.

B. For the surgeon It should provide adequate analgesia, immobility and muscle relaxation. It should be noninflammable and nonexplosive so that cautery may be used.

C. For the anaesthetist Its administration should be easy, controllable and versatile.

- Margin of safety should be wide—no fall in BP. Heart, liver and other organs should not be affected.
- It should be potent so that low concentrations are needed and oxygenation of the patient does not suffer.
- Rapid adjustments in depth of anaesthesia should be possible.
- It should be cheap, stable and easily stored.
- It should not react with rubber tubing or soda lime.

The inhalational anaesthetics have a steep concentration-response relationship: increasing the concentration only by 10% over MAC immo-

bilizes >90 individuals (at MAC only 50% are immobilized), and 2-3 MAC is often lethal.

The important physical and anaesthetic properties of inhalational anaesthetics are presented in Table 8.1.

CLASSIFICATION**Inhalational****Gas**

Nitrous oxide

Liquids

Ether
Halothane
Isoflurane
Desflurane
Sevoflurane

Intravenous**Inducing agents**

Thiopentone sod.
Methohexitone sod.
Propofol

Slower acting drugs

Benzodiazepines
Diazepam
Lorazepam
Midazolam

Dissociative anaesthesia

Ketamine
Opioid analgesia
Fentanyl

المخدرات الإنشاقية

للاشتعال. ذوبانه في الدم متوسط النسبة - أما تأثيره التحريضي سريع ومقبول. وهو مخدر قوي. يستخدم بنسبة ٢ - ٤٪ للتحريض و ٠,٥ - ١ للمحافظة على التأثير الحذر. ويتم توصيله أو تطبيقه باستخدام مبخر خاص. هو ليس مسكن جيد للألم أو مخري عضلي؛ ومع ذلك يقوي تأثير حاصرات الوصل العصبي العضلي التنافسية.

يسبب الهالوثان تثبيط مباشر لتقلص عضلة القلب. كما ينخفض الناجح القلبي مع زيادة التخدير عمقاً. يبدأ BP بالهبوط باكراً وبشكل موازي لعمق التخدير. كما يتناقص معدل ضربات القلب بالتثبيط المباشر للعقدة الجيبية الأذينية SA تلقائياً وضعف تفعيل مستقبلات الضغط حتى وإن حدث هبوط في الضغط. وهي تعمل على زيادة حساسية القلب لاضطراب النظم القلبي للأدرينالين. يسبب الهالوثان تثبيط أكبر للتنفس. ويصبح التنفس سريع وسطحي. وتتم الحاجة لدعم التنفس بالأكسجين.

يتم إلغاء منعكسات البلعوم والخنجرة باكراً. ويتم تثبيط السعال بينما تتوسع القصبات الهوائية - بالتالي فهو مفضل للمصابين بالربو. كما أنه يثبط تقلصات الأمعاء والرحم. إلا أن التهاب الكبد يصيب الأفراد المؤهين (حوالي ١ في ١٠,٠٠٠) خاصة بعد الاستخدام المتكرر. ونادراً ما يحدث ردود فعل محددة جينياً من ارتفاع حرارة ناجح عن خبائة. وهي تعزى لتحلل Ca^{2+} من الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية من خلال قناة كالسيوم Ryr غير طبيعية. وتسبب تقلص عضلي مستمراً وزيادة في إنتاج الحرارة.

يستقلب حوالي ٢٠٪ من الهالوثان الداخل إلى الدم في الكبد. أما الباقي فيتبخّر إن الشفاء من التخدير بالهالوثان يكون سهلاً وتقريباً سريع. وقد يحدث ارتعاش. ولكن يكون كل من الغثيان، والإقياء نادري الحدوث. ويحافظ على تثبيط أداء المركز المحرك والقدرة العقلية لعدة ساعات بعد عودة الوعي. يستخدم الهالوثان دورياً في الهند. ولكن تم استبداله في الدول المتقدمة بعوامل أكثر تكلفة.

٤. الإيزوفلوران (سوفان):

ويملك هذا المخدر الفعال المفلور خواص مشابهة للهالوثان. ولكنه أقل انحلالاً في الدم وتنتج

١. أكسيد النيتروز (N_2O): وهو سائل عديم الطعم واللون وأثقل من الهواء، وهو غير مسبب للالتهاب ويتم تطبيقه تحت ضغط في اسطوانات من الفولاذ. وهو غير مخرش ولكنه يتمتع بتأثير مخدر ضعيف. ولا يحدث فقد وعي لدى كل الأشخاص بدون نقص الأكسجة. ويكون MAC ١,٥٪ مقترحاً بأنه حتى N_2O النقي لا ينتج تأثيراً مخدراً كافياً في ضغط الجو الطبيعي.

أكسيد النيتروز مسكن جيد (حتى ٢٠٪) فهو قادر على إنتاج تسكين خفيف وارتخاء عضلات ضعيف. بداية عمل أكسيد النيتروز سلس وسريع (ولكن عادة ما تستخدم التيونونات للتحريض)، أما الشفاء فهو سريع. أما تأثير الغاز الثاني وانتشاره يحدث فقط مع N_2O . لا يلاحظ حدوث غثيان تالي للتخدير. يستخدم أكسيد النيتروز عادة كناقل و وداعم للمخدرات الأخرى. ومزيج يتكون من ٧٠٪ أكسيد النيتروز + ٢٥ - ٣٠٪ أكسجين + ٠,٢ - ٢٪ مخدر قوي. هو خليط لمعظم العمليات الجراحية.

وكعامل وحيد. يستخدم أكسيد النيتروز (٥٠٪) مع O_2 لتسكين عمليات الولادة. أما في ممارسة طب الأسنان يستخدم أكسيد النيتروز الآن لتوفير «تسكين واع» لتبديد القلق والخوف. وهو غير سام للكبد والكلى والمخ. كما أنه رخيص وشائع الاستعمال بشكل كبير.

٢. الإيتير (دي إيتيل الإيتير):

وهو سائل شديد التطاير. ينتج أبخرة مخرشة وقابلة للاشتعال ومتفجرة. يعتبر الإيتير مخدر قوي. ينتج تسكين جيد وارتخاء عضلي ملحوظ - وينبغي تخفيض جرعة حاصرات الوصل العصبي العضلي التنافسية إلى حوالي الثلث. وهو عالي الانحلالية في الدم - ويسبب عدم راحة، وصراعات، وصعوبة في التنفس. وزيادة في إفراز اللعاب. وإفرازات تنفسية واضحة. (وبهذه الحالة يجب استخدام الأتروبين قبل التخدير لمنع زيادة الإفرازات لدى المريض).

يكون الشفاء بطيء؛ ويلاحظ حدوث الدوخة، والغثيان والقيء بعد التخدير. وقد تم الاستغناء عن الإيتير بسبب خصائصه غير السارة وتأثيراته المؤهية للاشتعال. ومع ذلك، فإنه يستخدم أحياناً في المناطق المحيطة لأنه رخيص. يمكن إعطائه بطريقة التنقيط المفتوحة دون الحاجة إلى أي معدات. وهي آمنة نسبياً حتى في أيدي عديمي الخبرة.

٤. الهالوثان (فلوثان):

سائل طيار مع رائحة حلوة. غير مخرش. وغير قابل

INHALATIONAL ANAESTHETICS

1. Nitrous oxide (N_2O) It is a colourless, odourless, heavier than air, noninflammable gas supplied under pressure in steel cylinders. It is a nonirritating but low potency anaesthetic; unconsciousness cannot be produced in all individuals without concomitant hypoxia. MAC is 105% implying that even pure N_2O cannot produce adequate anaesthesia at 1 atmosphere pressure.

Nitrous oxide is a good analgesic (even 20% produces moderate analgesia) but poor muscle relaxant. Onset of N_2O action is quick and smooth (but thiopentone is often used for induction), recovery is rapid. Second gas effect and diffusion hypoxia occur with N_2O only. Post-anaesthetic nausea is not marked.

Nitrous oxide is generally used as a carrier and adjuvant to other anaesthetics. A mixture of 70% N_2O + 25–30% O_2 + 0.2–2% another potent anaesthetic is employed for most surgical procedures.

As the sole agent, N_2O (50%) has been used with O_2 for obstetric analgesia. In dental practice N_2O is now used to provide 'conscious sedation' for allaying anxiety and apprehension (see p. 125). It is nontoxic to liver, kidney and brain. It is cheap and very commonly used.

2. Ether (Diethyl ether) It is a highly volatile liquid, produces irritating vapours which are inflammable and explosive. Ether is a potent anaesthetic, produces good analgesia and marked muscle relaxation—the dose of competitive neuromuscular blockers should be reduced to about 1/3rd.

It is highly soluble in blood—induction is prolonged and unpleasant with struggling, breath-holding, salivation and marked respiratory secretions (atropine must be given as premedication to prevent the patient from drowning in his own secretions). Recovery is slow; post-anaesthetic nausea, vomiting and retching are marked.

Ether has gone out of use because of its unpleasant and inflammable properties. However, it is occasionally used in peripheral areas because it is—cheap, can be given by open drop method without the need for any equipment, and is relatively safe even in inexperienced hands.

3. Halothane (FLUOTHANE) It is a volatile liquid with sweet odour, nonirritant and nonin-

flammable. Solubility in blood is intermediate—induction is reasonably quick and pleasant.

It is a potent anaesthetic. For induction 2–4% and for maintenance 0.5–1% is delivered by the use of a special vaporizer. It is not a good analgesic or muscle relaxant; however, it potentiates competitive neuromuscular blockers.

Halothane causes direct depression of myocardial contractility. Cardiac output is reduced with deepening anaesthesia. BP starts falling early and parallels the depth. Heart rate is often reduced by direct depression of SA nodal automaticity and lack of baroreceptor activation even when BP falls. It tends to sensitize the heart to the arrhythmogenic action of Adr. Halothane causes relatively greater depression of respiration; breathing is shallow and rapid. Ventilatory support with added oxygen is frequently required.

Pharyngeal and laryngeal reflexes are abolished early and coughing is suppressed while bronchi dilate—preferred for asthmatics. It inhibits intestinal and uterine contractions.

Hepatitis occurs in susceptible individuals (approximately 1 in 10,000) especially after repeated use. A genetically determined reaction *malignant hyperthermia* occurs rarely. It is due to intracellular release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum through an abnormal RyR calcium channel causing persistent muscle contraction and increased heat production.

About 20% of halothane that enters blood is metabolized in the liver, the rest is exhaled out. Recovery from halothane anaesthesia is smooth and reasonably quick; shivering may occur but nausea and vomiting are rare. Psychomotor performance and mental ability remain depressed for several hours after regaining consciousness.

Halothane is a routinely used anaesthetic in India, but in affluent countries it has been replaced by the newer and costlier congeners.

4. Isoflurane (SOFANE) This potent fluorinated anaesthetic has properties similar to halothane, but is less soluble in blood—produces rapid

من الإيزوفلوران. ولكنه أكثر من الديسفلوران. ويكون فعله التحريضي في الحالات الاسعافية سريعاً بالإضافة لسرعة التغيرات في عمق التخدير والتي يمكن الحصول عليها. وغياب الحرقة يجعله لذيذ للاستخدام ويتم تطبيقه عبر قناع وجهي. وبشكل مخالف للديسوفلوران، فهو لا يمتلك أي مشكلة في التحريض. ويكون قبوله جيداً حتى لدى المرضى الأطفال. ويكون الشفاء سهلاً. وكذلك التوجه. ويعود كل من العمل العقلي والسلوكي بسرعة لطبيعته كما هو الحال مع الديسوفلوران. يكون السيوفلوران مناسباً لكل من المرضى تحت العملية أو خارج العملية. ولكنه عالي التكلفة ويحتاج لجهاز مفتوح عال وهذا سبب غلاء ثمنه.

المخدرات الوريدية العوامل المحرصة

وهي الأدوية التي تنتج عند حقنها وريدياً فقدان وعي في وقت الدوران الدماغي وحيد الذراع (~ ١١ ثانية)؛ وهي تستخدم عادةً للتحريض بسبب السرعة لبدء العمل. وتتم المحافظة على التخدير من خلال العوامل الإنشاقية. تساعد أيضاً على الحد من كمية المخدر المحفوظ عليه. ولدى استكمال استخدامها مع مسكنات الألم والمخريات العضلية، فيمكن أيضاً استخدامها كمخدر وحيد.

١. ثيوبنتان الصوديوم (Thiopentone sod):

وهي ثيوباربيتوريات قصيرة مدة التأثير كثيراً. عالية الانحلال بالماء معطية محلولاً عالي القلوية. يجب تحضيره مباشرة قبل الحقن. إن الانصباب الدموي للمحلول أو الحقن داخل الشرياني المهمل ينتج حساً بالألم. وقد يحدث تركز وموت. ينتج حقنه وريدياً (٣-٥ ملغ/كغ) ينتج لاوعي في ١٥ - ٢٠ ثانية. شكله غير المتوافق له قابلية ذوبان عالية في الدهون. يدخل الدماغ على الفور تقريباً. يعتمد التوزيع الأولي على تدفق الدم للأعضاء - فيحصل الدماغ على كميات كبيرة. ومع ذلك، كما في الأنسجة الأخرى الأقل توعية (العضلات، والدهون) والتي تتناول المخدر تدريجياً. وبالتالي تنقص التراكمات الدموية ويعاد انتشاره من الدماغ؛ وتتم استعادة الوعي خلال ٦ - ١٠ دقيقة (ويكون نصف عمر التوزيع ٣ دقائق).

وفي حال تكرار الحقن. تمتلئ المواقع الخارج نخاعية. منقصة بذلك إنتاج التأثير

خريصاً وشفاءً. يكون الانخفاض في ضغط الدم مشابهاً لذلك الناتج عن الهالوثان. ولكنه يميل لزيادة ضربات القلب. ولا يزيد الإيزوفلوران حساسية القلب على اضطراب النظم الأدرنجي. ويكون تثبيط التنفس مسيطراً ويجب مساعدة التنفس لتجنب hypercarbia. يزداد الإفراز بشكل بسيط. ولا تصادف أي سمية كبدية وكلوية. ويكون الدوخة والغثيان التاليان للتخدير منخفضي الحدوث. وعلى الرغم من كونه مخرباً. إلا أن الإيزوفلوران يمتلك العديد من الفوائد. منها عمق التخدير المناسب والسمية المنخفضة. كما أنه لا يثير نوبات من الصرع وهو المفضل في جراحة الأعصاب. وقد أصبح مخدراً روتينياً في العديد من المشافي.

٥. الديسوفلوران (Desflurane): وتم حديثاً تطوير المتماكبات الفلوري للإيزوفلوران والذي استخدم بشكل عام كمخدر للمرضى في حالة الجراحة في البلدان الغربية. ويملك خواص مميزة من التبخر السريع. زيت منخفض: معامل الانقسام الغازي والانحلالية منخفضة في الدم وفي النسج. ولذلك يكون التحريض والشفاء شديدي السرعة. يتغير عمق التخدير بسرعة مع التغير في التركيز المستنشق. وبعد التخدير تصبح كل من القدرات السلوكية والعقلية قصيرة العمر. ويستطيع المرضى التحرر من المخدر خلال عدة ساعات بعد الجراحة.

ويكون الديسوفلوران أقل فعالية من الإيزوفلوران. أما التراكيز المرتفعة فتستخدم عادة لتحريض (خريش مجرى الهواء) السعال. وصعوبة تنفس و تشنج حنجرة بسبب الرائحة الحادة والتي تجعل من الصعب استخدامها للتحريض. أما درجة التثبيط التنفسي. والارتخاء العضلي. والتوسع الوعائي والهبوط في ضغط الدم والمحافظة على تقلص العضلة القلبية والدوران الإكليلي مشابه للإيزوفلوران. ويكون الديسوفلوران بديل جيد للإيزوفلوران في حالة الجراحة الروتينية. وخاصة العمليات طويلة المدة.

٦. السيوفلوران: وهو المخدر الأخير المتعدد الفلور مع خواص متوسطة بين الإيزوفلوران والديسفلوران. وتكون انحلاليته في الدم والنسج وكذلك فعاليتها أقل

induction and recovery. Fall in BP is like halothane, but it tends to increase heart rate. Isoflurane does not sensitize the heart to adrenergic arrhythmias.

Respiratory depression is prominent and assistance is usually needed to avoid hypercarbia. Secretions are slightly increased. Renal and hepatic toxicity has not been encountered. Postanaesthetic nausea and vomiting is low.

Though slightly irritant, isoflurane has many advantages, i.e. better adjustment of depth of anaesthesia and low toxicity. It does not provoke seizures and is preferred for neurosurgery. In many hospitals it has become the routine anaesthetic.

5. Desflurane It is a recently developed all fluorinated congener of isoflurane which has gained popularity as an anaesthetic for outpatient surgery in western countries. Its distinctive properties are high volatility, lower oil: gas partition coefficient and very low solubility in blood as well as tissues because of which induction and recovery are very fast. Depth of anaesthesia changes rapidly with change in inhaled concentration. Postanaesthetic cognitive and motor impairment is shortlived—patient can be discharged a few hours after surgery.

Desflurane is less potent than isoflurane; higher concentration has to be used for induction—irritates air passage—may induce coughing, breath-holding and laryngospasm because of somewhat pungent odour making it difficult to use for induction. Degree of respiratory depression, muscle relaxation, vasodilatation and fall in BP, as well as maintained cardiac contractility and coronary circulation are like isoflurane. Desflurane can serve as a good alternative to isoflurane for routine surgery as well, especially prolonged operations.

6. Sevoflurane It is the latest polyfluorinated anaesthetic with properties intermediate between isoflurane and desflurane. Solubility in blood and tissues as well as potency are less

than isoflurane but more than desflurane. Induction and emergence from anaesthesia are fast and rapid changes in depth can be achieved. Absence of pungency makes it pleasant and administrable through face mask. Unlike desflurane, it poses no problem in induction; acceptability is good even by pediatric patients. Recovery is smooth; orientation, cognitive and motor functions are regained almost as quickly as with desflurane. Sevoflurane is suitable for both outpatient and inpatient surgery, but its high cost and need for high flow open system makes it very expensive to use.

INTRAVENOUS ANAESTHETICS

INDUCING AGENTS

These are drugs which on i.v. injection produce loss of consciousness in one arm-brain circulation time (~11 sec); are generally used for induction because of rapidity of onset of action. Anaesthesia is then usually maintained by an inhalational agent. They also serve to reduce the amount of maintenance anaesthetic. Supplemented with analgesics and muscle relaxants, they can also be used as the sole anaesthetic.

1. Thiopentone sod It is an ultrashort acting thiobarbiturate, highly soluble in water yielding a very alkaline solution, which must be prepared freshly before injection. Extravasation of the solution or inadvertent intraarterial injection produces intense pain—necrosis and gangrene may occur.

Injected i.v. (3–5 mg/kg) it produces unconsciousness in 15–20 sec. Its undissociated form has high lipid solubility—enters brain almost instantaneously. Initial distribution depends on organ blood flow—brain gets large amounts. However, as other less vascular tissues (muscle, fat) gradually take up the drug, blood concentration falls and it back diffuses from the brain; consciousness is regained in 6–10 min (1/4 of distribution phase is 3 min).

On repeated injection, the extracerebral sites are gradually filled up—lower doses produce

بعض المرضى. واستمرار انقطاع النفس لمدة دقيقة واحدة يكون شائعاً. أما هبوط الضغط فهو يعود إلى التوسع الوعائي الناتج بشكل ثابت ويكون عادة حاد. ولكنه قصير فترة التأثير. أما بطء العضلة القلبية فهو يكون عالي التواتر. وتستخدم الجرعات الأقل من تلك المسببة للتخدير لتهدئة مرضى تنبيب الرغامى في وحدات العناية المركزة.

الأدوية بطيئة التأثير:

١. **البنزوديازيبينات (BZDs):** تستخدم بالإضافة للأدوية المستخدمة قبل العمليات الجراحية. وتستخدم البنزوديازيبينات بشكل متكرر للتخريض والمحافظة ودعم المخدر. كما هو الحال في التخدير الواعي. وينتج عن الحقن الوريدي للجرعات الكبيرة نسبياً (الديازيبام ٠,٥-٠,٢ ملغ/كغ أو ما يعادلها) هدأة، وفقدان الذاكرة. ومن ثم فقدان الوعي الذي يتم خلال ٥ - ١٠ دقيقة. ويستجيب خلال ساعة إن لم يعطى مخدر آخر أو أفيونات. وقد يعزى ذلك الوقت لإعادة توزيع الدواء (نصف عمر التوزيع للديازيبام ١٥ دقيقة). ولكن يستمر فقدان الذاكرة ٢-٣ ساعات والهدأة قد تستمر لمدة ٦ ساعات أو أكثر. وتكون البنزوديازيبينات مسكنات ضعيفة؛ ويضاف عادة الأفيون أو N٢O إن كانت العملية مؤلمة.

لا تثبط البنزوديازيبينات التنفس بشكل واضح. ولا تؤثر في تفصل العضلة القلبية أو ضغط الدم؛ ولكن عندما يتم أيضاً إعطاء المواد الأفيونية، فإن هذه الوظائف تكون معرضة للخطر إلى حد كبير. لا تثير البنزوديازيبينات الغثيان أو القيء بعد الجراحة. ولا تخفف الحركات اللاإرادية.

تفضل البنزوديازيبينات حالياً كأدوية في حالة التنظير وقسطرة القلب. وتصوير الأوعية الدموية. وهدأة الوعي أثناء التخدير الموضعي/المنطقي في إجراءات طب الأسنان. وفي حالات الكسور.

وهو دواء يتم تكراره في حالات التخدير المتوازن الناتج عن استخدام العديد من الأدوية. ويمكن عكس عمل التخدير للبنزوديازيبينات سريعاً بالفلومازينيل بجرعة ٠,٥ - ٢ ملغ وريدياً.

الديازيبام: يسرب بشكل نط دائمة من محلول غير مدد بجرعة ٠,٥-٠,٢ ملغ/كغ. وتنقص هذه التقنية حس الحرقه في الشريان وتنقص كذلك من تواتر الجلطة الدموية. **اللورازيبام:** يتمتع بتأثير أبطأ وتخريشاً أقل من الديازيبام. وهو

المخدر والذي يستمر لمدة أطول. وتوزعه البديل يحدث في حالة الاستقلاب الكبدي (نصف عمر الاطراح من ٧-١٢ ساعة). وقد يستمر تثبيط الجهاز العصبي المركزي لمدة أكثر من ١٢ ساعة. ويجب عدم السماح المريض بمغادرة المشفى بدون مرافق قبل هذا الوقت.

يعتبر التيوبنتان مسكن ألم ضعيف. ولا يتم التحكم بالألم بتأثيره فقط دون مشاركة الايونات أو أكسيد النترون. غير ذلك فهو قد يحدث صراع لدى المريض. كما تظهر تغيرات انعكاسية في ضغط الدم والتنفس. وهي مرخي عضلي ضعيف. ويحدث هبوط الضغط مباشرة بعد الحقن العائد للتوسع الوعائي. ولكن يتم الشفاء بسرعة. يستخدم التيوبنتان عادة كعامل محرض. ولكن نادراً ما يوظف في مجال طب الأسنان.

الآثار السلبية: يحدث تشنج الحنجرة عادة عند وجود إفرازات في الجهاز التنفسي أو غيره من المهيجات. أو عند محاولة إجراء تنبيب أثناء التخدير يكون خفيف. ويمكن منع ذلك بوصف الأتروبين قبل هذه الأدوية. وقد يحدث الرجفان والهديان خلال عملية الشفاء. أما الغثيان والقيء بعد التخدير تكون غير شائعة.

٢. **ميثوهيكسيتون الصوديوم:** وهو مجانس للتيوبنتون أكثر فعالية وأقصر مدة بالتأثير. يستقلب بسرعة.

٣. **بروبوفول Propofol :** سائل زيتي يستخدم كمستحلب ١٪. يحقن وريدياً للتخريض. والتخدير لفترة قصيرة. يحدث فقدان الوعي بعد حقن بروبوفول في غضون ١٥-٤٥ ثانية ويدوم ~ ١٠ دقائق. يتوزع البروبوفول سريعاً (نصف زمن التوزيع هو ٢-٤ دقائق). ونصف عمر الإطراح (١٠٠ دقيقة) أقصر بكثير من نصف عمر الإطراح للتيوبنتون بسبب الاستقلاب السريع. على هذا النحو يثبط التيوبنتون البروبوفولول بشكل كبير.

وقد استخدم الحقن المتقطع أو التسريب المستمر للبروبوفول للتخدير الكلي وريدياً. عند دعمه بالفينتانيل. وهي لا تسبب تهيج مجرى الهواء. وهي مناسبة خاصة للمرضى خارج الجراحة نظراً لضعف العواقب بشكل كبير بالإضافة لخفض تواتر الدوخة. والغثيان التالي للعمليات الجراحية. وقد تمت ملاحظة تأثيرات الإثارة والحركات اللاإرادية لدى

anaesthesia which lasts longer. Its ultimate disposal occurs mainly by hepatic metabolism (elimination $t_{1/2}$ is 7–12 hr). Residual CNS depression may persist for > 12 hr. The patient should not be allowed to leave the hospital without an attendant before this time.

Thiopentone is a poor analgesic. Painful procedures should not be carried out under its influence unless an opioid or N_2O has been given; otherwise, the patient may struggle, shout and show reflex changes in BP and respiration.

It is a weak muscle relaxant. BP falls immediately after injection mainly due to vasodilatation, but recovers rapidly.

Thiopentone is a commonly used inducing agent, but seldom employed in dentistry.

Adverse effects Laryngospasm occurs generally when respiratory secretions or other irritants are present, or when intubation is attempted while anaesthesia is light. This can be prevented by atropine premedication.

Shivering and delirium may occur during recovery. Postanaesthetic nausea and vomiting are uncommon.

2. Methohexitone sod. It is a more potent and shorter acting thiopentone congener that is more rapidly metabolised—patient becomes roadworthy earlier.

3. Propofol It is an oily liquid employed as a 1% emulsion for i.v. induction and short duration anaesthesia. Unconsciousness after propofol injection occurs in 15–45 sec and lasts ~10 min. Propofol distributes rapidly (distribution $t_{1/2}$ 2–4 min). Elimination $t_{1/2}$ (100 min) is much shorter than that of thiopentone due to rapid metabolism. As such, propofol has largely superseded thiopentone.

Intermittent injection or continuous infusion of propofol has been used for total i.v. anaesthesia when supplemented by fentanyl. It lacks airway irritancy and is particularly suited for outpatient surgery because residual impairment is less marked and incidence of postoperative nausea and vomiting is low. Excitatory effects and involuntary movements are noted in

few patients. Induction apnoea lasting ~1 min is common. Fall in BP due primarily to vasodilatation occurs consistently and is occasionally severe, but short lasting. Bradycardia is also frequent.

In subanaesthetic doses it has been used for sedating intubated patients in intensive care units.

SLOWER ACTING DRUGS

1. Benzodiazepines (BZDs) In addition to preanaesthetic medication, BZDs are now frequently used for inducing, maintaining and supplementing anaesthesia as well as for conscious sedation. Relatively large doses (diazepam 0.2–0.5 mg/kg or equivalent) injected i.v. produce sedation, amnesia and then unconsciousness in 5–10 min. If no other anaesthetic or opioid is given, the patient becomes responsive in 1 hr or so due to redistribution of the drug (distribution $t_{1/2}$ of diazepam is 15 min), but amnesia persists for 2–3 hr and sedation for 6 hr or more. BZDs are poor analgesics: an opioid or N_2O is usually added if the procedure is painful.

By themselves, BZDs do not markedly depress respiration, cardiac contractility or BP; but when opioids are also given, these functions are considerably compromised. They do not provoke postoperative nausea or vomiting. Involuntary movements are not stimulated.

BZDs are now the preferred drugs for endoscopies, cardiac catheterization, angiographies, conscious sedation during local/regional anaesthesia for dental procedures, fracture setting, etc. They are a frequent component of balanced anaesthesia employing several drugs. The anaesthetic action of BZDs can be rapidly reversed by flumazenil 0.5–2 mg i.v.

Diazepam 0.2–0.5 mg/kg by slow undiluted injection in a running i.v. drip: this technique reduces the burning sensation in the vein and incidence of thrombophlebitis.

Lorazepam Three times more potent, slower acting and less irritating than diazepam. It

يتوزع بشكل تدريجي ويتأخر بالتالي الاستيقاظ. ونلاحظ زيادة في تواتر فقدان الوعي.

الميدازولام: منحل بالماء، وغير مخرب للشريان. تأثيره سريع وقصير وأكثر فعالية من الديازيبام بثلاث مرات. وهو يفضل على الديازيبام للاستخدام في التخدير والهدأة لدى أطباء الأسنان. وفي التنبيب والتهوية الميكانيكية للمرضى.

٢. الكيتامين (Ketamine): يدعى بالمخدر الفصامي وذلك لأنه يحرض تسكين عميق، وتصلب (ثبات)، وفقدان ذاكرة، ويحرض نوم خفيف وشعور بالانفصال الشخص عن جسده وعن المحيط. ويكون موقع تأثيره الأول في القشرة الدماغية والمناطق تحت القشرية، وليس في الجهاز المفعول الشبكي.

لا يثبط التنفس، وتتم المحافظة على المنعكسات التنفسية ويزداد التواتر العضلي. ويزداد معدل ضربات القلب والنتاج القلبي وضغط الدم بسبب التنبيه الودي. وتظهر هذه التأثيرات خلال دقيقة ويبدأ الشفاء منها خلال ١٠-١٥ دقيقة. ولكن يبقى المريض فاقداً للوعي لمدة ١-٢ ساعة. ويحدث هيجان وانفعال وهلوسة، وحركات لا إرادية لدى ٥٠٪ من المرضى. ولا يكون الحقن مؤلماً. ويتحمل الأطفال الدواء بشكل أفضل. ونصف عمره الإطراحي ٣-٤ ساعات.

تم توظيف الكيتامين في عمليات طب الأسنان وغيرها من عمليات الرأس والرقبة، ولدى مرضى الذين الربو النازف (يخفف من التشنج القصبي bronchospasm)، والذين يفضلون عدم فقدان الوعي وفي العمليات قصيرة المدة. وهو مخدر جيد للاستخدام المتكرر؛ ومناسب خاصة في حالة حرق الملابس. ويستخدم بالمشاركة مع الديازيبام لتصوير الأوعية الدموية، وقسطرة القلب، وجراحة الرضوض. قد تكون خطيرة في ارتفاع ضغط الدم وفي أمراض القلب الإقفارية، ولكنه جيد للمرضى منخفضي الحجم.

٣. الفينتانيل (Fentanyl):

مسكن أفيوني فعال، وقصير مدة التأثير (٣٠-٥٠ دقيقة) مرتبط بالبيثيديين ويعطى وريدياً في بداية الإجراءات الجراحية المؤلمة. وكثيراً ما يتم استخدامه لدعم التخدير في التخدير المتوازن. ويسمح ذلك باستخدام تراكم أقل من المخدر مع ثباتية ديناميكية دموية أفضل.

ويمكن عند استخدامها بالمشاركة مع البنزوديازيبينات الاستغناء عن التخدير الإنشافي، ويستخدم في حالات التشخيص واستخدام المنظار، وتصوير الأوعية الدموية. وفي طب الأسنان وغيرها من العمليات الجراحية البسيطة في حال كان الخطر منخفضاً. وكذلك يستخدم كمخدر في حروق الثياب.

يبقى المريض بعد الحقن الوريدي للفينتانيل (٢ - ٤ ميكروغرام/كغ) في حالة نعاس ولكنه واعياً ومتعاوناً بشكل ملحوظ. ولكن التثبيط التنفسي يكون ملحوظ. ويمكن التنبيب به؛ ويتم تشجيع المريض على التنفس. وحتى من الممكن أن تقدم المساعدة على التنفس للمريض. بالإضافة انخفاض معدل ضربات القلب، لأن الفينتانيل ينبه العصب المبهم. ويكون هبوط الضغط خفيف BP ولا يتحسس القلب للأدرينالين. وقد يلاحظ دوخة، وإقياء، وحكة خلال الشفاء. ويمكن استخدام المناهض الأفيوني مثل النالوكسان ليعاكس التثبيط التنفسي المستمر، والتشوش العقلي.

اختلاطات المخدرات الموضعية.

أ. خلال عملية التخدير:

١. تثبيط التنفس و hypercarbia.
٢. سيلان اللعاب، وإفرازات تنفسية وهي أبسط مشكلة حالياً بسبب استخدام المخدرات غير المحرشة.
٣. لانظميات قلبية، توقف الانقباض القلبي.
٤. هبوط ضغط الدم.
٥. تنفس المكونات المعدية، التهاب رئوي حمضي.
٦. تشنج حنجرة واختناق.
٧. تحذير: إدراك حسي مفرغ، وإلغاء الأحداث خلال العملية الجراحية باستخدام مخدر خفيف+ مسكن ألم+ مخري عضلي.
٨. انفعال أو تهيج، اختلاجات، تأثيرات استثنائية.
٩. حريق وانفجار؛ وهي نادرة الآن بسبب عدم استخدام المخدرات سريعة الاشتعال.

ب. بعد التخدير:

١. دوخة وإقياء.
٢. هدأة مستمرة: ضعف العمل الحركي.
٣. ذات رئة، انخماص.
٤. سمية عضوية: أذية كبدية، وكلوية.
٥. شلل عصبي يعود إلى أخطاء تسممية.
٦. انفعال أو هذيان إسعافي.

distributes more gradually—awakening may be delayed. Amnesia is more profound.

Midazolam Water soluble, nonirritating to veins, faster and shorter acting and 3 times more potent than diazepam. It is being preferred over diazepam for anaesthetic use and for sedation of dental patients, intubated and mechanically ventilated patients, etc.

2. Ketamine It induces a so-called '*dissociative anaesthesia*'—profound analgesia, immobility, amnesia with light sleep and feeling of dissociation from one's own body and the surroundings. The primary site of action is in the cortex and subcortical areas; not in the reticular activating system.

Respiration is not depressed, airway reflexes are maintained and muscle tone increases. Heart rate, cardiac output and BP are elevated due to sympathetic stimulation. The above effects are produced within a min and recovery starts after 10–15 min, but the patient remains amnesic for 1–2 hr. Emergence delirium, hallucinations and involuntary movements occur in up to 50% patients, but the injection is not painful. Children tolerate the drug better. Its elimination $t_{1/2}$ is 3–4 hr.

Ketamine has been employed for dental and other operations on the head and neck, in patients who have bled, in asthmatics (relieves bronchospasm), in those who do not want to lose consciousness and for short operations. It is good for repeated use; particularly suitable for burn dressing. Combined with diazepam, it has found use in angiographies, cardiac catheterization and trauma surgery. It may be dangerous for hypertensives and in ischaemic heart disease, but is good for hypovolaemic patients.

3. Fentanyl This short acting (30–50 min) potent opioid analgesic related to pethidine is generally given i.v. at the beginning of painful surgical procedures. It is frequently used to supplement anaesthetics in balanced anaesthesia. This permits use of lower anaesthetic concentrations with better haemodynamic

stability. Combined with benzodiazepines, it can obviate the need for inhaled anaesthetics for diagnostic, endoscopic, angiographic, dental and other minor procedures in poor risk patients, as well as for burn dressing.

After i.v. fentanyl (2–4 $\mu\text{g/kg}$) the patient remains drowsy but conscious and his co-operation can be commanded. Respiratory depression is marked, but predictable; the patient may be encouraged to breathe and assistance may be provided. Heart rate decreases, because fentanyl stimulates vagus. Fall in BP is slight and heart is not sensitized to Adr.

Nausea, vomiting and itching often occur during recovery. The opioid antagonist naloxone can be used to counteract persisting respiratory depression and mental clouding.

COMPLICATIONS OF GENERAL ANAESTHESIA

A. During anaesthesia

1. Respiratory depression and hypercarbia.
2. Salivation, respiratory secretions—less problematic now as nonirritant anaesthetics are mostly used.
3. Cardiac arrhythmias, asystole.
4. Fall in BP.
5. Aspiration of gastric contents: acid pneumonitis.
6. Laryngospasm and asphyxia.
7. Awareness: dreadful perception and recall of events during surgery—by use of light anaesthesia + analgesics and muscle relaxants.
8. Delirium, convulsions, excitatory effects.
9. Fire and explosion—rare now due to use of non-inflammable agents.

B. After anaesthesia

1. Nausea and vomiting.
2. Persisting sedation: impaired psychomotor function.
3. Pneumonia, atelectasis.
4. Organ toxicities: liver, kidney damage.
5. Nerve palsies—due to faulty positioning.
6. Emergence delirium.

1- الاضطراب المعرفي: تمت ملاحظة فترات طويلة من التناقص المعرفي لدى بعض المرضى. خاصة كبار السن.

التداخلات الدوائية:

١. هبوط ضغط ملحوظ لدى مرضى ارتفاع الضغط المتناولين للمخدرات العامة.
٢. تزداد فعالية المخدرات عند تناول مضادات الذهان. والمواد الأفيونية. الكلوندين ومثبطات مونوأمينو أكسيداز.
٣. يزيد الهالوثان من حساسية القلب للأدرينالين.
٤. يمكن أن تسبب القشرانيات السكرية، إن كان المريض الخاضع للتخدير متناول للقشرانيات السكرية (يتم إعطاء الهيدروكورتيزون ١٠٠ ملغ في وقت العملية الجراحية. لأن التخدير يسبب شدة نفسية) عدم كفاية أدرنجية مفاجئ.
٥. تزداد الحاجة للأنسولين لدى مرضى السكري خلال التخدير العام. ويجب التخطيط لإعطاء الأنسولين حتى إن كان المريض متناول لحافضات سكر الدم الفموية.

التخدير الواعي (الهدئة)

يمكن أن يستخدم بدلاً من التخدير العام «التخدير الواعي» حالة مضبوطة لتغيير الوعي. ويضاف لها المخدرات الموضعية. وذلك للقيام بالعمليات الجراحية/جراحة الأسنان لدى الأطفال الحائضين (أو البالغين) وفي مرضى المعرضين للخطر طبياً. يسمح لإجراء العمليات الجراحية مع الحد الأدنى من الإجهاد الفيزيولوجي والنفسي.

يعتبر التخدير الواعي: تقنية يستخدم فيها الدواء لإنتاج حالة من تثبيط الجهاز العصبي المركزي (لكن ليس فقدان للوعي) لتساعد إتمام العملية الجراحية وبنفس الوقت المحافظة على الاتصال مع المريض الذي يكون قادراً على الاستجابة للأوامر وإبقاء المريض ضمن التنفس الطبيعي. أما الاختلاف بين التخدير الواعي والتخدير هو درجة واحدة فقط.

ولا نفقد حماية السبيل التنفسي وغيره من الانعكاسات خلال التخدير الواعي. لذلك تكون أكثر أماناً. ولكن هذه المسكنات غير قادرة على تثبيط الألم في حال العمليات الجراحية السنية. ويجب حقن المخدرات الموضعية بالإضافة للتسكين الواعي.

أما الأدوية المستخدمة في الهدأة الواعية أو التخدير الواعي:

١. **الديازيبام:** ويحقن وريدياً بجرعات صغيرة ومتكررة (٢-١ ملغ) أو بالتسريب البطيء حتى المستوى المطلوب من التخدير والذي نستدل عليه

من الاسترخاء. اللامبالاة. التلعثم في الكلام واسترخاء جفني. إلخ. ويتم إيقاف حقن المزيد، بعد استمرار هذه الحالة حوالي ساعة وأيضاً استمرار الإعاقة الحركية النفسية لمدة ٦-٤ ساعة. فلا بد من وجود مرافق لاصطحاب المريض للمنزل. ومن الممكن استخدام الفلومازينيل لعكس التخدير. مع الحاجة إلى جرعات متكررة.

الميدازولام (وريدياً) بديل قصير مدة التأثير مقارنة مع الديازيبام. كما يعطى الديازيبام فمويّاً قبل ساعة مع التقيد أنه لا يمكن معايرة مستوى التخدير. وقد يستمر التخدير لعدة ساعات.

٢. بروپوفول (Propofol)

نظراً لتأثيراته قصير مدة التأثير. فهو يعطى بالتسريب الوريدي المستمر الذي يتم تنظيمه بالمضخة خلال العمليات الجراحية. ومن الممكن تغيير مستوى التخدير أثناء الجراحة ويكون الشفاء نسبياً سريع. سامحاً بذلك التخريج الباكر للمريض.

٣. **أكسيد النيتروز:** يترك للمريض أن يتنفس الأكسجين ١٠٠ عن طريق قطعة أنفية أو ساتر. فيضاف أكسيد النيتروز بزيادة تدريجية ١٠٪ (بحد أقصى ٥٠٪. ونادراً ما يصل ٧٠٪) حتى يتم الحصول على المستوى المطلوب من التخدير. والتي يتم تقييمها عن طريق الاتصال اللفظي المستمر. ويتم الحفاظ على ذلك حتى يتم تنفيذ العملية الجراحية. وبعد ذلك، يتم إيقاف أكسيد النيتروز مع المحافظة على ١٠٠٪ O٢ لمدة ٥ دقائق لاحقة. ويتابع المريض حالة التخدير خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة.

٤. **الفينتانيل:** يحقن وريدياً (١-٢ مكغ/كغ كل ١٥-٣٠ دقيقة). كما يمكن أن تستخدم بمفردها أو بالمشاركة مع الفينتانيل.

الأدوية السابقة للتخدير:

تشير الأدوية السابقة التخدير إلى استعمال الأدوية قبل التخدير لجعله أكثر قبولاً وأماناً. والأهداف من هذه الأدوية:

١. التخفيف من القلق والخوف قبل العمليات الجراحية لتسهيل التحريض السلس.

٢. فقدان الذاكرة للإحداث ما قبل وما بعد الجراحة.

٣. تكملة العمل المسكن للمخدرات وتقويتها وبالتالي تتم الحاجة لكمية أقل من المخدر.

٤. تقليل الإفرازات وتخفيف المبهم الناجم عن المخدر.

- Cognitive defects: prolonged excess cognitive decline has been observed in some patients, especially the elderly.

DRUG INTERACTIONS

- Patients on antihypertensives given general anaesthetics—BP may fall markedly.
- Neuroleptics, opioids, clonidine and monoamine oxidase inhibitors potentiate anaesthetics.
- Halothane sensitizes heart to Adr.
- If a patient on corticosteroids is to be anaesthetized, give 100 mg hydrocortisone intraoperatively because anaesthesia is a stress—can precipitate adrenal insufficiency.
- Insulin need of a diabetic is increased during GA: switch over to plain insulin even if the patient is on oral hypoglycaemics.

CONSCIOUS SEDATION

In place of general anaesthesia 'conscious sedation' (a monitored state of altered consciousness) can be employed, supplemented with local anaesthesia, to carry out dental procedures/surgery in apprehensive children (or adults) and in medically compromised patients. It allows operative procedure to be performed with minimal physiologic and psychologic stress. *Conscious sedation* is a technique in which drugs are used to produce a state of CNS depression (but not unconsciousness) enabling surgical procedure to be carried out while maintaining communication with the patient who is able to respond to commands and maintain a patent airway throughout. The difference between conscious sedation and anaesthesia is one of degree. The protective airway and other reflexes are not lost during conscious sedation; therefore, it is safer. However, by itself, conscious sedation is not able to suppress pain of dental procedure; local anaesthetic must be injected in addition. Drugs used for conscious sedation are:

- Diazepam** It is injected i.v. in small (1–2 mg) repeated doses or by slow infusion until the desired level of sedation is produced indicated

by relaxation, indifference, slurring of speech, ptosis, etc. Further injection is stopped, after which this state lasts for about 1 hour and psychomotor impairment persists for 6–24 hours; an escort is needed to take back the patient home. Flumazenil can be used to reverse the sedation, but repeated doses are needed.

Midazolam (i.v.) is a shorter acting alternative to diazepam. Oral diazepam administered 1 hr before is also used with the limitation that level of sedation cannot be titrated. The patient remains sedated (not roadworthy) for several hours.

- Propofol** Because of brief action, it has to be administered by continuous i.v. infusion regulated by infusion pump throughout the procedure. However, level of sedation can be altered during the procedure and recovery is relatively quick, permitting early discharge of the patient.

- Nitrous oxide** The patient is made to breathe 100% oxygen through a nose piece or hood and N_2O is added in 10% increments (to a maximum of 50%, rarely 70%) till the desired level of sedation assessed by constant verbal contact is obtained. This is maintained till the procedure is performed. Thereafter, N_2O is switched off but 100% O_2 is continued for next 5 min. The patient is generally roadworthy within 30–60 min.

- Fentanyl** Injected i.v. (1–2 µg/kg every 15–30 min), it can be used alone as well as in combination with propofol.

PREANAESTHETIC MEDICATION

Preanaesthetic medication refers to the use of drugs before anaesthesia to make it more pleasant and safe. The aims are:

- Relief of anxiety and apprehension preoperatively and to facilitate smooth induction.
- Amnesia for pre- and postoperative events.
- Supplement analgesic action of anaesthetics and potentiate them so that less anaesthetic is needed.
- Decrease secretions and vagal stimulation caused by the anaesthetic.

خطر القلس المعدي والوذمة الرئوية. ويفيد كل من الرانتيدين والفاموتيدين في رفع الباهاء العصاره المعديه. ومن الممكن أن ينقص حجمه وبالتالي زيادة فرصة القلس. وتكون حماية قرحة الشدة فائدة أخرى. ويمكن استبدال الأدوية السابقة بالأوميبرازول/بانتوبرازول.

٦. **مضادات الإقياء:** ينقص حقن الميتوكلوبراميد قبل العمليات الجراحية من الاستفراغ. بتعزيز الإفراغ المعدي وتواتر LES وينقص القلس وتنفسه. ويمكن استخدام كل من الدومبريدون والأوندانسترون (مناهضات للسيروتونين ٥-HT₃) كأدوية بديلة.

مخريات العضلات الهيكلية:

مخريات العضلات الهيكلية هي الأدوية التي تعمل محيطياً في الوصل العصبي العضلي/الآلياف العضلية نفسها أو مركزياً في المحور النخاعي الشوكي لإنقاص التواتر العصبي و/أو بسبب الشلل. تستخدم عوامل حصر الوصل العصبي العضلي بالمشاركة مع المخدرات العامة لتوفير الاسترخاء العضلي للجراحة. بينما تستخدم المخريات العضلية المركزية أساساً في حال التشنجات العضلية المؤلمة. وأمراض الجهاز العصبي التشنجي.

المخريات العضلية

المحيطة:

١. العوامل الحاجبة للوصل العصبي العضلي:

أ. الحاجبات التنافسية غير المزيله للاستقطاب:

١. مديدة التأثير: توبوكورارين d-Tubocurarine , بانكورونيوم Pancuronium , دوكساكوربيوم Doxacurium , بيبى كورونيوم Pipecuronium .

٢. متوسطة مدة التأثير: فانكورونيوم Vecuronium , أتراكوربيوم Atracurium , سيستراكوربيوم Cisatracurium , روكورونيوم Rocuronium , راباكورونيوم Rapacurium .

٣. قصيرة التأثير: ميفاكوربيوم Mivacurium

ب. الحاجبات نازعة الاستقطاب: السوكسينيل كولين Succinylcholine , الديكاميثانيوم Decamethonium

ii. عوامل التأثير المباشر:

دانترولين الصوديوم Dantrolene sodium , الكينين Quinine

٥. تأثيرات مضادة للقيء تمتد حتى للفترات ما بعد العمليات الجراحية.

٦. تناقص الحموضة وحجم العصاره المعديه. ولذلك تكون أقل أذية إن تم تنفسها.

تستخدم العديد من الأدوية للوصول للعديد من الغايات. وقد يستخدم دواء واحد أو أكثر لدى المرضى معتمدين بذلك على الحاجة.

١. **الأدوية المخدرة المضادة للقلق:** تصبح البنزوديازيبينات مثل الديازيبام، واللورازيبام، تصبح شائعة للاستخدام قبل العمليات الجراحية بسبب إنتاجها الهدوء والتخريض السلس مع القليل من التثبيط اللاتنفسى. وهو يبطل السمية العصبية للمخدرات الموضعية.

البروميثازين: مضاد هستاميني مع تأثير مخدر. ومضاد للقيء. مع خواص مضادة كولنجية. وهو يسبب تثبيط تنفسي ضعيف. ويستخدم بشكل خاص عند الأطفال.

٢. **الأفيونات:** يستخدم كل من المورفين والبيتيدين حقناً عضلياً لتهدئة القلق والخشية من العملية الجراحية. ولإنتاج تسكين ألم سابق ولاحق للعمليات الجراحية. وللحصول على خريض سلس. ودعم المسكنات الضعيفة الفعالية (تيوبنتان، الهالوتان) أو (N₂O) المخدر الضعيف. ولكنه يمتلك العديد من المساوئ ومنها: تثبيط التنفس. وهبوط أكبر في ضغط الدم عائد للتخدير. ويتداخل مع علامات الحذقة. ونقصان التأثير الفائق للذاكرة. ويؤخر الشفاء. وحدوث إمساك تالي للعمليات الجراحية. واحتباس بولي. وتم حديثاً الحد من استخدام الأفيونات واستبدالها بتلك التي تمتلك تأثيراً مؤلماً بعد العمليات الجراحية.

٣. **المضادات الكولنجية:** يستخدم كل من الأتروبين أو الهيوسين (٠.٦ ملغ حقناً وريدياً أو عضلياً) بشكل بدئي لإنقاص اللعب والإفرازات القصبية. ولا تتم الحاجة له حالياً. بسبب استخدام المخدرات غير المحرشة فقط. ولكن تم إعطائها سابقاً عند استخدام الأيتري. والهدف الرئيسي من استخدامه هو منع التباطؤ الرئوي الحرض بتأثير المبهم. وهبوط الضغط والوقاية من تشنج الحنجرة. **الجليكوبيرولات (Glycopyrrolate):** يمتلك بنية أتروبين رباعي وهو دواء مضاد إفراز قوي ومضاد للتباطؤ القلبي. يعمل سريعاً وينتج تأثيرات مركزية أقل.

٤. **الذهان:** يستخدم كل من الهالوبيريدول، والتريفلوبرومازين، والكلوربرومازين بشكل غير متكرر حقناً عضلياً في المعالجة السابقة. وهي تخفف من القلق بالإضافة لتأثيراته المضادة للقيء. ولكنها تفعل التثبيط التنفسي وانخفاض الضغط الناجح عن المخدرات وتؤخر المعالجة.

٥. **حاجبات الهستامين H₂:** المرضى الحاضعين لمعالجة طويلة الأمد. والمرضى البدينين المعرضين لزيادة

5. Antiemetic effect extending to the postoperative period.
6. Decrease acidity and volume of gastric juice so that it is less damaging if aspirated.

Different drugs achieve different purposes. One or more drugs may be used in a patient depending on the needs.

1. Sedative-anxiolytic drugs Benzodiazepines like diazepam or lorazepam have become popular drugs for preanaesthetic medication because they produce tranquility and smoothen induction with little respiratory depression. They counteract CNS toxicity of local anaesthetics.

Promethazine is an antihistaminic with sedative, antiemetic and anticholinergic properties. It causes little respiratory depression and has been used particularly in children.

2. Opioids Morphine or pethidine, i.m. alloy anxiety and apprehension of the operation, produce pre- and postoperative analgesia, smoothen induction, and supplement poor analgesia (thiopentone, halothane) or weak (N_2O) anaesthetics but have disadvantages like respiratory depression, greater fall in BP due to the anaesthetic, interference with pupillary signs, lack of emetic action, delayed recovery, more postoperative constipation and urinary retention, etc.

Use of opioids is now mostly restricted to those having preoperative pain.

3. Anticholinergics Atropine or hyoscine (0.5 mg i.m./i.v.) have been used, primarily to reduce salivary and bronchial secretions. They are infrequently needed now, because only non-irritant anaesthetics are used. However, they must be given before hard when ether is used. The main aim of their use now is to prevent vagal bradycardia, hypotension and prophylaxis of laryngospasm.

Glycopyrrolate This quaternary atropine substitute is a potent antisecretory and antibradycardiac drug; acts rapidly and is less likely to produce central effects (see Ch. 5).

4. Neuroleptics Chlorpromazine, trifluoperazine or haloperidol i.m. are infrequently used in premedication. They alloy anxiety and have antiemetic action. However, they potentiate respiratory depression and hypotension caused by the anaesthetics and delay recovery.

5. H_2 blockers Patients undergoing prolonged operations and obese patients are at increased

risk of gastric regurgitation and aspiration pneumonia. Ranitidine or famotidine benefit by raising pH of gastric juice; may also reduce its volume and thus chances of regurgitation. Prevention of stress ulcers is another advantage.

The proton pump inhibitor omeprazole/pantoprazole is an alternative.

6. Antiemetics *Metoclopramide* injected preoperatively is effective in reducing postoperative vomiting. By enhancing gastric emptying and tone of LES, it reduces the chances of reflux and its aspiration.

Damperidone and *Ondansetron* ($5-HT_3$ antagonist) can be used as alternatives.

SKELETAL MUSCLE RELAXANTS

Skeletal muscle relaxants are drugs that act peripherally at neuromuscular junction/ muscle fibre itself or centrally in the cerebrospinal axis to reduce muscle tone and/or cause paralysis.

The neuromuscular blocking agents are used in conjunction with general anaesthetics to provide muscle relaxation for surgery, while centrally acting muscle relaxants are used primarily for painful muscle spasms and spastic neurological diseases.

PERIPHERALLY ACTING MUSCLE RELAXANTS

I. Neuromuscular Blocking Agents

A. Nondepolarizing (Competitive) blockers

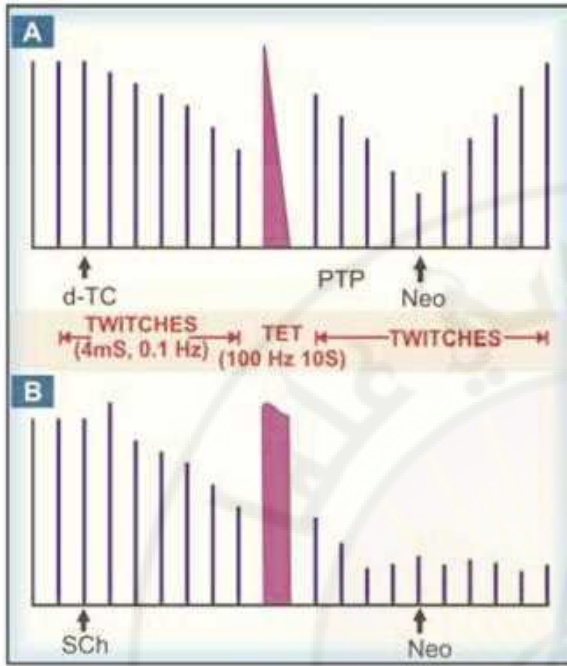
1. *Long acting:* d-Tubocurarine, Pancuronium, Doxacurium, Pipecuronium.
2. *Intermediate acting:* Vecuronium, Atracurium, Cisatracurium, Rocuronium, Rapacuronium.
3. *Short acting:* Mivacurium.

B. Depolarizing blockers

Succinylcholine (SCh., Succinethonium), Decamethonium (C-10)

II. Directly Acting Agents

Dantrolene sodium, Quinine



الشكل ٨. ١: مقارنة ما بين المرخيات نازعة الاستقطاب (B) والتنافسية (A) للعصب الوركي لعضلة الساق لدى قطة أ- توبوكورارين (CT-d) ينتج تناقص واضح في نبضة التوتر. توتر منبه (TET) ينتج تقلص ضعيف ثابت متبوع بفعالية توتيرية لاحقة (PTP); النيوستغمين (oeN) يعيد تخزين نبضة التقلص ب- السوكسينيل كولين (hCS) ينشأ تضخيم أولي في النفضان متبوعاً بحجب متقدم. سوف يتم تثبيت التركيز ولكن لا يوجد PTP ولا يمكن عكس الحجب (أكثر سوءاً) بالنيوستغمين.

تماماً كما يفعل الأستيل كولين) وينتج مبدئياً ارتعاش وتليف. ولا تنفصل هذه المستقبلات بسهولة عن المستقبل وبالتالي فهي خرض نزع استقطاب جزئي مطول في المنطقة حول اللويحة الانتهازية العضلية وتنشط قنوات الصوديوم (لأن كمون العمل العابر للغشاء يهبط مباشرة إلى ٥٠ ميلي فولت) مما يؤدي لتحرير الأستيل كولين من النهايات المحركة العصبية لخلق كمون فعل عضلي ممتد (MAP) مسبباً الشلل في الثدييات. وبكلمات أخرى يمكن القول بخلق منطقة استثارة حول اللويحة النهائية لتمنع تفعيل الألياف العضلية. ولدى الطيور تكون منطقة نزع الاستقطاب أكثر حدية ويحدث شلل تشنجي.

العوامل الحاجبة للوصل العصبي- العضلي

الكورار (Curare): وهو اسم جنس لخلاصات نباتية خاصة تستخدم من قبل سكان أمريكا الجنوبية كسم للسهم وذلك لصيد الطرائد. وتشمل الطريدة حتى إن لم يتم قتلها بالسهم. أما مصادر الكورار الطبيعية فهي *toxifera*, *Strychnos Chondrodendron tomentosum* وغيره من النباتات المرتبطة. أما المشلات العضلية الفعالة الأساسية فهي التوبوكورارين. والتوكسيفين.

آلية التأثير:

يكون موضع تأثير كل من الحاجبات التنافسية والنازعة للاستقطاب هو الألياف العضلية الهيكلية في اللويحة النهائية.

الحاجبات التنافسية (الحاجبات غير المزيلة للاستقطاب):

ويتم إنتاجها بالكورار وغيرها من الأدوية. تمتلك الحاجبات التنافسية إلفة للمستقبلات النيكوتينية الكولنرجية (NM) في النهاية العضلية. ولكنها لا تمتلك فعالية داخلية. تم عزل مستقبلات NM ودراستها تفصيلياً. وهي تمتلك ٥ وحدات مرتبة كأسوار يحيط بقنوات الصوديوم (الشكل ٣,٣). خمل الودحتين موقعين ارتباط للأستيل كولين. وهي مجموعات مشحونة سلباً تتحد مع الرأس الإيجابي للأستيل كولين مؤدياً لفتح قنوات الصوديوم. تمتلك الحاجبات التنافسية اثنين أو أكثر من ذرات النتروجين الرباعية والتي تؤمن جذب ضروري لنفس الموقع. ولكن ضخيم جزئيه المناهض لا تسمح بالتغيرات الشكلية في الوحدات التي تتم الحاجة إليها لفتح القنوات. إن الأستيل كولين المتحرر من النهايات العصبية المحركة. غير قادر على الارتباط بالمستقبلات لخلق تفعيل لنهاية اللويحة (EPP) وبالتالي فشل العضلات في التقلص كاستجابة للدفعه العصبية. تتغلب المناهضات تغلب على ذلك بزيادة تركيز الأستيل كولين في الزجاج وبتأثير مضادات الكولين استراز في العضوية الحية. وتحجب الحاصرات التنافسية المستقبلات النيكوتينية قبل المشبك. والمتوضعة على النهاية العصبية الحركية ودعم الحجب ما بعد المشبك.

الحاجبات نازعة الاستقطاب: يمتلك كل من الديكاميثينيوم

والسوكسينيل كولين إلفة مشابهة للفعالية الداخلية على مستوى المستقبلات الكولنرجية NM. وهي تنزع استقطاب اللويحة النهائية العضلية بفتحها لقنوات الصوديوم

NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

Curare It is the generic name for certain plant extracts used by south American Indians as arrow poison for game hunting. The animals get paralysed even if not killed by the arrow. Natural sources of curare are *Strophanthus toxifera*, *Chondrodendron tomentosum* and related plants. Muscle paralyzing active principles of these are tubocurarine, timoline, etc.

MECHANISM OF ACTION

The site of action of both competitive and depolarizing blockers is the endplate of skeletal muscle fibres.

Competitive block (Nondepolarizing block)

This is produced by curare and related drugs.

The competitive blockers have affinity for the nicotinic (N_M) cholinergic receptors at the muscle endplate but have no intrinsic activity. The N_M receptor has been isolated and studied in detail. It is a protein with 5 subunits ($\alpha 2$, β , ϵ or γ and δ) which are arranged like a rosette surrounding the Na^+ channel (see Fig. 3.3). The two α subunits carry 2 ACh binding sites; these have negatively charged groups which combine with the cationic head of ACh $\rightarrow$ opening of the Na^+ channel. Most of the competitive blockers have two or more quaternary N^+ atoms which provide the necessary attraction to the same site, but the bulk of the antagonist molecule does not allow conformational changes in the subunits needed for opening the channel. The ACh released from motor nerve endings is not able to combine with its receptors to generate endplate potential (EPP) and muscle fails to contract in response to nerve impulse. The antagonism is surmountable by increasing the concentration of ACh *in vitro* and by anticholinesterases *in vivo*.

The competitive blockers also block the prejunctional nicotinic receptors located on motor nerve endings and supplement the post junctional block.

Depolarizing block Decamethonium and SCh have affinity as well as submaximal intrinsic activity at the N_M cholinergic receptors. They depolarize muscle endplates by opening Na^+ channels

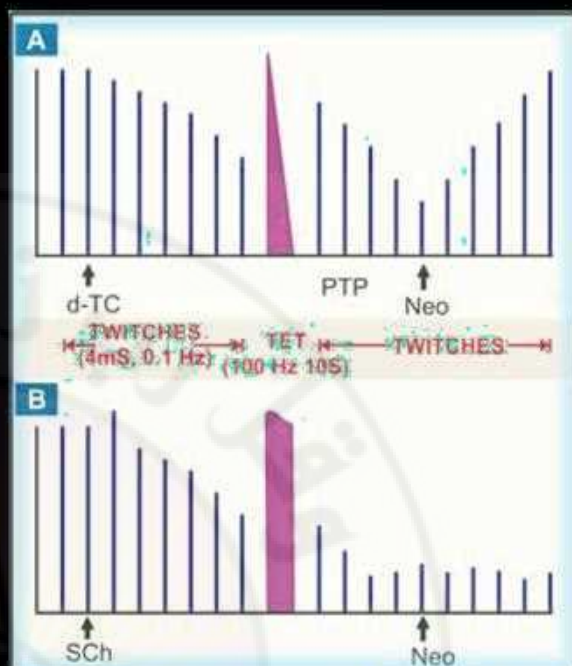


Fig. 8.1: Illustration of characteristics of competitive (A) and depolarizing (B) neuromuscular blockade in sciatic nerve-gastrocnemius muscle of rat

A. Tubocurarine (d-TC) produces progressive decrease in twitch tension; tetanic stimulation (TET) produces poorly sustained contraction, which is followed by post-tetanic potentiation (PTP); Neostigmine (Neo) restores the twitch contractions.

B. Succinylcholine (SCh) produces initial augmentation of twitches followed by progressive block; tetanus is well sustained, but there is no PTP; block is not reversed (rather worsened) by neostigmine.

(just as ACh does) and initially produce twitching and fasciculations. These drugs do not dissociate rapidly from the receptor $\rightarrow$ induce prolonged partial depolarization of the region around muscle endplate $\rightarrow$ Na^+ channels get inactivated (because transmembrane potential drops to about -50 mV) $\rightarrow$ ACh released from motor nerve endings is unable to generate propagated muscle action potential (MAP) $\rightarrow$ flaccid paralysis in mammals. In other words, a zone of inexcitability is created around the endplate preventing activation of muscle fibre. In birds, the area of depolarization is more extensive and spastic paralysis occurs.

الجدول ٢٠٨: الحاجيات نازعة الاستقطاب النموزجية والتنافسية

الحاجيات التنافسية (d-TC)	الحاجيات نازعة الاستقطاب (١٠٠-C)
الشلل لدى الانسان	تكون الحزم ثم ارتخاء
الشلل لدى الدجاج	تشننج
التأثير على عضلة بطن الضفدع المعزولة	تقلص
حساسية النوع	قطعة «أرنب» جرد
الاطفال البشر حديثي الولادة	مقاومة نسبياً
خريص التكرز خلال الحجب الجزئي	تقلص جيد الثباتية
النيوستغمين	لا تأثير
التخدير بالإيثر	لا تأثير
ترتيب الشلل	الرقبة ، الأطراف ثم الوجه، فك، عيون، البلعوم ثم الجذع ثم الجهاز التنفسي
التأثير على الحرارة الدنيا	تشديد الحجب
التأثير على صفبحة التيار المهيطة	تعزيز الحجب

للشلل الرخو، ولا يكون التليف مسيطراً لدى المرضى المخدرون بشكل جيد. وعلى الرغم من تتابع العضلات المتضمنة والتي تكون مختلفة عن الحاجيات التنافسية (الجدول ٢٠٨)، يتطور السوكسينيل كولين بسرعة غير متوقعة. ويحدث انقطاع النفس عادة خلال ٤٥-٩٠ ثانية، ولكنه يستمر فقط ٢-٥ دقائق، ويكون الشفاء سريعاً.

٢. العقد التلقائية: إن المستقبلات الكولنرجية الموجودة في العقد التلقائية هي نيكوتينية (من تحت صفوف مختلفة لمستقبلات NN) تنتج حاصرات الوصل العصبي العضلي التنافسية درجة من الحجب العقدي. وقد يسبب السوكسينيل كولين خريصاً عقدي.

٣. حرر الهيستامين: يحرر الهيستامين من الخلايا البدينة مسبباً انخفاض في الضغط، توهج، تشننج قصبي وزيادة الإفرازات التنفسية. وحرر الهيستامين لحاصرات الوصل العصبي العضلي تم ذكرها في الجدول ٨، ٣.

٤. الجهاز القلبي الوعائي: ينتج التوبوكورارين هبوطاً واضحاً في الضغط ويعود ذلك إلى:

(أ) الحجب العقدي

(ب) حرر الهيستامين

(ج) نقص العود الوريدي منتجاً بذلك شلل الأعضاء والعضلات التنفسية.

وتملك الحاجيات نازعة الاستقطاب ذرتي صوديوم رباعيتين ولكن يكون الجزئي طويلاً، ورفيع ولين. تختلف معالم نازعات الاستقطاب الكلاسيكية بشكل واضح عن الحاجيات غير نازعة الاستقطاب. (الشكل ٨، ١، الجدول ٢٠٨)

تتبع الحاصرات نازعة الاستقطاب الكلاسيكية والموصوفة سابقاً (حجب الطور الأول) بطور حجب ثاني، في العديد من الأحياء مثل الكلاب، والأرانب، والجردان، والقردة بطيئة التقلص العضلي وتحت تأثير حالة خاصة لدى الرجال. ويتم نزع حساسية مستقبلات NM بالاستيل كولين والتي تكون مشابهة بمعالمها في هذه المرحلة للحاصرات غير النازعة للاستقطاب. يعمل Sch حجب الطور الثاني لدى المرضى الذين يعانون من نقص في أنزيم الكولين استراز الكاذب.

١. العضلات الهيكلية: إن الحقن الوريدي للحاجيات غير المزلية للاستقطاب تنتج ضعف عضلي متبوعاً بشلل رخو. واستجابات عضلية سريعة وصغيرة (أصابع خارج المقلّة) تآثر أولاً وينتشر الشلل للأيدي، والقدم، والذراع، والرقبة، والوجه، وأخيراً العضلات بين الضلوع. وتوقف التنفس. ويحدث الشفاء في التتابع العكسي، وفي حالة إعادة التقلصات.

تنتج الحاجيات نازعة الاستقطاب النموزجية تليف يستمر عدة ثواني قبل التحضير

Table 8.2: Features of competitive and typical depolarizing block

	Competitive block (d-TC)	Depolarizing block (C-10)
1. Paralysis in man	Flaccid	Fasciculations → flaccid
2. Paralysis in chick	Flaccid	Spastic
3. Effect on isolated frog's rectus muscle	No contraction, Antagonism of ACh	Contraction
4. Species sensitivity	Rat > Rabbit > Cat	Cat > Rabbit > Rat
5. Human neonates	More sensitive	Relatively resistant
6. Tetanic stimulation during partial block	Poorly sustained contraction	Well-sustained contraction
7. Neostigmine	Antagonises block	No effect
8. Ether anaesthesia	Synergistic	No effect
9. Order of paralysis	Fingers, eyes → limbs → neck, face → trunk → respiratory	Neck, limbs → face, jaw, eyes, pharynx → trunk → respiratory
10. Effect of lowering temperature	Reduces block	Intensifies block
11. Effect of cathodal current to endplate	Lessens block	Enhances block

Depolarizing blockers also have 2 quaternary N^+ atoms but the molecule is long, slender and flexible. The features of classical depolarizing block differ markedly from that of nondepolarizing block (see Fig. 8.1 and Table 8.2).

In many species, e.g. dog, rabbit, rat, monkey, in slow contracting soleus muscle of cat, and under certain conditions in man the classical depolarizing block described above (phase I block) is followed by phase II block, which is due to desensitization of the N_M receptor to ACh, and superficially resembles nondepolarizing block in features. SCh readily produces phase II block in patients with atypical or deficient pseudocholinesterase.

ACTIONS

1. Skeletal muscles Intravenous injection of nondepolarizing blockers rapidly produces muscle weakness followed by flaccid paralysis. Small fast response muscles (fingers, extraocular) are affected first; paralysis spreads to hands, feet—arm, leg, neck, face—trunk—finally intercostal muscles—diaphragm: respiration stops. Recovery occurs in the reverse sequence; diaphragmatic contractions resume first.

Depolarizing blockers typically produce fasciculations lasting a few seconds before inducing

flaccid paralysis, but fasciculations are not prominent in well-anaesthetized patients. Though the sequence in which muscles are involved is somewhat different from the competitive blockers (Table 8.2), the action of SCh develops with such rapidity that this is not appreciated. Apnoea generally occurs within 45–90 sec, but lasts only 2–5 min; recovery is rapid.

2. Autonomic ganglia Because the cholinergic receptors in autonomic ganglia are nicotinic (though of a different subclass N_N), competitive neuromuscular blockers produce some degree of ganglionic blockade. SCh may cause ganglionic stimulation.

3. Histamine release d-TC releases histamine from mast cells resulting in hypotension, flushing, bronchospasm and increased respiratory secretions. Histamine releasing potential of other neuromuscular blockers is graded in Table 8.3.

4. C.V.S.

d-Tubocurarine produces a significant fall in BP. This is due to—

- ganglionic blockade,
- histamine release, and
- reduced venous return—a result of paralysis of limb and respiratory muscles.

الجدول ٨. ٣: خواص الأدوية الحاجبة للوصل العصبي العضلي

الدواء	الجرعة/ملغ/كع	بداية التأثير (دقيقة)	مدة التأثير (دقيقة)	حرر الهيستامين	حجب العقدة	حجب الميهم
مديدة التأثير						
١. د توبوكورارين	٠,٤-٠,٢	٦-٤	٦٠-٣٠	+++	++	±
٢. بانكوروبيوم	٠,٠٤-٠,١	٦-٤	١٢٠-٦٠	±	±	+
٣. دوكساكوروبيوم	٠,٠٨-٠,٠٣	٨-٤	١٢٠-٦٠	+	-	-
٤. بيبي كوربيوم	٠,٠٨-٠,٠٥	٤-٢	١٠٠-٥٠	±	-	-
متوسطة التأثير						
٤. فيكوروبيوم	٠,١-٠,٠٨	٤-٢	٦٠-٣٠	±	-	±
٥. أتراكوروبيوم	٠,٦-٠,٣	٤-٢	٣٥-٢٠	+	-	-
٦. روكوروبيوم	٠,٩-٠,٦	٢-١	٤٠-٢٥	-	-	±
قصيرة التأثير						
٧. ميفاكوروبيوم	٠,١٥-٠,٠٧	٤-٢	٢٠-١٢	+	-	-
٨. سوكسينيل كولين	٠,٨-٠,٥	١,٥-١	٦-٣	++	.St	.St

جرعة وحيدة. وهي لا تعبر المشيمة أو تخترق الدماغ. يستقلب كل من البانكوروبيوم، والوكساكوروبيوم، والبيبي كوروبيوم جزئياً. بينما يستقلب كل من الفيكوروبيوم، والأتراكوروبيوم، والروكوروبيوم، والميفاكوروبيوم بشكل كبير في الجسم. يفقد الأتراكوروبيوم فعاليته بالتدرك اللاأنزيمي التلقائي (إطراح هوفمان) بالإضافة إلى ذلك المحدث بتأثير الكولين استراز. ويطرح الدواء بشكله غير المتغير في البول وكذلك في البراز.

يتحلله Sch بسرعة بتأثير البسودوكولين استراز. ويستمر فعله ٥-٣ دقائق. وقد حدد بعض المرضى شذوذات وراثية (إلثة منخفضة لل Sch) أو نقص في البسودوكولين استراز. يسبب Sch الحصار المرحلة الثانية المهيمنة مما يؤدي إلى شلل العضلات وانقطاع النفس الذي يستمر لساعات.

التداخلات الدوائية:

١. يجب عدم مزج كل من تيوبنتان الصوديوم و Sch في نفس الحقن. بسبب تفاعلهما كيميائياً.

ويعود زيادة معدل ضربات القلب إلى حجب عقد الميهم. ويحل كل من البانكوروبيوم Pancuronium والفيكوروبيوم vecuronium ليسبب تسرع قلبي. وتمتلك كافة الأدوية الجديدة غير النازعة للاستقطاب تأثيراً مهماً على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب. وتكون تأثيرات Sch متنوعة. يهبط ضغط الدم نتيجة لتنبیه المستقبلات المسكارينية مسببة توسعاً وعائياً.

٥. **السبيل المعدي- المعوي:** تتعزز فعالية الحصر العقدي للحاصرات التنافسية شلل العفج بعد العمليات الجراحية البطنية.

٦. **الجملة العصبية المركزية:** تكون كافة حاصرات الوصل العصبي العضلي رباعية ولا تعبر الحاجز الدموي - الدماغى. وبالتالي لا تملك تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي.

الحرائك الدوائية:

كافة حاصرات الوصل العصبي هي مركبات رباعية لا تمتص فمويّاً. وهي تعطى عادة وريديّاً. أما العضلات ذات التدفق الدموي المرتفع فهي تستقبل كمية أكبر من الدواء وتتأثر بشكل أكبر. ويلعب عود التوزع إلى النسيج اللاعضلية دوراً مهماً في إنهاء تأثير

Table 8.3: Comparative properties of neuromuscular blocking drugs

Drug	Dose ^d (mg/kg)	Onset ^a (min)	Duration ^b (min)	Hist. release	Gang. block	Vagal block
LONG ACTING						
1. d-Tubocurarine	0.2–0.4	4–6	30–60	+++	++	±
2. Pancuronium	0.04–0.1	4–6	60–120	±	±	+
3. Doxacurium	0.03–0.08	4–8	60–120	+	–	–
4. Pipecuronium	0.05–0.08	2–4	50–100	±	–	–
INTERMEDIATE ACTING						
5. Vecuronium	0.08–0.1	2–4	30–60	±	–	±
6. Atracurium	0.3–0.6	2–4	20–35	+	–	–
7. Rocuronium	0.6–0.9	1–2	25–40	–	–	±
SHORT ACTING						
8. Mivacurium	0.07–0.15	2–4	12–20	+	–	–
9. Succinylcholine	0.5–0.8	1–1.5	3–6	++	St.	St.

^aInitial paralyzing dose for oploid/nitrous oxide/oxygen anaesthesia. In patients anaesthetized with ether/isoflurane/isoﬂurane, the dose may be ½–¾ of the figure given.

^bTime to maximal block after i.v. injection.

^cDuration of surgical grade relaxation after usual clinical doses; time to 95% recovery of muscle twitch is nearly double of the figure given (especially for long-acting drugs). Duration is also dose dependent.

St. — Stimulation

Heart rate may increase due to vagal ganglionic blockade. Pancuronium and vecuronium also tend to cause tachycardia. All newer nondepolarizing drugs have negligible effects on BP and HR.

Cardiovascular effects of SCh are variable. BP occasionally falls on account of its muscarinic action causing vasodilatation.

5. G.I.T. The ganglion blocking activity of competitive blockers may enhance postoperative paralytic ileus after abdominal operations.

6. C.N.S. All neuromuscular blockers are quaternary compounds—do not cross blood-brain barrier—no CNS effects.

PHARMACOKINETICS

All neuromuscular blockers are quaternary compounds—not absorbed orally. They are practically always given i.v. Muscles with higher blood flow receive more drug and are affected earlier. Redistribution to non-muscular tissues plays a significant role in the termination of action of a

single dose. They do not cross placenta or penetrate brain. d-TC, pancuronium, doxacurium and pipecuronium are partly metabolized while vecuronium, atracurium, rocuronium and mivacurium are largely metabolized in the body. Atracurium is inactivated in plasma by spontaneous nonenzymatic degradation (Hofmann elimination) in addition to that by cholinesterases. The unchanged drug is excreted in urine as well as in bile.

SCh is rapidly hydrolysed by plasma pseudocholinesterase—action lasts for 3 to 5 min. Some patients have genetically determined abnormality (low affinity for SCh) or deficiency of pseudocholinesterase. In them, SCh causes dominant phase II blockade resulting in muscle paralysis and apnoea lasting for hours.

INTERACTIONS

1. *Tiopentone sod* and SCh solutions should not be mixed in the same syringe—react chemically.

فقد تتم الحاجة لها في حال الكسور الفكسية. يستخدم السوكسينيل كولين في حال العمليات الجراحية قصيرة الأمد. وكمثال عليها التنبيب داخل الحنجرة. وتنظير الحنجرة. وتنظير القصبات. وتنظير المري. وتخفيض الكسور وعلاج تشنج المري.

٢. المساعدة على التهوية لدى مريض الأمراض الحرجة في العناية المشددة والذي يتم تسهيله بالتسريب المستمر للحاصرات التنافسية والتي تنقص من مقاومة جدار الصدر للانفتاح.

٣. التشنجات و الوذمة الناجمة من معالجة التشنج الكهربائي والذي يمكن تجنبه باستخدام المخريات العضلية.

٤. ومن الممكن شل الحالات الشديدة من الكزاز وحالات الصرع. باستخدام حاصرات العصبية- العضلية (جرعات متكررة من الحاصرات التنافسية) والمحافظة على ضغط تنفسي متوسط ايجابي.

المخريات العضلية ذات التأثير المباشر:

الدانترولين (Dantrolene): تختلف هذه المخريات العضلية كيميائياً ودوائياً عن حاصرات الوصل العصبي العضلي. وهي لا تؤثر على النقل العصبي العضلي أو MAP. ولكنها تفك تقارن التقلص الناجم عن نزع استقطاب غشاء العضلات. ويستهدف نزع الاستقطاب فينقص حرر الكالسيوم من الشبكة السيتوبلاسمية. وينقص الإعطاء الفموي للدانترولين الشلل التشنجي في اضطرابات العصبونات الحركة العليا. والشلل النصفى، والكساح، والشلل النخاعي، والتصلب العصيدي المتعدد.

أما الاستخدام الوريدي فيعتبر الدواء الخيار الأول في ارتفاع الحرارة الخبيث والذي يعود إلى التحرر المستمر لشوارد الكالسيوم من الشبكة السيتوبلاسمية (المحرض بتأثير مخدر الفلوريناتيد و Sch لدى الأفراد المهيئين وراثياً).

والضعف العضلي هو التأثير الجانبى المحد للجرعة. كما يعتبر الإسهال الشديد مشكلة أخرى. كما يمكن أن يسبب الاستخدام الطويل سمية كبدية واضحة.

الكينين (Quinine): وهو دواء مضاد للملاريا ويزيد من فترة الحرون وينقص الاستثارية لنهاية اللويحة المحركة. ويتناقص تواتر العضلات في التأثير الخلقي. ويقلل أخذها وقت النوم من ثبات الساق الليلي لدى بعض المرضى.

المخريات العضلية المركزة:

تنقص من توتر العضلات الهيكلية بالتأثير المباشر في الحور النخاعي الشوكي. بدون تبدل في الوعي. وتثبط الانتقائية

٢. يزيد التخدير العام من فعالية الحاصرات التنافسية.

٣. تعكس مضادات الكولين استراز تأثير الحاصرات التنافسية. حيث يستخدم الحقن الوريدي للنيروستغمين ٠.٥-٢ ملغ تستخدم بشكل روتيني تقريبا بعد البانكوروبيوم وغيره من الحاصرات لتسريع الشفاء في نهاية عملية جراحية طويلة.

٤. المضادات الحيوية: تنقص الامينوغليكوزيدات (المضادات الحيوية) من حرر الأستيل كولين من نهايات الأعصاب ما قبل المشبك. وتمتلك تأثيراً مثبتاً ضعيفاً على الغشاء ما بعد المشبك. أما الجرعات المستخدمة سريراً فهي لا تنتج بنفسها ارتخاء عضلي لكنها تحفز الحاصرات التنافسية. يتأزر كل من تتراسيكلين (خالب Ca^{2+}) المضاد الحيوي عديد الببتيد. وكل الكليندامايسين. واللينكومايسين. كما يتأزر مع الحاصرات التنافسية.

٥. تحفز حاصرات قنوات الكالسيوم فيراباميل وغيرها كل من الحاصرات العضلية التنافسية والنازعة للاستقطاب على حد سواء.

٦. تنتج مدرات البول انخفاضاً في بوتاسيوم الدم والذي يعزز الحجب التنافسي.

٧. يعزز كل من الديازيبام، والبروبرانولول والكينيدين الحاصرات التنافسية. بينما تحفز الجرعة العالية من القشرانيات السكرية منها.

السمية:

١. شلل الجهاز التنفسي وانقطاع النفس لفترات طويلة هو المشكلة الأكثر أهمية.

٢. توهج يمكن أن يحدث أحياناً مع الاتراكوريوم والميفاكوريوم.

٣. هبوط في ضغط الدم، ويمكن أن يحدث انهيار collapse القلب والأوعية الدموية. لا سيما لدى المرضى صغيري الحجم.

٤. اضطراب نظم القلب وحتى توقفه وخاصة مع Sch.

٥. تدهور حالة الربو نتيجة لتحرر الهيستامين المحرر لحاصرات الوصل العصبي العضلي.

٦. ألم عضلي بعد العمليات الجراحية بعد استخدام Sch.

الاستخدامات:

١. إن الاستخدام الأهم لحاصرات الوصل العصبي العضلي هو كمساعد في التخدير العام. وبالتالي يمكن الحصول على ارتخاء عضلي كافى نتيجة خطط خفيفة. وهي ذات قيمة خاصة في جراحة البطن والحنجرة. أما في طب الأسنان

2. *General anaesthetics* potentiate competitive blockers.
3. *Anticholinesterases* reverse the action of competitive blockers. Neostigmine 0.5–2 mg i.v. is almost routinely used after pancuronium and other long acting blockers to hasten recovery at the end of operation.
4. *Antibiotics* Aminoglycoside antibiotics reduce ACh release from presynaptic nerve endings and have a weak stabilizing action on the postsynaptic membrane. In clinically used doses they do not by themselves produce muscle relaxation but potentiate competitive blockers. Tetracyclines (by chelating Ca^{2+}) polypeptide antibiotics, clindamycin and lincomycin also synergise with competitive blockers.
5. *Calcium channel blockers* Verapamil and others potentiate both competitive and depolarizing neuromuscular blockers.
6. *Diuretics* produce hypokalaemia which enhances competitive block.
7. *Diazepam, propranolol and quinidine* intensify competitive block, while high dose of corticosteroids reduce it.

TOXICITY

1. Respiratory paralysis and prolonged apnoea is the most important problem.
2. Flushing can occasionally occur with atracurium and mivacurium.
3. Fall in BP and cardiovascular collapse can occur, especially in hypovolemic patients.
4. Cardiac arrhythmias and even arrest have occurred, especially with SCh.
5. Precipitation of asthma with histamine releasing neuromuscular blockers.
6. Postoperative muscle soreness after SCh.

USES

1. The most important use of neuromuscular blockers is as adjuvants to general anaesthesia; adequate muscle relaxation can be achieved at lighter planes. They are specially valuable in abdominal and thoracic surgery. In *dentistry*

they may be needed for setting of mandibular fractures.

Succinylcholine is employed for brief procedures, e.g. endotracheal intubation, laryngoscopy, bronchoscopy, esophagoscopy, reduction of fractures and to treat laryngospasm, etc.

2. Assisted ventilation of critically ill patients in intensive care units can be facilitated by continuous infusion of a competitive neuromuscular blocker which reduces chest wall resistance to inflation.
3. Convulsions and trauma from electroconvulsive therapy can be avoided by the use of muscle relaxants.
4. Severe cases of tetanus and status epilepticus, may be paralysed by a neuromuscular blocker (repeated doses of a competitive blocker) and maintained on intermittent positive pressure respiration.

DIRECTLY ACTING MUSCLE RELAXANTS

Dantrolene This muscle relaxant is chemically and pharmacologically entirely different from neuromuscular blockers. It does not affect neuromuscular transmission or MAP, but uncouples contraction from depolarization of the muscle membrane; depolarization triggered release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum is reduced.

Used orally dantrolene reduces spasticity in upper motor neurone disorders, hemiplegia, paraplegia, cerebral palsy and multiple sclerosis.

Used i.v. it is the drug of choice for malignant hyperthermia which is due to persistent release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum (induced by fluorinated anaesthetics and SCh in genetically susceptible individuals).

Muscular weakness is the dose limiting side effect. Troublesome diarrhoea is another problem. Long-term use can cause serious liver toxicity.

Quinine This antimalarial drug increases refractory period and decreases excitability of motor endplates. Muscle tone in myokymia congenita is reduced. Taken at bed time it may abolish nocturnal leg cramps in some patients.

CENTRALLY ACTING MUSCLE RELAXANTS

These are drugs which reduce skeletal muscle tone by a selective action in the cerebrospinal axis, without altering consciousness. They selectively

والتخريش المعدي والتخدير (الهدأة) هي الآثار الجانبية الأكثر أهمية.

الديازيبام: وهو نموذج عن مركبات البنزوديازيبينات (BZDs) والتي تعمل في الدماغ على مواقع خاصة تعزز نقل الغابا. وهي تنقص التواتر العضلي بتأثير فوق شبكي أكثر من التأثير الشبكي. وخذ الهدأة من الجرعة الممكن استخدامها لإنقاص التوتر العضلي. ويكون التحمل المعدي جيد جداً. وهي ذات قيمة كبيرة في حال الأذية النخاعية والكزاز. ويمكن استخدامها مع المسكنات. وهي شائعة للاضطراب الروماتويديدية المترافقة مع التشنج العضلي.

الباكوفين: هو مضاهي للناقل المثبط GABA وهو يعمل كمنبه لمستقبلات GABA. وتنقسم مستقبلات الغابا إلى:

مستقبلات GABAA: وهي مستقبلات قنوات شاردية داخلية. تزيد من توصيل الكلور Cl^- ، وتحجب بالبيكلوسيللين bicuculline. ويتم تسهيلها بتأثير BZDs.

مستقبلات GABAB: مرتبطة بالبروتين G. وتحدث فرط استقطاب بزيادة توصيلها لشوارد البوتاسيوم K^+ . وتحويل تدفق الكالسيوم Ca^{2+} . كما أنها غير حساسة للبيكوسيللين bicuculline.

لا يؤثر باكوفين على نقل Cl^- ولا يتم مناهضتها بتأثير للبيكوسيللين bicuculline. والموقع الرئيسي لعمل باكوفين في الحبل الشوكي حيث يثبط كل من الانعكاسات وحيدة ومتعددة المشابك على حد سواء. وعلى هذا النحو. تنتج ضعف عضلي. وهي تقلل من التشنج في العديد من الاضطرابات العصبية، مثل التصلب المتعدد والتصلب

الجانبى أميوتروبيك amyotrophic. وأذيات العمود الفقري. و تشنج العضلة القابضة. ولكن نسبياً

المنعكسات متعددة المشابك في كل من النخاع. وما بعد النخاع. والتي يتم تضمينها في تنظيم التوتر العضلي بدون تأثير واضح على مشابك وحيدة تتواسط منعكس الشدة. كما يتم تثبيط السبيل متعدد المشابك في تشكيلة الشبكية النازلة والتي يتم تضمينها في المحافظة على الضعف. على الرغم من وجودها بمدى أقل. تمتلك كافة المرخيات العضلية المركزية خواص مهدأة. ويتم التغلب عليها باستخدام الأدوية المضادة للقلق. وهي لا تمتلك أي تأثير على النقل العصبي العضلي أو على الألياف العضلية. ولكنها تنقص من صلابة الفصل الخي. وتشنج العصبون الحرك العلوي. وفرط النعكسات. وتمت جدولة الاختلافات بين المرخيات العضلية المركزية والمحيطية في الجدول ٨. ٤.

التصنيف:

(i) مجانسات ميفينزين

الميفينزين

الكاريسوبرودول

الكلورزوكسازون

الكلورميرازون

الميثوكاربامول

الديازيبام وغيره.

الباكوفين.

التيانيددين.

(ii) البنزوديازيبينات:

(iii) مشتقات الغابا:

(iv) مضاهئات α_2 المركزية:

ميفينزين هو الدواء الأول الذي وجد بأنه ينقص التواتر العضلي بتثبيطه العصبونات الرابطة بين الخلايا. والتي تعدل من الانعكاسات متعددة المشابك والتي تحافظ على التواتر العضلي. وهي لا تستخدم سرريباً بسبب سميتها. وتمتلك مشابهاً مثل الكاريسوبرودول *carisoprodol*. والكلورزوكسازون *chlorzoxazone*. والكلورميرازون *chlormezanone*. والميثوكاربامول *methocarbamol* سمية منخفضة وتستخدم في اضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي المترافقة مع تشنج عضلي. وغالباً ما تستخدم مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

الجدول ٨. ٤: الاختلافات بين المرخيات العضلية المركزية والمحيطية

التأثير المحيطي	التأثير المركزي
يسبب ارتخاء عضلي. وضياح للحركات الإرادية	١- انقاص التواتر العضلي دون انقاص القوة الطوعية
حجب الوصل العصبي العضلي	٢- يثبط بشكل انتقائي العديد من المنعكسات متعددة المشابك في الجملة العصبية المركزية
لا تأثير على الجملة العصبية المركزية	٣- يسبب بعض التأثيرات المثبطة للجملة العصبية المركزية
عملياً يعطى حقن وريدي	٤- يعطى فمويّاً وأحياناً جهازياً
يستخدم في الأهداف قصيرة مدة التأثير(العمليات الجراحية)	٥- يستخدم في حالات التشنج المزمنة. والتشنج العضلي الحاد. والتكزز

depress spinal and supraspinal polysynaptic reflexes involved in the regulation of muscle tone without significantly affecting monosynaptically mediated stretch reflex. Polysynaptic pathways in the ascending reticular formation which are involved in the maintenance of wakefulness are also depressed, though to a lesser extent. All centrally acting muscle relaxants do have some sedative property and they overlap with anti-anxiety drugs. They have no effect on neuromuscular transmission and on muscle fibres, but reduce decerebrate rigidity, upper motor neurone spasticity and hyperreflexia. Prominent differences between centrally and peripherally acting muscle relaxants are listed in Table 8.4.

CLASSIFICATION

(i) Mephenesin congeners

Mephenesin,
Carisoprodol,
Chlorzoxazone,
Chlormezanone,
Methocarbamol.

(ii) Benzodiazepines

Diazepam and others.

(iii) GABA derivative

Baclofen.

(iv) Central α_2 agonist

Tizanidine.

Mephenesin was the first drug found to reduce muscle tone by depressing spinal internuncial neurones, which modulate polysynaptic reflexes that maintain muscle tone. It is not used clinically because of toxicity. Its congeners like *carisoprodol*, *chlorzoxazone*, *chlormezanone* and *methocarbamol* have low toxicity and are used for musculoskeletal disorders associated with muscle spasm. They are often combined with NSAIDs. However,

clinical efficacy of none of the above drugs as muscle relaxant is well established. Gastric irritation and sedation are the most important side effects.

Diazepam (see Ch. 9) is the prototype of benzodiazepines (BZDs) which act in the brain on specific receptors enhancing GABAergic transmission. It reduces muscle tone by supraspinal rather than spinal action. Sedation limits the dose which can be used for reducing muscle tone but gastric tolerance is very good. It is particularly valuable in spinal injuries and tetanus. Combined with analgesics, it is popular for rheumatic disorders associated with muscle spasm.

Baclofen It is an analogue of the inhibitory transmitter GABA; acts as selective GABA_B receptor agonist.

The GABA receptors have been divided into:

GABA_A receptor Intrinsic ion channel receptor—increases Cl⁻ conductance; blocked by bicuculline; facilitated by BZDs.

GABA_B receptor G-protein coupled receptor; hyperpolarizes neurones by increasing K⁺ conductance and allowing Ca²⁺ flux; bicuculline insensitive.

Baclofen does not affect Cl⁻ transport and its actions are not antagonized by bicuculline.

The primary site of action of baclofen is in the spinal cord where it depresses both polysynaptic and monosynaptic reflexes. As such, it does produce muscle weakness. It reduces spasticity in many neurological disorders like multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, spinal injuries and flexor spasms but is relatively

Table 8.4: Comparative features of centrally acting and peripherally acting muscle relaxants

Centrally acting	Peripherally acting
1. Decrease muscle tone without reducing voluntary power	Cause muscle paralysis, voluntary movements lost
2. Selectively inhibit polysynaptic reflexes in CNS	Block neuromuscular transmission
3. Cause some CNS depression	No effect on CNS
4. Given orally, sometimes parenterally	Practically always given i.v.
5. Used in chronic spastic conditions, acute muscle spasms, tetanus	Used for short-term purposes (surgical operations)

١. كما أنها تساعد على إراحة *trismus* تريسموس التي تحدث بعد إجراءات طب أسنان. بيد أن فعالية هذه الأدوية ليست مثيرة للإعجاب.

٢. صعر Torticollis ، الحزر lumbago ، والأم الظهر، وآلام عصبية neuralgias. تستجيب بنفس الطريقة لتشنجات العضلات الحاد.

٣. قد يكون مفيد في حالات القلق والتوتر المترافقة مع زيادة التواتر العضلي وصرير الأسنان bruxism (طحن الأسنان اللاإرادي أثناء النوم؛ والمرتبطة غالباً بالشدة النفسية).

٤. الأمراض العصبية التشنجية: يفيد كل من باكوفين، الديازيبام، وتيزانيديني ودانتروليني في العديد من الأمراض. مثل الشلل والشلل النصفي، وإصابات العمود الفقري، والتصلب اللويحي المتعدد، والشلل الدماغي.

٥. الكزاز: يستخدم الديازيبام تسريباً وريدياً. ويتم معايرة وتقييم الجرعة بالاستجابة. ميثوكاربامول Methocarbamol هو الدواء البديل.

٦. معالجة التشنجات الكهربائية: يستخدم الديازيبام لمنع التشنجات.

٧. الجراحة التجميلية للعظام : تتم تحت تأثير الديازيبام أو الميتوكاربامول المعطى وريدياً.

غير فعال في حال الصدمة، والشلل النخاعي، والتهاب المفاصل، وتشنج العضلات الناتج عن كدمة، وداء باركنسون.

التيزانيدين: وقدم حديثاً على أنه مجانس للكلونيدين وهو منبه لمستقبلات α_2 المركزية، ويثبط تحرير الحموض الأمينية الاستثارية في عصبونات النخاع. وهو يسهل تثبيت الناقل العصبي (الغليسين)؛ ويثبط المنعكسات متعددة المشابك، كما ينقص التوتر العضلي وتواتر التشنج العضلي دون الحد من قوة العضلات. ويشار إليه في التشنج بسبب الاضطرابات العصبية والتشنجات العضلية التابعة للعمود الفقري المؤلمة. الآثار الجانبية: جفاف فم ، والنعاس والأرق الليلي، والهلوسة. وارتفاع الجرعة يعتمد على قيم اختبارات الكبد.

استخدام المخريات العضلية ذات التأثير المركزي

١. التشنجات العضلية الحادة: تشنجات العضلات الحاد، التواء، تمزق الأربطة والأوتار، التفكك، تليفات، التهاب كيس، إلخ يسبب تشنج عضلي مؤلم. ويستخدم الميفينيزين مع المسكنات بشكل مشابه للبنزوديازيبينات والمخريات العضلية.

ineffective in stroke, cerebral palsy, rheumatic and traumatic muscle spasms and paridiasmism.

Tizanidine This recently introduced clonidine congener is a central α_2 adrenergic agonist—inhibits release of excitatory amino acids in spinal interneurons. Facilitation of inhibitory transmitter glycine has also been demonstrated. It inhibits polysynaptic reflexes; reduces muscle tone and frequency of muscle spasms without reducing muscle strength.

It is indicated in spasticity due to neurological disorders and in painful muscle spasms of spinal origin. Side effects are dry-mouth, drowsiness, night-time insomnia and hallucinations. Dose-dependent elevation of liver test values has been noted.

Uses of centrally acting muscle relaxants

1. *Acute muscle spasms* Overstretching of a muscle, sprain, tearing of ligaments and tendons, dislocation, fibrositis, bursitis, etc. cause painful spasm of muscles. The mephenesin like and BZD muscle relaxants are often combined with

analgesics. They may help to relieve trismus occurring after a dental procedure. However, efficacy of these drugs is not impressive.

2. *Torticollis, lumbago, backache, neuralgias* respond in the same way as acute muscle spasms.

3. *Anxiety and tension* associated with increased tone of muscles and bruxism (involuntary grinding of teeth during sleep; often stress related) may be benefited.

4. *Spastic neurological diseases* like hemiplegia, paraplegia, spinal injuries, multiple sclerosis, and cerebral palsy are somewhat benefited by baclofen, diazepam, tizanidine and dantrolene.

5. *Tetanus* Most commonly diazepam is infused i.v. and the dose is titrated by the response. Methocarbamol is an alternative.

6. *Electroconvulsive therapy* Diazepam may be used to suppress convulsions.

7. *Orthopaedic manipulations* may be performed under the influence of diazepam or methocarbamol given i.v.

Damascus University

الفصل ١٧

الأدوية المؤثرة في الدم

المظاهر المبكرة لنقص الحديد. الاحتياجات اليومية من الحديد:

الذكور البالغين: ٠.٥ - ١ ملغ (١٣ مكغ/كغ)

الإناث البالغات: ١ - ٢ ملغ (٢١ مكغ/كغ)

الرضع: ٦٠ مكغ/كغ

الأطفال: ٢٥ مكغ/كغ

الحامل: ٣ - ٥ ملغ (٨٠ مكغ/كغ).

امتصاص الحديد، نقله وإطراحه:

يتم امتصاص الحديد من جميع أنحاء الأمعاء. ولكن امتصاص الجزء الأكبر يتم في الجزء العلوي. ويتواجد الحديد في المنتجات الغذائية كهييم haeme أو كحديد غير عضوي. يتم امتصاص هييم الحديد بشكل أفضل (بنسبة تصل إلى ٣٥ ٪)، ودون مساعدة أي ناقل (الشكل ١٧. ١). مقارنة مع الحديد غير العضوي (~ ٥ ٪). ولكن الشكلي هو جزء أصغر من حديد المنتجات الغذائية. ويلزم خفيض الحديد غير العضوي وغالباً في شكل الحديد ferric؛ إلى نموذج الحديدي ferrous قبل الامتصاص.

يوجد ناقلين منفصلين للحديد في خلايا مخاطية الأمعاء لامتصاص الحديد. في الغشاء اللمعي يحمل ناقل المعادن الثنائية (DMT) الحديد الثنائي لداخل الخلية المخاطية. ويتم تحرير الحديد من الهييم ويتم نقلها عبر الغشاء القاعدي الجانبي بناقل آخر للحديد هو فيروپورتين (ferroportin (FP).

ويتم تنظيم نواقل الحديد وفقاً لاحتياجات الجسم. ويكون امتصاص الحديد مستقلاً إلى حد ما عن تناول الأغذية الأخرى بنفس الوقت. ولكن يتأثر الحديد غير العضوي بالعديد من العوامل. يسهل كل من حمض المعدة وتقليل المواد في المعدة (حمض الأسكوربيك) والأحماض الأمينية امتصاص الحديد. بينما مضادات الحموضة.

هايماتينيكس Haematinics

وهي المواد التي تتم الحاجة لها لتكوين الدم. وتستخدم لعلاج فقر الدم (Anaemia). يحدث فقر الدم عند اختلال التوازن بين إنتاج وتدمير كرات الدم الحمراء بتأثير: (أ) فقدان الدم (الحاد أو المزمن).

(ب) ضعف تشكيل الخلية الحمراء نظراً:

- نقص في العوامل الأساسية، أي الحديد وفيتامين B12 وحمض الفوليك.

- تثبيط نقي العظم (فقر الدم التصنيعي) ونقص ارثروبويتين erythropoietin.

(ج) زيادة تدمير كرات الدم الحمراء RBCs (فقر الدم الانحلالي).

الحديد

الحديد عنصراً أساسياً في تكوين الجسم. ويبلغ محتوى الجسم الكلي من الحديد في البالغين ٢.٥ - ٥ غ (متوسط ٣.٥ g). هو أعلى تركيزاً عند الرجال (٥٠ مكغ/كغ) من النساء (٣٨ مكغ/كغ) ويتم توزيعها في:

الهيموغلوبين (Hb) ١٦ ٪.

بتخزين الحديد كـ فيريتين ferritin وهييموسيدرين haemosiderin ٢٥ ٪.

الميوغلوبين Myoglobin (في العضلات) ٣ ٪.

حديد متني Parenchymal (الأنزيمات، إلخ) ١ ٪.

لرفع مستوى خضاب الدم Hb حوالي ١ غ/دل يكون هناك حاجة لتناول ٢٠٠ ملغ من عنصر الحديد. على الرغم من أن الانعكاس الأولي لنقص الحديد يحدث في الدم، فإن النقص الحاد يؤثر عملياً في كل خلية. ويعتبر تقترح الفم، والتهاب الفم، ولتهاب اللسان من

CHAPTER 17

Drugs Affecting Blood

HAEMATINICS

Haematinics are substances required in the formation of blood, and are used for treatment of anaemias.

Anaemia occurs when the balance between production and destruction of RBCs is disturbed by:

- (a) Blood loss (acute or chronic).
- (b) Impaired red cell formation due to:
 - Deficiency of essential factors, i.e. iron, vitamin B₁₂, folic acid.
 - Bone marrow depression (hypoplastic anaemia), erythropoietin deficiency.
- (c) Increased destruction of RBCs (haemolytic anaemia).

IRON

Iron is an essential body constituent. Total body iron in an adult is 2.5–5 g (average 3.5 g). It is more in men (50 mg/kg) than in women (38 mg/kg) and is distributed into:

Haemoglobin (Hb)	66%
Iron stores as ferritin and haemosiderin	25%
Myoglobin (in muscles)	3%
Parenchymal iron (enzymes, etc.)	6%

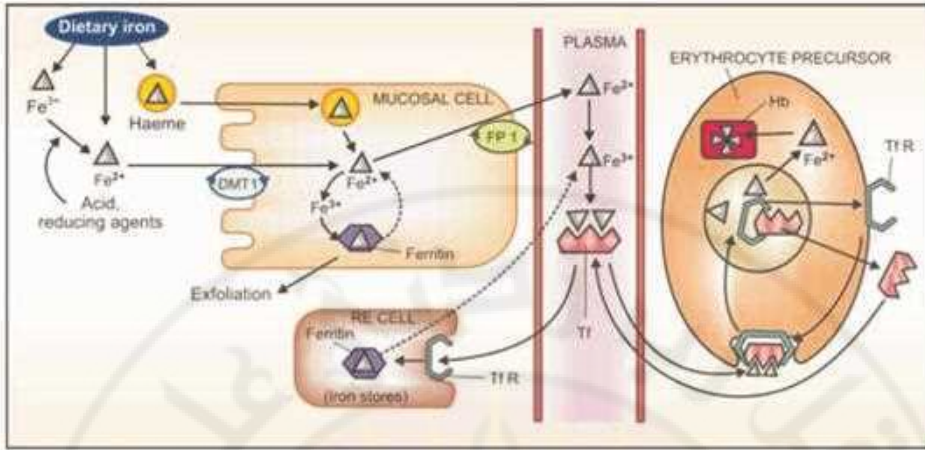
To raise the Hb level of blood by 1 g/dl—about 200 mg of elemental iron is needed. Though the primary reflection of iron deficiency occurs in blood, severe deficiency affects practically every cell. Oral ulceration, stomatitis, glossitis may even

be early manifestations of iron deficiency. The daily iron requirement is:

Adult male	: 0.5–1 mg (13 µg/kg)
Adult female	: 1–2 mg (21 µg/kg)
Infants	: 60 µg/kg
Children	: 25 µg/kg
Pregnancy	: 3–5 mg (80 µg/kg).

Iron absorption, transport and excretion

Iron absorption occurs all over the intestine, but majority in the upper part. Dietary iron is present either as haeme or as inorganic iron. Haeme iron is absorbed better (upto 35%) and without the aid of a carrier (Fig. 17.1), than inorganic (~5%), but the former is a smaller fraction of the dietary iron. Inorganic iron is mostly in the ferric form; needs to be reduced to ferrous form before absorption can take place. Two separate iron transporters in the intestinal mucosal cells function to effect iron absorption. At the luminal membrane the *divalent metal transporter 1* (DMT1) carries ferrous iron into the mucosal cell. This along with the iron released from haeme is transported across the basolateral membrane by another iron transporter *hepatoferlin* (HFP). These iron transporters are regulated according to the body needs. Absorption of haeme iron is largely independent of other foods simultaneously ingested, but that of inorganic iron is affected by several factors. Gastric acid, reducing substances (ascorbic acid) and amino acids facilitate iron absorption, while antacids,



الشكل ١٧. ١: امتصاص الحديد وتزعه

تصوير تخطيطي للامتصاص المعوي ونقل. واستخدام وتخزين الحديد (انظر النص لوصف) Fe^{2+} - الحديد الجيد: Fe^{3+} - الحديد الجيد: DMT1 - الناقل المعدني ديفالينت ١: Hb خضاب الدم - الخضاب: RE إعادة خلية-خلية شبكي: FP1 - فيروبروتين: Tf - ترانسفيرين: TfR مستقبلات الترانسفيرين

مستحضرات الحديد الفموية:

إن الطريق المفضل لتناول الحديد هو عن طريق الفم على شكل أملاح حديد مختلطة.

١- كبريتات الحديد Fe^{2+} (ملح رطب ٢٠٪ حديد، و ملح جاف ٣٢٪ حديد) وهو الأرخص. وغالباً ما يترك طعام معدني في الفم.

٢- غلوكونات الحديد (الحديد ١٢٪).

٣- فيوماريت الحديد (٣٢٪ حديد): هو أقل انحلالاً في الماء من كبريتات الحديد ولا طعم له.

٤- هيدروكسيد الحديد الغروي (الحديد ٥٠٪).

أما أشكال أخرى من الحديد والموجودة في التركيب الفموية:

سوكسينات succinate الحديد (حديد ٣٥٪)

معقدات الحديد والكالسيوم (٥٪ حديد)

سترات الأمونيوم والحديد (مقياس الحديد)

هيدروكسي بوليمالتوس الحديد

أمينوات الحديد (حديد ١٠٪)

كربونيل الحديد (يكون الحديد المعدني كمسحوق ناعم جداً)

هذه الأشكال أفضل لامتصاص الحديد و/أو إنتاج اضطراب الأمعاء أقل. ولكن يعود ذلك في الأساس إلى انخفاض محتوى الحديد. إن محتوى عنصر الحديد وليس كمية مركبات الحديد في كل وحدة جرعية لا ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار.

إجمالي ٢٠٠ ملغ من عنصر الحديد (الرضع والأطفال ٣-٥ ملغ/كغ) يعطى يومياً في ٣ جرعات مقسمة تنتج الاستجابة القصوى للخلايا المولدة للحديد haemopoietic. أما الجرعة الوقائية من الحديد فهي ٣٠ ملغم يومياً.

تعبق امتصاص الحديد.

الحجب المخاطي: تمتلك الأمعاء آلية لمنع وصول الحديد الزائد إلى الجسم. يصل الحديد إلى داخل الخلية المخاطية وإما يتم نقلها إلى البلازما أو أكسدها إلى نموذج الحديد وتشكل معقد مع أبوفيريتين لتشكل فيريتين ferritin (الشكل ١٧، ١). وعموماً يبقى هذا الفييتين مختزناً في الخلايا المخاطية ويتم فقدانها عندما أنها يتمفرزها (عمرها ٢ - ٤ أيام). وهذا ما يسمى «ستار الفييتين»

تتحكم حالة الحديد في الجسم وفعالية الكريات الحمر بالتوازن بين هاتين العمليتين. وتمتص نسبة مئوية في حالات نقص الحديد.

ويتم نقل الحديد في الدم بالترافق مع بروتين سكري ترانسفيرين $transferrin$ (Tf). ينقل إلى الخلايا عن طريق إرفاق ترانسفيرين لمستقبلات الترانسفيرين المحددة والموجودة على الغشاء (TfRs). في حال نقص الحديد يصبح ارثرون (جملته الخلايا الحمر) erythron يصح ويشكل انتقائي أكثر كفاءة في التقاط الحديد. يتم تخزين الحديد في RE الخلايا في الكبد. والطحال. ونخاع العظام. أما في خلايا الكبد و الخلايا العضلية myocytes فهو يخزن ك فيريتين ferritin وهايموسيدرين haemosiderin.

حديد البلازما المستمد من تدمير كرات الدم الحمراء RBCs القديمة (طول عمرها ١٢٠ - ١٥٠ يوماً). من مخزوناتنا ومن امتصاص الأمعاء لتشكل مجمع مشترك متوفر لتكوين الكريات الحمر. ولإعادة التخزين في كافة الخلايا.

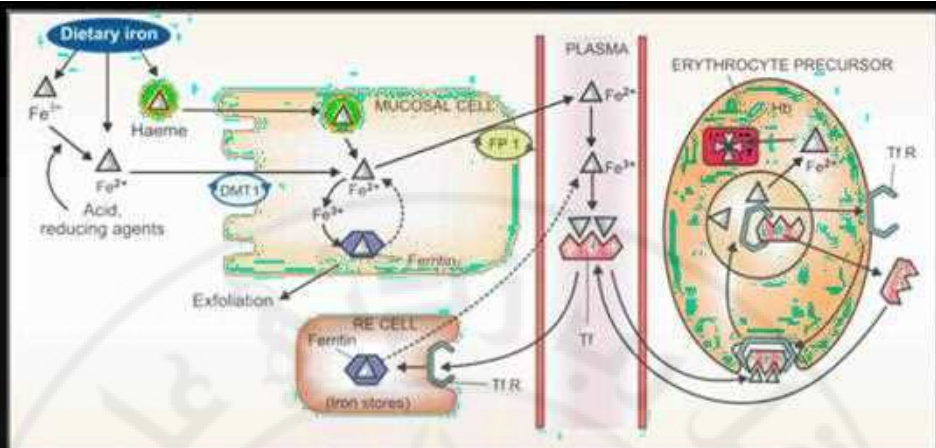


Fig. 17.1: Schematic depiction of intestinal absorption, transport, utilization and storage of iron (see text for description). Fe^{2+} —Ferrous iron; Fe^{3+} —Ferric iron; DMT1—Divalent metal transporter 1; Hb—Haemoglobin; RE cell—Reticuloendothelial cell; FP1—Ferroportin; Tf—Transferrin; TfR—Transferrin receptor

tetracyclines, phosphates and phytates impede iron absorption.

Mucosal block The gut has a mechanism to prevent entry of excess iron in the body. Iron reaching inside mucosal cell is either transported to plasma or oxidised to ferric form and complexed with apoferritin to form ferritin (Fig. 17.1). This ferritin generally remains stored in the mucosal cells and is lost when they are shed (lifespan 2–4 days). This is called the 'Ferritin Curtain'.

The iron status of the body and erythropoietic activity govern the balance between these two processes, a larger percentage is absorbed during iron deficiency.

Iron is transported in blood in combination with a glycoprotein *transferrin* (Tf). It is transported into cells through attachment of transferrin to specific membrane bound transferrin receptors (TfRs). In iron deficiency the erythron becomes selectively more efficient in trapping iron. Iron is stored in RE cells in liver, spleen, bone marrow, also in hepatocytes and myocytes as ferritin and haemosiderin. Plasma iron derived from destruction of old RBCs (lifespan—120 days), from stores and from intestinal absorption forms a common pool that is available for erythropoiesis, to all other cells and for restorage.

Oral iron preparations The preferred route of iron administration is oral in the form of dissociable ferrous salts.

1. Ferrous sulfate (hydrated salt 20% iron, dried salt 32% iron) is the cheapest. It often leaves a metallic taste in mouth.
2. Ferrous gluconate (12% iron).
3. Ferrous fumarate (33% iron): is less water soluble than ferrous sulfate and tasteless.
4. Colloidal ferric hydroxide (50% iron).

Other forms of iron present in oral formulations are:

- Ferrous succinate (35% iron)
- Iron calcium complex (5% iron)
- Ferric ammonium citrate (scale iron)
- Iron hydroxy polymaltose
- Ferrous aminoacate (10% iron)
- Carbonyl iron (metallic iron as very fine powder)

These are claimed to be better absorbed and/or produce less bowel upset, but this is primarily due to lower iron content.

The elemental iron content and not the quantity of iron compound per dose unit should be taken into consideration.

A total of 200 mg elemental iron (infants and children 3–5 mg/kg) given daily in 3 divided doses produces the maximal haemopoietic response. Prophylactic dose is 30 mg iron daily.

الآثار الضائرة:

الحديد. ارتفاع في مستوى خضاب الدم Hb من ٠.٥ - ١ غ/دل كل أسبوع هي الاستجابة العظمى للعلاج بالحديد. ينبغي أن يستمر العلاج حتى الوصول إلى مستوى خضاب دموي طبيعي (و يأخذ عموماً من ١-٣ أشهر اعتماداً على الشدة). و ٢-٤ أشهر بعد ذلك لتجديد المخازن لأن امتصاص الحديد يعتبر بطيء بعد تصحيح فقر الدم.

ويوصف الحديد في حالة فقر الدم الضخم الارومات بالمشاركة مع كل من فيتامين B12 / حمض الفوليك، حيث أن نقص الحديد قد لا يكون غير مقنعاً في تكون الدم الحاد الناجم عن عوامل النضج. ويستخدم كلوريد الحديد في طلاء الحلق كقابض.

تكون الآثار الضائرة للحديد الفموي شائعة، ولكن يختلف الأفراد في قابلية حدوث هذه الأعراض. ومنها ألم شرسوفي، حرق القلب، الغثيان، والقيء، وتبقع الأسنان، بالإضافة للطعم المعدني.

يكون الإمساك أكثر شيوعاً (ويعتقد أن يعود إلى التأثير القابض للحديد) من الإسهال (ويعتقد أن يعكس التأثير الخرش للحديد). ولكن، قد تنتج عن تغيرات في الفلورا المعوية.

مستحضرات الحديد الحقنية

تتم الإشارة إلى المعالجة بالحديد عن طريق الحقن فقط عندما:

1. عدم السماح بالحديد الفموي: اضطراب شديد في الأمعاء.

2. فشل في امتصاص الحديد عن طريق الفم.

3. عدم المطاوعة للحديد الفموي.

4. وفي وجود نقص حاد في الحديد مترافق مع النزف المزمع.

5.جنباً إلى جنب مع تصنيع الكريات الحمر: لتلبية الطلب المتسارع.

إن معدل الاستجابة للحديد الحقن ليس أسرع من ذلك المعطى بالجرعات الأمثل فمويًا. ولكن، يمكن تجديد مخازنها في وقت أقصر من العلاج بالحقن. أما المحضرات المشتركة العضوية للإعطاء عن طريق الحقن فهي:

(i) حديد- ديكستران: محلول غروي يحتوي على ٥٠ ملغ من

عنصر الحديد/مل وهو الخيار الحقني.

(ii) معقد (حديد- سوريبتول- حمض الليمون الحامض): حديد

٥٠ ملغ/مل. كلاهما يتم حقنه عضلياً. باستخدام تقنية

تعقب Z. يمكن أيضاً تسريب حديد- ديكستران وريدياً.

ولكنه يعتبر أكثر خطورة.

الألم في موقع الحقن العضلي، وتصبغ الجلد، وغياب العقامة هي المضاعفات الموضعية.

أما الآثار الضارة الجهازية فهي: حمى، وصداع، وألم المفاصل، والتوهج، وخفقان، ألم في الصدر، عسر تنفس. نادراً ما يحدث رد فعل تأقي ينتج عنه انهيار الأوعية الدموية والموت.

الاستخدام:

في الوقاية والعلاج من فقر الدم بعوز الحديد هو الحالة الأهم التي يتم فيها وصف

فيتامين B12 ب ١٢ :

سيانوكوبالامين Cyanocobalamin وهيدروكسي كوبولامين hydroxocobalamin هي معقدات حوي الكوبالت وتحتوي على مركبات موجودة في النظام الغذائي ويشار إليها كفيتامين B₁₂. وهو بلورات حمراء قابلة للذوبان في الماء، وثابتة بتغيرات درجة الحرارة. يتم تصنيعه في الطبيعة فقط بواسطة الكائنات الدقيقة؛ والنباتات، والحيوانات. فيتيم الحصول عليه منها. يتم تصنيع فيتامين B12 بتأثير الفلورا المعوية. ولكنها غير متوفرة للامتصاص في الرجل. الاحتياجات اليومية: من ١ - ٣ مكغ؛ أما في فترة الحمل والرضاعة فهي تتراوح من ٣ - ٥ مكغ.

وظائف فيتامين B12 الاستقلابية: يرتبط Vit B12 ارتباطاً

وثيقاً باستقلاب الفولات بالعديد من الطرق:

فقر الدم الضخم الارومات التي تحدث بسبب نقص أحدهما ولا يمكن تمييز السبب. وبالإضافة إلى ذلك، يمتلك فيتامين B12 بعض الوظائف الاستقلابية المستقلة. الشكل الفعال من أنزيم B12 في الجسم هو ديوكسيدينوسيل- كوبالامين (DAB12) والميثيل- كوبالامين (الميثيل B12).

(i) فيتامين B12 ضروري لتحويل الحمض الأميني الهوموسيتئين إلى الميثيونين



تتم الحاجة للميثيونين كمعطي لمجموعة الميثيل في العديد من التفاعلات الاستقلابية، وتخليق البروتين. ويكون هذا التفاعل بالغ الأهمية في صنع

Adverse effects of oral iron These are common, but individuals differ in susceptibility.

Epigastric pain, heart burn, nausea, vomiting, staining of teeth, metallic taste.

Constipation is more common (believed to be due to astringent action of iron) than diarrhoea (thought to reflect irritant action). However, these may be caused by alteration of intestinal flora as well.

Parenteral iron preparations

Iron therapy by injection is indicated only when:

1. Oral iron is not tolerated; bowel upset is too much.
2. Failure to absorb oral iron.
3. Non-compliance to oral iron.
4. In presence of severe deficiency with chronic bleeding.
5. Along with erythropoietin; to meet the accelerated demand.

Rate of response with parenteral iron is not faster than that with optimal doses given orally. However, stores can be replenished in a shorter time by parenteral therapy.

Two organically complexed preparations for parenteral use are:

- (i) Iron-dextran: as a colloidal solution containing 50 mg elemental iron/ml is the preparation of choice.
- (ii) Iron-sorbitol-citric acid complex: 50 mg iron/ml.

Both are injected i.m. using Z track technique. Iron dextran can also be infused i.v., but this is more risky.

Pain at site of i.m. injection, pigmentation of skin, sterile abscess are the local complications.

Fever, headache, joint pains, flushing, palpitation, chest pain, dyspnoea are the systemic adverse effects.

An anaphylactoid reaction resulting in vascular collapse and death occurs rarely.

Use

Prophylaxis and treatment of iron deficiency anaemia is the most important indication for

medicinal iron. A rise in Hb level by 0.5–1 g/dl per week is an optimum response to iron therapy. Treatment should be continued till normal Hb level is attained (generally takes 1–3 months depending on the severity) and 2–4 months thereafter to replenish the stores because after correction of anaemia, iron absorption is slow.

Iron is given in megaloblastic anaemia along with vit B₁₂/folic acid so that existing iron deficiency may not be unmasked when brisk haemopoiesis is induced by the maturation factors.

Ferric chloride is used in throat paint as an astringent.

VITAMIN B₁₂

Cyanocobalamin and hydroxycobalamin are complex cobalt containing compounds present in the diet and referred to as vit B₁₂.

Vit B₁₂ occurs as water soluble, thermostable red crystals. It is synthesized in nature only by microorganisms; plants and animals acquire it from them. Vit B₁₂ is synthesized by the colonic microflora, but this is not available for absorption in man.

Daily requirement is 1–3 µg; in pregnancy and lactation it is 3–5 µg.

Metabolic functions Vit B₁₂ is intricately linked with folate metabolism in many ways; megaloblastic anaemia occurring due to deficiency of either is indistinguishable. In addition, vit B₁₂ has some independent metabolic functions as well. The active coenzyme forms of B₁₂ generated in the body are *deoxyadenosyl-cobalamin* (DAB₁₂) and *methyl-cobalamin* (methyl B₁₂).

- (i) Vit B₁₂ is essential for the conversion of homocysteine to methionine



Methionine is needed as a methyl group donor in many metabolic reactions and for protein synthesis. This reaction is also critical in making

تتراهيدرو حمض الفوليك (THFA) الذي يكون متوافراً لإعادة الاستخدام.

في حال نقص B12 يتم حبس تيتراهيدروفوليك بشكل ميتيل ويعاني من عدد من تفاعلات النقل وحيد الكربون.

(ii) يتأثر تصنيع كل من البيورين وبيريميدين أساساً بسبب عيب نقل «الكربون الواحد» بسبب «التقاط الفولات».

DAB12

(iii) حمض السوكسينيك Succinic ← وحمض المالونيك Malonic: خطوة هامة في عملية استقلاب حمض البروبيونيك. ولا يتطلب هذا التفاعل الفولات ويعتبر مسؤولاً عن زوال اليالين. الذي تتم ملاحظته في حال عوز B12. ولكن ليس في عوز الفولات النقية.

(iv) والآن يبدو أن التدخل مع التفاعل:

DAB12

الميثيونين S-adenosyl ← الميثيونين: قد يكون أكثر أهمية في الأضرار العصبية لنقص B12. نظراً لأنه تتم الحاجة له في تصنيع فوسفوليبيدات phospholipids والميلين myelin.

(v) فيتامين B12 ضروري لنمو الخلايا، وتضاعفها multiplication.

استخدام فيتامين B12

عامل داخلي (بروتين سكري glycoprotein) يفرز من المعدة و ضروري لامتصاص B12/المتناول كميات فيزيولوجية. يلامس معقد العامل الداخلي B12 مستقبلات مخاطية محددة وتتغلل بواسطة ناقل فعال. ويتم نقل فيتامين B12 في الدم بالتوافق مع بيتا غلوبولين محدد هو ترانسكوبالامين II (TCII).

لا يتدرك فيتامين B12 في الجسم. ويفرز بشكل أساسي في الصفراء (٣ - ٧ ميكروغرام/اليوم)، لكن كل من ٠.٥ - ١ ميكروغرام منه يتم إعادة امتصاصه. وبالتالي، وفي حال غياب العامل الداخلي، أو عندما يكون هناك سوء الامتصاص. يتطور نقص B12 تطور بشكل أسرع من عندما يكون نتيجة لنقص التغذية.

يتمتع فيتامين B12 بشكل كامل بعد الحقن العضلي i.m أو الحقن العميق تحت الجلد s.c. وعادة، يفرز فقط آثار B12 في البول. ولكن عندما يتم إعطاء الجرعات الدوائية (> ١٠٠ ميكروغرام) فموياً أو حقناً فإنه يتم إخراج جزء كبير منه في البول.

نقص B12

يحدث النقص بسبب غياب إفراز عامل جوهري بالمعدة

(فقر الدم الخبيث حيث يحدث أذى مخاطية المعدة الذاتية. أو التهاب المعدة المزمن. أو سرطان المعدة، إلخ). وسوء الامتصاص. وزيادة الطلب أو نقص التغذية.

مظاهر القصور:

(أ) فقر الدم الضخم الأرومات، والعدلات مع نواة متضخمة. الصفائح العملاقة.

(ب) التهاب اللسان، اضطراب: الأضرار بالبنى الظهارية.

(ج) العصبي: تدرك مختلط تحت حاد للنخاع الشوكي؛ والتهاب الأعصاب الطرفية. تشوش الحس (مدل)، اكتئاب شدة منعكس: التغيرات العقلية - ضعف الذاكرة. وتغيرات في المزاج. والهوس، إلخ.

الاستخدام

١. الوقاية والعلاج من نقص B12. عند يكون نقص B12 عائداً إلى عدم وجود عامل داخلي (فقر الدم الخبيث، سرطان المعدة، إلخ)، كما ينبغي إعطائه حقناً i.m/s.c. لتجاوز عيب آلية الامتصاص. ومن الحكمة إضافة ١ - ٥ ملغ من حمض الفوليك، ومستحضرات الحديد عن طريق الفم، نظراً لأن إعادة تكوين مكونات الدم بشكل كبير قد يكون سبباً غير مقنع ليكون سبباً غير مقنع لعوز هذه العوامل.

٢- تستخدم جرعة ميغا من B12 في اعتلالات الأعصاب، والاضطرابات النفسية، وساركويد الجلدية، ومنشط عام لتبديد التعب، تحسين النمو - ولكن فائدته في الحالات مازلت موضع استهفام.

تم استخدام الميتيل كوبالامين، وهو شكل أنزيمي فعال من فيتامين B12 بشكل خاص لخلل الجهاز العصبي في الداء السكري. وفي الأشكال الأخرى من الاعتلال العصبي.

حمض الفوليك

«كيميائياً» من حمض الغلوتاميك بتيرويل Pteroyl glutamic acid (PGA)، ويتكون من بتيريدن pteridine + حمض بارأمينوبينزويك paraaminobenzoic acid (PABA) + حمض الغلوتاميك glutamic، الذي يكون بشكل بلورات صفراء.

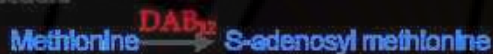
الاحتياجات اليومية لدى الكبار > ٠.١ ملغ، ولكن ينصح بتناول متممات غذائية من حمض الفوليك ٠.٢ ملغ/اليوم. وقد تكون جرعة ٠.٨ ملغ/يوم مناسبة أثناء الحمل أو الرضاعة أو في أي حالة من الفعالية الاستقلابية العالية.

tetrahydrofolic acid (THFA) available for reutilization. In B_{12} deficiency THFA gets trapped in the methyl form and a number of one carbon transfer reactions suffer.

(ii) Purine and pyrimidine synthesis is affected primarily due to defective 'one carbon' transfer because of 'folate trap'.

(iii) **Malonic acid** $\xrightarrow{DAB_{12}}$ **Succinic acid:** is an important step in propionic acid metabolism. This reaction does not require folate and has been considered to be responsible for demyelination seen in B_{12} deficiency, but not in pure folate deficiency.

(iv) Now it appears that interference with the reaction:



may be more important in the neurological damage of B_{12} deficiency, because it is needed in the synthesis of phospholipids and myelin.

(v) Vit B_{12} is essential for cell growth and multiplication.

Utilization of vit B_{12} Intrinsic factor (a glycoprotein) secreted by stomach is essential for the absorption of B_{12} ingested in physiological amounts. The B_{12} -intrinsic factor complex attaches to specific mucosal receptors and is internalized by an active carrier. Vit B_{12} is transported in blood in combination with a specific β globulin *transcobalamin II* (TCII).

Vit B_{12} is not degraded in the body. It is excreted mainly in bile (3–7 $\mu\text{g/day}$), all but 0.5–1 μg of this is reabsorbed. Thus, in the absence of intrinsic factor or when there is malabsorption, B_{12} deficiency develops much more rapidly than when it is due to nutritional deficiency.

Vit B_{12} is completely absorbed after i.m. or deep s.c. injection. Normally, only traces of B_{12} are excreted in urine, but when pharmacological doses (> 100 μg) are given orally or parenterally—a large part is excreted in urine.

Deficiency B_{12} deficiency occurs due to absence of intrinsic factor secretion by stomach (perni-

cious anaemia in which there is autoimmune gastric mucosal damage, or chronic gastritis, gastric carcinoma, etc.), malabsorption, increased demand or nutritional deficiency.

Manifestations of deficiency are:

(a) Megaloblastic anaemia, neutrophils with hypersegmented nuclei, giant platelets.

(b) Glossitis, g.i. disturbances: damage to epithelial structures.

(c) Neurological: subacute combined degeneration of spinal cord; peripheral neuritis, paresthesias, depressed stretch reflexes; mental changes—poor memory, mood changes, hallucinations, etc.

Uses

1. Prevention and treatment of B_{12} deficiency. When B_{12} deficiency is due to lack of intrinsic factor (pernicious anaemia, gastric carcinoma, etc.), it should be given by i.m./s.c. injection, to bypass the defective absorptive mechanism. It is wise to add 1–5 mg of oral folic acid and an iron preparation, because reconstitution of brisk haemopoiesis may unmask deficiency of these factors.

2. Mega doses of B_{12} have been used in neuropathies, psychiatric disorders, cutaneous sarcoid and as a general tonic to allay fatigue, improve growth—value is questionable.

Methylcobalamine, an active coenzyme form of vit B_{12} has been especially advocated for neurological defects in diabetic and other forms of neuropathy.

FOLIC ACID

Chemically, it is *Pteroyl glutamic acid (PGA)* consisting of pteridine + paraaminobenzoic acid (PABA) + glutamic acid, which occurs as yellow crystals.

Daily requirement of an adult is < 0.1 mg, but dietary allowance of 0.2 mg/day is recommended. During pregnancy, lactation or any condition of high metabolic activity, 0.8 mg/day is considered appropriate.

مظاهر القصور:

- (i) فقر الدم الضخم الارومات. غير المميز عن فقر الدم الناجم عن نقص B12.
- (ii) أذية الظهارة: التهاب اللسان. والتهاب الأمعاء. الإسهال. الإسهال الدهني.
- (iii) وهن عام. وفقدان الوزن. والعقم.

الاستخدام:

١. فقر الدم الضخم الارومات: بسبب عوز الفولات الغذائي. وطول الفترات التي تكون بحاجة للفولات. وسوء الامتصاص. أو المعالجة بمضادات الاختلاج. يجب عدم وصف حمض الفوليك لوحدها لمرضى عوز B12 - قد تحدث استجابة دموية. ولكن قد تتفاقم العيوب العصبية بسبب تحويل تراكيز ضئيلة من B12 الموجودة في الجسم إلى مكونات دموية.

٢- الوقاية من عوز الفولات: فقط عندما تكون العوامل المهيئة المحددة موجودة. وينصح بتناول متممات غذائية للفولات بشكل روتيني أثناء الحمل للحد من خطر عيوب الأنبوب العصبي لدى حديثي الولادة.

٣- سمية الميثوتريكسات: يستخدم حمض الفوليك (ليكوفورين Leucovorin, عامل سيتروفوروم citrovorum factor, ٥-فورميل-THFA) وهو نموذج لأنزيم فعال. يعتبر الميثوتريكسات مثبطاً DHFRase : ولا يمكن مواجهة سميتها بحمض الفوليك. ولكن يمكن مناهضتها بحمض الفوليك.

٤- عامل الإنقاذ سيتروفوروم Citrovorum : في بعض الأورام الخبيثة. يتم حقن جرعة عالية من الميثوتريكسات ويريداً ويتبع خلال ساعتين بـ ١ - ٣ ملغ من حمض الفوليك لإنقاذ الخلايا الطبيعية.

ارثروبويتين ERYTHROPOIETIN

الارثروبويتين (EPO) هو هرمون سيالوغليكوبروتين ينتج من خلايا محيطة بالنيبيات في الكلى والضرورية لتكوين الدموي الطبيعي. حيث يحرض تشكيل مستعمرة الخلايا الكروية الحمراء. والحث على إنتاج الهيموغلوبين. وتخريب الخلايا الشبكية في الدوران. وتوليف الارثروبويتين (ابوتين α, β) كترسب وريدي أو حقن تحت الجلد يستخدم لعلاج فقر الدم في مرضى الإيدز ومرضى الفشل الكلوي المزمن.

عوامل التخثر الدم COAGULANTS

وهي السواد التي تعزز تخثر الدم. وتتضمن في حالة النزف.

الاستخدام: تمتص كميات صغيرة. وفيزيولوجية من حمض الفوليك من قبل ناقل فعال خاص يتوسط الحمل في مخاطية الأمعاء. وتدخل الجرعات الدوائية الكبيرة بالانتشار الفعال. ولكن تمتص جزءاً فقط. يتم التقاط حمض الفوليك مباشرة بواسطة الأنسجة وتخزينها في الخلايا كعديد الغلوتامات. يأخذ الكبد الجزء الكبير ويفرز ميتيل-THFA في الصفراء. التي غالباً ما يتم إعادة امتصاص معظمها. عادة ما يتم إفراز آثار فقط. ولكن عندما يتم إعطاء جرعات دوائية. فإنه يتم إطراح ٥٠ - ٩٠٪ من الجرعة عن طريق البول.

الوظائف الاستقلابية: يكون حمض الفوليك غير نشط على هذا النحو. وينخفض إلى الشكل الأيزيمي في خطوتين: FA ← DHFA ← THF بتأثير ريدوكتاز الفولات (FRase) وديهيدروفولات الريدوكتاز (DHFRase). يتواسط THFA عدداً من تفاعلات نقل الكربون الوحيد. وذلك من خلال حمل مجموعة الميثيل كناج إضافة.

١- تحويل الحمض الأميني هوموسيستئين homocysteine إلى الميثيونين.

٢- تشكيل الثيميديلات thymidylate. أحد المكونات الأساسية للحمض النووي DNA



٣- تحويل السيرين إلى غليسين: يحتاج THFA وينتج عنه تشكيل الميثيلين-THFA التي تستخدم في تصنيع ثيميديلات. ٤- تصنيع البورين: يتطلب بناء جديد حلقة البورين فورميل-THFA وميثينيل-THFA.

٥- توليد واستخدام وجميع للفورمات.

٦- استقلاب الحمض الأميني الهيستيدين.

عوز الفولات: يعود عوز الفولات إلى:

- (أ) عدم كفاية الوارد الغذائي.
- (ب) سوء الامتصاص: الأمراض الهضمية. ذرب المدارية (إسهال المناطق المدارية). التهاب اللقائفي الموضعي. الخ.
- (ج) إدمان الكحول المزمن.
- (د) زيادة الحاجة: الحمل والرضاعة. وفترة النمو السريع. وفقر الدم الانحلالي.

(هـ) : العوز الناتج عن الأدوية: يتداخل العلاج الطويل بمضادات الاختلاج (فينيتوين, الفينوباربيتون, البريميدون primidone). وموانع الحمل الفموية. مع امتصاص وتخزين حمض الفوليك.

Utilization Small, physiological amounts of folic acid are absorbed by specific carrier-mediated active transport in the intestinal mucosa. Large pharmacological doses may gain entry by passive diffusion, but only a fraction is absorbed.

Folic acid is rapidly extracted by tissues and stored in cells as polyglutamates. Liver takes up a large part and secretes methyl-THFA in bile which is mostly reabsorbed. Normally, only traces are excreted, but when pharmacological doses are given, 50–90% of a dose may be excreted in urine.

Metabolic functions Folic acid is inactive as such and is reduced to the coenzyme form in two steps: FA $\rightarrow$ DHFA $\rightarrow$ THFA by folate reductase (FRase) and dihydrofolate reductase (DHFRase). THFA mediates a number of *one carbon* transfer reactions by carrying a methyl group as an adduct.

1. Conversion of homocysteine to methionine.
2. Generation of thymidylate, an essential constituent of DNA:



3. Conversion of serine to glycine: needs THFA and results in the formation of methylene-THFA which is utilized in thymidylate synthesis.
4. Purine synthesis: *de novo* building of purine ring requires formyl-THFA and methenyl-THFA.
5. Generation and utilization of 'formate pool'.
6. Histidine metabolism.

Deficiency Folate deficiency occurs due to:

- (a) Inadequate dietary intake
- (b) Malabsorption: coeliac disease, tropical sprue, regional ileitis, etc.
- (c) Chronic alcoholism.
- (d) Increased demand: pregnancy, lactation, rapid growth periods, haemolytic anaemia.
- (e) Drug induced: prolonged therapy with anti-convulsants (phenytoin, phenobarbitone, primidone) and oral contraceptives—interfere with absorption and storage of folate.

Manifestations of deficiency are:

- (i) Megaloblastic anaemia, indistinguishable from that due to B₁₂ deficiency.
- (ii) Epithelial damage: glossitis, enteritis, diarrhoea, steatorrhoea.
- (iii) General debility, weight loss, sterility.

Uses

1. **Megaloblastic anaemias** due to nutritional folate deficiency, periods of increased folate demand, malabsorption or antiepileptic therapy.

Folic acid should never be given alone to patients with B₁₂ deficiency—haematological response may occur, but neurological defect may progress due to diversion of meagre amount of B₁₂ present in body to haemopoiesis.

2. **Prophylaxis** of folate deficiency: only when definite predisposing factors are present. Routine folate supplementation is advised during pregnancy to reduce the risk of neural tube defects in the newborn.

3. **Methotrexate toxicity**: Folinic acid (Leucovorin, citrovorum factor, 5-formyl-THFA) an active coenzyme form is used. Methotrexate is a DHFRase inhibitor; its toxicity is not counteracted by folic acid, but antagonized by folinic acid.

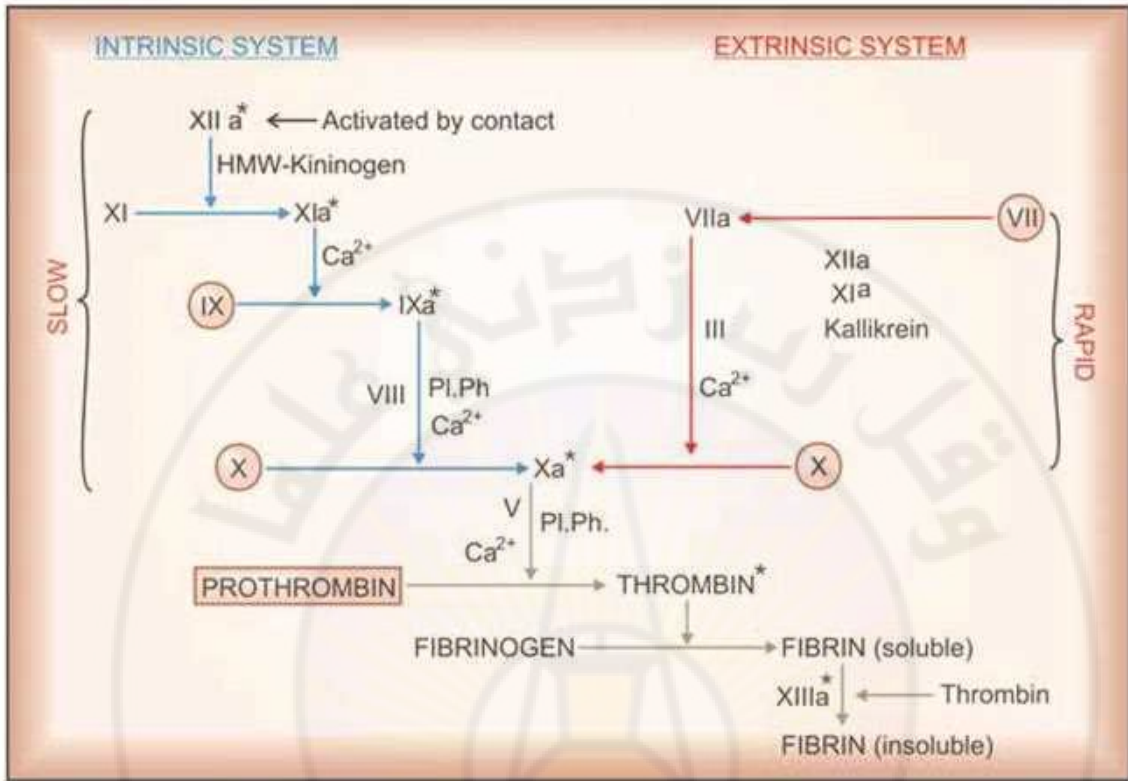
4. **Citrovorum factor rescue**: In certain malignancies, high dose of methotrexate is injected i.v. and is followed within 3–2 hours with 1–3 mg i.v. of folinic acid to rescue the normal cells.

ERYTHROPOIETIN

Erythropoietin (EPO) is a disialoglycoprotein hormone produced by peritubular cells of the kidney that is essential for normal erythropoiesis. It stimulates erythroid colony forming cells, induces haemoglobin production and releases reticulocytes into the circulation. Recombinant human EPO (Epoetin α , β) infused i.v. or injected s.c. is used to treat anaemia of chronic renal failure and that in AIDS patients.

COAGULANTS

These are substances which promote coagulation, and are indicated in haemorrhagic states.



الشكل ١٧. ٢: شلال التخثر: العامل المعتمد على فيتامين ك وضع ضمن دائرة. أما علامة نجمة فهي للعوامل التي يتم تثبيطها بالهيبارين. a- الشكل الفعال. PI, Ph فوسفوليبيدات الصفائح. HMW الوزن الجزيئي المرتفع.

الانحلال البروتين الجزئي. فهي تصبح نشطة البروتين وتنشط بدورها عامل التخثر التالي. من ناحية أخرى. تميل عوامل مثل أنتيثرومبين antithrombin . والبروتين C . أنتيثرومبولاستين antithromboplastin . ونظام حالات الفبرين fibrinolysin إلى معارضة التخثر وحل الخثرة المتشكلة. وهكذا. يعمل نظام الاختيار والتوازن على الحفاظ على الدم في الحالة السائلة طالما كان في الدورة الدموية ويسمح لعوامل التخثر بالتحلل السريع بعد الإصابة.

يوفر الدم الكلي أو البلازما جميع العوامل اللازمة لتخثر الدم. وهي أفضل علاج لنقص أي عامل تخثر: كما أنها تبدأ بالعمل على الفور.

الأدوية المستخدمة للتخثر:

١- فيتامين ك

(K): فيتوناديون (فيلوكينون)

K٣ , Phytonadione (Phylloquinone) (الاصطناعية)

المنحلة بالدمس : الميناديون Menadione.

أسيتومينافثون Acetomenaphthone

تتضمن تخثر الدم Haemostasis (توقف فقدان الدم) وتخثر الدم تداخلات معقدة بين جدار الوعاء المصاب. والصفائح الدموية. وعوامل تخثر الدم. وهو شلال لسلسلة متتالية من تفاعلات التحلل البروتيني (الشكل ١٧. ٢) التي تبدأ ببواسطة: (i) اتصال العامل المنفعل هاغمان Hageman (العامل الثاني عشر): السبيل الداخلي. والذي توجد فيه جميع العوامل اللازمة لتجلط الدم في البلازما. وهو سبيل بطيء ويستغرق عدة دقائق لتنشيط العامل العاشر X.

(ii) ثرومبولاستين الأنسجة: السبيل الخارجي. ويحتاج لعامل نسيجي. ولكنه ينشط العامل X في غضون ثوان. أما الأحداث اللاحقة لتفعيل العامل العاشر فهي مشتركة في السبيلين شائعة وتؤدي إلى تشكيل شبكة الفبرينوجين التي تلتقط خلايا الدم وبالتالي يتم تشكيل الخثرة.

معظم عوامل التخثر هي بروتينات موجودة في البلازما بالشكل غير الفعال كمولدة للأنزيم. ونتيجة

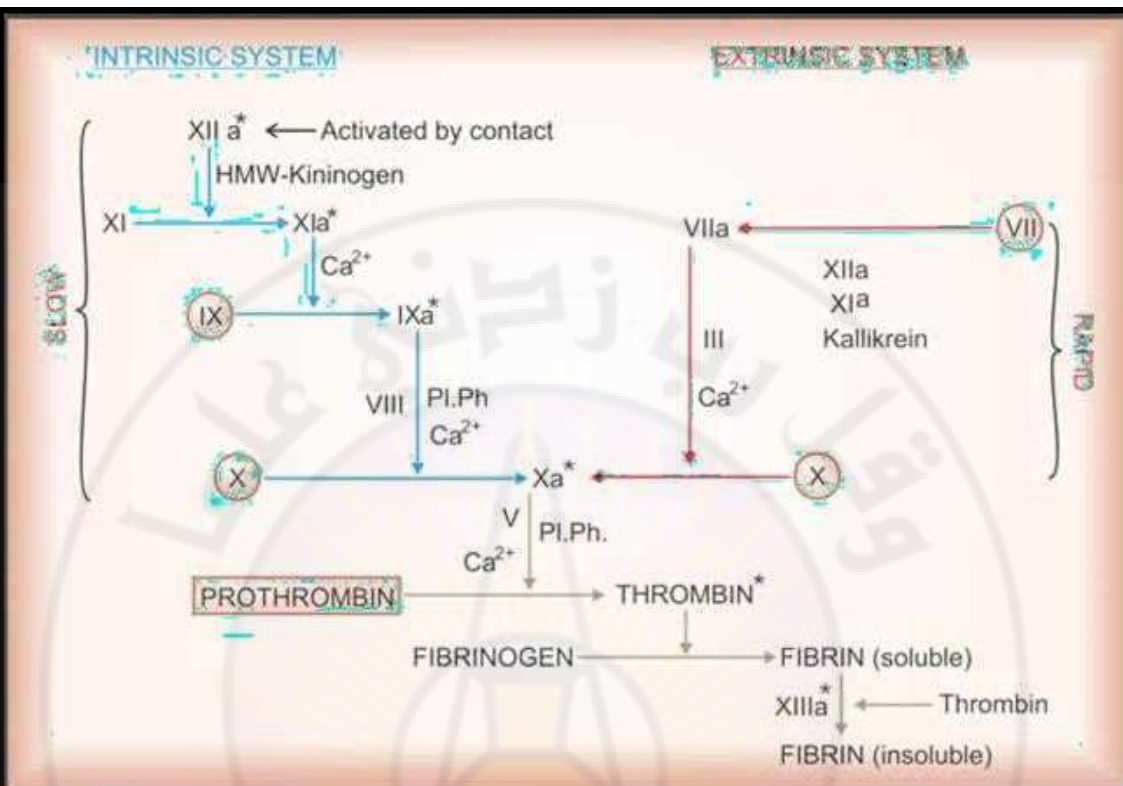


Fig. 17.2: The coagulation cascade. The vit. K dependent factors have been encircled; * Inactivated by heparin; a—activated form; PI.Ph.—Platelet phospholipid; HMW—high molecular weight

Haemostasis (arrest of blood loss) and blood coagulation involve complex interactions between the injured vessel wall, platelets and coagulation factors. A cascading series of proteolytic reactions (Fig. 17.2) is started by:

(i) Contact activation of Hageman factor: *intrinsic system*, in which all factors needed for coagulation are present in the plasma. This is slow and takes several minutes to activate factor X.

(ii) Tissue thromboplastin: *extrinsic system*, needs a tissue factor, but activates factor X in seconds.

The subsequent events are common in the two systems and result in the formation of fibrin meshwork in which blood cells are trapped and clot is formed.

Most clotting factors are proteins present in plasma in the inactive (zymogen) form. By partial

proteolysis, they themselves become active proteases and activate the next factor. On the other hand, factors like *antithrombin*, *protein C*, *antithromboplastin* and the *fibrinolysin* system tend to oppose coagulation and lyse formed clot. Thus, a check and balance system operates to maintain blood in a fluid state while in circulation and allows rapid haemostasis following injury.

Fresh whole blood or plasma provide all the factors needed for coagulation and are the best therapy for deficiency of any clotting factor; also they act immediately. Drugs used to restore haemostasis are:

1. Vitamin K

K₁ : Phytonadione (Phylloquinone)

K₃ (synthetic)

 Fat soluble : Menadione,

 Acetomenaphthone

المنحلة بالماء : Menadione sod. Bisulfate.

soluble Menadione sod diphosphate

٢- الفيبيرينوجين (البشري) (Fibrinogen (human

٣- العامل المضاد Antihaemophilic factor

٤- الإيثامسيلات Ethamsylate.

فيتامين ك Vitamin K

وهو مكون غذائي رئيسي منحل بالدم. وتتم الحاجة إليه لتصنيع عوامل التخثر. ويمتلك بنية هيكلية نافثوكينون (naphthoquinone) مع أو دون سلاسل جانبية.

تكون الاحتياجات اليومية من فيتامين ك غير مؤكدة. بسبب تغير الفيتامين المتوفرة من البكتريا. وقد يكون مقدار ١-٣ مكغ/ اليوم من مصدر خارجي كافياً. ومع ذلك، فإن مجموع الاحتياجات الكلية من البالغين قد قدرت بتركيز ٥٠-١٠٠ مكغ/ اليوم.

يعمل فيتامين ك بمثابة عامل مساعد في مرحلة متأخرة من تصنيع بروتينات التخثر في الكبد - وكذلك البروترومبين prothrombin. والعوامل السابع VII و التاسع IX و العاشر X. يعتمد التغير في فيتامين (إضافة كاربوكسي غاما لبقايا الغلوتامات γ glutamate carboxylation لبروتينات المولدة للأنزيم؛ (الشكل ١٧، ٣) تمنحه القدرة على ربط الكالسيوم. والارتباط لفوسفوليبيدات الأسطح ذات الخصائص الأساسية المشاركة في شلال التخثر.

يتم امتصاص الشكل المنحل بالدم من فيتامين K من الأمعاء عن طريق اللمفاوية ويتطلب أملاح الصفراء للامتصاص. في حين تمتص الأشكال القابلة للذوبان في الماء مباشرة في الدم البابي. ويتركز فيتامين K وبشكل مؤقت في الكبد. ولكن لا يوجد مخازن كبيرة وواضحة في الجسم. ويتم استقلابه في الكبد عن طريق انقسام سلسلة جانبية واقتزان الغلوكورونيد. تفرز نواتج الاستقلاب في الصفراء والبول.

العوز:

يعزى عوز فيتامين ك لأمراض الكبد. اليرقان الانسدادي، سوء الامتصاص، المعالجة المضادة للبكتريا طويلة الأجل والتي تغير من الفلورا المعوية. ولكن من النادر أن يكون سوء النظام الغذائي مسؤولاً عن ذلك. والمظهر الأهم هو الميل للنزف بسبب الاتجاه لخفض مستويات البروترومبين وغيره من عوامل تجلط الدم. ويحدث أولاً بيلة دموية، أما

مواقع النزف الأخرى فهي نزف الأنف و g.i.t. وكدمات تحت الجلد.

الاستخدام:

إن الاستخدام الوحيد لفيتامين ك هو في الوقاية وعلاج النزف بسبب نقص عوامل التخثر في الأوضاع المذكورة أعلاه. كل المواليد لديهم مستويات منخفضة من البروترومبين وغيره من عوامل التخثر. ويحقن عادة ١ ملغ من فيتامين ك عضلياً مباشرة بعد الولادة بشكل روتيني. لا يجب استخدام الميناديون (K٣) لهذا الغرض.

أهم استخدام لفيتامين كاف هو لعكس التأثيرات الناتجة عن فرط جرعة مضادات التخثر. الفيتوناديون (Phytonadione (K١ هو الدواء الخيار، لأنه سريع التأثير وتعتمد الجرعة على شدة فرط البروترومبين الدموي (مشعر INR) والنزف. ويتم تجنب الجرعات المرتفعة لأنها سوف تقود المريض إلى تناول جرعات من مضادات التخثر الفموية غير المسؤولة لعدة أيام.

يمكن أن يسبب الميناديون ومشتقاته المنحلة بالماء انحلالاً بالدم بآلية معتمدة على الجرعة. المرضى الذين يعانون من نقص ١-٦-G PD و حديثي الولادة عرضة بشكل خاص. يسرع ميناديون أو أملاحه اليرقان في الأطفال حديثي الولادة:

(أ) عن طريق خفيف انحلال الدم وزيادة حمل البيليروبين.
(ب) عن طريق التثبيط التنافسي لإضافة الغلوكورونيد glucuronidation للبيليروبين.

مولد الفيبيرين: تستخدم جزيئات مولد الفيبيرين في البلازما البشرية للتحكم بالنزف في الناعور، عوز الغلوبين antihemophilic (AHG) وحالات المضادة للفيبرين الحادة (فقد فيبرينوجين الدم). حيث يتم تسريب ٠.٥ ملغ وريدياً.

العامل Antihaemophilic

وهو محضر AHG مركز يحضر من البلازما البشرية المجمعة. ويتم وصفه (جنباً إلى جنب مع الفيبيرينوجين البشري) في الناعور وعوز AHG. إنها فعالة جداً في السيطرة على النزف النوبي. ولكن هذا التأثير هو قصير الأمد (١-٢ أيام).

إيثامسيلات Ethamsylate: يقلل من نزف الأوعية الشعرية عندما يكون تعداد الصفائح الدموية كافياً؛ ربما يبدى تأثيراً مضاداً للهياالورونيداز، و يحسن من ثباتية جدر الشعيرات الدموية. ولكن لا تؤثر على ثباتية الفيبيرين (ليس مضاد حل الفبرين). استخدمت الإيثامسيلات في الوقاية والعلاج من نزف الشعيرات في غزارة الطمث، وبعد الإجهاض، والرعاف، مالينا، والبيلة الدموية بعد قلع الأسنان. آثار جانبية:

Water soluble : Menadione sod. bisulfite
Menadione sod. diphosphate

2. Fibrinogen (human)
3. Antihæmophilic factor
4. Ethamsylate.

Vitamin K

It is a fat-soluble dietary principle required for the synthesis of clotting factors.

Vit K has a basic naphthoquinone structure, with or without a side chain.

Daily requirement of vit K is uncertain, because a variable amount becomes available from colonic bacteria. Even 9–10 µg/day external source may be sufficient. However, the total requirement of an adult has been estimated to be 50–100 µg/day.

Vit K acts as a cofactor at a late stage in the synthesis by liver of coagulation proteins—prothrombin, factors VII, IX and X. The vit K dependent change (γ carboxylation of glutamate residues of these zymogen proteins; see Fig. 17.3) confers on them the capacity to bind Ca^{2+} and to get bound to phospholipid surfaces—properties essential for participation in the coagulation cascade.

Fat-soluble forms of vit K are absorbed from intestine *via* lymph and require bile salts for absorption, while water-soluble forms are absorbed directly into portal blood. Vit K is only temporarily concentrated in liver, but there are no significant stores in the body. It is metabolized in liver by side chain cleavage and glucuronide conjugation; metabolites are excreted in bile and urine.

Deficiency Deficiency of vit K occurs due to liver disease, obstructive jaundice, malabsorption, long-term antimicrobial therapy which alters intestinal flora. However, deficient diet is rarely responsible. The most important manifestation is bleeding tendency due to lowering of the levels of prothrombin and other clotting factors in blood. Haematuria is usually first to occur; other common

sites of bleeding are g.i.t., nose and under the skin—ecchymoses.

Use The only use of vit K is in prophylaxis and treatment of bleeding due to deficiency of clotting factors in the above situations.

All newborns have low levels of prothrombin and other clotting factors. Vit K 1 mg i.m. soon after birth has been recommended routinely. Menadione (K_3) should not be used for this purpose (see below).

The most important indication of vit K is to reverse the effect of overdose of oral anti-coagulants. Phytonadione (K_1) is the preparation of choice, because it acts most rapidly; dose depends on the severity of hypoprothrombinæmia (measured INR) and bleeding. Unnecessary high dose is to be avoided because it will render the patient unresponsive to oral anticoagulants for several days.

Menadione and its water-soluble derivatives can cause haemolysis in a dose-dependent manner. Patients with G-6-PD deficiency and neonates are especially susceptible. In the newborn menadione or its salts can precipitate kernicterus:

- (a) by inducing haemolysis and increasing bilirubin load.
- (b) by competitively inhibiting glucuronidation of bilirubin.

Fibrinogen The fibrinogen fraction of human plasma is employed to control bleeding in hæmophilia, antihæmophilic globulin (AHG) deficiency and acute fibrinogenemic states; 0.5 g is infused i.v.

Antihæmophilic factor It is concentrated human AHG prepared from pooled human plasma. It is indicated (along with human fibrinogen) in hæmophilia and AHG deficiency. It is highly effective in controlling bleeding episodes, but action is short lasting (1 to 2 days).

Ethamsylate It reduces capillary bleeding when platelets are adequate; probably exerts anti-hyaluronidase action—improves capillary wall stability, but does not stabilize fibrin (not an antifibrinolytic). Ethamsylate has been used in the prevention and treatment of capillary bleeding in menorrhagia, after abortion, epistaxis, malaria, hematuria and after tooth extraction. Side effects

غثيان وطفح جلدي. وصداع. وانخفاض في ضغط الدم BP (فقط بعد حقنه بالوريد).

الجرعة: ٥٠٠-٢٥٠ ملغ عن طريق الفم/ أو وريدياً .
TDS : HEMSYL, ETHAMSYL.

K. STAT ٢٥٠. ٥٠٠ ملغ حبوب . ٢٥٠ ملغ / ٢ مل حقناً.

تخثر الدم في طب الأسنان

تسبب العديد من العمليات السنية على الأقل بعض النزف. فبالتالي يتعامل طبيب الأسنان بشكل روتيني مع تخثر الدم (وقف النزف الدموي). بعد خلع الأسنان أو عمليات ماثلة، يحدث النزف بسبب قطع الشرايين والأوعية الدموية الصغيرة التي لا يمكن خياطتها. تخثر الدم الطبيعي يحدث تبعاً

- تقلص جدار الوعاء الدموي المصاب (يستمرعدة دقائق)
- التصاق وتجمع الصفائح الدموية لتشكيل سدادة.
- تشكيل خثرة دموية. وأخيراً نتيجة دورة
- حل الجلطة نتيجة انحلال الفيبرين.

نزيف ما بعد نزع الأسنان Postextraction: وعادة ما يتم توقيفه من خلال تطبيق ضغط عليه من القطن الشاش لمدة ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة. وقد تكون الخياطة مطلوبة إذا كان النزف يسيل كالدموع حول السدادة. ولكن قد تتم الحاجة للسيطرة على النزف عن طريق استخدام موقوفات النزف الموضعية.

موقوفات النزف الموضعية (styptics)

هي مواد تستخدم لوقف النزف من موقع موضعي محلية أو مجاور. فهي فعالة بشكل خاص على الأسطح النازة. على سبيل المثال مأخذ الأسنان. والسحجات. الخ . وتؤمن المواد الممتصة مثل الليفين (الحضر من البلازما البشرية والجفف كورقة أو رغوة). ورغوة الجيلاتين. والسليولوز المؤكسد (كما الشرائط التي يمكن أن تقطع وتوضع في المقبس. المأخذ) شبكه تفعل آلية التخثر و تكبح النزف. تمتص هذه المواد إن تركت في الموقع لمدة تتراوح من ١-٤ أسابيع ولا تسبب أي تفاعل غريب في الجسم. يتم الحصول على الترومبين من البلازما البقرية وتطبق كبودرة جافة او محلول طازج التحضير على سطح النزف المستديم.

المقبضات الوعائية:

مثل ١٪ ADR المغمس في القطن - الشاش العقيم. ومعبأة في مقبس النزف (أو الأنف في حالة

الرعاف) للتحقق من النزيف عند يكون تضيق الأوعية غير كاف. كما يوجد العديد من الأدوية القابضة مثل حمض التانيك أو أملاح معدنية (مثل الشب. كلوريد الحديد) تطبق في بعض الأحيان لوقف نزف اللثة. نزيف اليواسير. الخ

يمكن أن تؤثر العديد من الأمراض والأدوية على استجابة الأوعية الدموية للأذية. وظيفة الصفائح الدموية أو تخثر الدم لخلق مشاكل تخثر الدم. عندما يتم التفكير في جراحة الأسنان في مرضى مع مثل هذه العيوب. تتم الحاجة للتخطيط الدقيق والتشاور مع الطبيب.

1- يضعف نقص فيتامين C تصنيع الكولاجين ويسبب نزف في اللثة. والإفراط في فقدان الدم التالي لخلع الأسنان postextraction. ينبغي تصحيح الإسقربوط قبل جراحة الأسنان الاختيارية. وقد تعمل التعبئة بعناية والضغط في حالة الجراحة الطارئة على إيقاف النزف. وتعمل المعالجة طويلة الأمد بالقسنرانيات السكرية على تعريض تخثر الدم للخطر عن طريق إضعاف انكماش الأوعية الدموية. وكذلك عن طريق إنقاص عدد الصفائح الدموية.

2- يمكن أن تكون وظيفة الصفائح الدموية ناقصة بسبب نقص عدد الصفائح (العدد > ١٠٠٠٠٠ / مل) أو استخدام الأدوية التي تمنع تراكم الصفائح الدموية. ويجب نقل البلازما الغنية بالصفائح الدموية قبل البدء بجراحة الأسنان في المرضى الذين لديهم انخفاض في عدد الصفائح الدموية. يساعد العلاج بالقسنرانيات السكرية على استعادة عدد الصفائح الدموية في مرض فرقية نقص الصفائح مجهول السبب. الأسبرين وغيرها من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي من أكثر الأدوية الهامة التي تمنع تراكم الصفائح الدموية.

يتلقى حالياً عدد كبير من الأفراد الأكبر سناً وعلى المدى الطويل جرعة منخفضة من الأسبرين كوقاية من أمراض القلب أو السكتة الدماغية. تلقي العديد من المرضى الآخرين وعلى المدى الطويل كلوبيدوغريل clopidogrel / تيكلوبيدين ticlopidine لمجموعة متنوعة اضطرابات الانصمام الخثاري thromboembolic. يتناول العديد من مرضى التهاب المفاصل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بانتظام . يجب قبل أن تتم جراحة الأسنان وقف الأسبرين لمدة ٥ أيام (أدوية أخرى مضادة لتراكم الصفائح يتم تناولها لفترات تتناسب مع مدة تأثيرها). و في حال كون ذلك غير ممكناً، فمن المناسب التعبئة واستخدام المخثرات الموضعية لمنع فرط النزف.

٣. إجراءات طب الأسنان. ولو كانت بسيطة (مثل التنظيف) وضع المريض بالنزف الدموي في خطر كبير من

are nausea, rash, headache, and fall in BP (only after i.v. injection).

Dose: 250-500 mg TD6 oral/i.v.; **ETHAMSYL, HEMSYL, K. STAT 250, 500 mg tabs, 250 mg/2 ml inj.**

Haemostasis in dentistry

Many dental procedures cause at least some bleeding: the dentist has to routinely deal with haemostasis (arrest of blood loss). After tooth extraction or similar procedures, bleeding occurs due to disruption of arterioles and smaller blood vessels that cannot be sutured. Normal haemostasis occurs successively by

- contraction of injured vessel wall (lasting few minutes)
- adhesion and aggregation of platelets to form a plug
- formation of a blood clot, and finally in due course
- dissolution of the clot by fibrinolysis.

Postextraction bleeding from the tooth socket is usually arrested by a cotton-gauze pressure pack held for 20 to 30 min. Suturing may be required if bleeding is due to tear around the socket. However, control of bleeding may need to be aided by the use of local haemostatics.

Local Haemostatics (styptics) are substances used to stop bleeding from a local and approachable site. They are particularly effective on oozing surfaces, e.g. tooth socket, abrasions, etc. Absorbable materials like *fibrin* (prepared from human plasma and dried as sheet or foam), *gelatin foam*, *oxidized cellulose* (as strips which can be cut and placed in the socket) provide a mesh-work which activates the clotting mechanism and checks bleeding. Left *in situ* these materials are absorbed in 1-4 weeks and generally cause no foreign body reaction. *Thrombin* obtained from bovine plasma may be applied as dry powder or freshly prepared solution to the bleeding surface in haemophiliacs. *Vasoconstrictors* like 1% Adr solution may be soaked in sterile cotton-gauze and packed in the bleeding socket (or nose in

case of epistaxis) to check bleeding when vasoconstriction is inadequate. *Astringents* such as tannic acid or metallic salts (e.g. alum, ferric chloride) are occasionally applied for bleeding gums, bleeding piles, etc.

Many diseases and drugs can affect the vascular response to injury, platelet function or coagulation to create haemostatic problems. When dental surgery is contemplated in patients with such defects, careful planning and consultation with their physician are needed.

1. Vitamin C deficiency impairs collagen synthesis and causes bleeding gums, excessive postextraction blood loss. Scurvy should be corrected before elective dental surgery. In case of emergency surgery, careful packing and pressure can stop the bleed. Long-term corticosteroid therapy can also compromise haemostasis by impairing vessel retraction as well as by reducing platelet count.
2. Platelet function may be deficient due to thrombocytopenia (count < 100,000/mL) or use of drugs which inhibit platelet aggregation. Transfusion of platelet-rich plasma is indicated before dental surgery in patients with low platelet count. Corticosteroid therapy helps to restore platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura. Aspirin and other NSAIDs are the most important drugs that inhibit platelet aggregation. A large number of older individuals now receive long-term low-dose aspirin prophylaxis for ischaemic heart disease or stroke. Many others receive long-term clopidogrel/ticlopidine for a variety of thromboembolic disorders. Several patients of arthritis regularly take NSAIDs. Discontinuation of aspirin for 5 days (other antiplatelet drugs for periods appropriate to their duration of action) before dental surgery should be considered. In case this is not possible, proper packing and use of local haemostatics is needed to prevent excess bleeding.
3. Even minor dental procedures (like scaling) put the haemophilic patient at great risk of

أ. مضادات التخثر الفموية

- (i) مشتقات الكومارين : بيس هيدروكسي كومارين Bishydroxycoumarin. (ديكومارول Dicumarol). وارفارين الصوديوم. أسينوكومارول Acenocoumarol. (نيكومالون Nicoumalone). إيتيل بيسكومالأسيتات Ethylbiscoumacetate. Indandione (ii) مشتقات الإيناديون: فينينديون Phenindione..

٢- الأدوية المستخدمة في التخثر

أ. الهيبارين

- ب. معقدات الكالسيوم: سبترات الصوديوم المستخدمة للحفاظ على الدم في الحالة السائلة ليتم النقل. أكسالات الصوديوم Sodium oxalate. إيدينات الصوديوم Sodium edentate.

الهيبارين

الهيبارين هو خليط غير موحد الشكل عديدات السكاريد المخاطية سلسلة بوزن جزيئي MW ١٠٠٠٠ وحتى ٢٠٠٠٠. كما يحتوي على البوليمرات لوحدين من سلفات السكاريد. حمض D- غلوكوزامين- الليديورنيك Liduronic حمض D- غلوكوزامين- D الغلوكورونيك Dglucuronic يحمل شحنات كهربائية قوية وهو أقوى حمض عضوي موجود في الجسم. وهو يتصنع في الخلايا البدينة ويرتبط بضعف إلى البروتين الحبيبي. ويتم إنتاجه جراحياً من رئة ثور و مخاطية الأمعاء الخنزير.

التأثيرات:

١. يعتبر الهيبارين قوي التأثير ويبدأ تأثيره مباشرة كمضاد للتخثر. وهو فعال سواء في العضوية الحية أو في المختبر. وهو يفعل بشكل غير مباشر مضاد الترومبين III (AT III). مثبطات بروتيناز السيرين). يرتبط بعد ذلك معقد الهيبارين-AT III إلى عوامل التخثر لكل من السبيلين الداخلي والمشارك (Xa, IIa, IXa, XIa, XIIa, XIIIa) ويثبط فعالية هذه العوامل ولكن ليس عامل السابع- ناشط في مسار خارجي. في التراكيز المنخفضة من الهيبارين. يتواسط العامل Xa تحول البروثرومبين إلى ثرومبين بشكل انتقائي. أما تأثيره المضاد للتخثر يبدأ بتثبيط العامل Xa. فضلا عن ثرومبين (IIa) الذي يتواسط تحول مولد الفبرين إلى الفبرين.

النزف. يجب تغطية المريض قبل وبعد العملية بتسريب وريدي للعامل المضاد للتخثر antihaemophilic (AHG) أو العامل الثامن بالمشاركة مع مولد الفبرين. والدواء المضاد لحل الفبرين هو حمض الترانيكساميك tranexaemic الذي يمتلك قيمة مساعدة عن طريق الحد من الحاجة للـ AHG. يساعد أيضاً حقن الديزموبريسسين بالوريد في التحقق من نزف الأسنان في علاج المصابين بنزف الدم كما كذلك في مرض فون ويلبراند's von Willebrand's عن طريق تحرير العامل الثامن وعامل فون فيليبيراند von Willebrand's من بطانة الأوعية الدموية.

٤- تتطلب أي جراحة فموية لدى المرضى المداومين على الأدوية المضادة للتخثر عناية خاصة لتجنب الإفراط في النزف. وبما أن عمل بالوريد الهيبارين يستمر لعدة ساعات فقط ٤-١. يمكن إضافة خلاصة في الوقت الذي يصل فيه منع تخثر الدم للحد الأدنى. إن العلاج بجرعة منخفضة من الهيبارين S.C والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMW لا يزيد عادة من حالات النزف المترافقة مع جراحة الأسنان. ومن الممكن إعطاء مضادات الهيبارين كالبروتامين وريدياً في حالة النزف الطارئ. يجب في حال المرضى الذين عولجوا بمضادات التخثر الفموية. إجراء المشاورات اللازمة مع الطبيب و رصد INR من قبل جراح الأسنان. ويكون INR > ٣ عموماً لا يزيد النزف بسبب الاستخلاص البسيطة. ولكن في حالة العمليات الأكثر خطورة. قد يكون من المستحسن وقف مضادات التخثر لمدة ٢-٣ أيام أو الإيقاف المؤقت للهيبارين. في حالة نزف الأسنان الطارئة. يمكن عكس تأثير مضادات التخثر الفموية بالتسريب الوريدي لبلازما طازجة (تحتوي كافة عوامل التخثر). وقد يتم حقن فيتامين ك بالإضافة لذلك. ويجب تطبيق حجب كاف وقياسات موضعية.

مضادات التخثر

وهي الأدوية التي تستخدم للحد من تخثر الدم. ويمكن تصنيفها إلى:

١- المستخدمة في العضوية الحية

أ. مضادات التخثر الوريدية:

لهيبارين. الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي. كبريتات الهيباران.

bleeding. The patient should be covered before and after the procedure with i.v. infusion of antihæmophilic factor (AHF or factor VIII) along with fibrinogen. The antifibrinolytic drug tranexamic acid has adjuvant value by reducing the requirement of AHF. Desmopressin injected i.v. also helps in checking dental bleeding in hæmophiliacs as well as in von Willebrand's disease by releasing factor VIII and von Willebrand's factor from the vascular endothelium.

4. Any oral surgery in patients on anticoagulant medication requires due care to avoid excessive bleeding. Since the action of i.v. heparin lasts for only 4–6 hours, the extraction can be scheduled at a time when anticoagulation is minimal. Low dose s.c. heparin and LMW heparin therapy ordinarily does not increase dental surgery associated bleeding. The heparin antagonist protamine may be given i.v. in case of emergency bleed.

In patients treated with oral anticoagulants, due consultation with their physician and monitoring of their INR prior to dental surgery is essential. An INR of <3 generally does not increase bleeding due to simple extractions, but in case of more invasive procedures, it may be advisable to stop the anticoagulant for 2–3 days or temporarily switch over the patient to heparin. In case of emergency dental bleed, the effect of oral anticoagulant is reversed by i.v. infusion of fresh frozen plasma (containing all coagulation factors). Vit. K may be injected in addition. Adequate packing and local measures must be applied.

ANTICOAGULANTS

These are drugs used to reduce the coagulability of blood. They may be classified into:

1. Used *in vivo*

A. Parenteral anticoagulant

Heparin, Low molecular weight heparin, Heparan sulfate

B. Oral anticoagulants

- (i) *Coumarin derivatives*: Bishydroxycoumarin (Dicumarol), Warfarin sod, Acenocoumarol (Nicoumalone), Ethylbiscoumacetate
- (ii) *Indandione derivative*: Phenindione.

2. Used *in vitro*

A. Heparin

B. Calcium complexing agents:

Sodium citrate: used to keep blood in the fluid state for transfusion;

Sodium oxalate } used in blood taken for investigations
Sodium edetate }

HEPARIN

Heparin is a non-uniform mixture of straight chain mucopolysaccharides with MW 10,000 to 20,000. It contains polymers of two sulfated disaccharide units:

D-glucosamine-L-iduronic acid	} chain length and proportion of the two disaccharide units varies. Some glucosamine residues are N-acetylated.
D-glucosamine-D-glucuronic acid	

It carries strong electronegative charges and is the strongest organic acid present in the body. It occurs in mast cells and is loosely bound to the granular protein. Commercially, it is produced from ox lung and pig intestinal mucosa.

Actions

1. *Anticoagulant* Heparin is a powerful and instantaneously acting anticoagulant, effective both *in vivo* and *in vitro*. It acts indirectly by activating plasma antithrombin III (AT III, a serine proteinase inhibitor). The heparin-AT III complex then binds to clotting factors of the intrinsic and common pathways (Xa, IIa, IXa, XIa, XIIa and XIIIa) and inactivates them but not factor VIIa operative in the extrinsic pathway. At low concentrations of heparin, factor Xa mediated conversion of prothrombin to thrombin is selectively affected. The anticoagulant action is exerted mainly by inhibition of factor Xa as well as thrombin (IIa) mediated conversion of fibrinogen to fibrin.

تطيل التراكيز المنخفضة من الهيبارين وقت الثرومبوبلاستين الجزئي (aPTT) دون إطالة واضحة لوقت البروثرومبين (PT). بينما تطيل التراكيز المرتفعة كلا الوقتين على حد سواء. وهكذا، تتداخل التراكيز المنخفضة بشكل انتقائي مع السبيل الداخلي، مسببة تضخيم واستمرارا تخثر الدم، بينما تؤثر أيضاً في التراكيز المرتفعة على المسار المشترك.

٢- يثبط الهيبارين المضاد للصفائح بجرعات مرتفعة تكس الصفائح ويطيل وقت النزف.

٣- ليباميا Lipaemia حقن من الهيبارين تمسح العكر البلازمي التالي لـ prandial ليباميك عن طريق تحرير ليباز البروتين الدهني من جدار الوعاء الدموي والأنسجة، والتي تخلق الغليسيريدات الثلاثية في الكيلوميكرا chylomicra والليبوبروتينات منخفضة الكثافة جداً إلى حموض دسمة حرة. ثم تنتقل هذه الحموض الحرة إلى الأنسجة والبلازما لتبدو واضحة أو راتقة.

الحركية الدوائية: الهيبارين جزيء كبير، وعالي التأين؛ ولذلك لا تمتص فمويًا. يعطي الحقن الوريدي تأثير على الفور، ولكن بعد حقن تحت الجلد يتطور التأثير بعد ٦٠ دقيقة. لا يعبر الهيبارين الحاجز الدموي الدماغي أو المشيمة. يستقلب في الكبد بتأثير الهيباريناز وتفرز نواتج تفككه في البول. لا يعتبر الهيبارين فيزيولوجياً مضاداً للتخثر دوراني. بعد الحقن الوريدي، يلاحظ التنفيل المعتمد على الجرعة ويتراوح نصف العمر من ٤-١ ساعات.

يعطى الهيبارين تقليدياً حقناً وريدياً، جرعات بولس ٥,٠٠٠ - ١٠,٠٠٠ وحدة كل ٤ - ٦ ساعات، أو تتبع الجرعة الأولية بالتسريب المستمر. يتم التحكم بالجرعة والتواتر بتأثير aPTT الذي يحافظ عليها في ٥٠ - ٨٠ ثانية أو ١,٥ - ٢,٥ ضعف قيمة المعالجة المسبقة للمريض. يتم حقن جرعة منخفضة (تحت الجلد) بجرعة ٥,٠٠٠ حقن تحت الجلد كل ٨-١٢ ساعة؛ تبدأ قبل الجراحة وتستمر لمدة ٧ - ١٠ أيام أو حتى يبدأ المريض بالتحرك خلالها. تم العثور على هذا النظام لمنع خثار الوريد العميق التالي للعمليات الجراحية بدون زيادة النزف الجراحي. وهي لا تطيل من زمن PTT أو من زمن التجلط.

الآثار الضائرة

١. النزف بسبب الجرعة الزائدة من أخطر مضاعفات العلاج بالهيبارين. يعزز كل من الأسبرين وغيرها من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومضادات الصفائح نزف المرض بالهيبارين. وينبغي استخدامها بحذر شديد في المرضى الذين يتناولون الهيبارين.

٢. قلة الصفائح هي مشكلة شائعة أخرى.

٣. هشاشة العظام وتساقط الشعر غير مرتفعة التواتر.

الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMW) heparins يتجزأ الهيبارين إلى أشكال منخفضة الوزن الجزيئي (٣,٠٠٠ - ٧,٠٠٠ MW) باستخدام تقنيات مختلفة. يمتلك LMW heparins ملف متنوع مضاد للتخثر؛ ويثبط بشكل انتقائي العامل Xa مع تأثير ضئيل على العامل IIa. نتيجة لذلك يمتلك LMW heparins أثر أصغر على aPTT وزمن جلط كامل الدم من الهيبارين غير المجزأ (UFH) مع فعالية مضادات العامل Xa. أيضاً، يبدو أنها قد تمتلك تأثيراً أقل على عمل الصفائح - تداخل أقل مع تخثر الدم haemostasis. بما يزيد من أهمية الهيبارين LMW الحركية الدوائية.

- أفضل توازن حيوي تحت الجلد: تغير أقل في الاستجابة
- مونوكسبونينيتال أطول وأكثر ثباتاً: تعطى مرة واحدة يوميا تحت الجلد.
- بما أنه لا يطول مرات aPTT/تخثر الدم، فلا نحتاج للمراقبة المخبرية.

مؤشرات الهيبارين LMW:

١. الوقاية من جلط الأوردة العميقة والانسداد الرئوي لدى المرضى مرتفعي الخطورة والذين يخضعون لعملية جراحية. أو السكتة الدماغية، أو المرضى المستوفين.
 ٢. معالجة جلط الوريد العميق الراجعة.
 ٣. الذبحة الصدرية غير المستقرة.
 ٤. للحفاظ على سالكية القنيات والنقل في مرضى الغسيل الكلوي ودورانها خارج الجسم.
- وقد تم تسويق عدد من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي heparins LMW (انوكسابارين Enoxaparin، رافيبارين Raviparin، دالتيبارين Dalteparin، نادروبارين Nadroparin، إلخ).

كبريتات الهيباران Heparan sulfate: وهي مادة تشبه الهيبارين الموجودة في مطرس خلايا العديد من الأنسجة. على الرغم من أنه أقل قوة، يمكن استخدامه كبديل للهيبارين.

مناهضات الهيبارين:

كبريتات البروتامين Protamine sulfate مناهض الهيبارين شديد الفعالية الأساسية. وهو بروتين منخفض الوزن الجزيئي التي تم الحصول عليها من الحيوانات المنوية لبعض الأسماك. يعطى وريدياً ويعادل الهيبارين بنسبة وزن لوزن. فمثلاً تتم الحاجة لـ ١ ملغ لكل ١٠٠ وحدة من الهيبارين. يتم استخدامه عند

Low concentrations of heparin prolong activated partial thromboplastin time (aPTT) without significantly prolonging prothrombin time (PT). High concentrations prolong both. Thus, low concentrations interfere selectively with the intrinsic pathway, affecting amplification and continuation of clotting, while high concentrations affect the common pathway as well.

2. **Antiplatelet** Heparin in higher doses inhibits platelet aggregation and prolongs bleeding time.

3. **Lipemia clearing** Injection of heparin clears turbid post-prandial lipaemic plasma by releasing a lipoprotein lipase from the vessel wall and tissues, which hydrolyses triglycerides of chylomitra and very low density lipoproteins to free fatty acids; these then pass into tissues and the plasma looks clear.

Pharmacokinetics: Heparin is a large, highly ionized molecule; therefore not absorbed orally. Injected i.v. it acts instantaneously, but after s.c. injection anticoagulant effect develops after ~60 min. Heparin does not cross blood-brain barrier or placenta. It is metabolized in liver by heparinase and fragments are excreted in urine. Heparin is not a physiologically circulating anticoagulant.

After i.v. injection, dose-dependent inactivation is seen and t_{1/2} varies from 1–4 hours.

Heparin is conventionally given i.v. in bolus doses of 5,000–10,000 U every 4–6 hours, or the initial bolus dose is followed by continuous infusion. The dose and frequency is controlled by aPTT measurement which is kept at 50–80 sec. or 1.5–2.5 times the patient's pretreatment value.

Low dose (s.c.) regimen 5,000 U is injected s.c. every 8–12 hours; started before surgery and continued for 7–10 days or till the patient starts moving about. This regimen has been found to prevent postoperative deep vein thrombosis without increasing surgical bleeding. It also does not prolong aPTT or clotting time.

Adverse effects

1. Bleeding due to overdose is the most serious complication of heparin therapy. Aspirin, other NSAIDs and antiplatelet drugs enhance heparin-induced bleeding. They should be used very cautiously in heparinized patients.

2. Thrombocytopenia is another common problem.

3. Osteoporosis and alopecia are infrequent.

Low molecular weight (LMW) heparins

Heparin has been fractionated into LMW forms (MW 3,000–7,000) by different techniques. LMW heparins have a different anticoagulant profile; selectively inhibit factor Xa with little effect on IIa. As a result, LMW heparins have smaller effect on aPTT and whole blood clotting time than unfractionated heparin (UFH) relative to antifactor Xa activity. Also, they appear to have lesser antiplatelet action—less interference with haemostasis. The more important advantages of LMW heparins are pharmacokinetic:

- Better subcutaneous bioavailability; less variable response.
- Longer and more consistent monoexponential t_{1/2} once daily s.c. administration.
- Since aPTT/clotting times are not prolonged, laboratory monitoring is not needed.

Indications of LMW heparins are:

1. Prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in high-risk patients undergoing surgery, stroke or other immobilized patients.
2. Treatment of established deep vein thrombosis.
3. Unstable angina.
4. To maintain patency of cannulae and shunts in dialysis patients, and in extracorporeal circulation.

A number of LMW heparins (Enoxaparin, Raviparin, Dalteparin, Nadroparin, etc.) have been marketed.

Heparan sulfate It is a heparin-like substance found in the intercellular matrix in many tissues. Though less potent, it may be used as a heparin substitute.

Heparin antagonist

Protamine sulfate is a strongly basic, low molecular weight protein obtained from the sperm of certain fish. Given i.v. it neutralises heparin weight for weight, i.e. 1 mg is needed for every 100 U of heparin. It is used when heparin action

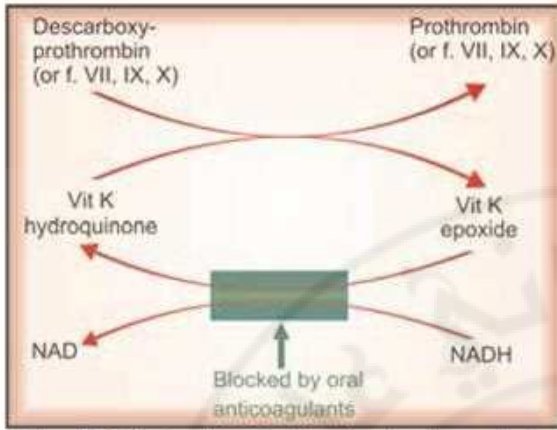
الحاجة لإنهاء عمل الهيبارين سريعاً. على سبيل المثال بعد عملية جراحية في القلب أو الأوعية الدموية والنزيف الناجم عن الهيبارين.

مضادات التخثر الفموية

يعمل الوارفارين ومجانساته كمضادات للتخثر في العضوية الحية فقط. وليس في الزجاج. ويرجع ذلك أن آلية تأثيره تتداخل بشكل غير مباشر في تركيب عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين K في الكبد.

على ما يبدو أنها تتصرف كمناهضات تنافسية لفيتامين ك. وتنقص من مستويات عوامل التخثر الوظيفية في البلازما بطريقة تعتمد على الجرعة. وفي الواقع. تتداخل مع جديده شكل الهيدروكينون الفعال من فيتامين ك (الشكل ١٧،٣) الذي ينفذ الخطوة النهائية من إضافة الكربوكسيل لبقايا الغلوتامات من البروثرومبين والعوامل السابع والتاسع والعاشر. تعتبر إضافة الكربوكسيل أمر ضروري لقدرة عوامل التخثر لربط Ca^{2+} والحصول على رابط لأسطح الفوسفوليبيد. اللازمة لتتابع سلسلة التخثر للتقدم.

يمتلك العامل السابع نصف عمر بلازمي أقصر (٦ ساعات). ويهبط مستواه أولاً عندما يعطى الوارفارين. يليه العامل التاسع (١٢ ساعة). العامل العاشر (١٢ ساعة). ٤٠ ساعة) والبروثرومبين (١٢ ساعة). يتطور التأثير المضاد للتخثر تدريجياً أكثر من ١-٣ أيام إن انخفضت مستويات عوامل التخثر الموجودة في البلازما انخفاضاً تدريجياً. وهكذا. هناك دائماً تأخير بين تطبيق هذه الأدوية.



الشكل ١٧،٣: آلية عمل مضادات التخثر الفموية. NAD نيكوتيناميد أدنين ثنائي النيكليوتيد. NADH شكله المرجع

والتأثير المضاد للتخثر. يحدث التأثير العلاجي عندما يتم خفض تصنيع عوامل تخثر الدم عوامل إلى ٥٠٪. الاختلافات بين مختلف مضادات التخثر الفموية أساساً هي الحرائك الدوائية. وفي الآثار الجانبية السلبية الناجمة عنها. وتم تلخيص ذلك في الجدول ١٧،١.

إن النزف نتيجة لتهديد التأثير الدوائي المطلوب هو المشكلة الأكثر أهمية. وتسبب كدمات. ورعاف. وبيلة دموية. ونزف في g.i.t. وداخل الجمجمة أو النزوف الداخلية الأخرى. التي قد تكون قاتلة..

الجدول ١٧،١: الحركية الدوائية والآثار الجانبية لمضادات التخثر

الدواء	نصف عمره	مدة تأثيره التحميل	الجرعة المتابعة	التأثيرات الجانبية
بيس هيدروكسي كومارين	٢٥-١٠٠ ساعة	٤-٧ أيام	١٠٠-٥٠ يوم ٢/٢٠٠	اضطرابات معوية دائمة
وارفارين الصوديوم	٣٦-٤٨ ساعة	٣-٦ أيام	١٠-١٥ ٢-١٠	اسهال
أسينو كوما رول (نيكومالون)	١٨-٢٤ ساعة	٢-٣ أيام	٨-١٢ ٢-٨	تقرح فموي. اضطرابات معدية
إيتيل بيسكوم أسيتات	ساعتين	١-٣ أيام	٩٠٠ ٣٠٠-٦٠٠	طعم سيء
فينيديون	٥ ساعات	١-٣ أيام	٢٠٠ ١٠٠-٥٠	بول برتقالي. شرى. حمى.
				نقص كريات بيض. أذية كلوية.
				نقص محببات

needs to be terminated rapidly, e.g. after cardiac or vascular surgery and for heparin-induced bleeding.

ORAL ANTICOAGULANTS

Warfarin and its congeners act as anticoagulants only *in vivo*, not *in vitro*. This is so because they act indirectly by interfering with the synthesis of vit K dependent clotting factors in liver. They apparently behave as competitive antagonists of vit K and reduce the plasma levels of functional clotting factors in a dose-dependent manner. In fact, they interfere with regeneration of the active hydroquinone form of vit K (Fig. 17.3) which carries out the final step of γ carboxylating glutamate residues of prothrombin and factors VII, IX and X. This carboxylation is essential for the ability of the clotting factors to bind Ca^{2+} and to get bound to phospholipid surfaces, necessary for the coagulation sequence to proceed.

Factor VII has the shortest plasma $t_{1/2}$ (6 hr), its level falls first when warfarin is given, followed by factor IX ($t_{1/2}$ 24 hr), factor X ($t_{1/2}$ 40 hr) and prothrombin ($t_{1/2}$ 60 hr). The anticoagulant effect develops gradually over 1–3 days as the levels of the clotting factors already present in plasma decline progressively. Thus, there is always a delay between administration of these drugs and

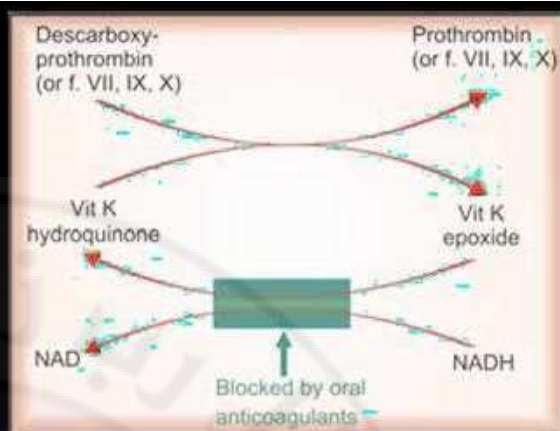


Fig. 17.3: Mechanism of action of oral anticoagulants
NAD—Nicotinamide adenine dinucleotide; NADH—its reduced form

the anticoagulant effect. Therapeutic effect occurs when the synthesis of clotting factors is reduced to ~50%.

The differences between different oral anticoagulants are primarily pharmacokinetic and in the adverse side effects produced by them. These are summarized in Table 17.1.

Bleeding as a result of extension of the desired pharmacological action is the most important problem, causing ecchymosis, epistaxis, hematuria, bleeding in the g.i.t., intracranial or other internal haemorrhages, which may be fatal.

Table 17.1: Pharmacokinetic and adverse effect profile of oral anticoagulants

Drug	$t_{1/2}$	Duration of action	Dose (mg)		Adverse side effects (other than bleeding)
			Loading	Maintenance*	
1. Bishydroxycoumarin	25–100 hr (dose dependent)	4–7 days	200 for 2 days	50–100	Frequent g.i.t. disturbances
2. Warfarin sod.	36–48 hr	3–6 days	10–15	2–10	Alopecia, dermatitis, diarrhoea
3. Acenocoumarol (Nicoumalone)	18–24 hr	2–3 days	8–12	2–8	Oral ulceration, g.i.t. disturbances, dermatitis, urticaria, alopecia
4. Ethylbiscoumacetate	2 hr	1–3 days	900	300–600	Alopecia, bad taste
5. Phenindione	5 hr	1–3 days	200	50–100	Orange urine, rashes, fever, leukopenia, hepatitis, nephropathy, agranulocytosis

* Daily maintenance dose to be adjusted by measurement of prothrombin time.

العلاج: من النزف بسبب مضادات التخثر الفموية يتكون من:

• حجب تخثر الدم.

• إعطاء تسريب دموي طازج. وبدلاً من ذلك. يمكن استخدام بلازما مجمدة طازجة كمصدر لعوامل التخثر.

• إعطاء فيتامين K1 - ترياق محدد. ولكنه قد يستغرق ٦ - ٢٤ ساعة لإعادة تصنيع عوامل التخثر وحررها في الدم بعد إعطاء فيتامين ك.

تنظيم الجرعة: يجب تشخيص جرعة تخثر الدم الفموية بتكرار قياس وقت البروثرومبين؛ ويهدف ذلك إلى تحقيق تأثير علاجي دون زيادة فرص النزف دون مبرر. نظام موحد يسمى المعدل العالمي الطبيعي (INR) استناداً إلى استخدام ثرومبوبلاستين الدماغ البشري والذي تطور بتأثير منظمة الصحة العالمية WHO لقياس تأثير مضادات التخثر الفموية. ويعتبر INR ٢-٤-٥ المؤشر العلاجي لثخنت مختلف المؤشرات.

التدخلات الدوائية: يتداخل عدداً كبيراً من الأدوية مع مضادات التخثر الفموية. وإما تزيد أو تنقص من أثرها. هذه التفاعلات المهمة سريرياً (قد تكون مميتة في حال حدوث نزف).

أ. تعزيز التأثير المضاد للتخثر

١. المضادات الحيوية واسعة الطيف: تثبط الفلورا المعوية وتقلل من إنتاج فيتامين ك.

٢. تسبب السيفالوسبورينات cephalosporins الحديثة (سيفاماندولي cefamandole، موكسالاكتام moxalactam، سيفوبيرازون cefoperazone) انخفاضاً بمستوى البروترومبين، بنفس الآلية الوارفارين - كتأثير مضاف.

٣. الأسبرين: يثبط تراكم الصفائح الدموية ويسبب نزف - وقد يكون ذلك خطراً في المرضى المتناولين لمضادات التخثر.

٤. يزيح كل من السلفوناميدات Sulfonamides، الاندوميتاسين indomethacin، الفينيتوين phenytoin الوارفارين من ارتباطه ببروتينات البلازما.

٥. يثبط كل من ميترونيدازول Metronidazole، كلورامفينيكول chloramphenicol، الأريثروميسين erythromycin، السيكلوكسيب celecoxib، سيميتيدين cimetidine، البوريونول allopurinol والأميودارون amiodarone استقلال وارفارين.

ب. إنقاص التأثير المضاد للتخثر

١. تحث كل من الباربيتورات و المنومات الأخرى (ولكن ليس البنزوديازيبينات)، وريفامبين rifampin والغريزوفولفين griseofulvin على استقلال مضادات التخثر الفموية.

٢. موانع الحمل الفموية: تزيد مستويات عوامل التخثر الدموية. **استخدامات مضادات التخثر:** الهدف من استخدام مضادات التخثر منع امتداد الخثرة ومضاعفات الصمات بخفض معدل تشكل الفيبرين. إلا أنها لا تذوب جأط تشكل فعلاً. ولكن تمنع تكرار ذلك.

١- الخثرة الوريدية العميقة والانسداد الرئوي: بسبب أن الجلطات الوريدية هي الأساس جلطة فيبرين. فإن مضادات التخثر تكون فعالة للغاية. ويتم الحاجة للوقاية للمرضى طريحي الفراش. وكبار السن. وبعد العملية الجراحية. وبعد الولادة. والمرضى كسر ساقه. عند حدوث خثرة وريدية عميقة /حدث الانسداد الرئوي. فيجب تنمة العلاج المضاد للتخثر لمدة ٣ أشهر.

٢- احتشاء عضلة القلب (MI) إن الجلطات الشريانية هي الأساس جلطات الصفائح الدموية: وفي هذه الحالة يتم الشك بفعالية مضادات التخثر. وقد انخفض استعمالها في حالات الاحتشاء الحادة. يتم عادة إعطاء الهيبارين (متبوعة بمضادات التخثر الفموية) بعد إعادة فتح الشرياني التاجي بالعلاج بحالات الفيبرين. ويقدم غطاء من الهيبارين عموماً خلال القسطرة وتركيب دعائم الشريان التاجي.

٣- عدم استقرار الذبحة الصدرية القصيرة الأجل: قد يخفض استخدام الهيبارين من حدوث الاحتشاء القلبي. وتكون التوصية بإعطاء الهيبارين+ الأسبرين تليها الوارفارين.

٤- أمراض القلب الروماتويدية. الرجفان الأذيني: يكون الوارفارين (AF) فعال بشكل خاص في الوقاية من السكتة الدماغية (بسبب الانسداد من التليف الأذيني) بينما الجرعات المنخفضة من الهيبارين والأسبرين تكون بديلة. يتم إعطاء مضادات التخثر لمدة ٣ - ٤ أسابيع قبل وبعد محاولة تحويل AF إلى اضطراب جيبي.

٥- جراحة الأوعية الدموية. صمامات القلب الاصطناعية. تخثر الأوعية الشبكية. والدورة الدموية خارج الجسم. التحال الدموي: توصف مضادات التخثر بالتزامن مع الأدوية مضادات الصفائح للوقاية من الجلطات. (تتم مقارنة الميزات الهامة من الهيبارين ومضادات التخثر الفموية في الجدول ١٧. ٢).

Treatment of bleeding due to oral anticoagulants consists of:

- Withhold the anticoagulant.
- Give fresh blood transfusion. Alternatively, fresh frozen plasma may be used as a source of clotting factors.
- Give vit K₁—specific antidote, but it takes 6–24 hours for the clotting factors to be resynthesized and released in blood after vit K administration.

Dose regulation The dose of oral anticoagulant must be individualized by repeated measurement of *prothrombin time*; the aim is to achieve a therapeutic effect without unduly increasing the chances of bleeding. A standardized system called the International Normalized Ratio (INR) based on the use of human brain thromboplastin has been developed by WHO to quantify the effect of oral anticoagulants. An INR of 2–4.5 is considered therapeutic for different indications.

Drug interactions A large number of drugs interact with oral anticoagulants and either enhance or decrease their effect. These interactions are clinically important (may be fatal if bleeding occurs).

A. Enhanced anticoagulant action

1. Broad-spectrum antibiotics: inhibit gut flora and reduce vit K production.
2. Newer cephalosporins (cefamandole, moxalactam, cefoperazone) cause hypoprothrombinaemia by the same mechanism as warfarin—additive action.
3. Aspirin: inhibits platelet aggregation and causes g.i. bleeding—this may be hazardous in anticoagulated patients.
4. Sulfonamides, indomethacin, phenytoin displace warfarin from plasma protein binding.
5. Metronidazole, chloramphenicol, erythromycin, celecoxib, cimetidine, allopurinol and amiodarone inhibit warfarin metabolism.

B. Reduced anticoagulant action

1. Barbiturates and other hypnotics (but not benzodiazepines), rifampin and griseofulvin induce the metabolism of oral anticoagulants.

2. Oral contraceptives: increase blood levels of clotting factors.

Uses of anticoagulants The aim of using anticoagulants is to prevent thrombus extension and embolic complications by reducing the rate of fibrin formation. They do not dissolve already formed clot, but prevent recurrences.

1. **Deep vein thrombosis and pulmonary embolism** Because venous thrombi are mainly fibrin thrombi, anticoagulants are highly effective. Prophylaxis is needed by bedridden, elderly, postoperative, postpartum, poststroke and leg fracture patients. When deep vein thrombosis/pulmonary embolism has occurred, 3 months or longer anticoagulant therapy has been recommended.

2. **Myocardial infarction (MI)** Arterial thrombi are mainly platelet thrombi; anticoagulants are of questionable value. Their use in acute MI has declined.

Heparin (followed by oral anticoagulant) is generally given after recanalization of coronary artery by fibrinolytic therapy. Heparin cover is generally provided during coronary angioplasty and stent placement.

3. **Unstable angina** Short-term use of heparin has reduced the occurrence of MI. Current recommendation is to give aspirin + heparin followed by warfarin.

4. **Rheumatic heart disease, atrial fibrillation (AF)** Warfarin is particularly effective in preventing stroke (due to embolism from fibrillating atria) while low dose heparin and aspirin are the alternatives. Anticoagulants are given for 3–4 weeks before and after attempting conversion of AF to sinus rhythm.

5. **Vascular surgery, prosthetic heart valves, retinal vessel thrombosis, extracorporeal circulation, haemodialysis** Anticoagulants are indicated along with antiplatelet drugs for prevention of thromboembolism.

The important features of heparin and oral anticoagulants are compared in Table 17.2.

الهيبارين	الوارفارين
١. الكيميائية	مشتق كومارين
٢. المصدر	صناعي
٣. طريق الإعطاء	فموي
٤. بدء التأثير	متاخر ٣-١ أيام
٥. مدة التأثير	١-٣ أيام
٦. الفعالية	في العضوية وفي الزجاج
٧. الآلية	تثبيط تصنيع عوامل التخثر
٨. المناهضات	فيتامين ك
٩. التنوع في الاستجابة	ملحوظة
١٠. التحكم التجريبي	زمن البروترومين (إجباري)
١١. التداخلات الدوائية	عديدة وواضحة
١٢. الاستخدام	للمحافظة على المعالجة

حالات الفيبيرين: (حالات الترومبين)

تستخدم هذه هي الأدوية لحل جلطة/ترومبي لإعادة فتح الأوعية الدموية المسدودة (وبشكل أساسي الشريان التاجي). وهي علاجية بدلاً من وقائية؛ ويتم العمل عن طريق تفعيل نظام حالات خثرة الفيبيرين الطبيعية.

يتم نقل سدادة تخثر الدم المتشكلة من الصفائح الدموية في موقع الإصابة بالأوعية الدموية لتعززه ترسب فيبيرين لتشكيل خثرة. بعد عمليات الإصلاح، يتم تنشيط النظام الحال للفيبرين لإزالة الفيبيرين. أما الأنزيم المسؤول عن هضم فيبيرين فهو سيرين بروتيناز المولد للبلاسمين من البلاسمينوجين بتأثير البلاسمينوجين المفعّل للأنسجة (t-PA)، والذي ينتج أساساً من طريق بطانة الأوعية الدموية. يدور البلاسمينوجين في البلازما، فضلاً عن أنها تظل مرتبطة بالفيبرين. بفعل t-PA بشكل انتقائي الفيبيرين الرابط للبلاسمينوجين ضمن الخثرة.

حالات الخثرة مثل الستريبتوكيناز Streptokinase، اليوريكيناز Urokinase، الألتيباز (rt-PA، Alteplase)، والرتيبلاس Reteplase، والتينيستيباز Tenecteplase، وتعطى حقناً وريدياً ويكون النزف الدموي أهم الاختلاطات.

الستريبتوكيناز (Streptokinase): يتم الحصول عليها من β انحلال العقديات المجموعة C وهو غير نشط على هذا النحو؛ يتم جمعه مع البلاسمينوجين الدوراني لتشكيل معقد فعال يسبب خلل بروتيني محدود proteolysis لجزيئات البلاسمينوجين الأخرى إلى بلازمين. يقدر نصف العمر بـ ٣٠ - ٨٠ دقيقة.

يعتبر الستريبتوكيناز مولد للضد؛ يمكن أن يسبب تفاعلات فرط حساسية والحساسية المفرطة. تكون الحمى

شائعة؛ يتم تسجيل حالات من انخفاض ضغط الدم واضطراب النظم القلبي. بسبب هذه العيوب، حد من استخدامها لدى كبير، ولكن لاعتبارات التكلفة.

اليوروكيناز (Urokinase): أنزيم معزول من البول البشري؛ يعد حالياً من خلايا الكلى البشرية المزروعة. فهي تفعل البلاسمينوجين مباشرة و يكون نصف عمرها البلازمي من ١٠ - ١٥ دقيقة. وهو غير مولد ضد. حدث الحمى أثناء فترة العلاج، ولكن انخفاض ضغط الدم والحساسية ظاهرة نادرة.

الأتلباز (Alteplase) (مكون نسيجي منشط للبلاسمينوجين (rt-PA): يتم إنتاجها بتكنولوجيا الحمض النووي DNA من مزارع الأنسجة البشرية. وهو يفعل على وجه التحديد البلاسمينوجين في مرحلة الجل المرتبط بالفعل إلى الفيبيرين. كما يمتلك تأثيراً ضئيلاً للبلاسمينوجين الدوراني. فيتم تصفيتها سريعاً بالكبد ويكون نصف العمر البلازمي من ٤ - ٨ دقائق. وهو غير مولد للضد. ولكن قد يحدث الغثيان وانخفاض ضغط الدم الخفيف وحمى.

رتيبلاس وتينيكتيبلاس (Reteplase، Tenecteplase) وهذه هي أشكال تعديل/الطفرات من rt-PA مع مدة أطول من العمل سامحاً بالتدفق الوريدي. وعلى عكس الألتيبلاس alteplase الذي يتطلب ضخ وريدي بطيء.

استخدامات حالات الفيبيرين:

١. احتشاء عضلة القلب الحاد هو الدلالة الكبيرة. وهو يعتبر واحداً من خطوط العلاج الأول في حل الفيبيرين.

Table 17.2: Some comparative aspects of heparin and oral anticoagulants

	Heparin	Warfarin
1. Chemistry	Mucopolysaccharide	Coumarin derivative
2. Source	Hog lung, pig intestine	Synthetic
3. Route of admin.	Parenteral (i.v., s.c.)	Oral
4. Onset of action	Immediate	Delayed (1-3 days)
5. Duration of action	4-6 hrs	3-6 days
6. Activity	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>	<i>In vivo</i> only
7. Mechanism	Blocks action of factor X and thrombin	Inhibits synthesis of clotting factors.
8. Antagonist	Protamine sulphate	Vit K
9. Variability in response	Little	Marked
10. Lab. control	aPTT/clotting time (desirable)	Prothrombin time/INR (essential)
11. Drug interactions	Few and not significant	Many and significant
12. Use	To initiate therapy	For maintenance

FIBRINOLYTICS (Thrombolytics)

These are drugs used to lyse thrombi/clot to recanalize occluded blood vessels (mainly coronary artery). They are therapeutic rather than prophylactic; work by activating the natural fibrinolytic system.

Haemostatic plug of platelets formed at the site of injury to blood vessels is reinforced by fibrin deposition to form a thrombus. Once repair is over, the fibrinolytic system is activated to remove the fibrin. The enzyme responsible for digesting fibrin is a serine protease *Plasmin* generated from *plasminogen* by tissue plasminogen activator (t-PA), which is produced primarily by vascular endothelium. Plasminogen circulates in plasma as well as remains bound to fibrin. The t-PA selectively activates fibrin bound plasminogen within the thrombus.

Fibrinolytics like *Streptokinase*, *Urokinase*, *Alteplase* (rt-PA), *Retepase* and *Tenecteplase* have been produced. All are administered by i.v. injection. Haemorrhage is their major complication.

Streptokinase It is obtained from β haemolytic *Streptococci* group C and is inactive as such; combines with circulating plasminogen to form an activator complex which then causes limited proteolysis of other plasminogen molecules to plasmin. Its $t_{1/2}$ is estimated to be 30-80 min.

Streptokinase is antigenic; can cause hypersensitivity reactions and anaphylaxis. Fever is

common; hypotension and arrhythmias are reported. Because of these drawbacks, it has been largely superseded, but for cost considerations.

Urokinase It is an enzyme isolated from human urine; now prepared from cultured human kidney cells. It activates plasminogen directly and has a plasma $t_{1/2}$ of 10-15 min. It is nonantigenic. Fever occurs during treatment, but hypotension and allergic phenomena are rare.

Alteplase (recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)) Produced by recombinant DNA technology from human tissue culture, it specifically activates gel-phase plasminogen already bound to fibrin, and has little action on circulating plasminogen. It is rapidly cleared by liver and has a plasma $t_{1/2}$ of 4-8 min. It is nonantigenic, but nausea, mild hypotension and fever may occur.

Retepase and Tenecteplase These are modified/instant forms of rt-PA with a longer duration of action permitting bolus i.v. dosing, in contrast to alteplase which requires slow i.v. infusion.

Uses of fibrinolytics

1. *Acute myocardial infarction* is the chief indication. It is now considered one of the first line approaches if fibrinolytic therapy can be

الأثار الجانبية الرئيسية هي الغثيان والإسهال. الصداع والارتعاش. ويكون thrombophlebitis أثراً ضائراً آخر في حالات الحقن الوريدي.

الأدوية مضادات التكدس الصفحي (الأدوية مضادات الترومبين):

تتدخل هذه الأدوية في وظيفة الصفائح الدموية وهي مفيدة في الوقاية من الاضطرابات الانصمامية. وجميعها تؤكد جراحة الأسنان المتعلقة بالنزف. تلتصق الصفائح الدموية بالجدار الوعائي المتأذي. ومن ثم تلتصق على بعضها بعضاً (تتراكم) وتحرر ADP، والثرومبوكسان A₂ (TXA₂) التي تحفز المزيد من التراكم. وهكذا تتشكل سداده الصفائح.

يتم تصنيع البروستاسيكلين (PGI₂). في بطانية الأوعية الدموية. وهو مثبط قوي لتكدس الصفائح الدموية. يظهر التوازن بين TXA₂ المتحرر من الصفائح الدموية و PGI₂ المتحرر من جدار الأوعية الدموية للتحكم في تكوين الخثرة داخل الأوعية. أما الأدوية التي تتداخل مع وظيفة الصفائح الدموية:

مضادات GP IIb/IIIa

أبسيكسيماب Abciximab	ديبيريدامول Dipyridamole
إبتيفيباتيد Eptifibatide	تكلوبيدين Ticlopidine
تيروفيبان Tirofiban	كلوبيدوغريل Clopidogrel

الأسبرين (Aspirin): يضيف جذر أستيل لأنزيم السيكلوأكسجيناز (COX) وتصنيع TX- وبالتالي تثبيطهما بشكل غير عكوس. وبما أن الصفائح الدموية معرضة للأسبرين في الدوران البابي قبل فقدانها جذر الأستيل أثناء المرور الأول في الكبد. وأن الصفائح الدموية لا تستطيع تصنيع الأنزيم الطازج (لأنها لا تملك نوى). فيتم تثبيط تشكل TXA₂ بجرعات منخفضة جداً وحتى يتم تشكل صفائح دموية جديدة. وبالتالي فإن تأثير الأسبرين في إطالة النزف يستمر لمدة ٧-٥ أيام.

يتراكم تأثير الجرعات اليومية. ولقد ثبت حالياً أن الجرعات المنخفضة ٤٠ ملغ/يومياً تمتلك تأثير على تكدس الصفائح الدموية. يحدث تثبيط الأقصى لوظائف الصفائح الدموية بجرعة من الأسبرين ~ ١٦٠ ملغ/يومياً. يثبط الأسبرين أيضاً تصنيع PGI₂ في جدار الوعاء. ومع ذلك، وبما أن الخلايا البطانة intimal تستطيع تصنيع أنزيمات طازجة. فإن الفعالية تعود سريعاً.

يبدء إعطائها في غضون ١٢ ساعة من ظهور الأعراض. إن التأخر في بدء التسريب الوريدي يكون مهماً للحد من منطقة النخر. والحفاظ على وظيفة البطين وإنقاص الوفيات. ويتم البدء باستخدام الهيبارين مع أو بدون الأسبرين عموماً وفي نفس الوقت أو في وقت قريب بعد حل الترومبين لمنع عود الانسداد. وقد استخدمت أيضاً حالات الفيبرين في علاج الذبحة الصدرية غير المستقرة.

٢. التجلط الوريدي العميق في الساق، والحوض، والكنتف، إلخ: ويمكن علاج ما يصل إلى ٦٠٪ من المرضى بنجاح.

٣. الصمة الرئوية: تتم المعالجة بحالات الفيبرين Fibrinolytic في حالة الصمة الرئوية الكبرى والمهددة للحياة. وقد استخدمت حالات الفيبرين أيضاً في أنواع محددة من انسداد الشرايين الطرفية. ولكن لا دور واضح لها في السكتة الدماغية.

مضادات حالات الفيبرين (ANTIFIBRINOLYTICS):

تثبط هذه الأدوية تفعيل البلازمينوجين وانحلال الجلطة. حمض إيسيلون الأمينو- كاربويك (EACA): وهي مضاهنة للحمض الأميني الليسين: تجمع بين مواقع ارتباط الليسين في البلازمينوجين والبلازمين حتى أن البلازمين غير قادر على الارتباط إلى الفيبرين وحله. وهو ترياق خاص للعوامل الحالة للفيبرين. وقد استخدم في العديد من حالات فرط البلاسمين المترافق مع زيادة في التدفق الوريدي لحالات الفيبرين مؤدية لحدوث النزف.

حمض الترانكسايك (Tranexaemic acid): وبشكل مشابه لـ EACA فإنه يرتبط بمواقع ربط الليسين على البلازمينوجين ويمنع ارتباطه مع الفيبرين، وهو أقوى بمعدل ٧ مرات. وتستخدم مضادات حل خثرة الفيبرين لمنع/التحكم بالنزف الشديد في الحالات التالية:

- للتصدي لتأثير حالات الفيبرين.
- بعد عملية جراحية في القلب والرئتين.
- بعد قلع الأسنان. واستئصال اللوزتين. جراحة البروستات. وفي مرض الناعور.
- غزارة الطمث. لا سيما العائد IUCD.
- رعاف متكرر. رض العين. نزيف قرحة المعدة.

instituted within 12 hours of symptom onset. Time lag in starting i.v. infusion is critical for reducing area of necrosis, preserving ventricular function and reducing mortality. Heparin with or without aspirin is generally started concurrently or soon after thrombolysis to prevent reocclusion.

Fibrinolytic therapy has also been used in unstable angina.

2. **Deep vein thrombosis** In leg, pelvis, shoulder, etc.; up to 60% patients can be successfully treated.

3. **Pulmonary embolism** Fibrinolytic therapy is indicated in large, life-threatening pulmonary embolism.

Fibrinolytics have also been used in certain types of peripheral arterial occlusions, but have no clearcut role in stroke.

ANTIFIBRINOLYTICS

These are drugs which inhibit plasminogen activation and dissolution of clot.

Epsilon amino-caproic acid (EACA) It is an analogue of the amino acid lysine: combines with the lysine binding sites of plasminogen and plasmin so that the latter is not able to bind to fibrin and lyse it. It is a specific antidote for fibrinolytic agents and has been used in many hyperplasmaemic states associated with excessive intravascular fibrinolysis resulting in bleeding.

Tranexaemic acid Like EACA, it binds to the lysine binding site on plasminogen and prevents its combination with fibrin, and is 7 times more potent.

Antifibrinolytics are used to *prevent/control excessive bleeding* in the following situations:

- To counteract the effect of fibrinolytics
- After cardio-pulmonary bypass surgery.
- After tooth extraction, tonsillectomy, prostatic surgery in haemophiliacs.
- Menorrhagia, especially due to IUCD.
- Recurrent epistaxis, ocular trauma, bleeding peptic ulcer.

Main side effects are nausea and diarrhoea. Headache, giddiness and thrombophlebitis of injected vein are other adverse effects.

ANTIPLATELET DRUGS

(Antithrombotic drugs)

These are drugs which interfere with platelet function and are useful in the prophylaxis of thromboembolic disorders. However, all of them are *likely to accentuate dental surgery related bleeding*.

Platelets stick to the damaged vessel wall, then they stick to each other (aggregate) and release ADP, thromboxane A_2 (TXA_2) which promote further aggregation. Thus, a 'platelet plug' is formed.

Prostacyclin (PGI_2), synthesized in the intima of blood vessels, is a strong inhibitor of platelet aggregation. A balance between TXA_2 released from platelets and PGI_2 released from vessel wall appears to control intravascular thrombus formation.

Drugs interfering with platelet function are:

Aspirin	GP IIb/IIIa antagonists
Dipyridamole	Abciximab
Ticlopidine	Eptifibatide
Clopidogrel	Tirofiban

Aspirin It acetylates the enzyme cyclooxygenase (COX) and TX-synthetase—inactivating them irreversibly. Because platelets are exposed to aspirin in the portal circulation before it is deacetylated during first pass in liver, and because platelets cannot synthesize fresh enzyme (have no nuclei), TXA_2 formation is suppressed at very low doses and till fresh platelets are formed. Thus, aspirin induced prolongation of bleeding time lasts for 5–7 days. Effect of daily doses cumulates and it has now been shown that doses as low as 40 mg/day have an effect on platelet aggregation. Maximal inhibition of platelet function occurs at ~160 mg aspirin per day.

Aspirin also inhibits PGI_2 synthesis in vessel wall. However, since intimal cells can synthesize fresh enzyme, activity returns rapidly. It is

ومن الممكن في الجرعات المنخفضة (٧٥-١٥٠ ملغ/يوم)، يتم تثبيط تشكيل TXA₂ بالصفائح الدموية بشكل انتقائي، بينما الجرعات الأعلى (> ٩٠٠ ملغ/يوم) تقوم بإنقاص إنتاج كل من TXA₂ و PGI₂. يثبط الأسبرين حرر ADP من الصفائح الدموية والتصاقها بعضها ببعض. ومع ذلك، ليس له أي تأثير بقيا الصفائح الدموية ووقت التصاقها بجدران الوعاء.

مضادات الالتهاب الستيرويدية الأخرى: المسكنات الأخرى هي مثبطات عكوسة لأنزيم السيكلو أوكسجيناز COX، وتثبيط قصير الأمد لوظيفة الصفائح الدموية - وهي ليست مفيدة سريريا ولكنها يمكن أن تطيل وقت النزف لفترات مختلفة.

الديبيريدامول (Dipyridamole): هو موسع وعائي يقدم في الذبحة الصدرية (الفصل ١١). يثبط الفوسفودي استراز ويثبط عود التقاط الأدينوزين لزيادة cAMP الذي يفعل PGI₂ ويتداخل مع التكدس. لا تغيير مستويات TXA₂ أو PGI₂، ولكن يتناقص بقيا الصفائح بتأثير المرض.

يقلل استخدام ديبيريدامول بالتزامن مع الوارفارين من الإصابة بالجلطات في مرضى صمامات القلب التعويضية. قد استخدمت أيضا لتعزيز التأثير المضاد لتجمع الصفائح للأسبرين. يمكن تقليل مخاطر السكتة الدماغية في المرضى الذين يعانون من الهجمات الإقفارية العابرة (TIAs).

تكلوبيدين (Ticlopidine): هو الثنوبيريدين الأول الذي يغير المستقبلات السطحية على الصفائح الدموية ويثبط ADP، فضلا عن جميع الصفائح المحرصة لمولد الفبرين. تحجب النموذج الفرعي لمستقبلات البورين التي من خلالها تثبط الأدينيل سيكلاز ADP adenylyl cyclase في الصفائح الدموية. وكنتيجة لذلك يتدخل في تفعيل الصفائح الدموية. يمنع تكلوبيدين ارتباط مولد الفبرين للصفائح الدموية دون تعديل مستقبلات GPIIb/IIIa.

لا يوجد أي تأثير على TXA₂ الصفائح الدموية. لكن يتناول زمن النزف، ويزداد بقيا الصفائح في الدوران الجسدي. وبسبب اختلاف آليات التأثير، فهي تظهر تأثير تآزري مع الأسبرين على الصفائح الدموية. ويعتبر الجمع بينهما مثبط قوي للصفائح.

أنتج تكلوبيدين آثار مفيدة في الوقاية من السكتة الدماغية، TIAs، والعرج المنقطع، والذبحة الصدرية غير المستقرة، والتطعيم العابر للشريان التاجي، والوقاية الثانوية من الاحتشاء القلبي، وبالأخذ مع

الأسبرين تحدث انخفاضاً في عودة التضيق restenosis بعد قسطرة اللمعة الإكليلية عبر الجلد (PTCA) وتركيب دعائم جِلط الدم.

الآثار الجانبية: الإسهال، والاقياء، ألم في البطن، وصدا، وطنين، والطفح الجلدي. أما آثار السلبية الخطيرة هي النزف، قلة العدلات، وقلة الصفائح واليرقان. بسبب ذلك تم الحد من استخدام التكلوبيدين.

كلوبيدوغريل (Clopidogrel): وهي المجانسات الأحدث للتكلوبيدين ويملك نفس آلية العمل، والقدرة على كبح وظيفة الصفائح الدموية والفعالية العلاجية، ولكن أكثر أماناً وأفضل حملاً. أما الآثار الجانبية فهي الإسهال، ألم شرسوفي، والطفح الجلدي. على هذا النحو، حلت إلى حد كبير مكان تكلوبيدين..

بروتين سكري (GP) مناهضات مستقبلات IIb/IIIa: وهي فئة جديدة من مثبطات تكديس الصفائح الدموية الفعالة التي تعمل بحجب المستقبلات الهدف التي تشارك في تكديس الصفائح الدموية. GP IIb/IIIa هي مستقبلات لاصقة لمولد الفبرين وعامل فون ويلبراند على سطح الصفائح الدموية والتي عبرها المضاهاات مثل الكولاجين، و الثرومبين، TXA₂، ADP، وغيرها والتي تحث على تجميع الصفائح الدموية. وهكذا تعمل مناهضات GP IIb/IIIa على حجب التكديس المحرض بكافة منبهات الصفائح.

أبسيكسيماب (Abciximab): هو الجزء Fab من معاكسات الأضداد وحيدة النسيلة GP IIb/IIIa، التي تعطى بالترافق مع الهيبارين + الأسبرين خلال PTCA. وقد خفضت الإصابة من عودة التضيق، احتشاء القلب اللاحق والموت، الذبحة الصدرية غير المستقرة هو استخدام آخر. أبسيكسيماب ليس مولد للضد، والخطر الرئيسي هو النزف. أما قلة الصفائح فهو اختلاط آخر. **إبتيفباتيد Eptifibatide** (ببتيد) و**تيروفيبان Tirofiban** (غير ببتيدي) هما اثنين من مناهضات مستقبلات GPIIb/IIIa التي استخدمت مؤخراً كبدايل لـ abciximab للتسريب الوريدي قبل وبعد قسطرة الأوعية التاجية وفي متلازمة الشريان التاجي الحادة.

استخدام الأدوية المضادة لتكدس الصفائح

١. مرض الشريان التاجي الاحتشائي:
تبدأ جرعة منخفضة من الأسبرين فوراً بعد الاحتشاء، فهي تنقص من معدل الوفيات ومنع عودة الاحتشاء. ويعتبر كل من التكلوبيدين والتكلوبيدوجريل من البدائل. يستخدم الأسبرين الآن بشكل روتيني لمنع عود الانسداد بعد العلاج الحال للخرثرة.

possible that at low doses (75–150 mg/day), TXA_2 formation by platelets is selectively suppressed, whereas higher doses (> 900 mg/day) may decrease both TXA_2 and PGI_2 production.

Aspirin inhibits the release of ADP from platelets and their sticking to each other. However, it has no effect on platelet survival time and their adhesion to damaged vessel wall.

Other NSAIDs are reversible inhibitors of COX, produce short-lasting inhibition of platelet function—are not clinically useful but can prolong bleeding time for variable periods.

Dipyridamole It is a vasodilator which was introduced for angina pectoris (see Ch.11). It inhibits phosphodiesterase and blocks uptake of adenosine to increase platelet cAMP which potentiates PGI_2 and interferes with aggregation. Levels of TXA_2 or PGI_2 are not altered, but platelet survival time reduced by disease is normalized.

Dipyridamole used along with warfarin decreases the incidence of thromboembolism in patients with prosthetic heart valves.

It has also been used to enhance the antiplatelet action of aspirin. Risk of stroke in patients with transient ischaemic attacks (TIAs) may be additively reduced.

Ticlopidine It is the first thienopyridine which alters surface receptors on platelets and inhibits ADP as well as fibrinogen-induced platelet aggregation. It blocks the subtype of purinergic receptors through which ADP inhibits adenylyl cyclase in platelets. As a result, platelet activation is interfered. Ticlopidine prevents fibrinogen binding to platelets without modifying $\text{GP II}_b/\text{III}_a$ receptor. There is no effect on platelet TXA_2 , but bleeding time is prolonged and platelet survival in extra-corporeal circulation is increased. Because of different mechanism of action, it has synergistic effect on platelets with aspirin. Their combination is a potent platelet inhibitor.

Ticlopidine has produced beneficial effects in stroke prevention, TIAs, intermittent claudication, unstable angina, coronary artery bypass grafts and secondary prophylaxis of MI. Combined with

aspirin, it has markedly lowered incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and stent thrombosis.

Side effects Diarrhoea, vomiting, abdominal pain, headache, tinnitus, skin rash. Serious adverse effects are bleeding, neutropenia, thrombocytopenia and jaundice, because of which use of ticlopidine is restricted.

Clopidogrel This newer congener of ticlopidine has similar mechanism of action, ability to inhibit platelet function and therapeutic efficacy, but appears to be safer and better tolerated. Side effects are diarrhoea, epigastric pain and rashes. As such, it has largely replaced ticlopidine.

Glycoprotein (GP) II_b/III_a receptor antagonists

$\text{GP II}_b/\text{III}_a$ antagonists are a new class of potent platelet aggregation inhibitors which act by blocking the key receptor involved in platelet aggregation. The $\text{GP II}_b/\text{III}_a$ is an adhesive receptor on platelet surface for fibrinogen and von Willebrand's factor through which agonists like collagen, thrombin, TXA_2 , ADP, etc. induce platelet aggregation. Thus, $\text{GP II}_b/\text{III}_a$ antagonists block aggregation induced by all platelet agonists.

Abciximab It is the Fab fragment of a chimeric monoclonal antibody against $\text{GP II}_b/\text{III}_a$, which is given along with aspirin + heparin during PTCA. It has markedly reduced the incidence of restenosis, subsequent MI and death. Unstable angina is another indication.

Abciximab is nonantigenic. The main risk is haemorrhage. Thrombocytopenia is another complication.

Eptifibatide (a peptide) and **Tirofiban** (a nonpeptide) are two $\text{GP II}_b/\text{III}_a$ receptor antagonists that have been recently introduced as alternatives to abciximab for i.v. infusion before and after coronary angioplasty and in acute coronary syndromes.

Uses of antiplatelet drugs

1. Coronary artery disease

MI Low dose aspirin started immediately after MI has been found to reduce mortality and prevent reinfarction. Ticlopidine and clopidogrel are alternatives. Aspirin is now routinely used to prevent reocclusion after thrombolytic therapy.

- الذبحة الصدرية غير المستقرة: تستخدم الأدوية المضادة للتكدس الصفحي منفردة أو مجتمعة بما في ذلك مضادات مستقبلات GPIIb/IIIa التي تحم من خطر الاحتشاء القلبي والموت المفاجئ.

- الوقاية الأولية والثانوية من احتشاء العضلة القلبية فقد أوصي بالأسبرين ٧٥-١٥٠ ملغ/يوم تعطى لجميع المرضى الذين لديهم مؤشر لأمراض الشريان التاجي. أو الذين يبدون معالم خطر مشابهة، ولكن الاستخدام الروتينى لدى كافة السكان لا مبرر لها.

٢- الأمراض الوعائية الخفية : إن الأدوية المضادة لتكدس الصفائح لا تغير مسار السكتة الدماغية بسبب خثرة دماغية. ومع ذلك، خفضت الأسبرين تواتر الإصابة بـ TIAs. بالسكتة الدماغية في المرضى الذين يعانون من TIAs أو استمرار الرجفان الأذيني وكذلك لدى مرضى الذين لديهم تاريخ من السكتة الدماغية في الماضي. ويخفض كل من التكلوبيدين وكلوبيدوغريل الـ TIAs والسكتة الدماغية.

٣. التضيق التاجي. والدعامات. والزروع العابرة: تحسن فعالية فعالية عود التنبيب/ داعم الشريان التاجي أو زرع الأوعية الالتفافية وتناقص تواتر عود الانسداد باستخدام الأسبرين و/أو تكلوبيدين/كلوبيدوغريل. إضافة مناهضات GPIIb/IIIa بشكل ملحوظ يقلل من عود التضيق.

٤- تستخدم الأدوية المضادة لتراكم الصفائح في صمامات القلب الجراحة الترقيعية وخوئل الشرايين الوريدية. مع الوارفارين للحد من تشكيل الخثرات الميكرونية على صمامات القلب الاصطناعية وتواتر انصمام الوعاء الدموي. وتطيل الأدوية المضادة لتراكم الصفائح من السالكية التحويلات الشريانية-الوريدية.

٥- أمراض الأوعية الدموية المحيطية: الأسبرين/تكلوبيدين/كلوبيدوغريل قد تنتج بعض التحسن في العرج المتقطع وتقليل تواتر الإصابة بالجلطات.

الأدوية الخافضة لشحوم الدم:

وهي الأدوية التي تخفض مستويات الشحوم والبروتينات الشحمية في الدم. وقد جذبت الأدوية الخافضة للشحوم اهتماماً كبيراً بسبب قدرتها على منع أمراض القلب والأوعية الدموية بتأخير تصلب الشرايين المتسارع في أفراد فرط الشحوم.

بينما يرتفع تركيز الكوليسترول منخفض الكثافة (LDL-C) في تصلب الشرايين، زيادة

مستوى بروتين الشحمي عالي الكثافة الكوليسترول (HDL-C) فهو يحد ذاته بعمل كواقياً أو يشير إلى حالة تصلب عصيدي منخفضة. من المعروف أن مستويات الشحوم الثلاثية (TG) البلازمية المرتفعة تشكل خطراً مستقلاً عن أمراض الشريان التاجي (CAD) والسكتة الدماغية.

التصنيف

١. (Statins: HMG-CoA reductase inhibitors): مثبطات ريدوكتاز : HMG-CoA الستاتينات
لوفاستاتين، سيمفاستاتين، برافاستاتين، اتورفاستاتين، Rosuvastatin

٢. حابسات الحموض الصفراوية (راتنجات): كوليستيرامين Cholestyramine، كوليستيپول Colestipol

٣. مفعلات ليبوبروتين اليباز (مشتقات حمض Fibrin): كلوفيبيرات Clofibrate، جمفبروزيل Gemfibrozil، بيزافايبرات Bezafibrate، فينوفيبيرات Fenofibrate.

٤- مثبطات تصنيع ثلاثيات الغليسيريد وحالات الشحوم: حمض النيكوتينيك.
٥- غيرها: إزيتمايب.

مثبطات الريدوكتاز HMG-CoA (الستاتينات):

هي الأدوية الخافضة للشحوم الأكثر نجاعة و الأفضل حملاً. وهي تثبط بشكل تنافسي خوئل ٣- هيدروكسي-٣- ميثيل غلوتاريل إنزيم A (HMG-CoA) إلى ميفالونات. معدل الخطوة المحددة في تصنيع الكوليسترول (CH)، عن طريق أنزيم ريدوكتاز HMG-CoA. تقلل الجرعات العلاجية من تصنيع الكوليسترول CH بنسبة ٢٠ - ٥٠٪.

هذه النتائج في الزيادة التعويضية في زيادة إفراز مستقبلات LDL في خلايا الكبد ← زيادة المستقبلات المتوسطة التقاط وتقويض للبروتين الشحمي متوسط الكثافة (IDL) و LDL. أنها تتسبب انخفاض في مستويات LDL-C.

ضمن الحدود القصوى من الجرعات، ينقص كل من السيمفاستاتين، الاتورفاستاتين و روزوفاستاتين rosuvastatin مستويات LDL-C التي تصل إلى ٤٥ - ٥٥٪، بينما الحد الأقصى لتأثير اللوفاستاتين والبرافاستاتين تخفيض LDL-C بنسبة ٣٥ - ٤٠٪.

يحدث انخفاض متزامن بنسبة ١٠ - ٣٠٪ في مستوى TG البلازمية، ربما يعود إلى تناقص مستويات البروتين الشحمي المنخفض الكثافة جداً (VLDL). كما لوحظ ارتفاع في HDL-C بنسبة ٥ - ١٥٪. وتكون الستاتينات غير مفيدة عندما يتم رفع TG لوحدها بشكل ملحوظ.

Unstable angina Antiplatelet drugs used singly or in combination including a GPII_b/III_a antagonist reduce the risk of MI and sudden death.

Primary and secondary prevention of MI It has been recommended that aspirin 75–150 mg/day be given to all individuals with evidence of coronary artery disease and in those with risk factors for the same, but routine use in the whole population is not warranted.

2. Cerebrovascular disease Antiplatelet drugs do not alter the course of stroke due to cerebral thrombosis. However, aspirin has reduced the incidence of TIAs, of stroke in patients with TIAs or persistent atrial fibrillation and in those with history of stroke in the past. Ticlopidine and clopidogrel also reduce TIAs and stroke.

3. Coronary angioplasty, stents, bypass implants The patency of recanalized/stented coronary artery or implanted bypass vessel is improved and incidence of reocclusion is reduced by aspirin and/or ticlopidine/clopidogrel. Addition of GPII_b/III_a antagonist markedly reduces restenosis.

4. Prosthetic heart valves and arteriovenous shunts Antiplatelet drugs, used with warfarin reduce formation of microthrombi on artificial heart valves and the incidence of embolism. Antiplatelet drugs also prolong the patency of chronic arteriovenous shunts.

5. Peripheral vascular disease Aspirin/ticlopidine/clopidogrel may produce some improvement in intermittent claudication and reduce the incidence of thromboembolism.

HYPOLIPIDAEMIC DRUGS

These are drugs which lower the levels of lipids and lipoproteins in blood.

The hypolipidaemic drugs have attracted considerable attention because of their potential to prevent cardiovascular disease by retarding the accelerated atherosclerosis in hyperlipidaemic individuals.

Whereas, raised low density lipoprotein-cholesterol (LDL-CH) is atherogenic, an increased

level of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-CH) is either itself protective or indicates a low atherogenic state. It is now recognized that elevated plasma triglyceride (TG) level poses independent risk of coronary artery disease (CAD) and stroke.

CLASSIFICATION

- 1. HMG-CoA reductase inhibitors (Statins):**
Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin
- 2. Bile acid sequestrants (Resins):**
Cholestyramine, Colestipol
- 3. Lipoprotein lipase activators (Fibric acid derivatives):** Clofibrate, Gemfibrozil, Bezafibrate, Fenofibrate.
- 4. Inhibitor of triglyceride synthesis and lipolysis:**
Nicotinic acid.
- 5. Others:** Ezetimibe

The mechanism of action and profile of lipid lowering effect of important hypolipidaemic drugs is summarized in Table 17.3.

HMG-CoA reductase Inhibitors (Statins)

These are the most efficacious and best tolerated hypolipidaemic drugs. They competitively inhibit conversion of 3-Hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate, the rate limiting step in cholesterol (CH) synthesis, by the enzyme HMG-CoA reductase. Therapeutic doses reduce CH synthesis by 20–50%. This results in compensatory increase in LDL receptor expression on liver cells → increased receptor mediated uptake and catabolism of intermediate density lipoprotein (IDL) and LDL. They cause dose-dependent lowering of LDL-CH levels.

At their maximum recommended doses, simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin can reduce LDL-CH by up to 45–55%, while the ceiling effect of lovastatin and pravastatin is 35–40% LDL-CH reduction.

A concurrent fall by 10–30% in plasma TG level, probably due to reduction of very low density lipoprotein (VLDL) occurs. A rise in HDL-CH by 5–15% is also noted. Statins are not useful when TG alone is markedly raised.

الجدول ١٧. ٣: آلية العمل والتأثير الخافض للشحوم للأدوية الخافضة للشحوم

الدواء (جرعة يومية)	آلية العمل	التأثير على الشحوم
مثبطات ريدوكتاز HMG-CoA	تثبيط تصنيع الكوليسترول من خلال تثبيط معدل الأنزيم	انخفاض LDL ٢٠ ٥٥ ارتفاع HDL ٥ ١٥ انخفاض TG ١٠ ٣٥
٨٠-١٠٠ ملغ للوفاستاتين ٤٠-٥٠ ملغ (سيمفاستاتين ٨٠-١٠٠ ملغ أتورفاستاتين ٢٠-٥٠ ملغ) روفاستاتين	ريدوكتاز HMG-CoA	
حاصبات الحموض الصفراوية كوليسترامين (٤-١٦ غ) كوليستيپول (٥-٣٠ غ) مشتقات حمض الفيريك غيمفيريزول (٢٠٠ ملغ) بيزافيرات (١٠٠ ملغ) فينوفيرات (٢٠٠ ملغ)	انخفاض تصنيع الحموض الصفراوية. ارتفاع التحويل الكبدي للكوليسترول إلى حموض صفراوية ارتفاع المستقبلات LDL على الخلايا الكبدي زيادة فعالية البوبروتين ليباز نقصان حرر الحموض الدسمة من النسج الشحمية	انخفاض LDL ١٥-٣٠, ارتفاع HDL ٣ ٥ لا يتأثر TG ولكنه يرتفع عند البعض انخفاض LDL ٥-٢٠, ولكنه قد يرتفع في حال ارتفاع TG, ارتفاع HDL ٢٠ ١٠ انخفاض TG ٢٠-٥٠
حمض النيكوتينيك (٢-٦ غ)	خفض انتاج VLDL . وانخفاض خلل الشحوم في النسج الشحمية	ارتفاع HDL ٢٠ ٣٥ انخفاض LDL ١٥-٢٥ انخفاض TG ٢٠-٥٠

جميع الستاتينات جيدة التحمل: عموماً لا تختلف الآثار الجانبية عن الدواء الغفل.

• الصداع، والغثيان، واضطراب الأمعاء، والطفح الجلدي، واضطرابات النوم.
• ارتفاع الترانس أميناز في المصل، ولكن من النادر حدوث أذية كبدية.

• ضعف العضلات وارتفاع في مستويات CPK يحدث بشكل غير متكرر. والالتهاب العضلي هو رد الفعل الخطير فقط، ولكنه نادر.

تعتبر الستاتينات هي الأدوية الخيار في حال ارتفاع شحوم الدم. مع ارتفاع الكوليسترول الكلي و LDL، مع أو دون رفع مستويات ثلاثيات الغليسريد، وكذلك في حالات فرط الشحوم الثانوية. فعالية الستاتين في تخفيض LDL-CH المترافق مع ارتفاع معدل الوفيات والإمراضية.

تحسن في الوظيفة البطانية، والحد من أكسدة LDL والتأثير المضاد للالتهاب هي آليات إضافية قد تمارس الستاتينات من خلالها تأثيرها المضاد للتصلب الشرياني.

حاصبات الحموض الصفراوية (راتنجات):

الكوليستيرامين وكوليستيپول راتنجات التبادل الأيوني الأساسية المقدمة بشكل كلوريد. تربط الحموض الصفراوية

في الأمعاء قاطعة بذلك دورانها الداخل كبدي. ويزداد إفراز البراز من الأملاح الصفراوية والكوليستيپول (والذي يتم امتصاصه بمساعدة الأملاح الصفراوية). وهذا يؤدي بشكل غير مباشر لتعزيز الاستقلاب الكبدي للكوليسترول إلى حموض صفراوية. يتم التعبير عن المزيد من مستقبلات LDL في خلايا الكبد: وتزداد المستويات البلازمية من IDL والكوليسترول و LDL وبشكل غير مباشر VLDL.

يمكن أن تؤخر الراتنجات من تصلب الشرايين ولكنها ليست شائعة سريريا لأنها غير مستساغة، غير مريح، وتسبب انتفاخ في البطن وغيره من الأعراض المعوية. كما أنها تتداخل مع امتصاص العديد من الأدوية، و قبول ضعيف من قبل المرضى.

مشتقات حمض الفيريك

الفيريات وهي (مشتقات حمض إيسوبوتيريك) تفعل بشكل اساسي الليبوبروتين ليباز lipoprotein lipase وهو الأنزيم الرئيسي في تدرك VLDL مؤدياً لتخفيض المستويات الدورانية للـ TGs. ويبدو هذا التأثير من خلال تفعيل تكاثر مستقبلات α باروكسيسوم (PPAR α) الذي يعزز تصنيع الليبوبروتين ليباز lipoprotein lipase وأكسدة الحموض الدسمة.

وقد تنوسط PPAR α تعزيز التعبير عن مستقبلات LDL في الكبد، تنقص الفيريات التصنيع الكبدي TG، وكذلك تخفض أدوية هذه الفئة مستويات TG بنسبة ٢٠-٥٠٪ ويترافق ذلك بنقصان بنسبة ١٠-١٥٪ LDL-CH وزيادة بنسبة ١٠-١٥٪ HDL-CH. يعتبر الفيريات أدوية الشحوم المفضلة للمرضى الذين يبدون ارتفاع مستويات TG مع

Table 17.3: Mechanism of action and pattern of lipid lowering effect of important hypolipidaemic drugs

Drug (daily dose)	Mechanism of action	Effect on lipids (%)
HMG-CoA reductase inhibitors		
Lovastatin (10–80 mg)	↓ CH synthesis by inhibition of rate limiting HMG-CoA reductase	LDL ↓ 20–55
Simvastatin (5–40 mg)		HDL ↑ 5–15
Atorvastatin (10–80 mg)		TG ↓ 10–35
Rosuvastatin (5–20 mg)		
Bile acid sequestrants		
Cholestyramine (4–16 g)	↓ bile acid absorption, ↑ hepatic conversion of CH to bile acids, ↑ LDL receptors on hepatocytes	LDL ↓ 15–30
Colestipol (5–30 g)		HDL ↑ 3–5 TG not affected, may ↑ in some
Fibric acid derivatives		
Gemfibrozil (1,200 mg)	↑ Activity of lipoprotein lipase, ↓ release of fatty acids from adipose tissue	LDL ↓ 5–20
Bezafibrate (600 mg)		may ↑ LDL when TG is high
Fenofibrate (200 mg)		HDL ↑ 10–20 TG ↓ 20–50
Nicotinic acid (2–6 g)		
	↓ Production of VLDL, ↓ lipolysis in adipocytes	LDL ↓ 15–25 HDL ↑ 20–35 TG ↓ 20–50

All statins are remarkably well tolerated; overall incidence of side effects not differing from placebo.

- Headache, nausea, bowel upset, rashes, sleep disturbances.
- Rise in serum transaminase can occur, but liver damage is rare.
- Muscle tenderness and rise in CPK levels occurs infrequently. Myopathy is the only serious reaction, but is rare.

Statins are the first choice drugs for primary hyperlipidaemias with raised LDL and total CH levels, with or without raised TG levels, as well as for secondary hypercholesterolaemias. Efficacy of statins in reducing raised LDL-CH associated mortality and morbidity is now well established.

Improvement in endothelial function, reduction in LDL oxidation and an antiinflammatory effect are proposed as additional mechanisms by which statins may exert antiatherosclerotic action.

Bile acid sequestrants (Resins)

Cholestyramine and Colestipol are basic ion exchange resins supplied in the chloride form. They bind bile acids

in the intestine interrupting their enterohepatic circulation. Faecal excretion of bile salts and CH (which is absorbed with the help of bile salts) is increased. This indirectly leads to enhanced hepatic metabolism of CH to bile acids. More LDL receptors are expressed on liver cells: clearance of plasma LDL, LDL and indirectly that of VLDL is increased.

Resins can retard atherosclerosis but are not popular clinically because they are unpalatable, inconvenient, cause flatulence and other GI symptoms, interfere with absorption of many drugs, and have poor patient acceptability.

Fibric acid derivatives

The fibrates (isobutyric acid derivatives) primarily activate lipoprotein lipase which is a key enzyme in the degradation of VLDL resulting in lowering of circulating TGs. This effect appears to be exerted through peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) which enhances lipoprotein lipase synthesis and fatty acid oxidation. PPAR α may also mediate enhanced LDL receptor expression in liver. Fibrates decrease hepatic TG synthesis as well. Drugs in this class primarily lower TG levels by 20–50% generally accompanied by 10–15% decrease in LDL-CH and a 10–15% increase in HDL-CH.

Fibrates are the hypolipidaemic drugs of choice for patients with raised TG levels, whether

أو بدون ارتفاع مستويات CH. كما أنها قد تستعمل كمادة مساعدة للمستاتين في حالات فرط كوليسترول الدم. وقد لوحظ تناقص في الأحداث التاجية وتباطؤ عملية تصلب الشرايين التالي للاحتشاء. آثارها الجانبية الرئيسية هي اضطراب في الأمعاء والطفح الجلدي. وآلام في الجسم. نادراً ما تسبب ألم عضلي (لا سيما عندما إعطائها مع الستاتينات).

حمض النيكوتينيك:

هو المجموعة ب من الفيتامين والذي هو بجرعات أعلى يقلل مستوى الشحوم البلازمية. لا يرتبط هذا الإجراء بفعاليتها كفيتامين وليس موجودة في نيكوتيناميد. عندما يتم إعطاء حمض النيكوتينيك، يتناقص كل من TGs و VLDL بسرعة. يليها انخفاضاً متواضعاً في LDL-CH والكوليسترول الكلي. قد سجلت انخفاض ٢٠ - ٥٠٪ في مستويات TGs البلازمية وانخفاض ١٥ - ٢٥٪ من مستويات CH. هو الدواء الأكثر فعالية لرفع HDL-CH؛ وتم الحصول على زيادة بنسبة ٢٠-٣٠٪ في HDL-CH.

تنقص مستويات حمض النيكوتينيك إنتاج VLDL في الكبد عن طريق تثبيط تصنيع TG. يثبط خلل الدسم في الأنسجة الشحمية. ويزيد من فعالية ليبوبروتين الليباز التي تفسح TGs. الآثار الجانبية: الجرعات الكبيرة اللازمة لخفض الشحوم يكون تحملها ضعيفاً. فقط حوالي نصف المرضى قادرين على أخذ جرعات كاملة. وتوهج واضح. الحرارة والحكة (لا سيما في منطقة الحمرة) حدث بعد كل جرعة. يمنع أخذ الأسبرين يومياً إلى حد هذه التفاعلات (ويمكن تضمين البروستاغلاندينات).

يكون عسر الهضم شائع جداً؛ ويحدث التقيؤ والإسهال عند إعطاء جرعات كاملة. وقد يتم تنشيط فرحة المعدة. جفاف وفرط تصبغ الجلد يمكن أن تكون مزعجة. أما الآثار طويلة الأجل الأخرى: سوء الوظيفة الكبدية وبقان. وفرط سكر الدم. وتوقع تطور الداء السكري. ويزداد خطر الألم عضلي بسبب اللوفاستاتين.

يكون استخدام حمض النيكوتينيك فعال جداً في حالة ارتفاع شحوم الدم الثلاثية سواء ترافقت مع ارتفاع مستويات الكوليسترول المصلية أو لا. هي تستخدم في الغالب لخفض مستويات VLDL ورفع مستويات HDL. ووصفها كدواء مساعد لأدوية الستاتين/ الفيبيرات. ومع ذلك، بسبب الآثار الجانبية الملحوظة، يقتصر استخدام حمض النيكوتينيك على الحالات عالية الخطر فقط.

إزيتيميب (Ezetimibe)

يتداخل هذا الدواء الجديد مع بروتين نقل CH محددة NPC1C1 في مخاطية الأمعاء، وما يقلل من امتصاص CH من الحميات الغذائية والصفراوية على حد سواء، بواسطة آلية مختلفة عن راتنجات. ينخفض مستوى LDL-CH بنسبة ١٥-٢٠٪. إن استخدم لوحده، إزيتيميب هو دواء خافض لكوليسترول الدم. ويتأزر مع الستاتينات. مزيج من إزيتيميب مع جرعة منخفضة من الستاتين يؤدي لخفض LDH-CH كجرعة عالية من الستاتين لوحدها. ويعتبر الإزيتيميب جيد التحمل بشكل عام.

or not CH levels are also raised. They may be used as adjuvants to statins in hypercholesterolaemia. Reduction in coronary events and slowing of atherosclerotic process has been noted in post-MI subjects. Their main side effects are g.i. upset, rashes, bodyache, rarely myopathy (particularly when combined with statins).

Nicotinic acid

It is a B group vitamin which in much higher doses reduces plasma lipids. This action is unrelated to its vitamin activity and not present in nicotinamide. When nicotinic acid is given, TGs and VLDL decrease rapidly, followed by a modest fall in LDL-CH and total CH. A 20–50% reduction in plasma TGs and 15–25% reduction in CH levels has been recorded. It is the most effective drug to raise HDL-CH; a 20–30% increase is generally obtained.

Nicotinic acid reduces production of VLDL in liver by inhibiting TG synthesis. It inhibits lipolysis in adipose tissue and increases activity of lipoprotein lipase that clears TGs.

Adverse effects The large doses needed for hypolipidaemic action are poorly tolerated. Only about half of the patients are able to take the full doses. Marked flushing, heat and itching (especially in the blush area) occur after every dose. Aspirin taken daily largely prevents the reaction (PGs may be involved).

Dyspepsia is very common; vomiting and diarrhoea occur when full doses are given. Peptic ulcer may be activated.

Dryness and hyperpigmentation of skin can be troublesome. Other long-term effects are: liver dysfunction and jaundice, hyperglycaemia, precipitation of diabetes.

Risk of myopathy due to lovastatin is increased.

Use Nicotinic acid is highly efficacious in hypertriglyceridaemia whether associated with raised CH level or not. It is mostly used to lower VLDL and raise HDL levels, and as an adjunctive drug to statins/fibrates.

However, because of marked side effects, use of nicotinic acid is restricted to high-risk cases only.

Ezetimibe

This novel drug interferes with a specific CH transport protein NPC1C1 in the intestinal mucosa and thus reduces absorption of both dietary and biliary CH by a mechanism different from that of resins. The LDL-CH level is lowered by 15–20%. Used alone, ezetimibe is a weak hypocholesterolemic drug, but it synergises with statins. The combination of ezetimibe + low dose statin causes as much LDL-CH lowering as high dose of statin alone. Ezetimibe is generally well tolerated.