

علم الادوية والعلاج

تأليف

أ.د. علي إسماعيل عبيد السناني

٢٠١٢م

علم الأدوية والعلاج

علم الأدوية والعلاج

تأليف

الأستاذ الدكتور علي إسماعيل عبيد السنافي
أستاذ الأدوية في كلية الطب جامعة ذي قار

2012

الإهداء

إلى رسول الله صلى الله عليه وآله وسلم

الذي قال

(لكل داء دواء ، فإذا أصاب الدواء الداء برأ بإذن الله عز وجل)
والى آل بيته الطيبين الطاهرين وصحبه الغر الكرام المنتجبين

مقدمة المؤلف

لقد أفرز علم الأدوية لنفسه مكاناً وسطاً بين العلوم الأساسية والتطبيقية في الطب وطب الأسنان والصيدلة والتمريض، إذ انه علماً أساسياً وتطبيقياً في آن. وانطلاقاً من تراث هذه الأمة ولغتها العظيمة وتلبية لاحتياجات الطلبة والدارسين فقد تم إعداد هذا الكتاب باللغة العربية وبصيغة خالية من التعقيد وبأسلوب علمي واضح ومختصر ضمنا لحسن الاستيعاب لدى المتلقي. ولما كان علم الأدوية من أكثر العلوم تطوراً وتغيراً فقد احتوى الكتاب أغلب الأدوية المتداولة في الحقل الطبي في وقت التأليف. وقد تضمن المباحث الأساسية في علم الأدوية التي لاغنى للطلاب عنها ، كما تناول مباحث علم وظائف الأعضاء المرضي pathogenesis لفهم الحثيات المرضية لبعض الأمراض بغية إدراك الآلية التي يعمل بها الدواء ، فضلاً من أن الكتاب قد طرق مباحث علم وظائف الأعضاء والكيمياء الحيوية لفهم الفعاليات الفسلجية والخطوط الأيضية التي يتداخل معها الدواء وأخيراً فأننا نتقبل بكل امتنان أي ملاحظة أو نقد أو تصويب من إخواننا التدريسيين وأبنائنا الطلبة للوصول بالكتاب إلى أفضل حالة .

والله من وراء القصد

المؤلف

الفصل الأول

Pharmacodynamics الديناميكية الدوائية

Pharmacokinetics الحركية الدوائية

تعريفs : definitions

علم الأدوية **pharmacology** : مشتق من الكلمة الإغريقية **pharmakon** التي تعني الدواء أو السم وكلمة **logos** التي تعني العلم. وهو علم يتعامل مع تأثير الدواء على الجسم ومصيره فيه .

الصيدلة **pharmacy** : هي علم تحضير الأدوية

العلاجات **therapeutics** : هي استخدام الأدوية وغيرها في العلاج والوقاية من الأمراض .

الديناميكية الدوائية **pharmacodynamics** : هي دراسة تأثير الدواء على الجسم , وهي دراسة التأثيرات الفسلجية والكيميوحيوية للدواء وآلية عمله .

الحركية الدوائية **pharmacokinetics** : وهي دراسة تأثير الجسم على الدواء ويشمل الامتصاص والتوزيع وأيضا الدواء وطرحه .

علم السموم **Toxicology** : هو العلم الذي يتعامل مع التأثيرات الضارة للأدوية والتأثيرات السامة لجميع المواد الكيماوية والبيئية .

الدواء **Drug** : من الصعوبة إعطاء تعريف محدد للدواء ولكن اقرب التعاريف هو أن الدواء أي مادة [عدا التي تمثل المكونات الطبيعية للجسم أو المواد المطلوبة للوظائف الحيوية (مثل الغذاء , الماء , الأوكسجين)] والتي حينما تطبق أو تعطى للجسم فإن لها القدرة على تغيير وظائف الجسم .

الكيمياء الصيدلانية **pharmaceutical chemistry** : هو العلم الذي يتعامل مع التصنيع الكيماوي للأدوية ودراسة العلاقة بين التركيب والفعالية .

علم الأدوية السريري **clinical pharmacology** : هو دراسة حركية الدواء وديناميكيته في المرضى الذين يتعاطونه لعلاج المرض .

علم الأدوية الوراثي **pharmacogenetics** : هو دراسة العوامل الوراثية التي تسبب تغيرات في استجابة الأفراد للدواء .

دستور الأدوية **pharmacopoeia** : وهو عبارة عن كتاب يعاد نشره دورياً يحتوي معلومات عن الأدوية وتركيبها الكيماوي وخصائصها الكيماوية والفيزيائية ومستحضراتها وطرق إعطائها وخصائصها الحركية الدوائية , الامتصاص , التوزيع , الأيض , الطرح , وآليات عملها وأفعالها الدوائية وأعراضها الجانبية والدرجات **antidotes** المستخدمه عند التسمم بها .

وتوجد دساتير رسمية مثل دستور الأدوية البريطاني B.P , دستور الأدوية الأمريكي USP , كما انه هناك مصادر أخرى مرجعية ليس لها صفة رسمية مثل

Pediatric dosage Hand book
European pharmacopoeia
US. National formulary
ADT: Accepted dental therapeutics

تصنيف الأدوية Drug classification

تصنف الأدوية بناءً على مصدر الدواء إلى:

- **الأدوية الطبيعية الخام** : هي مستحضرات خام يتم الحصول عليها بواسطة التجفيف والاستخلاص من النباتات أو الأعضاء الحيوانية (مثل البلادونا , غدة الدرقية المجففة) .
- **المواد الطبيعية النقية** : هذه المواد تعزل بالاستخلاص الكيماوي أو الفيزيائي من مصدر طبيعي (مثل المورفين , البنسلين) .
- **المواد نصف المصنعة** : وهذه المواد يتم الحصول عليها بعد إجراء تحويل كيميائي على المواد الطبيعية النقية (مثل تصنيع الهيروين من المورفين , الفلوروكورتزون من الهيدروكورتزون) .
- **المواد المصنعة وهي المواد المصنعة كيميائياً** (مثل البنزوديازيبينات والباربيوريت)

أسماء الأدوية Drug Nomenclature

هناك عدة أسماء للدواء , فعندما يصنع الدواء للمرة الأولى فإنه يشار له في الأدبيات العلمية بأسمه الكيماوي أو رقم شفرة ربما تمثل رقم ملفته لدى الجهة المصنعة (مثل SEKF525A , EN-2234A) ، وعندما يصل الدواء إلى مراحل الاختبارات السريرية فإنه يعطى اسماً قصيراً أكثر ملائمة ولكن غير رسمي أو قانوني ، وعندما يصل إلى الاستخدام فإنه يعطى أسماء أخرى تدل على مختلف مستويات التصديق الرسمي والطبي ، وعندما تستلم الشركة موافقة طرحه إلى السوق فإن الدواء يعطى اسماً تجارياً (trade or brand) أو امتلاكياً (proprietary) وان استخدام هذا الاسم محمي قانونياً ويحمل رمز ®

مثال: أسماء دواء الأسبرين

الاسم الكيماوي : chemical name Ortho- acetoxy benzoic acid
الاسم الدستوري القانوني : official name Acetyl salicylic acid (B.P)
الاسم التجاري الامتلاكياً : proprietary name Aspirin, Espirin , Aspro... etc

الديناميكية الدوائية Pharmacodynamics

مبادئ الفعل الدوائي Principles of drug action

إن الأنواع الأساسية لفعل الأدوية من الممكن تصنيفها إلى:-

- 1- **التحفيز Stimulation** : هو تحفيز اختياري لنشاط معين من الخلية مثلاً الأدرينالين يحفز تقلص العضلة القلبية , البايلوكاربين يحفز إفراز الغدد اللعابية .
- 2- **الاثباط Inhibition** : هو الاثباط الانتقائي لنشاط معين للخلية مثل الباربيجوريت تثبط الجهاز العصبي .
- 3- **التهيج Irritation**: وهذا التأثير غير اختياري ومضر أحيانا , وقد يستخدم دوائياً في تطبيق بعض المخدرات على الجلد والأغشية المخاطية والأنسجة الرابطة , ولكن التهيج القوي ربما يؤدي إلى التآكل ووتنخر للنسيج .
- 4- **التعويض Replacement** : أحيانا يتطلب علاج المريض استخدام مواد معوضة لمواد باطنية مثل إعطاء الهرمونات لتعويض النقص كما في إعطاء الأنسولين في مرض السكر او إعطاء الليفادوبا لتعويض الدوبامين في مرض الباركسون.
- 5- **التأثير القاتل للخلايا** : أحيانا تعطى الأدوية ويكون الهدف منها قتل الخلايا الجرثومية او الخلايا السرطانية دون التأثير على خلايا المضيف ، كما في إعطاء البنسلين لقتل الجراثيم والميترونيدازول لقتل الاميبا وإعطاء مضادات السرطان لقتل الخلايا الورمية .

آلية عمل الأدوية

إن آلية عمل الأدوية من الممكن إجمالها في أربع آليات

- 1- **التأثير الفيزيائي** : مثل إعطاء المليينات الحجمية bulk laxative التي تلين البطن بسبب قدرتها على سحب الماء , إعطاء الأدوية الممدصة adsorptant مثل البكتين والكاؤولين لتبطين الأمعاء وإقلال الإفراز في حالات الإسهال أو إعطاء اليود المشع الذي يقتل خلايا الغدة الدرقية لأشعاعه أشعة بيتا..... الخ .
- 2- **التأثير الكيميائي** : إن الدواء في هذه الحالة يحدث فعلاً كيميائياً مثل إعطاء مضادات الحموضة التي تتفاعل مع حامض الهايدروكلوريك المعدي وتعادله , أو إعطاء المواد المحمضة أو القاعدية لتعديل حامضية البلازما , أو تطبيق المواد المؤكسدة مثل اليود لقتل الجراثيم أو إعطاء المواد الخالبة chelating لامتصاص السموم ومنع امتصاصها .

3- **الفعل على الإنزيمات:** إن اغلب التفاعلات الحيوية تتم بواسطة الإنزيمات لذا فإن الإنزيمات أحيانا تكون هدفاً للأدوية. الدواء إما أن يحفز أو يثبط إنزيم معين مؤدياً الى تحفيز أو اثباط التفاعل الحيوي الذي يتوسطه هذا الإنزيم .

أ- التحفيز : مثلاً الأدرنالين الذي يحفز الادنيليل سايكليز مؤديا الى ارتخاء القصبات الهوائية .

ب- الخ.اط : اثباط الإنزيمات هي آلية شائعة لعمل الكثير من الأدوية ، مثل إنزيم الترانس بيتايديز ، اثباط الببتيدل ترانسفيريز ، مثبطات إنزيم محول الانجيوتنسينوجين ... الخ . إن الاثباط قد يكون غير نوعي(غير خاص) او نوعي (خاص)

4- **العمل على المستقبلات :** إن أغلب الأدوية تؤدي فعلها المثبط أو المحفز من خلال ارتباطها بتركيب جزيئي على سطح أو داخل الخلية الحية وهذا التركيب الجزيئي يعرف بالمستقبل ، إن ارتباط الدواء بالمستقبل يؤدي إلى حدوث تغيرات جزيئية في المستقبل مثل تغير تركيبته الفراغية أو تغير توزيع الشحنة وان ذلك يؤدي إلى سلسلة من الأحداث تنتهي بالاستجابة response وان هذه الآلية ليست للدواء فقط بل حتى للمواد البايولوجية مثل الهرمونات أو النواقل العصبية وان العديد من الأدوية تحاكي فعل الهرمون أو الناقل العصبي لأنها تستطيع أن ترتبط بمستقبله وتؤدي ذات الفعل حيث أن المستقبل قد يرتبط مع العديد من المواد التي تتشابه تركيبياً .

ولفهم المستقبل من الممكن إعطاء المثال التالي : إن الصفيحة النهائية end plate في الوصلة العصبية العضلية تحوي على عدد كبير من المستقبلات التي لها ألفة شديدة للارتباط بالاستيل كولين ، هذه المستقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية وهي تشرف على قناة دخول الصوديوم وفي فترات الراحة يكون الغشاء بعد المشبك غير نفاذ للصوديوم ولكن بتحرر الاستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية يؤدي إلى إحداث تغيرات فيها وتنتفح اقنية الصوديوم وكلما زاد إفراز الاستيل كولين زاد عدد المستقبلات المشغولة مؤديا إلى إزالة استقطاب العضلة ، وان إزالة استقطاب العضلة يؤدي إلى تنشيط العديد من قنوات الصوديوم المحكومة بالشحنة voltage dependent مؤدية إلى حصول جهد الفعل ، إن جهد الفعل يؤدي إلى تحرر الكالسيوم الذي يتفاعل مع بروتينات التقلص مؤديا إلى تقلص العضلة .

الاستيل كولين + المستقبل ← جريان الصوديوم ← جهد الفعل ← زيادة تحرر الكالسيوم ← تقلص

لذا فان أي دواء له القدرة للارتباط بمستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية ويؤدي نفس فعل الاستيل كولين (مثل النيكوتين وكارباميل كولين) يسمى دواءً شاداً agonist . ومن الجانب الآخر فان الدواء الذي له قدره على الارتباط بالمستقبل وليس له القدرة عند ارتباطه به ان يحدث نفس الأحداث ويؤدي ذات الفعل ، وهو بعد ذلك يشغل المستقبلات ويمنع الاستيل كولين من الارتباط بها وإحداث الفعل ، فان هذا الدواء يسمى دواءً ضاداً antagonist (مثل د- تيوبوكورارين) .

وتستخدم الشادات والضادات لمعرفة الانتقائية النسبية **Relative selectivity** للمستقبل. وبتطبيق المبادئ الرياضية على العلاقة بين الجرعة- الاستجابة **dose – response relationship** . يصبح بالإمكان حساب ثابت الانفصال **dissociation constants** للتفاعل بين مستقبل معين مع شاد او ضاد محدد ، وقد طورت طرق لحساب الارتباط النوعي **specific binding** باستخدام الأدوية المعلمة إشعاعيا لتحديد ليس فقط ألفة **affinity** الدواء للمستقبل ولكن أيضا كثافة المستقبلات في نسيج معين . ثم تم تحديد الطبيعة الكيمياوية لبعض المستقبلات ، وسنكتفي بمستقبل النيكوتين مثلا : إن مستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية يتكون من 5 وحدات كل وحدة هي عبارة عن كلايكوبروتين وزنه الجزيئي 65000-40000 دالتون ، هذه الوحدات تترتب كسلسلة متداخلة تخترق الغشاء الخلوي بشكل كامل وتحيط بقناة مركزية هي قناة الصوديوم . إن ارتباط الأدوية الكولينية الفعل بهذا المستقبل يحدث تغيرات تركيبية في الكلايكوبروتين حيث تتحرك السلاسل الجانبية بعيدا عن مركز القناة سامحة لايونات الصوديوم بالدخول إلى الخلية . إن قوى الارتباط بين الدواء والمستقبل هي قوى الكترولستاتيكية او هيدروجينية او قوى فان درفال وان نوع الارتباط مهم في تحديد انتقائية المستقبلات .

إن علم الأدوية يقسم المستقبلات إلى أربع مجاميع :

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1- المستقبلات المحيطة بالاقنية الأيونية | ligand gated ion channels |
| 2- المستقبلات المرتبطة ببروتين G | G- protein – coupled receptor |
| 3- المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات | enzyme-linked receptors |
| 4- المستقبلات داخل الخلايا | intracellular receptors |

1- المستقبلات المحيطة بالاقنية الأيونية

إن أول مجموعة من المستقبلات هي مجموعة **ligand-gated ion channel** والمسؤولة عن تنظيم جريان الايونات عبر أغشية الخلايا . إن فعالية هذه القنوات تتم من خلال ارتباط الـ **ligand** بالقناة وتكون الاستجابة فيها سريعة وتستمر لفترة أعشار الثانية ، ومن الأمثلة عليها مستقبل ناقل حامض الكاما امينوبيوتريك **GABA** ومستقبل النيكوتين ، حيث أن ارتباط شادات ناقل حامض الكاما امينوبيوتريك **GABA** بمستقبلها يؤدي إلى دخول الكلور إلى داخل الخلية العصبية ، كما أن ارتباط الاستيل كولين بمستقبل النيكوتين يؤدي إلى جريان الصوديوم إلى الخلية العضلية .

2- المستقبلات المرتبطة ببروتين G

وهذه تمثل المجموعة الثانية من المستقبلات ، يتكون المستقبل من بيتايد مفرد له 7 مناطق امتداد **spanning regions** ، تكون ثلاث حلقات خارج الخلية حيث يرتبط الدواء، وثلاث حلقات إلى داخل

الخلية حيث يرتبط بروتين G ويتكون بروتين G (Gs) من 3 وحدات، وحدة ألفا التي ترتبط بالكوانوسين ثلاثي الفوسفات GTP ووحدتي بيتا و كما .

إن ارتباط الدواء بمستقبله خارج الخلية سيؤدي إلى تنشيط الرسل الثانوية second messengers من خلال البروتين G، وان هذه الرسل الثانوية ستقوم بإدارة الكثير من الفعاليات داخل الخلية وصولا للاستجابة (شكل رقم 1). ومن الجدير بالذكر ان هناك عدد من بروتين G تختلف فيما بينها بوحدة ألفا ومن أهمها :

تزيد الادنيليل سايكليز وتزيد جريان الكالسيوم : G3

تقلل الادنيليل سايكليز وتزيد جريان البوتاسيوم : Gi

تقلل جريان الكالسيوم : G o

تزيد فوسفولايبيز (c) : G9

تزيد تبادل الصوديوم / الهيدروجين : C13

فضلا عن انه أشير إلى وجود أنواع أخرى من بروتين G مثل Gn ,Gk ,Gt وان كل مستقبل قد يكون مرتبطا بأكثر من نوع من بروتين G مثل :

المستقبل المسكريني Gi,Go,G9,Gn

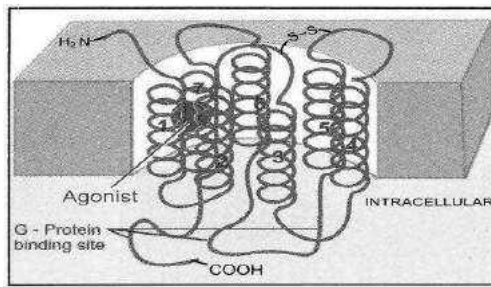
مستقبل الدوبامين (D) Gi,Go

مستقبل بيتا الادرينالي Gs,Gi

مستقبل ألفا 2 الادرينالي (α2) Gi,Gs,Go

مستقبل حامض كما امينوبيوتريك نوع B (GABAB) Gi,Go

مستقبلات السيروتونين Gi,G9,G3,Gk



شكل رقم 1 : رسم تخطيطي للمستقبلات المرتبطة بالبروتين G

3- المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات

المجموعة الثالثة من المستقبلات هي المستقبلات التي تملك نشاط إنزيمي كجزء من تركيبها او وظيفتها . إن ارتباط الدواء بهذا المستقبل ينشط او يثبط الفعالية الإنزيمية . تكون فترة الاستجابة للتحفيز في هذه المستقبلات من دقائق – ساعات واغلبها شيوعا تلك التي لها فعالية تايروسين كينيز.

4- المستقبلات داخل الخلايا

ان هذه المستقبلات تقتضي دخول الدواء او الهرمون إلى داخل الخلية حيث يوجد المستقبل ولذا فان الدواء يجب أن يتمتع بخصائص كيميائية و فيزيائية تؤهله لعبور غشاء الخلية ، مثلا أن يكون ذائبا في الدهون ومن الأمثلة على ذلك الستيرويدات التي تؤدي فعلها من خلال الارتباط بمستقبل داخل الخلية فينشط المستقبل ويهاجر معقد المستقبل - الدواء إلى النواة ويرتبط بالحامض النووي لتنظيم التعبير الجيني gene expression وان فترة التنشيط والاستجابة في هذه المستقبلات هي الأطول بين آليات الدواء - المستقبل حيث تأخذ ساعات -أيام.

علاقة الجرعة - الاستجابة dose - response relationship

عندما يحقن الدواء جهازيا فان علاقة الجرعة - الاستجابة تتكون من جزئين

- العلاقة بين الجرعة وتركيز الدواء في البلازما

- العلاقة بين تركيز الدواء في البلازما - الاستجابة

أن الجزء الأول هو معيار للحركية الدوائية أما الثاني فهو الذي يشار له عند الحديث عن علاقة (الجرعة - الاستجابة) ، وبشكل عام فإن الاستجابة تزداد مع زيادة الجرعة (وأكثر دقة مع تركيز الدواء في منطقة المستقبلات) وعلاقة منحنى الجرعة الاستجابة هو قطع زائدة مستطيل rectangular hyperbola

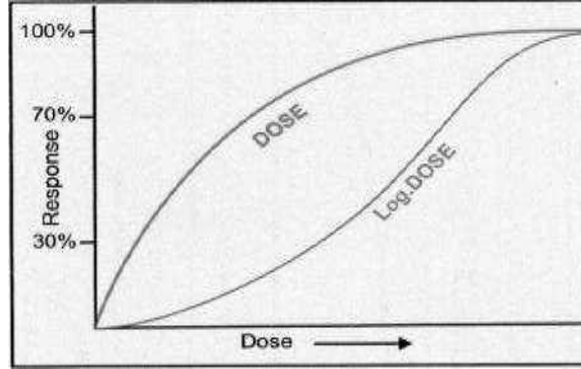
$$E = \frac{E_{max} \times [D]}{K_D + [D]}$$

E : هي الاستجابة او التأثير الملاحظ للجرعة ، D : الجرعة ، E_{max} : الاستجابة القصوى ، K_D : ثابت التفكك لمركب (الدواء - المستقبل) الذي يساوي جرعة الدواء التي تحدث نصف الاستجابة القصوى .

وإذا وضعت الجرعة على مقياس لوغاريتمي ، فإن المنحنى يصبح سيني Sigmoid وتلاحظ علاقة خطية بين لوغارتم الجرعة والاستجابة في منطقة الوسط (30-70% من الاستجابة) ان الاستجابة تتناسب مع الدالة الاسية (لوغارتم) الجرعة (شكل رقم 2).

إن منحنى الجرعة - الاستجابة من الممكن أن يميز بشكله (الميل Slope) وموقعه position ان موقع منحنى الجرعة - الاستجابة على محور الجرعة هو دليل لفعالية الدواء drug potency الذي يشير إلى كمية الدواء المطلوب لإحداث استجابة معينة وتعتبر الفعالية النسبية Relative potency أكثر معنى من التحدث عن الفعالية المطلقة absolute potency ، مثلاً إذا كانت 10 ملغم من المورفين = 100 ملغم من البثدين فإن فعالية المورفين عشرة أضعاف فعالية البثدين ، ان الحد الأعلى من منحنى الجرعة - الاستجابة هو دليل على فعالية الدواء ويشير إلى الاستجابة القصوى التي من الممكن الحصول عليها للدواء ، فمثلاً المورفين يحدث درجة تسكين لايمكن الحصول عليها بأي جرعة للأسبرين ، أي أن المورفين أكثر فعالية من الأسبرين . إن

ميل منحنى الجرعة - الاستجابة إذا كان حاداً فإنه يشير إلى أن زيادة معتدلة في الجرعة تزيد الاستجابة بشكل ملحوظ . ولكن الميل غير الحاد أو المسطح يشير إلى أن زيادة الاستجابة تحصل على مدى واسع من الجرعة .



شكل رقم 2: منحنى الجرعة - الاستجابة ولو غارتم الجرعة - الاستجابة

انتقائية عمل الدواء Selectivity

من النادر أن يكون للدواء تأثيراً واحداً ، وان منحنى الجرعة - الاستجابة ربما يكون مختلفاً للتأثيرات المختلفة للدواء ، مثال : ان منحنى الجرعة - الاستجابة للتأثير المحفزة للقلب والتأثير المرخي للعضلات الملساء متشابهة لدواء الايزوبرينالين ولكنهما مختلفان لدواء السالبيوتامول لذا فإن السالبيوتامول أكثر خصوصية من الايزوبرينالين كمرخي للقصبات الهوائية .

ان الفرق بين (منحنى الجرعة - الاستجابة) للتأثير العلاجي للدواء (ومنحنى الجرعة - الاستجابة) للتأثير السام للدواء يؤشر هامش الأمان ، حيث أن الدليل العلاجي Therapeutic index يساوي الجرعة الفاتلة لنصف عدد الحيوانات المختبرية ED50 مقسومة على الجرعة الفعالة علاجياً في 50 % ED50 من الحيوانات المختبرية

$$\frac{\text{median lethal dose (LD50)}}{\text{median Effective dose (ED50)}} = \text{الدليل العلاجي}$$

التأثير المشترك للأدوية combined effect of drugs

عندما يعطي دواءان أو أكثر فأنهما ربما يتآزران synergism (من الكلمة الإغريقية syn وتعني : معاً وكلمة ergon وتعني : يعملان) أو يتضادان antagonist وان ذلك قد يكون على صعيد الديناميكية الدوائية أو الحركية الدوائية .

1- التآزر Synergism :

عندما يكون فعل الدواء يسهل أو يزداد بفعل دواء آخر فهذا يعني انهما يتآزران وربما يكون للدواء الأول تأثير بنفس اتجاه تأثير الدواء الثاني ، ولكن قد يكون احدهما خاملاً ولكن يزيد فعالية الدواء الثاني عندما يعطيان معاً ، ويكون التآزر على نوعين .

-الإضافة (تأثير جمعي) additive : وهذا يعني ان التأثير النهائي يساوي حصل جمع تأثير كل من الدوائين (تأثير الدواء أ و ب = تأثير الدواء أ+ تأثير الدواء ب) ، مثل إعطاء الأسبرين مع الباراسيتامول لغرض التسكين او اوكسيد النايتروجين مع الايثر لغرض التخدير او الافدرين مع الثايوفلين لارخاء القصبات الهوائية.

-التنشيط potentiation : وهذا يعني ان التأثير النهائي يساوي أكثر من حاصل جمع تأثير الدوائين . (تأثير الدواء أ و ب < تأثير الدواء أ + تأثير الدواء ب) ، مثل إعطاء السلفانمايد مع الترايميثوبريم لغرض قتل الجراثيم او إعطاء كاربني دوبا مع الليفودوبا لمنع الايض المحيطي لليفو دوبا فتذهب الى الدماغ لتصنيع مزيد من الدوبامين .

2-التضاد : antagonism

التضاد هو حينما يتنبط مفعول احد الأدوية بفعل دواء آخر ، ويكون التضاد على أنواع منها:

-فيزياوي : يعتمد على الخصائص الفيزياوية للدواء مثل ان الفحم المفعول charcoal يمدص القلويدات ويمنع امتصاصها لذلك فإنه يستخدم لعلاج التسمم بالقلويدات .

-كيمياوي : أي ان الدوائين يتفاعلان لتكوين ناتج غير فعال مثل اتحاد العفصات بالقلويدات فيؤدي الى تكوين مركب القلويدات – العفصات غير الذائب .وكذلك مثل مضادات السموم الخالبة chelating التي ترتبط بعموم المعادن الثقيلة وتمنع امتصاصها .

-فسلجي او وظيفي : الدوائين يعملان على مستقبلين مختلفين بآليات مختلفة احدهما يصادد الآخر من حيث الفعل ، مثل تأثير الهستامين والأدرينالين على القصبات الهوائية ،الهستامين يقلصها والأدرينالين يرخيها . وتأثير الهستامين والأدرينالين على الاوعية الدموية ، الهستامين يوسع الاوعية الدموية والأدرينالين يقبضها .

-تضاد في المستقبل : كلا الدوائين يرتبطان بنفس المستقبل احدهما يحدث استجابة والآخر يمنع حصول الاستجابة مثل الاتروبين والاستيل كولين ، الاستيل كولين يزيد تقلص الأمعاء والاتروبين يرتبط بالمستقبل ويمنعه من إحداث الفعل . ان التضاد في المستقبل نوعي فمثلا الاتروبين الذي يمنع التقلص المحدث بالاستيل كولين لا يمنع التقلص المحدث بالهستامين او السيروتونين ، وقد يكون التضاد تنافسيا competitive او

غير تنافسي non competitive

التضاد غير تنافسي

1-الضاد يرتبط بمستقبل آخر غير مستقل
الدواء الشاد

التضاد التنافسي

1-المضاد يرتبط بنفس المستقبل الذي يرتبط به
الدواء الشاد

- 2- المضاد لا يشابه الدواء الشاد كيميائياً
- 3- الاستجابة القصوى تنخفض
- 4- الدواء الضاد ظاهرياً يقلل شدة الفعالية الشاد او يظهر انه يثبط عدد من المستقبلات
- 5- الاستجابة تعتمد فقط على تركيز الدواء الضاد
- 6- مثل الدياتريام والبكيوكيلين

- 2- المضاد يشابه الدواء الشاد كيميائياً
- 3- نفس الاستجابة القصوى من الممكن الحصول عليها بزيادة جرعة الشاد
- 4- الضاد ظاهرياً يقلل الألفة للدواء الشاد او يثبط بعض جزيئات الدواء الشاد
- 5- شدة الاستجابة تعتمد على تركيز كل من الدواء الشاد والضاد
- 6- مثل الاستيل كولين و الاتروبين , مورفين و نالوكسون

جرعة الدواء Drug dose

الجرعة : هي كمية الدواء اللازمة لإحداث درجة معينة من الاستجابة في المريض ، لذا فإن جرعة الدواء يجب ان تحدد بناءً على الاستجابة المطلوبة مثلاً الجرعة المسكنة للأسبرين 0,3-0,6 غرام ولكن الجرعة المضادة للالتهاب لنفس الدواء أكثر من الجرعة أعلاه ، غير ان الجرعة المطلوبة منه كمضاد لتجميع الصفائح الدموية اصغر من الجرعة المسكنة .

- الجرعة القياسية standard dose : وهي الجرعة الملائمة لأغلب المرضى حيث تكون الفروقات بين استجابة مختلف الأشخاص قليلة.

- الجرعة المنظمة regulated dose : وهي تنظيم الجرعة بناءً على الاستجابة المطلوبة بالقياس المتكرر لتأثيرها الدوائي مثل تنظيم جرعة الأدوية المخفضة لضغط الدم بالقياس المتكرر للضغط عند العلاج او تنظيم جرعة الحبوب المضادة للسكر الفمية بالقياس المتكرر لسكر الدم .

- جرعة التركيز المطلوب Target level dose : وهي تنظيم جرعة الدواء بقياس تركيز الدواء في البلازما خصوصاً إذا كانت الاستجابة من الصعوبة قياسها او إذا كان هامش الأمان للدواء قليلاً مثل الديجوكسين والثايوفلين والليثيوم الخ .

- الجرعة المعايرة titrated dose : من المعروف إذا أريد التأثير الأقصى للدواء فإن ذلك لا يمكن الحصول عليه دون أعراض جانبية لذا فإن الجرعة المثلى للتأثير الأقصى من الممكن الوصول اليها بمعايرتها مع الأعراض الجانبية التي تظهر لجرعة الدواء حيث ان بعض الحالات تقتضي الحصول على التأثير تحت الأقصى مع أعراض جانبية من الممكن تحملها كما في استخدام الليفودوبا او الستيرويدات .

العوامل المؤثرة على الجرعة

ان الفروقات في الاستجابة بين الأشخاص للجرعة الواحدة وأحيانا استجابة نفس المريض لنفس الجرعة عند إعطائها بأوقات مختلفة بسبب وجود العديد من العوامل التي تؤثر على الاستجابة للدواء وأحيانا تحتتم تغيير الجرعة للحصول على الاستجابة الملائمة او لتفادي الأعراض الجانبية وسمية الدواء ومن هذه العوامل :-

1-وزن الجسم

ان جرعة الدواء للبالغ غالباً ما تحدد على أساس معدل وزن الأشخاص البالغين غير ان الأشخاص البدناء او الضعفاء قد يحتاجون الى تحويل الجرعة من خلال المعادلة التالية

$$\text{جرعة الشخص} = \frac{\text{وزن الشخص (كغم)}}{70} \times \text{جرعة البالغ}$$

وربما يرى البعض ان حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية للجسم **body surface area (BSA)** يكون أكثر دقة في حساب الجرعة ذلك لان مجموع سوائل الجسم , حجم السوائل خارج الخلايا والنشاط الايضي متوازي مع المساحة السطحية للجسم أكثر من وزن الجسم ويمكن حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية للجسم من المعادلة أدناه :

$$\text{جرعة الشخص} = \frac{\text{المساحة السطحية للجسم (م}^2\text{)}}{1,7} \times \text{جرعة البالغ}$$

وهناك العديد من الجداول تعطي المساحة السطحية بناء على معياري الوزن والطول . ان منهج حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية يطبق غالباً على أدوية السرطان أما بقية الأدوية فغالباً تحسب على أساس الوزن .

2-العمر : ان بالإمكان حساب جرعة الأطفال على أساس

$$\text{صيغة يونك Young formula جرعة الطفل} = \frac{\text{العمر}}{12+\text{العمر}} \times \text{جرعة البالغ}$$

$$\text{او صيغة دنك Dilling's formula جرعة الطفل} = \frac{\text{العمر}}{20} \times \text{جرعة البالغ}$$

كما أن بالإمكان حسابها بأكثر دقة على أساس وزن الجسم او المساحة السطحية ، ان اغلب شركات الأدوية تعطي جرعة الأطفال مع النشرة الداخلية للدواء ، على أي حال ينبغي ان ينظر للرضع والأطفال على أنهم لا يشبهون البالغين وان هناك العديد من الفروقات الفسلجية بينهم وبين البالغين فأن حديثي الولادة تكون سرعة الترشيح الكبيبي (GFR) لديهم قليلة ، وان عمر النصف للأدوية التي تطرح بالترشيح الكبيبي مثل الستربتومايسين او التي تطرح بالإفراز النبيبي **tubular secretion** مثل البنسلين سيكون أطول، وان

سرعة الترشيح الكببي في الرضع تبلغ نفس سرعتها في البالغين بعد 5 أشهر أما الإفراز النببي فيبلغ نفس سرعته في البالغين بعد 7 أشهر .

كما ان أيض الدواء غير كفوء في الرضع وربما يؤدي إلى تركم الدواء وازدياد سميته , وان حاجز الدم الدماغ في الرضع اقل إحكاما وان الأدوية لديهم تصل إلى الدماغ بنسبة اكبر من البالغين , كما ان امتصاص الدواء يعتبر مختلفاً لقلة حموضة المعدة وقصر فترة العبور transit time في الأمعاء , فيما يكون الامتصاص عن طريق الجلد أسرع لنحافة الجلد ونفاذيته . الأطفال بعد سنة من العمر يكون الأيض لديهم أسرع من البالغين وان الكثير من الأدوية يكون عمر النصف فيها في الأطفال اقصر من البالغين مثل الفينيتوين , كاربامازين , وثايوفلين . أما في الشيوخ فيتميزون بانخفاض وظيفة الكلى مما يتطلب إنقاص الجرعة مثلاً الستربتومايسين يعطى بجرعة 1 غم يومياً في البالغين و 0,750 غم بعد عمر 50 سنة و 0,5 غم بعد عمر 70 سنة . كما أن الشيوخ يتميزون بانخفاض قابلية الإنزيمات المايكروسومية الكبدية على الايض مما يزيد من التوافر الحيوي للأدوية التي تتأيس في الكبد , كما ينخفض الارتباط ببروتينات البلازما لقلة ألبومين البلازما , ويزداد حجم التوزيع الظاهري للأدوية المحبة للدهون وينخفض للأدوية المحبة للماء, كما تتغير الاستجابات لبعض الأدوية .

3-الجنس :

معروف ان الإناث غالباً لهن حجم اصغر وينبغي ان تكون الجرعة اقل , كما ان العديد من الأدوية قد تتداخل مع الوظائف الجنسية في الذكور وليس في الإناث مثل الكواندين , مثيل دوبا , غالقات مستقبلات بيتا , المدررات . هناك بعض الأدوية قد تخفض الرغبة الجنسية في الذكور او تؤدي إلى تورم الأثناء في الذكور مثل كيتاكونوزول وليس في الإناث . العديد من الأدوية يجب اخذ الحيطه فيها عند الاباضة و الحمل و الإرضاع.

4- العرق

لوحظ فروق في الاستجابة بين الأشخاص بناءً على العرق فمثلاً في السود نحتاج جرعة اكبر وفي المنغوليين جرعة اقل من الاتروبيين لتوسيع البؤبؤ . مضادات مستقبلات بيتا اقل كفاءة في السود كأدوية خافضة للضغط ويجب ان يحيط الطبيب بالفروقات بين الأعراق في حركة وديناميكية الأدوية .

5-الوراثة

لوحظ ان هناك الكثير من الفروقات الوراثة التي تؤدي إلى التأثير على حركية وديناميكية الأدوية وان النقص الوراثي يؤدي إلى اختلافات واسعة في استجابة الأشخاص للدواء مثلاً نقص G-6-PD يؤثر على أيض السلفنميدات , الكينين , الكلوكورين , حامض النالدكسك , مينادايون الخ , ويختلف الأشخاص في قدرتهم على أستلة الكثير من الادويه مما يعطي تفاوتات كبيره في الاستجابة . كما ان البعض لاقدرة لهم على أكسدة الفينيتوين مما يؤدي إلى ظهور التسمم ضمن مستوى الجرعة الطبيعية للدواء . وينتقص بعض الأشخاص الإنزيمات التي تعيد الشكل المختزل لفيتامين K مما يؤدي إلى مقاومتهم الأدوية المانعة للتجلط من نوع الكومارينات , وهناك الكثير من الفروقات الوراثة في الاستجابة للأدوية .

6-الحالات المرضية

- أمراض الجهاز الهضمي – المعدة والأمعاء لتأثيرهما على الامتصاص والكبد لتأثيره على ايض الأدوية .
- أمراض الكلى – لتأثيرها على طرح الدواء .
- أمراض القلب – لتأثيرها على توزيع السوائل داخل وخارج الدورة الدموية وحجم الدورة الدموية والتجهيز الدموي للأعضاء وبالتالي على حجم التوزيع الدوائي .

العوامل التي تؤثر في اختيار طرق إعطاء الدواء

- 1- الخصائص الكيميائية والفيزيائية للدواء (صلب , سائل , غاز , ذوبانية , ثباتية الخ).
- 2- مكان الفعل (موضعي , جهازى).
- 3- سرعة وتام الامتصاص للدواء في مناطق الحقن المختلفة مقارنة بالسرعة المطلوبة للاستجابة وبداية الفعل وفترة الفعل .
- 4-مدى تأثير عصابات الجهاز الهضمي عليه ومدى تأثره بأىض المرور الأول .
- 5- حالة المريض (واعى , فاقد الوعي , لديه قيء , لديه إسهال الخ) .

الحركيات الدوائية Pharmacokinetics

طرق إعطاء الأدوية

ان الذي يحدد طريق إعطاء الدواء هو الخصائص الكيميائية والفيزيائية للدواء والهدف العلاجي ، وهل المطلوب تأثيرا موضعيا او جهازيا ، سريعا او بطيئا .

1- الإعطاء عن طريق الفم Oral administration

ان الإعطاء عن طريق الفم هي الطريقة الأكثر شيوعاً لإعطاء الدواء كما أنها الطريقة الأكثر أمانا والأكثر قبولا من قبل المرضى والأكثر اقتصادية إذ أنها لا تحتاج استخدام المحاقن الطبية او التعقيم . اما سلبيات هذه الطريقة من الإعطاء فهي عدم إمكانية استخدامها لبعض الأدوية بناءً على حالة وخصائص الدواء الفيزيائية (مثل الأدوية القطبية) ، كما ان الإعطاء عن طريق الفم لا يمكن استخدامه مع القيء كما ان امتصاص الدواء فيه غير منتظم ويتأثر بالغذاء وبالأدوية الأخرى، وان بعض الأدوية يحصل لها الايض في ظهارة الأمعاء وبعض الأدوية تتأيض بالمرور الأول على الكبد first pass metabolism قبل ان تصل الدورة الدموية.

2- الإعطاء عن طريق الحقن

أ- الحقن عن طريق الوريد intravenous administration

يعتبر طريق الحقن في الوريد عبارة عن إلقاء الدواء مباشرة في الدورة الدموية مختصراً لفترة امتصاص الدواء المطلوبة لكي يصل الدواء إلى الدورة الدموية عند إعطائه بأي طريق آخر ، لذا فان هذا الطريق هو طريق الطوارئ حينما يكون الفعل السريع للدواء مطلوباً، كما ان هذا الطريق من الإعطء يعد ملائماً لحقن حجوم كبيرة من الدواء ، كما في حقن السوائل الوريدية . كما انه ملائماً للمواد المخرشة لأنها ستخفف عن الحقن مباشرة خصوصاً مع الحقن البطني خصوصاً وان جدران الاوعية الدموية غير حساسه نسبياً ، غير ان هذا الطريقة غير ملائمة للمحاليل الزيتية او المواد غير الذائبة كما انه يعتبر الطريق الأكثر خطراً **more risky** لاحتمالية التلوث الجرثومي وكذلك صعوبة المعالجه الطبيه عند الحقن الوريدي لجرع الفائضة او لمواد السامة .

ب- الحقن عن طريق العضل intramuscular administration

ان المحاليل المائية تمتص سريعاً عن طريق العضل أسرع من الإعطء الفمي وعموماً يعتمد الامتصاص على منطقة الحقن من حيث تجهيزها الدموي وتفاوت الامتصاص بين البدناء والضعاف ويكون الامتصاص من منطقة الحقن العضلي سريعاً للمحاليل المائية وبطيئاً للمحاليل الزيتية كما ان هذا الطريق ملائم للمحاليل غير الذائبة او الزرعات الدوائية **implants** غير انه غير ملائم للحجوم الكبيرة (يحقن عادة 5-10 مل) من الأدوية كما ان الكثير من الأدوية المخرشة تحدث الألم وربما التنخر في منطقة الحقن .

ج- الحقن تحت الجلد subcutaneous administration

يستخدم هذا الطريق فقط للأدوية غير المخرشة ومع الأدوية المخرشة قد يحصل الألم والتنخر وربما انسلاخات . الامتصاص من هذا الطريق يعتبر بطيئاً وهو أبطأ للمحاليل غير الذائبة مقارنة بالمحاليل الذائبة كما ان إعطاء الدواء مع الأدوية القابضة للأوعية الدموية يؤدي إلى إبطاء الامتصاص ، كما تستخدم زرعات الادويه **implants** بهذا الطريق ليكون الامتصاص منها بطيئاً وتعطي فعلاً دوائياً لأسابيع او أشهر . ان هذا الطريق غير ملائم للحجوم الكبيرة من الادوية .

د- الحقن بطرق خاصة

الحقن في الأدمة : وتستخدم هذه الطريقة من الحقن عند إعطاء بعض اللقاحات مثل لقاح التدرن الرئوي BCG لذا فان هذه الطريقة تستخدم لأهداف خاصة .

- الحقن في الشريان intra-arterial : أحيانا تقتضي الحاجة لحقن الدواء في الشريان مثلا إذا أريد انتشار الدواء فقط في المنطقة التي يغذيها الشريان الذي يجري الحقن فيه . كما ان هذه الطريقة قد تستخدم لحقن بعض المواد التشخيصية وهو مع ذلك يعد طريقا خطراً ويستخدم فقط من قبل أصحاب الخبرة .

- الحقن الشوكي : ان حاجز الدم- السائل المخي الشوكي يحد من عبور الكثير من الأدوية لذا فعندما يكون فعل الدواء (مثلا في التهاب السحايا ، وخراج الجهاز العصبي الحاد) مطلوباً يعطى الدواء بالحقن الشوكي كما تعطى المخدرات الموضعية بالحقن الشوكي لإحداث التخدير لناحية من الجسم فقط .

- الحقن في البريتون (الخلب) intraperitoneal : ان التجويف البريتوني يتيح مساحة امتصاص واسعة حيث يدخل الدواء بسرعة إلى الدورة الدموية ، ان هذا الطريق هو طريق يستخدم غالبا لحقن الحيوانات المختبرية ، ومن النادر استخدامه في الإنسان لتفادي انتقال الخمج وحصول التهاب البريتون او حدوث التصاقات بعد الحقن .

- الحقن في المفصل : ويستخدم هذا النوع من الحقن إذا كان التأثير المطلوب تأثيراً موضعياً.

3- التطبيق الموضعي : ويعني التطبيق المباشر للدواء على الجلد او الأغشية .

- التطبيق على الأغشية المخاطية : ويشمل تطبيق الدواء على ملتحة العين ، الأنف ، المهبل ، القولون ، المبال ، الجهاز التنفسي العلوي مثل استخدام البخاخات ، الحبوب تحت اللسان مثل موسعات الأوعية الدموية لعلاج الجلطة القلبية او استخدام التحاميل المهبلية والشرجية والحقنات المستقيمية ، وغالبا ما يكون الهدف هو التأثير الموضعي للدواء ولكن قد يكون الهدف هو تأثير جهازى مثل إعطاء القطرات الأنفية للهرمون المانع للابالة او إعطاء الحبوب تحت اللسان لعلاج الجلطة ، وعموما يمتاز الامتصاص من الأغشية المخاطية بكونه امتصاصا سريعا .

- التطبيق على الجلد : وغالبا مايستعمل إذا كان المطلوب تأثيرا موضعيا للدواء مثل المراهم والكريمات التي تستخدم لعلاج الإصابات الفطرية كما تستخدم الرقع الدوائية عبر الأدمة transdermal patch وغالبا مايكون استخدامها لكي يمتص الدواء عبر الأدمة إلى الدورة الدموية ليعطي تأثيرا جهازياً وغالبا ماتكون المستحضرات بطيئة التحرر لكي تعطي فعلا طويلا مثل رقعة النايتروكلسرين .

امتصاص الأدوية drug absorption

الامتصاص: هو عبور الدواء من منطقة الإعطاء إلى الدورة الدموية.

عبور الأدوية عبر الأغشية الخلوية :

يتم عبور الأدوية عبر الأغشية الخلوية بعدة آليات ومنها الترشيح ، الانتشار المنفعل ، والنقل الخاص (العبور الميسر ، النقل الفعال ، الاستشراب او البلعمة) .

- **الترشيح infiltration** : وهو عبور يحدث مع الانحدار في التركيز على طرفي الغشاء الخلوي ، حيث يعبر الدواء خلال الثقوب pores في أغشية الخلايا ، وان حجم هذه الثقوب في اغلب الأنسجة من 4-7 انكستروم ($4-7 A^0$) لذا فإن الأدوية التي يكون وزنها الجزيئي اكبر من 100 لاتستطيع العبور بهذه الطريقة . وعموما لاتعتبر هذه الطريقة من العبور هي الطريق الرئيسي لعبور الأدوية .

- **الانتشار المنفعل passive diffusion** : وهذا النوع من العبور يجري مع الانحدار في التركيز على طرفي الغشاء الخلوي من خلال مرور جزيئات الدواء عبر الطبقات الدهنية للغشاء بالانتشار المنفعل . الأدوية الذائبة في دهون الغشاء تعبر بشكل أسرع وكلما كان الدواء اقل تأينا كلما كان أكثر ذوبانا وعبورا بهذه الطريقة لان الايونات غير ذائبة في الدهون ومن الجدير بالذكر ان درجة التأين للدواء تعتمد على الحامضية PH على طرفي الغشاء . وكلما كان الانحدار في تركيز المادة على طرفي الغشاء كبيرا كلما كان العبور أسرع.

- **النقل الخاص specialized** : ويضم عدة أنواع من النقل او عبور الأدوية ومنها :

- **النقل الميسر facilitated** : وهو عبور يجري مع الانحدار في التركيز ويحتاج إلى ناقل carrier حيث يعمل بروتين الغشاء الخلوي كناقل ، يرتبط الدواء مع الناقل البروتيني ثم يقوم هذا الناقل بتحرير جزيئة الدواء في الجانب الثاني من الغشاء . وتعتبر بهذا النوع من العبور الكثير من الأدوية والكيمياويات مثل عبور الأحماض الامينية إلى الدماغ كما في عبور دواء ل- دوبا (في علاج مرض باركسون) او عبور النيوكليوسيدات المضادة للأبيض (في علاج السرطان او الأمراض الفايروسية) .

- **النقل الفعال active transport** : وهو عبور ينتقل به الدواء ضد الانحدار في التركيز ويحتاج هذا العبور إلى ناقل carrier وطاقة . ان هذا النوع من العبور يتميز بأحتمالية الإشباع ، كما قد يحصل التنافس بين الكيمياويات على هذا النوع من العبور .

- **الاستشراب او البلعمة pinocytosis / phagocytosis** : قد تنتقل بعض الأدوية التي لها وزن جزيئي اكبر من 900 بواسطة الاستشراب او البلعمة مثل البروتينات وسموم الكزاز وسموم الدفتريا وبعض الانتيجينات . حيث تلتصق جزيئة الدواء بغشاء الخلية وينبج الغشاء ليحتوي جزيئة الدواء في هذا الانبعاث ، ثم ينفصل هذا الانبعاث على شكل حويصلة vesicle تحوي الدواء ثم يلتحم بالجانب الآخر من الغشاء محررا الدواء إلى الجانب المقابل .

العوامل المؤثرة على الامتصاص:

حامضية PH منطقة الامتصاص وثابت تأين Pka الدواء :

ان اغلب الادوية اما ان تكون حوامض ضعيفة (HA) او قواعد ضعيفة (BA) . ان الادوية تتواجد في أي بيئة بشكل متأين وغير متأين . ويعتبر الجزء غير المتأين هو الجزء الذائب في الدهون وبالتالي هو الجزء الذي يستطيع عبور الغشاء الخلوي . لذا فإن العامل الذي يتحكم بالامتصاص هي النسبة بين الجزء المتأين والجزء غير المتأين للدواء ، وهذه النسبة تتأثر بعاملين هما الحامضية في منطقة الامتصاص وثابت التأين pka للدواء وهذه العلاقة توضع على شكل معادلات :

$$\text{PH} = \text{Pka} + \log \frac{\text{الجزء المتأين}}{\text{الجزء غير المتأين}} \quad \text{للحامض}$$

$$\text{PH} = \text{Pka} + \log \frac{\text{الجزء غير المتأين}}{\text{الجزء المتأين}} \quad \text{للقاعدة}$$

وان هذه المعادلة تفيد في تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على طرفي الغشاء الذي يفصل بين وسطين يختلفان في الحامضية (PH) ، فإن PH المعدة هو (5-1) و PH بلازما الدم (7.4) .

ومن خلال المعادلات اعلاه فإن الحامض الضعيف يكون تأينه قليلا في الوسط الحامضي لذا يكون امتصاصه من المعدة ، اما القاعدة الضعيفة فيكون تأينها قليلا في الوسط القاعدي فيكون امتصاصها من الامعاء .

وحيثما يدخل الدواء الى الدورة الدموية فإنه يصبح عالي التأين في PH البلازما ويصبح غير ذائب في الدهون ولايستطيع بعد ذلك العودة الى منطقة الامتصاص وتسمى هذه العملية بالاحتجاز الايوني ionic trapping.

وان عبور الجزء غير المتأين من الدواء الى دوره الدمويه سيخل بالتوازن بين الجزء المتأين والجزء غير المتأين من الدواء في الجهاز الهضمي مما يؤدي الى اتحاد الايونات لاعطاء جزيئات غير متآينة لاعادة التوازن وان هذه الجزيئات غير المتآينة (الذائبة في الدهون) يصبح بمقدورها العبور فتعبر وتتأين وتحجز في الدم وهكذا حتى تعبر كل جرعة الدواء من الجهاز الهضمي الى الدم .

- الوسط الناقل للدواء فمثلا ان الدواء المعطى عضليا سيكون امتصاصه اسرع اذا كان الدواء في وسط مائي مقارنة بوسط زيتي ، وان سرعة الامتصاص من الدواء الصلب المعطى فميا تتأثر بسرعة انحلال الدواء من الوسط dissociation وتحرره منه .

- كما ان امتلاء او فرغان المعدة له بالغ التأثير في الامتصاص اذ ان اعطاء الكثير من الادوية مع الغذاء يؤدي الى تخفيف الدواء وتأخير امتصاصه ان كان امتصاصه من المعدة ، كما ان الغذاء يؤدي الى تأخير افراغ المعدة فيتأخر امتصاص الدواء ان كان امتصاصه من الأمعاء . ومن الجدير بالذكر ان الادوية او الامراض التي تقلل او تزيد من حركة الجهاز الهضمي لها تأثير كبير على فرصة امتصاص الدواء فإن بعض الادوية التي تسرع افراغ المعدة مثل الميتكلوبرمايد تقلل فرص امتصاص الادوية من المعدة ، كما ان حالات الاسهال تقلل فرص امتصاص الادوية من الامعاء . كما ان بعض انواع الاغذية تعمل معقدات مع

- الادوية وتعيق امتصاصها مثل تعاطي الاغذية التي تحوي منسوب عالي من الكالسيوم ، كالحليب والبيض مع التتراسايكلين ، حيث ان الكالسيوم يكون معقدات مع التتراسايكلين ويعيق امتصاصه .
- كما ان الامتصاص يتأثر بالسطح المؤهل للأمتصاص فكلما زاد السطح المؤهل للأمتصاص زادت نسبة وسرعة الامتصاص فمثلا ان سطح الامتصاص في الامعاء اكثر مئات المرات من سطح الامتصاص للمعدة.
 - كما ان كثافة الشبكة الشعرية في منطقة الاعطاء وسرعة التغذية او الارتشاح الوعائي للمنطقة لها تأثير كبير على سرعة ونسبة الامتصاص .
 - قد يعاق الامتصاص من الحقن تحت الجلدي بأعطاء قابضات الاوعية الدموية وقد يسرع باقلال المقاومة للأمتصاص بأعطاء انزيم الهيالورونديز .
 - ان طرق الاعطاء والخصائص الكيميائية والفيزيائية للدواء والتي تم التطرق اليها في اماكن عدة لها تأثيرات كبيرة على سرعة الامتصاص .

التوافر الحيوي bioavailability :

وهو النسبة من الجرعة المعطاة التي تصل الدورة الدموية ويحدد التوافر الحيوي بمقارنة تركيز الدواء في البلازما عند اعطاء الدواء بأي طريقة ، مقارنة بتركيزه عند اعطائه وريديا . عندما يعطى الدواء عن طريق الفم فإن جزء من الدواء يصل الى البلازما ، وعندما يوضع رسما بيانيا لتركيز الدواء في البلازما مقارنة بالوقت فبالامكان حساب المنطقة تحت المنحني area under (AUC) curve هذا المنحني يعكس سعة امتصاص الدواء . التوافر الحيوي للدواء المعطى فميا هو نسبة المنطقة المحسوبة للأعطاء الفمي مع المنطقة المحسوبة للأعطاء الوريدي .

$$\text{التوافر الحيوي} = \frac{\text{المنطقة تحت المنحني للدواء فميا}}{\text{المنطقة تحت المنحني للدواء وريديا}} \times 100$$

$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC(oral)}}{\text{AUC (injected)}} \times 100$$

العوامل التي تؤثر على التوافر الحيوي :

- 1- ايض المرور الاول first – pass hepatic metabolism : حيث عندما يمتص الدواء من المسلك المعدي المعوي فإنه يدخل الدورة البابية الكبدية قبل ان يدخل الدورة الدموية . اذا كان الدواء يؤيض سريعا في الكبد فإن كمية الدواء غير المتأيض التي تصل الى الدورة الدموية ستكون اقل من الدواء الذي لايتأيض سريعا . وهذا ما يتم حسابه عند احتساب جرعة الدواء ولذلك يلاحظ هناك فروق واسعة في جرعة الدواء الذي يتعرض لايض المرور الاول عند اعطائه فميا مقارنة بطرق اعطائه الاخرى ، مثل المورفين يعطى

بجرعة 2-6 ملغم وريديا و 10 الى 50 ملغم فميا حيث ان التوافر الحيوي للجرعة الفمية 4/1 من التوافر الحيوي للجرعة الوريديية .

2- امتصاصية الدواء : كل العوامل التي تؤثر على الامتصاص الوزن الجزيئي ، الذوبانية ، الثبات الكيمياوي لجزيئات الدواء ، طبيعة تشكيل الدواء ، حجم الجزيئات particle size ، نوع الملح salt form ، نوع وحجم البلورات crystal form وجود الفراغات excipients والوسائط vehicles كلها تعد عوامل مؤثره على التوافر الحيوي للدواء .

الارتباط بالبروتين protein binding

ان قيمة الارتباط بالبروتين غالبا ماتعطى كنسبة . ان التوافر الحيوي للدواء وفعاليتها تتأثر بنسبة ارتباطه بالبروتين في البلازما . الدواء الاقل ارتباطا يعني ان النسبة الحرة من الدواء عالية وهي النسبة التي تنتشر في الجسم وتعطي الفعل الدوائي . ان بروتينات الدم التي ترتبط بها الادوية تتضمن الالبومين albumin ، اللايوبروتينات lipoprotein ، الكلايكوبروتينات glycoprotein وألفا وبيتا وكاما كلوبيوليـن (α , β , γ globulins) لذا فأن الدواء في الدم يتواجد بشكلين شكل مرتبط بالبروتين وشكل حر ، في اغلب الحالات يكون ارتباط الدواء بالبروتينات ارتباطا معكوسا reversible

$$\text{التركيز الكلي للدواء في البلازما (Dp) = الدواء المرتبط بالبروتينات (Db) + الدواء الحر (Df)}$$

ان طبيعة الدواء هل هو حامض او قاعدة قوية او حامض او قاعدة ضعيفة او متعادل neutral تحدد طبيعة الارتباط ببروتين واحد او عدة بروتينات (الالبومين ، الكلايكوبروتين ، اللايوبروتين) ، ولكن البروتين الاكثر اهمية في الارتباط بالادوية هو الالبومين . الالبومين يستطيع الارتباط مع الادوية الحامضية والقاعدية بأواصر فان درفال ، ارتباط كاره للماء hydrophobic bounding ، ارتباط هايدروجيني ، واصرة ايونية . الكلايكوبروتين يرتبط بالادوية القاعدية واللايوبروتين يرتبط بالادوية القاعدية والمتعادلة . ان ارتباط الدواء بالبروتين يؤثر على توزيع الدواء في الجسم حيث ان معقد الدواء-البروتين لا يستطيع النفاذ من طبقة الدهنيات الفسفورية الثنائية للأغشية الخلوية ، بما في ذلك اغشية الشعيرات الدموية واغشية الكبيبات الكلوية وحاجز دم الدماغ . كما ان الدواء المرتبط بالبروتين لا يتعرض للعمليات الايضية والطرح ولان كمية الدواء المرتبطة وكمية الدواء الحرة يوجدان في حالة توازن لذا فأن الارتباط بالبروتين يمثل خزينا لاطالة عمر الدواء اذ انه يؤدي الى اطالة عمر نصف الدواء حيث ان تأييض وطرح الجزء الحر من الدواء يؤدي الى تحرير جزء من الدواء المرتبط بالبروتين للمحافظة على التوازن وهكذا .

وعموما فأن اعطاء الادوية بجرع عالية يؤدي الى زيادة التركيز الحر منها لان الجرع العالية تؤدي الى اشباع saturation بروتينات البلازما ، كما ان نقص بروتينات البلازما hypoproteinemia كما في سوء التغذية وامراض الكبد والكلى قد يؤدي الى خفض نسبة ارتباط الدواء بالبروتين وزيادة نسبة الحر وبالتالي زيادة سميته مما يقتضي خفض جرعة الدواء الذي يتمتع بنسبة ارتباط عالية بالبروتين في مرضى نقص البروتين . كما يحصل تداخل بين الادوية على ارتباطها بالبروتين ويحصل ازاحة من قبل احدهما للثاني مؤديا الى زيادة تركيزه الحر وبالتالي سميته وان ذلك ينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار عند استخدام ادوية متعددة في العلاج .

توزيع الدواء Drug distribution

توزيع الدواء هو انتقاله من الدورة الدموية الى الانسجة . حينما يصل الدواء الى الدورة الدموية فأن السرعة التي يصل بها الى انسجة وسوائل الجسم تعتمد على عدة عوامل منها :

- نفاذية الشعيرات الدموية capillary permeability للانسجة المختلفة .
- الجريان الدموي للنسيج او معدل ارتشاح الدم للنسيج perfusion rate .
- التفاوت في الحامضية PH بين الدم والانسجة المختلفة .
- آليات عبور الدواء transport mechanism الى الانسجة المختلفة .
- خصائص النفاذية permacability characteristics لبعض الاغشية ووجود الحواجز (حاجز الدم - الدماغ ، حاجز الدم - المشيمة ، حاجز الدم - الخصى)

حجم التوزيع الظاهري : volume of distribution

ان حجم التوزيع الظاهري هو حجم سوائل الجسم التي ينتشر فيها الدواء وبالأمكان تقسيم سوائل الجسم الى السوائل خارج الخلايا extracellular وتكون 20 % من مجموع ماء الجسم وتضم البلازما والسوائل الخلالية interstitial .

- السوائل الخلوية cellular وتكون 80 % من ماء الجسم وان هذه النسبة تتأثر بالجنس والعمر والحمل وكمية الشحوم في الجسم .

فاذا كان الدواء يتميز بوزن جزيئي عالي او يرتبط بنسبة عالية ببروتينات البلازما فغالبا ما يتركز في البلازما وهذا يعني ان الدواء ينتشر في 6% من وزن الجسم او 4 لتر من سوائل الجسم في شخص وزنه 70 كغم . ولكن اذا كان الدواء يتميز بوزن جزيئي قليل لكنه محب للماء hydrophilic فيدخل السائل الخلالي لكنه لا يستطيع الدخول الى السائل الخلوي لذا فأن الدواء ينتشر في حجم يساوي حجم سائل البلازما والسائل خارج

الخلوي وهذا يعادل 20% من وزن الجسم او 14 لتر من سوائل الجسم في شخص يزن 70 كغم . واذا كان الدواء له وزن جزيئي قليل وكاره للماء hydrophobic يستطيع ان يتحرك من الدورة الدموية الى السائل الخلالي وعبر اغشية الخلايا الى السوائل داخل الخلايا ، أي ينتشر في كل سوائل الجسم ، حوالي 60% من وزن الجسم او 42 لتر في شخص وزنة 70 كغم .
ان حجم التوزيع الظاهري للدواء (Vd) من الممكن تحديده

$$[C = D/Vd] \frac{\text{الكمية الكلية من الدواء في الجسم (الجرعة المعطاة)}}{\text{حجم التوزيع الظاهري}} = \text{تركيز الدواء في البلازما}$$

$$[Vd = D/C] \frac{\text{الكمية الكلية من الدواء في الجسم (الجرعة المعطاة)}}{\text{تركيز الدواء في البلازما}} = \text{حجم التوزيع الظاهري}$$

فإذا ما اعطي دواء بجرعة 40 ملغم ، وكان تركيزه في البلازما 2 ملغم / لتر فإن حجم التوزيع الظاهري = 40 ملغم / 2 ملغم / لتر = 20 لتر .

عمر النصف البلازمي (plasma half-life (t 1/2)

وهو الوقت اللازم لان يختفي نصف تركيز الدواء في البلازما ، او هو الوقت اللازم لان تصفى البلازما من نصف تركيز الدواء .

وحيثما يؤخذ مثلا دواء يتميز بانتشار احادي التجويف one compartment وحركية الطراز الاول ويعطي ويريدنا فبالامكان الحصول على :

- مرحلة هبوط سريعة للدواء نتيجة توزيع الدواء في الانسجة .

- مرحلة هبوط تدريجي نتيجة ازالة الدواء .

اي ان هناك عمري نصف (عمر نصف التوزيع وعمر نصف الازالة) ، من الممكن الحصول عليهما من مرحلتي انحدار التركيز بعد اعطاء الدواء . وان عمر نصف الازالة الذي يحتسب من المرحلة الثانية هو ما يطلق عليه عمر النصف للدواء .

$$[t \frac{1}{2} = 0.693 \times \frac{V}{cl}]$$

حيث (V) هو حجم التوزيع الظاهري و cl هي التصفية .

وعموما تحدث ازالة كاملة للدواء بعد مرور 4-5 اعمار نصف الدواء

- في عمر النصف الاول : فأن 50% من الدواء يزال .

- في عمر النصف الثاني : فإن 75% (50+25%) من الدواء يزال .
 - في عمر النصف الثالث فإن 87.5% (50+25+12.5%) من الدواء يزال .
 - في عمر النصف الرابع فإن 93.75% (50+25+12.5+6.25%) من الدواء يزال .
- وللأدوية التي تتبع حركية الطراز الاول فإن عمر النصف يبقى ثابتا لان حجم التوزيع الظاهري (vd) والتصفية (Cl) لا تتغير مع الجرعة . ولكن الادوية التي تتمتع بحركية الطراز الصغري فإن عمر النصف يزداد مع الجرعة لان التصفية تقل كلما زادت الجرعة .

اعادة التوزيع : redistribution

ان الدواء الذي يتميز بذوبانية عالية في الدهون فإنه يتوزع سريعا الى الانسجة التي تتمتع بتغذية دموية عالية مثل الدماغ والقلب والكلى ، غير ان هذا الدواء وبسبب ذوبانيته العالية يعود من هذه الانسجة الى الدم وينخفض مستواه في هذه الانسجة سريعا ، فأذا ماكان فعله فيها ، فإن فترة الفعل ستكون قصيرة بسبب اعادة التوزيع كما يحصل مع المخدر الوريدي الثايوبنتال الذي ينتهي فعله خلال دقائق بسبب اعادة التوزيع وليس بسبب الازالة او التصفية من الدورة الدموية .

ومن الجدير بالذكر وجود حاجزين هما الحاجز الدموي-السائل الدماغي النخاعي ، والحاجز الدموي-النخاعي . وهذان الحاجزان في الظفيرة المشيمية وفي اغشية الشعيرات النسيجية من كل مناطق الدماغ ماعدا الغدة تحت المهاد والغدة الصنوبرية pineal والمنطقة المنخفضة area pastrema حيث تنتشر المواد بسهولة الى الانسجة وهذا الانتشار مهم جدا لان هذه المناطق الدماغية تحوي مستقبلات حسية تستجيب للعديد من المتغيرات في سوائل الجسم كتركيز الكلوكوز وازموزية الدم وهذه الاستجابة توفر تغذية راجعة للمحافظة على فسلجة الجسم بحدودها الطبيعية . وبصورة عامة فإن هذين الحاجزين نفاذيين للأوكسجين وثنائي اوكسيد الكربون والماء ومعظم المواد الذائبة في الدهون وحتى الادوية التي تتمتع بهذه الصفة. غير انهما لاينفذان البروتينات ومعظم الجزيئات الكبيرة غير الذائبة في الدهون فيحولان دون دخول الكثير من الادوية .

ان سبب عدم نفاذية هذه الحواجز هو الاتصال المحكم tight junctions بين الخلايا البطانية للشعيرات الدموية ، أي ان هذه الخلايا تكون مندمجة تقريبا بحيث لاتوفر مساما او ثقوبا لنفاذ المواد كما هو الحال في الشعيرات الدموية في انسجة الجسم الاخرى .

كما يوجد حواجز اخرى مثل حاجز الدم-المشيمية وحاجز الدم-الخصى وهي حواجز تشريحية ايضا وتؤدي ذات العمل في الحد من دخول الكثير من الادوية لتفادي تأثيراتها الضارة على الخصى او الجنين .

الايض Metabolism

وهو مصطلح يشير الى التحوير الكيماوي للدواء في الجسم الحي . وان هذا التحوير قد يؤدي الى :

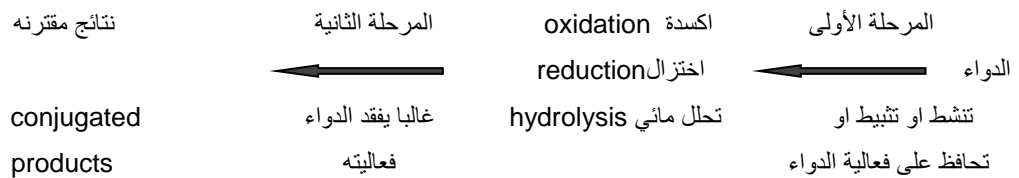
1- تنشيط او زيادة فعالية بعض الأدوية خصوصا تلك التي تعطى كطلائع دوائية drug precursor حيث تتحول في الجسم الى مركب فعال فمثلا ان الليفودوبا غير فعال يتحول الى دوبامين ، ليكون فعالا في النوى القاعدية في مرض الباركنسون .

2- الحفاظ على فعالية المركب أي ان الدواء فعال ومؤيضة يمتلك فعالية ايضا والذي قد يكون اكثر او اقل فعالية من الدواء الاصلي مثل الديازيبام يتأبيض الى اوكسازيبام الأكثر فعالية من الديازيبام والأسيتوفنيتيدين acetophenetidin يتحول الى باراهيدروكسي استينلايد p-hydroxyacetanilid وهو اقل فعالية من الدواء الاصلي .

3- يثبط فعالية الدواء الأصلي : أي ان الدواء الفعال يتأبيض الى مركب غير فعال مثل مؤيضات الفينوباربيتال والكثير من الأدوية الأخرى .

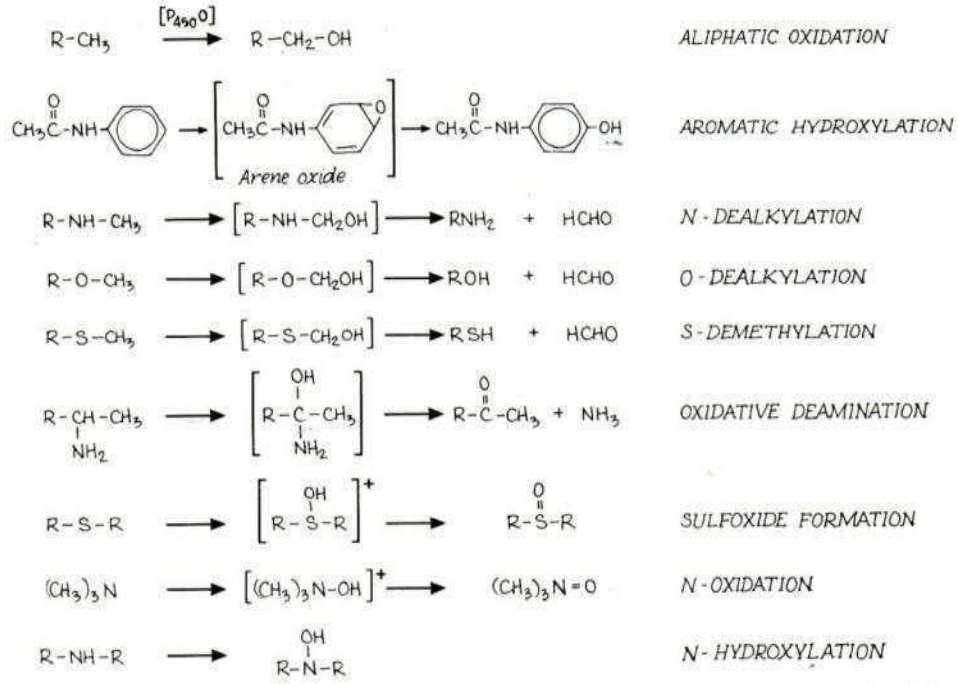
تفاعلات ايض او تحويل الأدوية

ان تفاعلات تحويل الأدوية خصوصا تلك التي تحصل في الكبد تقسم الى مرحلتين . المرحلة الأولى وتضم التفاعلات التي تتم بواسطة الأنزيمات المايكروسومية microsomal enzymes والتي تتضمن تفاعلات الأكسدة والاختزال والتحلل المائي وتحويل المركب الأليفاتي الى مركب حلقي cyclization ، وتحويل المركب الحلقي الى أليفاتي decyclization ، وهذه التفاعلات قد تنشط الدواء او تثبطه او تحافظ على فعاليته . وان نواتج تفاعلات المرحلة الأولى تدخل في تفاعلات المرحلة الثانية ، المرحلة الثانية هي مرحلة الأقتران حيث يقترن الدواء بمركبات اخرى وغالبا يصبح غير فعال وذائب في الماء ويسهل طرحه .



تفاعلات المرحلة الاولى :

تفاعلات الأكسدة : هي العملية الأساسية في تفاعلات المرحلة الأولى التي تتم بواسطة الأنزيمات المايكروسومية وهناك انواع عديده من تفاعلات الأكسدة ومنها ، اضافة الهيدروكسيل للحلقة العطرية aromatic hydroxylation ، ازالة الألكيل المرتبط بالأوكسجين O-dealkylation ، ازالة الألكيل المرتبط بالنايتروجين N-dealkylation ، تكوين السلفوكسايد sulfoxide ، اضافة الهيدروكسيل الى السلسلة الجانبية side-chain hydroxylation ، ازالة المجموعة الامينية deamination او ازالة المجموعة الكبريتية desulfuration غيرها ، انظر شكل رقم 3 .



شكل رقم 3 : انواع تفاعلات الاكسده في المرحله الاولى من الايض

ومن الممكن تلخيص تفاعلات اكسدة الدواء بالخطوات التالية :

- الدواء (RH₂) يرتبط مع الساييتوكروم ب 450 في شكله المؤكسد (مع Fe³⁺ في الساييتوكروم) ليكون معقد دواء-ساييتوكروم ب 450 .

- NADPH يتكون من NADP بفعل كلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجينيز وانزيمات اكسدة اخرى.

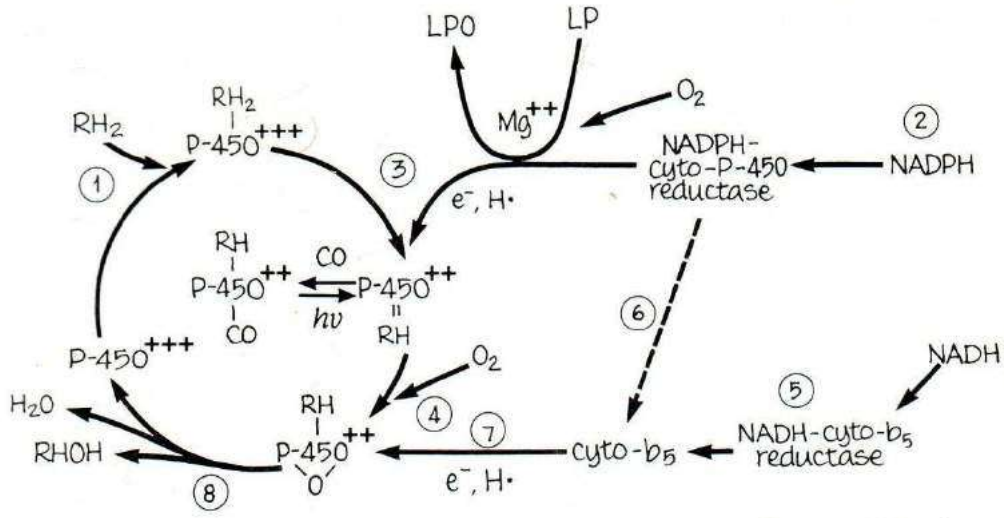
- ان معقد الدواء-ساييتوكروم ب 450 يختزل بواسطة فليوفبروتين-NADPH-ساييتوكروم ب 450 ردكتيز الذي ينقل بروتون والكترونين من NADPH . هذا النقل يحتاج دهنيات فسفورية ثابتة حراريا من غشاء الشبكة الاندوبلازمية الناعمة الكبد smooth endoplasmic reticulum ويحتاج الى مغنسيوم Mg²⁺ واوكسجين ، ولكن دور الدهنيات الفسفورية غير معروف .

- ان مركب الدواء- ساييتوكروم ب 450 المختزل يؤكسد بجزيئة اوكسجين .

- ان انزيم NADH - ساييتوكروم ب 5 ردكتيز ينقل البروتون الثاني والكترونين من NADH الى الساييتوكروم ب 5 .

- معقد الدواء- ساييتوكروم ب 450 اخيرا ينفصل الى جزيئة دواء مؤكسد (RHOH) وجزيئة ماء وساييتوكروم ب 450 مؤكسد حر الذي يدخل دورة تفاعل اخرى .

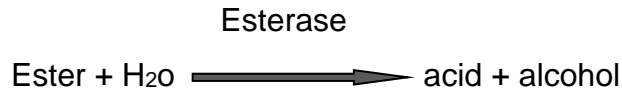
يظهر شكل رقم 4 تفاعلات الايض التي تتم بواسطة السايوكروم ب 450 والنواتج الايضية .



شكل رقم 4: تفاعلات الايض التي تتم بواسطة السايوكروم ب 450 والنواتج الايضية

تفاعلات الأختزال reduction : وهو تفاعل يتم ايضا من خلال انزيمات السايوكروم ب-450 وتعمل باتجاه معاكس للأكسدة كما يحصل في ايض الكلورفينيكول وكلورل هايدريت .

تفاعلات التحلل المائي hydrolysis : وفي هذا التفاعل يتم كسر جزيئة الدواء واطافة جزيئة ماء ، كما يحدث للأسترات بواسطة انزيم الاستريز



ويحصل نفس الشيء للأميدات بأنزيم الأميديز كما في الأيض الذي يحصل للمخدرات الموضعية مثل الليدوكاين والبروكاين، ويحدث التحلل المائي في الكبد والأمعاء والبلازما وفي انسجة اخرى.

- تحويل المركب الالفاتي الى حلقي cyclization : وفي هذا التفاعل يتم تكوين مركب حلقي من السلسلة الكيماوية الالفاتية للدواء كما في ايض دواء البروكوانيل proguanil .

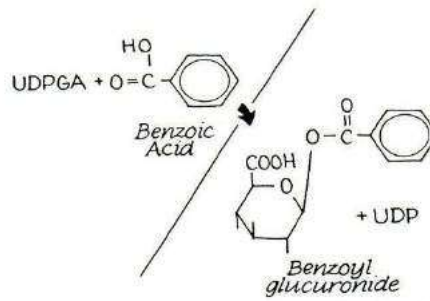
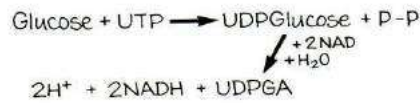
- تحويل المركب الحلقي الى اليفاتي decyclization : وفي هذا التفاعل يتم فتح التركيب الحلقي ويتحول الدواء الى مركب اليفاتي كما في ايض الباربيجوريت والفينيتوين .

المرحلة الثانية : مرحلة الاقتران conjugation

وتتضمن هذه المرحلة اقتران الدواء او مؤيضه الذي ينتج من المرحلة الاولى مع مواد داخل الجسم تشتق من السكريات او الاحماض الامينية ، هذا الاقتران يولد احماض عضوية شديدة التأيين بالأمكان طرحها بسهولة عن طريق البول او الصفراء ، وتضم تفاعلات الاقتران :

- الأقتران بحامض الكلوکورونيل glucuronide conjugate

ويعد هذا النوع من الأقتران اهم انواع اقتران الأدوية . ان المركبات التي تحوي على مجاميع كاربوكسيل او هايدروكسيل تقترن بسهولة بحامض الكلوکورونيل مثل الكلورفينيكول ، الاسبرين ، الفيناستين ، المورفين ، الميترونيدازول ، وليس فقط الادوية بل حتى المواد الداخلية مثل البلروبين والهرمونات الستيرويدية والثايروكسين تقترن بهذه الالية . ان بعض المواد المقترنة التي تطرح في الصفراء تحرر الدواء ثانية بواسطة التحلل بالبكتريا في الامعاء ويمتص الدواء الى الدورة الدموية ويتعرض مره اخرى الى نفس المصير . وتتم عملية الاقتران بحامض الكلوکورونيك ، بأن يتحد حامض الكلوکورونيل بعد ان ينشط باليوردين ثنائي الفوسفات (UDP) uridine diphosphate حيث يتكون UDP-glucuronic acid (UDP-GA) والذي بواسطة انزيم الكلوکورونيل ترانسفيريز glucaronyl transferase يرتبط بالادوية التي تحوي مجاميع كاربوكسيلية ، هايدروكسيلية ، أمينية ، كحولية ، كبريتية (شكل رقم 5) .



شكل رقم 5: يمثل تفاعلات الاقتران بحامض الكلوکورونيك لحامض البنزويك

الأستلة acetylation

ان الادوية الحاوية على فضله أمينية او هايدرازينية يحصل لها اقتران بمساعدة الاستيل ترانسفيريز acetyl transferase وبوجود المصاحب الانزيمي استيل كو- اي Acetyl co- A ومن الأمثلة على هذا الاقتران السلفنيميدات والهايدرلازين ، ومن المعروف ان هناك فروق كبيرة بين البشر في سرعة الأستلة .

- الميثلة methylation

ان الأمينات والفينولات تتميثل (يضاف لها المثل) في المرحلة الثانية من الايض حيث يعمل كل المثيونين والسستين كأحماض أمينية واهبة للمثل . ومن الامثلة على هذا النوع من الايض ، الهستامين ، حامض النيكوتك والادرنايين .

- الاقتران بالسلفات sulfate conjugation

ان المركبات الفينولية والستيرويدات تقترن بالسلفات بواسطة انزيم سلفوكاينيز sulfokinase ، ومن الامثلة على هذا النوع من التفاعل ، الكلورفينيكول والادوية الستيرويدية

- الاقتران بالكلايسين glycine conjugation

ان بعض الادوية الحاوية على مجموعة الكربوكسيلك مثل الساليسليت تقترن مع الكلايسين ولكن هذا النوع لايمثل الطريق الرئيسي لايضاها .

- الاقتران بالكلوتاثايون glutathione conjugation

يعد هذا الطريق طريقا لتثبيط فعالية العديد من الكيتونات او الايوكسايدات التي تتكون كمؤيضاات لبعض الادوية مثل الباراسيتامول .

ان معرفة حركات ازالة الدواء تعطينا الكثير من القواعد الاساسية في اعتماد نظام اعطاء الجرع وتحويل هذا النظام بناء على حاجة المريض وخصائصه والكفاية الرئوية والقلبية والكلى والكبدية للمريض . ان هناك ثلاثة معايير اساسية في الحركية الدوائية هي التوافر الحيوي bioavailability وحجم التوزيع volume of distribution للدواء ، وتصفية clearance الدواء .

التصفية Clearance

التصفية هي حجم البلازما الذي يصفى من الدواء في وحدة الوقت ، ومن الممكن وضع ذلك في معادلة :

$$\left[Cl = \frac{\text{rate of elimination}}{C} \right] \text{ التصفية = معدل الازالة / تركيز الدواء في البلازما}$$

وفي غالبية الادوية فان الازالة قد تتبع :

- حركية الطراز الخطي او الصفري zero order(linear) kinetics : وفي هذا الطراز فان معدل ازالة الدواء يبقى ثابتا بغض النظر عن تركيز الدواء .

- حركية الطراز الاول (الاسي) first order (expontial) kinetics : وفي هذا الطراز فان معدل ازالة الدواء يتناسب بشكل مباشر مع تركيز الدواء .

طرح الادوية Excretion

طرح الادوية يعني اخراجها من الجسم هي ومؤيضاها ، وتطرح الادوية بطرق متعددة ومنها :

1- الطرح عن طريق البول urine

ان هذا الطريق هو اهم طرق طرح الادوية حيث تطرح عن طريقه اغلب الادوية الذائبة بالماء . وتكون كمية الدواء ومؤيضاها المطروحة في البول هي حسيلة لثلاث عمليات الترشيح الكبيبي glomerular filtration واعدادة الامتصاص النيببي tubular reabsorption والافراز النيببي tubular secretion .

- الترشيح الكبيبي : ان الشعيرات الدموية الكبيبية تحوي على ثقب وكل جزيئات الدواء غير المرتبطة بالبروتينات سواء اكانت ذائبة او غير ذائبة في الدهون بالامكان ان تترشح عبر هذه الثقب لذا فان ترشيح الادوية عبر الكبيبة الكلوية يعتمد على معدل جريان الدم الى الكلى وكون الدواء مرتبط او غير مرتبط ببروتينات البلازما . ويلاحظ ان معدل الترشيح الكبيبي ينخفض بعد عمر الخمسين ويصاب بالتدهور في العجز الكلوي .

- اعادة الامتصاص النيببي : ان اعادة الامتصاص تحصل بالانتشار البسيط وتعتمد على ذوبانية الدواء في الدهون ودرجة تأينه في حامضية PH البول . الادوية الذائبة في الدهون التي تترشح من الكبيبات يعاد امتصاصها من النيببات ولكن الادوية غير الذائبة في الدهون والادوية شديدة التأين لايعاد امتصاصها لذلك فان معدل طرح مثل هذه الادوية متوازيا مع معدل الترشيح الكبيبي مثل الامينوكلوكوسيدات . ان تغير حامضية PH البول يؤثر على اعادة امتصاص الادوية التي تتأين بشكل جزئي .

القواعد الضعيفة تتأين اكثر واعدادة امتصاصها اقل في البول الحامضي .

الحوامض الضعيفة تتأين اكثر واعدادة امتصاصها اقل في البول القاعدي .

وتعد هذه الخصائص مهمة جدا لمعالجة حالات التسمم بالادوية ، فبعد معرفة طبيعة الدواء ، حامض او قاعده ، فبالامكان زيادة طرحه بتغير حامضية البول .

- الافراز النيببي : وهذه العملية هي عملية نقل فعال للحوامض والقواعد العضوية بواسطة آليتين منفصلتين في النيبب الداني احدهما لافراز الحوامض والاخرى لافراز القواعد .

ان طرح الادوية بالافراز النيببي يقلل تركيز الدواء الحر (غير المرتبط بالبروتين) في الاوعية الدموية للنيببات مما يؤدي الى انحلال جزء من الدواء من البروتين المرتبط به حيث يفرز الدواء الذي تحرر عبر النيببات فينحل جزء اخر من الدواء من البروتين وهكذا ، وان هذا الطريق من الطرح طريق مهما ذلك لان الايونات السالبة او الموجبة شديدة الارتباط ببروتينات البلازما لايمكن طرحها بالترشيح الكبيبي ، حيث ان الافراز النيببي الفعال طريقة يمكن بموجبها طرح تلك الادوية بحسب ما ذكر اعلاه .

ومن الجدير بالذكر ان آلية الأفرار النبيبي غير متطورة جيدا في الرضع والاطفال الصغار كما ان فعاليتها اقل لدى كبار السن لذا فإن اي دواء يطرح بالافراز النبيبي سيكون طرحه ابطأ في الرضع والاطفال الصغار والشيوخ . وينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار ان الادوية التي تطرح بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي معا ، فإن انخفاض الافراز النبيبي ليعني توقف طرح الدواء بل يصبح طرح الدواء متوافقا مع الترشيح الكبيبي . وان الادوية التي تتنافس على الافراز النبيبي فإن بعضها يؤخر طرح البعض الاخر ، وفي الوقت الذي قد تستخدم هذه الظاهرة دوائيا بأعطاء دواء يعطل طرح دواء اخر لاطالة مفعوله ولكن ينبغي ان تؤخذ بالحسبان في الوصفات متعددة الادوية فقد يؤدي تأخير الطرح الى تراكم الدواء وزيادة سميته.

2 - الطرح عن طريق البراز faeces

وباستثناء كميات الادوية غير الممتصة التي تخرج في البراز ، فإن اغلب الادوية التي تطرح في البراز تأتي عن طريق الصفراء ، ان الكبد يطرح بالنقل الفعال الاحماض العضوية (خصوصا الادوية المقترنة بالكلوكوروناييد) ، والقواعد العضوية والستيرويدات في الصفراء . نسبيا الجزيئات الاكبر (الوزن الجزيئي اكبر من 300) تزال عن طريق الصفراء . ان بعض الادوية متضمنة الادوية التي تتحرر بفك اقترانها بالكلوكوروناييد deconjugation of glucuronides بالبكتريا في الامعاء يعاد امتصاصها لتطرح ثانية عن طريق البول مثل الاپرثرومايسين ، الامبسلين ، ريفامبين ، تتراسايكلين ، مانعات الحمل الفمية . بعض الادوية تطرح مباشرة في القولون مثل المعادن الثقيلة وبعض المسهلات مثل الانتراسين . وان الادوية التي تطرح عن طريق الصفراء ذات اهمية سريرية حيث يكون طريقا مفضلا في حالة استخدام المضادات الحيوية لعلاج التهابات المسالك الصفراوية كما انه مفضلا في المرضى الذين يعانون من عدم الكفاية الكلوية حيث تفضل الادوية التي تطرح عن طريق الصفراء .

3- الطرح عبر الزفير :

ان الغازات والسوائل الطيارة volatile (المخدرات العامة ، برالدهايد ، الكحول) تطرح عن طريق الرئة بغض النظر عن ذوبانيتها في الدهون .

4 - الطرح عن طريق الحليب:

ان طرح الادوية عن طريق الحليب يعد طريقا غير مهما بالنسبة للأم ، ولكنه يمثل مشكلة للرضع . اغلب الادوية تدخل الحليب بالانتشار البسيط لذا فإن الادوية التي تتمتع بذوبانية عالية في الدهون وبنسبة اقل من الارتباط ببروتينات البلازما فأنها تعبر بشكل أيسر الى الحليب . ان حامضية الحليب هي (7) (PH 7)

مقارنة بالبلازما . لذا فأن الادوية القاعدية اكثر عبورا . ان الادوية التي تطرح في الحليب قد تؤدي الى الاضرار بالرضع لذا فأن الادوية المضرة بالرضيع ينبغي تحاشي اعطائها للأم . وهذه التحذيرات تم التطرق اليها مع كل دواء وتوجد قوائم بالادوية التي ينبغي عدم استخدامها او تستخدم بحذر في المرضعات .

الفصل الثاني
الجهاز العصبي الذاتي (المستقل)
Autonomic Nervous System

الجهاز العصبي الذاتي (المستقل) Autonomic Nervous System

ان الجهاز العصبي يقسم تشريحيًا إلى قسمين الجهاز العصبي المركزي CNS الذي يتكون من الدماغ والحبل الشوكي والجهاز العصبي المحيطي أو الطرفي PNS الذي يتضمن الأعصاب خارج الجهاز العصبي المركزي . ان الجهاز العصبي الطرفي يتكون وظيفيًا من الأعصاب الجسمية والتي تحكم السيطرة على

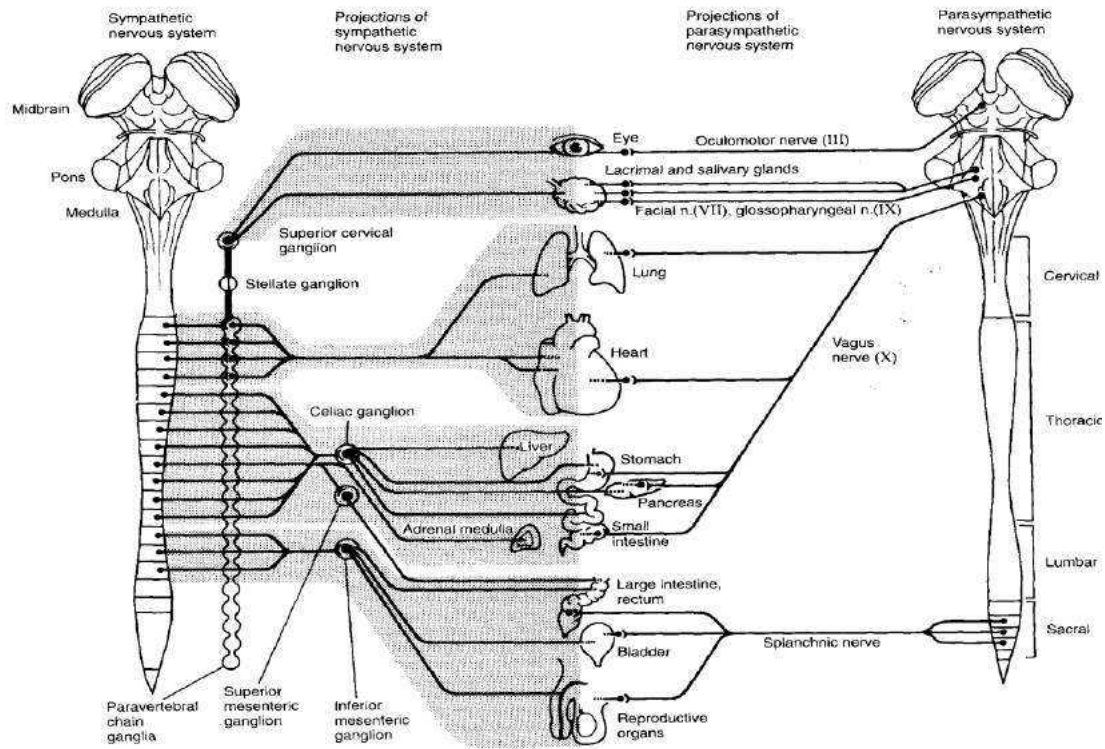
الحركات الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية الضروري للحركة ، والجهاز العصبي الذاتي الذي ينظم الفعاليات اللاإرادية الحيوية للجسم دون المشاركة الواعية للدماغ والذي يتكون من الأعصاب الصادرة التي تغذي العضلات الملساء للأحشاء والعضلة القلبية والأوعية الدموية والغدد خارجية الإفراز، لهذا فإنه يسيطر على الهضم والضخ القلبي والجريان الدموي وإفراز الغدد وأن أهم الخواص البارزة للجهاز العصبي المستقل هو السرعة والشدة في تغيير الوظائف الحشوية فمثلا تستطيع أعصاب هذا الجهاز خلال 3-5 ثوان من مضاعفة سرعة القلب وخلال 10-15 ثانية مضاعفة الضغط الشرياني ويحدث التعرق ويفرغ المثانة لإراديا خلال ثواني .

إن الجهاز العصبي الذاتي أو المستقل يحمل النبضات العصبية من الجهاز العصبي المركزي إلى الأعضاء بنوعين من الأعصاب الصادرة الأولى هو الليف العصبي ما قبل العقدة preganglionic neuron ويكون جسم الخلية العصبية موجودا في الجهاز العصبي المركزي في جذع الدماغ brainstem أو الحبل الشوكي ويعمل هذا الليف ترابطا اشتباكي في العقدة العصبية ganglia . هذه العقدة تعمل كمحطة بين الليف ما قبل العقدة والليف ما بعد العقدة postganglionic neuron الذي ينتهي بالعضو الهدف مثل العضلات الملساء ، الاحشاء ، العضلة القلبية ، الغدد ذات الإفراز الخارجي .

يتكون الجهاز العصبي الذاتي أو المستقل من :

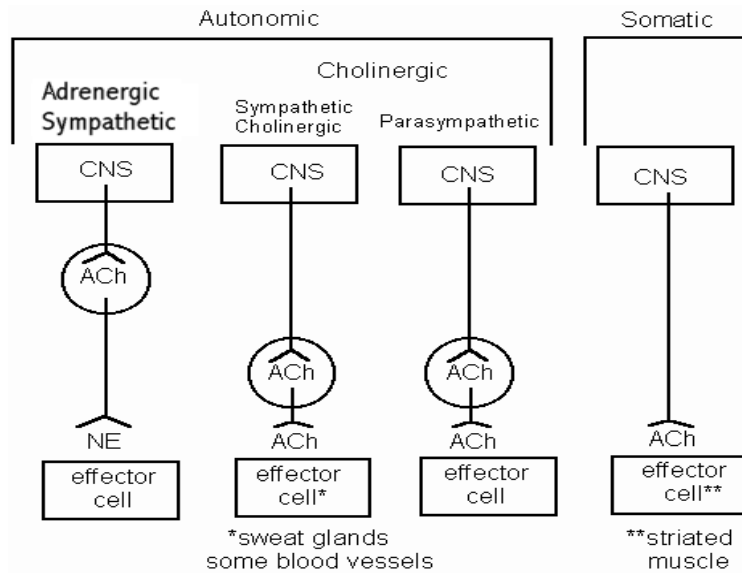
- أ- الجهاز العصبي الذاتي الودي sympathetic
- ب- الجهاز العصبي الذاتي اللاودي parasympathetic

تشريحيا تخرج هذه الأعصاب من منطقتين مختلفتين في الحبل الشوكي ، إن الياف الجهاز الودي تخرج من المنطقة الصدرية والقطنية للحبل الشوكي وعقدها تكون قريبة من الحبل الشوكي لأن الليف ما قبل العقدة يكون قصيرا فتشكل العقد سلسلة شبيهة بالحبل cord-like chain موازية للحبل الشوكي وعلى جانبيه ويكون الليف ما بعد العقدة طويلا وينتهي بالعضو . أما في الجهاز العصبي الذاتي اللاودي فإن الألياف ما قبل العقدة تخرج من المنطقتين القحفية والعجزية للحبل الشوكي ويكون الليف ما قبل العقدة طويلا والليف ما بعد العقدة قصيرا بحيث تكون العقدة قريبة من العضو المغذى بالليف ما بعد العقدة (شكل رقم 6، 7).



شكل رقم 6: مناطق خروج الاعصاب الودية واللاودية من الحبل الشوكي

يكون النقل العصبي في كل من العقد الودية واللاودية بواسطة الاستيل كولين اما النواقل التي تتوسط الفعل بين الالياف مابعد العقدة فهي الادرينالين في الجهاز الودي والاستيل كولين في الجهاز اللاودي .



شكل رقم 7 : رسم تخطيطي يوضح الاعصاب الجسمية واعصاب الجهاز العصبي الذاتي

النواقل العصبية

يسمى الجهاز الودي بالجهاز الادرينالي والجهاز اللاودي بالجهاز الكوليني ذلك لان الليف مابعد العقدة في الجهاز الودي يفرز ناقل الادرينالين (الابنفرين) وان الليف مابعد العقدة في الجهاز اللاودي يفرز ناقل الاستيل كولين كما ان الاستيل كولين هو الناقل في العقدة في كل من الجهاز الودي واللاودي ، اما ان الناقل العصبي في الاعصاب الجسمية فهو الاستيل كولين ايضا.

ان النقل العصبي في الاعصاب اللاودية (الكولينية) يتضمن 6 خطوات هي تصنيع الناقل ، خزنه ، تحرره ، ارتباطه بالمستقبل ، تحطمه في منطقة الاشتباك ،اعادة تصنيع الاستيل كولين .

- تصنيع الاستيل كولين :

الكولين ينتقل من السائل خارج الخلية الى الساييتوبلازم للعصب الكوليني بواسطة بروتين ناقل في غشاء الخلية carrier system وهذا النقل من الممكن اثباطه بدواء هيميكولينيم hemicholinium ان الكولين يتحد بالاستيل كوا- آ acetyl CoA بواسطة انزيم الكولين أستيل توانسفيريز .

- خزن الاستيل كولين في حويصلات الخلية العصبية :

ان الاستيل كولين يعبأ في الحويصلات بواسطة النقل الفعال active transport ، وان الحويصلات لا تحوي الاستيل كولين وحسب بل ومعه الادنوسين ثلاثي الفوسفات ATP والبروتيوكلايكان proteoglycan ، ويعتقد ان ATP تعمل على مستقبلات البيورين فيما قبل الاتصال prejuncton لتثبيط افراز الاستيل كولين او النورابنفرين في الجهاز الودي واللاودي . ولم تعرف وظيفة البروتيوكلايكان لحد الان .

- تحرر الاستيل كولين :

عندما يصل جهد الفعل الى النهاية العصبية فان ذلك يؤدي الى انفتاح قنوات الكالسيوم الحساسة للشحنة في الغشاء ماقبل الاشتباك مؤدية الى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية العصبية الذي يؤدي الى انفجار الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر مكوناتها في الباحة التشابكية . هذا الافراز من الممكن غلقه بواسطة سم البوتيلينيم الذي تفرزه جراثيم الكلوستريدا فيما يؤدي سم بعض العناكب السوداء black widow spider الى انفجار جميع الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر كل الاستيل كولين المخزون في حويصلات محور الخلية العصبية الى باحة التشابك .

- ارتباط الاستيل كولين بالمستقبل :

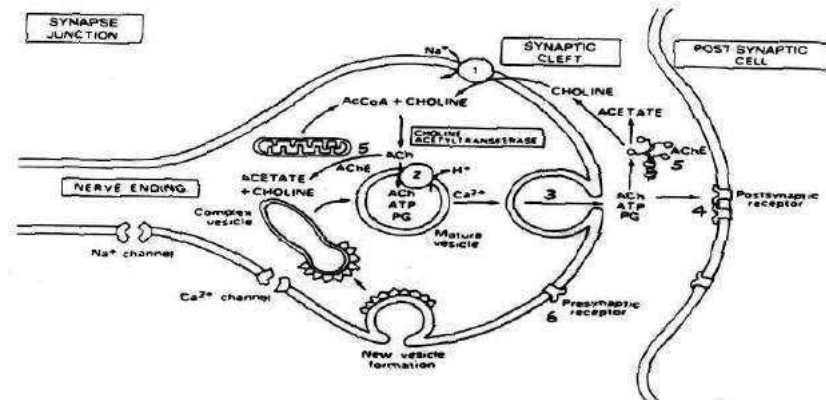
بعد ان يتحرر الاستيل كولين من الحويصلات ينتشر في الباحة الاشتباكية ويرتبط بنوعين من المستقبلات مابعد الاشتباك على الخلية الهدف . وهما المستقبلين المسكريني والنيكوتيني ، وان الارتباط بالمستقبل يؤدي لاحقا وبعده اليات الى احداث فعل فسلجي في الخلية الهدف .

- تحطم الاستيل كولين :

ان الاشارة التي يحدثها الاستيل كولين في الخلية الهدف سرعان ماتتوقف لان انزيم الاستيل كولين استيريز في الباحة الاشتباكية تحلل الاستيل كولين مائيا الى كولين واستيت، يوجد انزيم اخر هو البيوتيل كولين استيريز - الذي يسمى انزيم الكولين استيريز الكاذب - في البلازما ولكن ليس له دور في تحطيم الاستيل كولين في الباحات الاشتباكية.

- اعادة تصنيع الاستيل كولين :

يعاد ألتقاط الكولين من قبل الخلية العصبية ويؤستل لتكوين الاستيل كولين ويخزن في الحويصلات ويتحرر بوصول جهد الفعل الى الخلية العصبية (شكل رقم 8) .



شكل رقم 8 : رسم تخطيطي يمثل تصنيع وتحرر الاستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات مابعد الاشتباك وتأیضه في الاشتباك

المستقبلات الكولينية :

لقد تم تقسيم المستقبلات الكولينية الى نوعين هما المستقبلات المسكرينية والمستقبلات النيكوتينية استنادا الى اختلاف الفة المستقبلين للارتباط بالمواد الكولينية الفعل .

1-المستقبلات المسكرينية :

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فهي ذات افه شديده للارتباط بقلويد المسكرين المعزول من بعض الفطريات السامة لذلك سميت بالمستقبلات المسكرينيه ، وان لهذه المستقبلات افه قليله للارتباط بمادة النيكوتين .

لقد ثبت ان هناك 5 انواع من المستقبلات المسكرينيه هي M1, M2 , M3 , M4 , M5 وعلى العموم فان M1, M3 , M5 تؤدي الى التهيج الخلوي cellular excitation ، اما M2 , M4 فانها تثبط قدرة الخلايا على التهيج ، ان جميع المستقبلات المسكرينيه تتواجد في الجهاز العصبي ولكن M1 يوجد ايضا في الخلايا المعديه الجداريه parietal cells ، M2 يوجد في الخلايا القلبية والعضلات الملساء ، M3 يوجد في المثانه والغدد ذات الافراز الخارجي والعضلات الملساء

آلية انتقال الاشاره بناقل الاستيل كولين عبر المستقبلات المسكرينيه :

ان العديد من الآليات الجزيئيه تنقل الاشاره المحدثه بأرتباط الاستيل كولين بالمستقبل المسكريني ، فعلى سبيل المثال حينما يرتبط الاستيل كولين بمستقبل M1 أو M3 فان تغيرات تركيبيه ستحصل بالمستقبل وتفاعل مع بروتين ج G protein (Gq) الذي ينشط الفوسفولايبيز-س phospholipase-C الذي يؤدي الى التحلل المائي للفوسفوتديل انوسيتول-4,5- ثنائي الفوسفات (PIP2) لانتاج داي اسيل كليسرول (DAG) وانوستيل (1,2,4,5) ثلاثي الفوسفات (IP3) الذي يسبب فسفرة البروتين وزيادة الكالسيوم داخل الخلية ، حيث يتفاعل الكالسيوم لتحفيز او تثبيط فرط الاستقطاب hyperpolarization او الافراز او التقلص اما ارتباط الاستيل كولين بمستقبلات M2 في العضل القلبي فانه يحفز بروتين G الذي يطلق عليه (Gi) الذي يثبط الادنيليل الحلقي adenylyl cyclase ويزيد تيار البوتاسيوم مؤديا الى قلة سرعة وقوة التقلص القلبي .

2-المستقبلات النيكوتينية

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فان من الممكن تميزها من خلال الفتها العاليه للارتباط بمادة النيكوتين (لذلك سميت بالمستقبلات النيكوتينيه) والفتها القليلة للارتباط بالمواد المسكرينيه . ان المستقبل النيكوتيني يتكون من 5 وحدات وان ارتباط الاستيل كولين بهذا المستقبل يؤدي الى تغيرات تركيبية في المستقبل تسهل دخول الصوديوم مؤدية الى ازالة الاستقطاب للخلية الهدف . ان كل من النيكوتين او الاستيل كولين بداية تحفز المستقبل ولاحقا تغلقه . ان المستقبلات النيكوتينية موجودة في الجهاز العصبي المركزي ولب الغدة الكظرية والعقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي وفي الوصلة العضلية العصبية . وان هذا المستقبل يقع على نوعين فان النوع الموجود في الوصلة العصبية العضلية هو من نوع Nm والنوع الموجود في بقية الانسجة هو Nn وان المستقبل النيكوتيني الموجود في العقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي يختلف عن

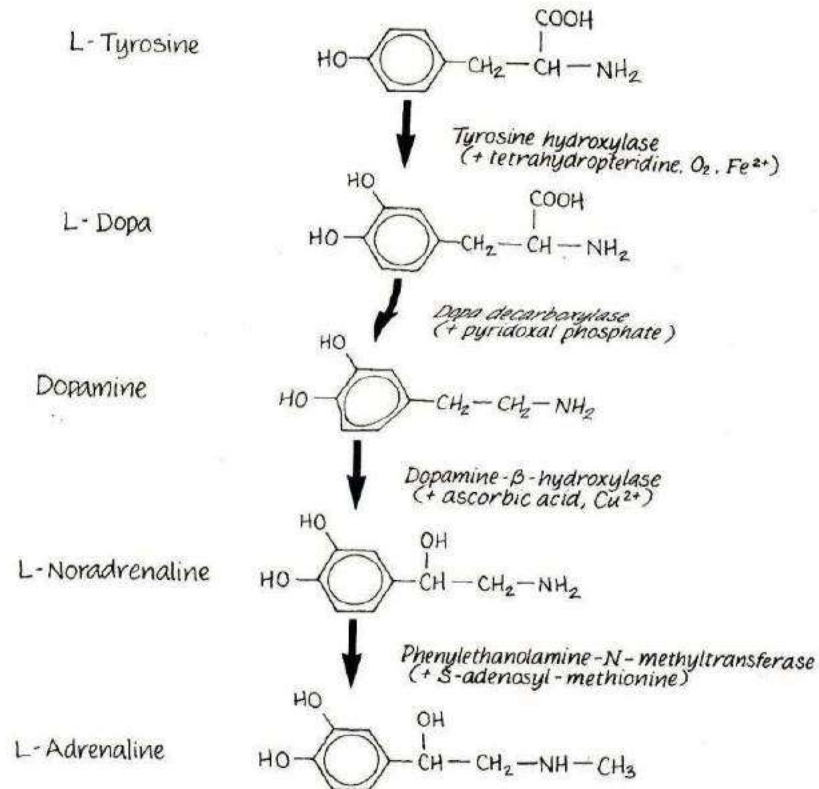
المستقبل النيكوتيني في الوصلة العضلية العصبية اذ ان الاول يغلق بشكل خاص بمادة الهكساميثونيم hexamethonium والثاني يغلق بشكل خاص بمادة التيوبوكرارين tubocurarine .

الاعصاب الودية (الادرينالية)

ان الاعصاب الودية تفرز النورابنفرين كناقل عصبي من الليف العصبي مابعد العقدة العصبية وانه يرتبط بالمستقبلات الادرينالية التي توجد في الغشاء ماقبل الاشباك العصبي و في الغشاء مابعد الاشتباك العصبي (النسيج الهدف) . ان النقل العصبي يتضمن خمس مراحل تصنيع الابينفرين خزنه وتحرره وارتباطه بالمستقبلات ثم ازالته من الباحة التشابكية .

- تصنيع النورابنفرين :

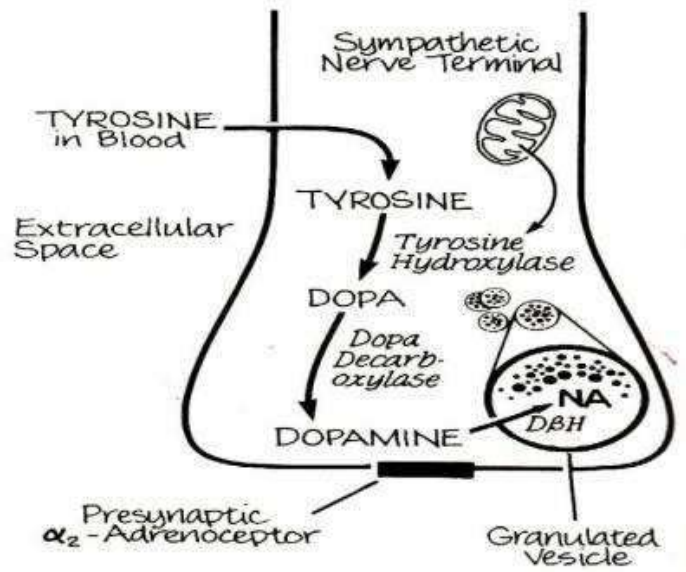
يتم تصنيع النورابنفرين من التايروسين tyrosine الذي يدخل بواسطة ناقل بروتيني في جدار العصب الادرينالي ثم تجري عليه عملية اضافة الهايدروكسيل hydroxylation متحولا الى داي هيدروكسي فنيل ألنين DOPA بواسطة انزيم تايروسين هايدروكسليز . المركب الاخير تزال منه لاحقا مجموعة كربوكسيل decarboxylation ليكون الدوبامين .



تصنيع أمينات الكتيكول

- خزن النورابنفرين في الحويصلات

الدوبامين ينتقل الى الحويصلة بواسطة نظام النقل الاميني amine transporter system (هذا النقل من الممكن تثبيطه بمركب الرزربين reserpine) ثم ان الدوبامين يضاف له مجموعة هايدروكسيل ليكون النورابنفرين بواسطة انزيم الدوبامين بيتا هايدروكسلايز (شكل رقم 9) . وفي الغدة الكظرية فان النورابنفرين تضاف له مجموعة مثيل ليعطي الابنفرين (الادرينالين) ويخزن في الخلايا الكروموفينية في الغدة الكظرية .



شكل رقم 9 : تصنيع وتحرر النورادرينالين في الجهاز العصبي المستقل الودي

- تحرر النورابنفرين :

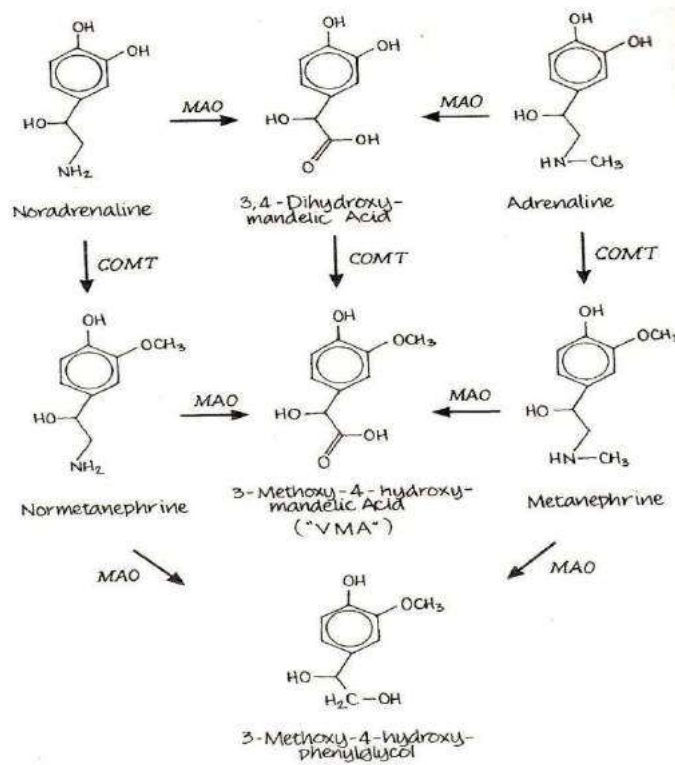
حينما يصل جهد الفعل الى الليف العصبي مابعد العقدة فانه يحفز دخول ايونات الكالسيوم من السائل خارج الخلايا الى سايتوبلازم العصب. ان زيادة الكالسيوم يؤدي الى انفجار الحويصلات مع الغشاء الخلوي وتطرح محتوياتها من النورابنفرين في منطقة التشابك . ان عملية تحرر النورابنفرين من الممكن اثباتها ببعض الادوية مثل الكوانثدين guanethidine.

- ارتباط النورابنفرين مع المستقبلات :

ان النورابنفرين المتحرر في باحة التشابك ينتشر عبر منطقة التشابك ويرتبط مع المستقبلات مابعد التشابك (المستقبلات على النسيج الهدف) او مع المستقبلات ما قبل التشابك . وان ارتباطه بالمستقبلات يقود العديد من الافعال الحيوية مثل تحفيز الادنوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي CAMP و دورة الفوسفاتديل انيسيتول .

- ازالة النورابنفرين :

النورابنفرين ربما ينتشر خارج الباحة التشابكية ويدخل الدورة الدموية ، وربما يتأبيض الى مؤيضاات مؤيئلة methylated بواسطة انزيم كتيكول أمين اورثو مثيل ترانسفيريز COMT في منطقة التشابك وربما يستعاد بواسطة نظام اعادة الأخذ او الالتقاط re-uptake الى العصب ثانية ، ان آلية اعادة الاخذ من الممكن اثباطها بمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مثل مركب الامبرامين Imipramine او بواسطة الكوكايين cocaine ، حينما يدخل النورابنفرين في سايتوبلازم العصب الادرينالي فانه يعاد تعبئته في الحويصلات بنظام نقل الامين amine transporter system ويتحرر ثانية عند ورود جهد الفعل وربما يبقى في الخزين المحمي protected pool على أي حال النورابنفرين ربما يؤكسد بواسطة الاوكسديز احادي الامين (MAO) الموجود في مايتوكوندريا العصب . ان المنتجات غير الفعالة للنورابنفرين تطرح في البول على شكل حامض فانيليل مندلك vanillylmandelic acid والميتانفرين metanephrine ونورميتانفرين normetanephrine أي ان كل من MAO و COMT يشتركان في ايض النورابنفرين .



أيض امينات الكتيكول

المستقبلات الادرينالية

تصنف المستقبلات الادرينالية الى نوعين نوع الفا (α) ونوع بيتا (β) وهي بروتينة التركيب.

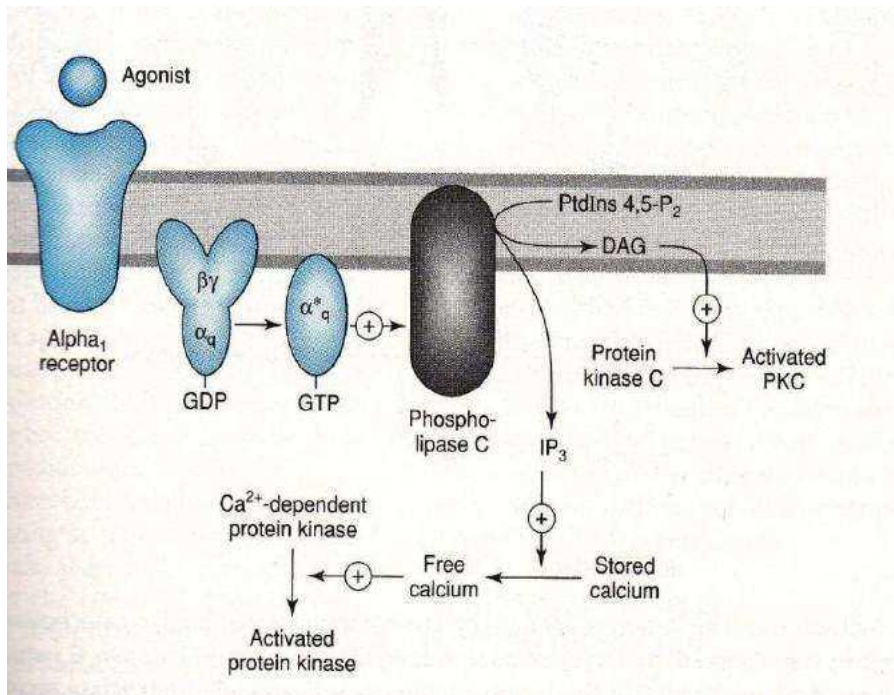
مستقبلات الفا (α) :

ان مستقبلات الفا تظهر استجابة ضعيفة للدوية الادرينالية المصنعة مثل الايزوبروترنول isoproterenol ، لكن استجابتها قوية لامينات الكتيكول الطبيعية مثل الابنفرين والنورابنفرين وان مستوى الاستجابة لمستقبلات الفا هي كالتالي : الابنفرين <= النورابنفرين >> ايزوبروترنول

ان مستقبلات الفا تقسم الى الفا1 (1α) والفا2 (α2) بناء على الفتها للدوية الادرينالية .

مستقبلات الفا1 (1α) : هذه المستقبلات توجد في الغشاء مابعد التشابك للعضو الهدف وتتوسط العديد من الافعال . ان تحفيز مستقبلات الفا1 (1α) يحدث سلسلة من التفاعلات من خلال بروتين G الذي ينشط الفسفولايبيز سي (phospholipase C) وينتج توليد انيسيتول 5'4'1 ثلاثي الفوسفات (IP3) من الفوسفاتديل انيسيتول مسببا تحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازميه الداخلية endoplasmic reticulum .

مستقبلات الفا2 (α2) : هذه المستقبلات تتواجد في غشاء محور العصب ما قبل التشابك وفي خلايا اخرى مثل خلايا β في البنكرياس وتسيطر على افراز الوسائط العصبية والانسولين . ان تحفيز مستقبلات α2 يؤدي الى حصول اثباط للاستمرار في تحرر النورابنفرين من العصب الودي المحفز ، وبهذا يعد هذا المستقبل مستقبل سيطرة ذاتية على افراز المزيد من النورابنفرين عندما تكون فعالية الاعصاب الودية عالية (شكل رقم 10) . وان تأثير الارتباط بمستقبلات α2 يتم من خلال اثباط انزيم الادنيليل سايكليز adenylyl cyclase وهبوط مستوى الادنوسين

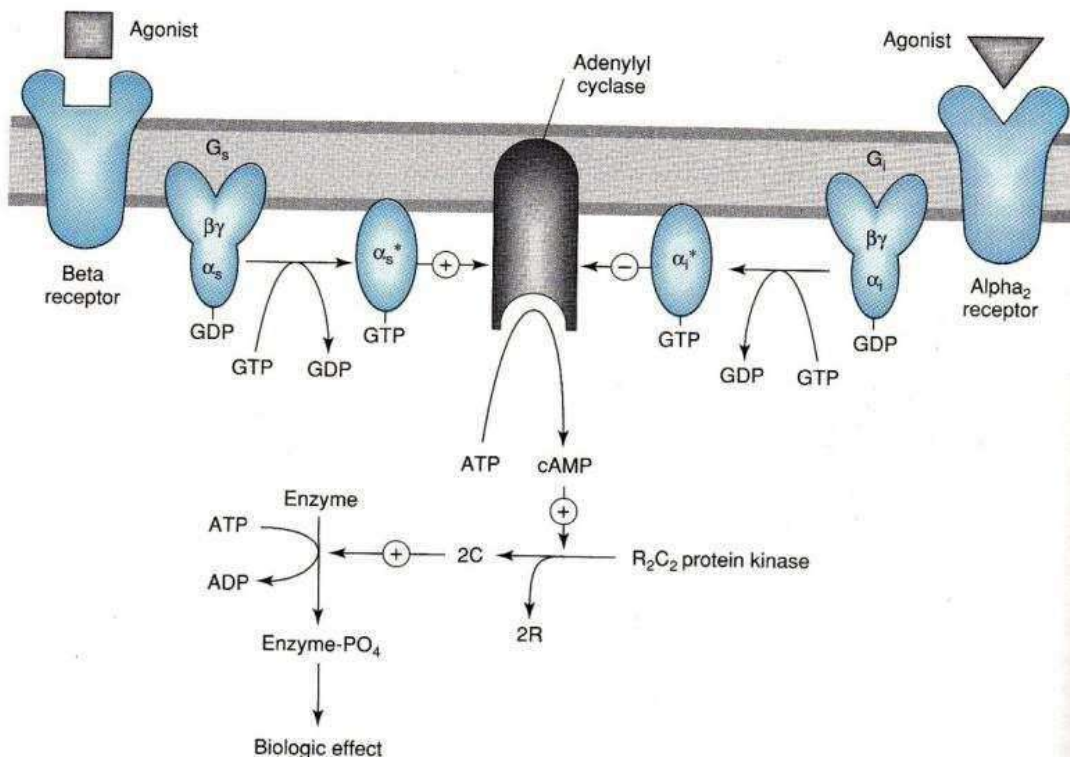


شكل رقم 10: آليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات الفا

احادي الفوسفات الحلقي في الخلية . وتقسم مستقبلات α_1 الى ($\alpha_1 A, B, C, D$) ومستقبلات α_2 الى (2)
بناء على الالفه والخصوصية لبعض الادوية فمثلا دواء تامسلوسين tamsulosin هو
عبارة عن شاد agonist خصوصي لمستقبلات $\alpha_1 A$... وهكذا

مستقبلات بيتا (β) :

تقسم مستقبلات بيتا الادريناليه الى ثلاثة انواع $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ بناء على الفتها للادوية الادرينالية او
المضادة للمستقبلات الادرينالية حيث ان تسلسل القوة لشادات مستقبلات بيتا هي كما يلي : ايزوبروترنول <
ادرينالين < نورادرينالين < دوبامين . وان ارتباط الادوية الادرينالية بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادينليل
سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي في الخلية (شكل رقم 11). ان بيتا1 يغلق بشكل خاص
بالميتوبرولول metoprolol فيما تغلق مستقبلات بيتا2 بشكل خاص بواسطة بيوتوكسامين butoxamine
(انواع المستقبلات الكولينية والادريناليه جدول رقم 1) .



شكل رقم 11: اليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات بيتا

جدول رقم 1: أنواع مستقبلات الجهاز العصبي المستقل وآلية عملها

اسم المستقبل	تواجد المستقبل	آلية عمله من خلال
المستقبلات الكولينية cholinceptor		
المستقبل المسكريني M1	اعصاب الجهاز العصبي المركزي، الاعصاب الودية مابعد العقد العصبية ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل المسكريني M2	العضل القلبي ، العضل الاملس ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	فتح اقينة البوتاسيوم ، اثباط الادنيليل سايكليز
المستقبل المسكريني M3	الغدد ذات الافراز الخارجي ، الاوعية الدموية (العضل الاملس والبطانة الوعائية)	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل النيكوتيني Nn	الاعصاب مابعد العقد العصبية ، بعض النهايات الكولينية ماقبل العقد	فتح قنوات الصوديوم – البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبل النيكوتيني Nm	الوصلة العصبية – العضلية	فتح قنوات الصوديوم – البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبلات الادرنالية Adrenoceptors		
المستقبل الفا 1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل الفا2	النهايات الادرنالية مابعد الاشتباك ، الصفحات الدموية ، الخلايا الدهنية ، العضل الاملس	اثباط الادنيليل سايكليز وتقليل الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك ، القلب ، الخلايا الدهنية ، النهايات الكولينية والادرنالية ماقبل الاشتباك	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا2	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس والعضل القلبي	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي وتنشيط Gi القلبي في بعض الحالات
المستقبل بيتا3	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا الخلايا الدهنية	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبلات الدوبامينية Dopamine receptors		
المستقبل D1	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس للشبكة وعائية للجهاز البولي	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل D2	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس ، النهايات العصبية قبل التشابك	اثباط الادنيليل سايكليز وزيادة جريان البوتاسيوم
المستقبل D3	الدماغ	اثباط الادنيليل سايكليز
المستقبل D4	الدماغ والجهاز القلبي الوعائي	اثباط الادنيليل سايكليز

الأدوية الكولينية الفعل Cholinergic drugs

1- الاستيل كولين :

كما وصف سابقا فان الاستيل كولين يعمل كناقل عصبي في الليف العصبي ما قبل العقدة العصبية للجهاز العصبي المستقبل الودي واللاودي ، وفي الليف العصبي ما بعد العقدة العصبية في الجهاز العصبي اللاودي ، وفي الجهاز العصبي المركزي ، وفي الوصلة العصبية - العضلية .

تأثيرات الاستيل كولين

التأثيرات المسكارينية : ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات المسكارينية تتضمن :

- يحفز الغدد ذات الافراز الخارجي مثل الغده العرقية ، الغدد اللعابية الغدد المخاطية والغدد الدمعية كما ويزيد افراز الغدد المعدية والمعوية والبنكرياسية
- يحفز الاستيل كولين تقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية والجهاز المعدي والمعوي وكيس الصفراء والقنوات الصفراوية والعضل الاملس للمثانة البولية والحالب .
- يحفز الاستيل كولين تقلص العضلات الدائرية للقزحية وعضلات التكيف accommodation لذا فانه يؤدي الى تضيق البؤبؤ وان عدسة العين تتكيف للرؤية القريبة .
- يرخي الاستيل كولين المصترات في الجهاز المعدي المعوي والجهاز البولي والصفراء .

التأثيرات النيكوتينية : ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات النيكوتينية تتضمن :

- تحفيز العقدة العصبية للجزيين الودي واللاودي للجهاز العصبي المستقل مؤديا الى تحفيز الليف ما بعد العقدة لافراز الناقل العصبي في النهاية العصبية او في الاثنتابك ما بين الليف ما بعد العقدة والنسيج الهدف .
- يحفز لب الغدة الكظرية لافراز الادرينالين والنورادرينالين
- يحفز تقلص العضل الهيكلية .

وعموما فان الاستيل كولين ضعيف الامتصاص عند اعطائه فميا او تحت الجلد . وعندما يعطى وريديا فان جرعة عالية ستكون مطلوبة لاحداث الفعل لانه يتحلل سريعا تحللا مائيا hydrolysis لذا فان الاستيل كولين لا يستخدم دوائيا .

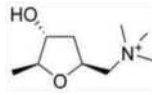
2- الادوية الكولينية ذات الفعل المباشر

وتقسم هذه المجموعة الى قسمين هما القلويدات الطبيعية مثل المسكرين muscarine والبايلوكاربيين pilocarpine والاريكولين arecoline والنظائر المصنعة مثل كارباميل كولين carbamylcholine وميثاكولين methacholine وبتنيكول bethanechol .

أ- القلويدات الطبيعية :

مسكرين muscarine

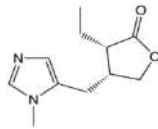
ويوجد المسكرين في الفطر الغاريقوني Amanita muscaria والانواع القريبة منه . وهو من المواد التي غالبا ماتستخدم لتمييز المستقبلات المسكرينية لان فعله مسكريني بشكل خالص . ولا يستخدم دوائيا ويستخدم الاتروبين لعلاج حالات التسمم به



مسكرين

بايلوكاربيين pilocarpine

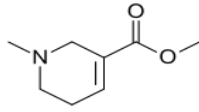
ويوجد في اوراق نبات pilocarpus وله فعلا مسكرينيا ونيكوتينيا وان له فعلا متميزا في تحفيز الغدد كالغدد العرقية والدمعية واللعابية لذلك استخدم لزيادة اللعاب ولاحداث التعرق. ويستخدم حاليا فقط في طب العيون بالتطبيق الموضعي لعلاج الزرق(الكلوكوما) حيث يفتح قنوات التصريف للسوائل العينيه ويقلل من الضغط داخل العين ، ويستخدم لاحداث تضيق البؤبؤ ، ولمضادة فعل الادوية الموسعة للبؤبؤ بعد استخدامها لاغراض فحص العين .



بايلوكاربيين

أريكولين arecoline

ويؤخذ من بذور الفوفل betel nut وتأثيره مشابه للميثاكولين . وليس له استخدامات علاجية ولكنه مهم لان بذور الفوفل betel nut غالبا ماتقضم من قبل الكثير من الناس المدمنين عليها محدثا التسمم .



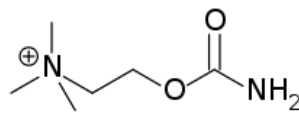
أريكولين

ب-نظائر الاستيل كولين المصنعة

ان استبدال مجموعة الاستيل في الاستيل كولين بمجموعة كارباميل carbamyl اعطى مركب الكارباميل كولين الذي يقاوم التحلل المائي بانزيم الكولين استريز وعندما تم احلال مجموعة مثيل في البيتا كاربون B-carbon فانه اعطى مركب ميثاكولين methacholine الذي له خصوصية عالية للارتباط بالمستقبلات المسكرينية فضلا عن ازدياد مقاومته للتحلل المائي بواسطة الكولين استريز .

الكارباميل كولين carbamylcholine (الكارباكلول carbachol)

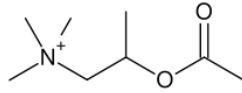
يمتلك هذا الدواء فعالية على المستقبلات المسكرينية والنيكوتينية ، ويقاوم انزيم الكولين استريز وهو يحفز بشكل خاص الجهاز المعدي المعوي والبولي لكنه لا يستخدم لهذا الغرض لافعاله الواسعة على اجهزة اخرى خصوصا الجهاز القلبي الوعائي وقد حضر للاستخدام في جراحة العين لاحداث تضيق البؤبؤ ويستعمل في بعض انواع الزرق (الكلوكوما) .



كارباميل كولين (الكارباكلول)

الميثاكولين methacholine :

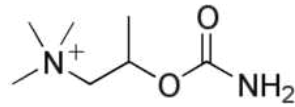
وهذا الدواء يقاوم التحلل المائي بالكولين استريز وهو يشبه الكارباميل كولين ولكن له خصوصية اكثر على المستقبلات المسكرينية . انه يزيد من حركة الجهاز الهضمي والبولي ويستخدم عند ارتداد البول بعد التخدير او بعد قطع العصب التائه (الحائر) vagotomy .



ميثاكولين

البثيكول bathanechol :

يزيد هذا الدواء من افراز البنكرياس لكنه يقلص مصرة أودي sphincter oddi وربما يؤدي هذا الى زيادة الامليز في البلازما .



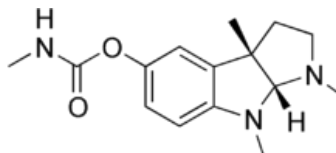
بثيكول

3- مثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل Reversible cholinesterase inhibitors

وهي ادوية تثبط تنافسيا انزيم الكولين استريز (جدول رقم 2) ، هذه الادوية تحوي رابطة استر الكارباميل carbamylesters والتي تتحلل مائيا ببطئ وتضيف الكارباميل carbamyl للانزيم ، ومن ثم فان الماء يستطيع ان يحرر جزيئة حامض الكارباميك carbamic acid من الانزيم . هذه الادوية لها تأثيرات مسكرينية من الممكن غلقها بالاتروبين ، ومن هذه المجموعة :

الفيزوستكمين physostigmine :

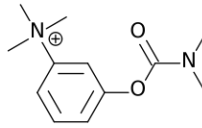
وهو عبارة عن قلويد يستخلص من نبات الكالابار calabar bean وهو ذائب في الدهون ويستطيع ان يعبر حاجز الدم - الدماغ ويحدث اعراض جانبية نتيجة تأثيراته على الجهاز العصبي المركزي . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الكلوكوما ، ويمتص من قطرات العين وزيادته للاستيل كولين فانه يقلل الضغط العيني بتسهيل تصريف السائل العيني .



فيزوستكمين

النيوسكمين neostigmine

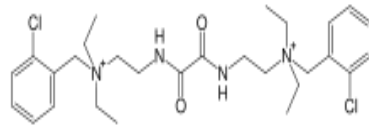
وهو مركب صناعي وهو ايضا استر لحامض الكارباميك ، وآلية عمله مشابهة للفيزوستكمين ولكنه اكثر قطبية من الفيزوستكمين ولا يدخل الجهاز العصبي المركزي وفعله على العضل الهيكلية اكبر من الفيزوستكمين ويحفز تقلصها ، للنيوستكمين فترة فعل قصيرة عادة 30-120 دقيقة ويستخدم لتحفيز المثانة والمسلك الهضمي ويستخدم كدرياق antidote للتسمم بالتبوكرايين والادوية الاخرى الغالقة للوصلة العصبية العضلية تنافسيا . ويستخدم الدواء لتخفيف اعراض الوهن العضلي masthenia gravis وامراض المناعة الذاتية المتسببة عن تولد مضادات لمستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية ، تتضمن الاعراض الجانبية للدواء التحفيز الكولينى ، زيادة اللعاب وزيادة ضغط الدم والغثيان وألم البطن والتشنج القصي .



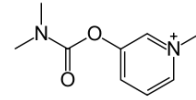
نيوستكمين

الباريريديوستكمين pyridostigmine والامبينوميم ambenomium :

ويستخدم هذان الدواء في علاج الوهن العضلي وان فترة فعل الباريريديوستكمين 3-6 ساعات والامبينوميم 4-8 ساعات أي ان لهما فترة فعل اطول من النيوستكمين ولكن لهم نفس الاعراض الجانبية .



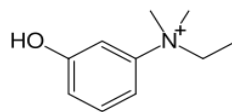
امبينوميم



باريريديوستكمين

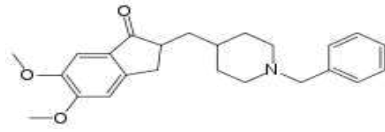
ادروفونيم برومايد Edrophonium

وهو ايضا دواء مثبط لخميرة الكولين استريز بشكل معكوس لكنه قصير الفعل ، يستخدم حقنا بالوريد للتعرف الوهن العضلي عن الازمة الكولينية cholinergic crisis حيث يتحسن مريض الوهن العضلي ويتحسن التقلص العضلي عند حقن الادروفونيم برومايد فيما يزداد سوءا مريض الازمة الكولينية ، وتعالج الجرعة الفائضة من الادروفونيم برومايد بالاتروبين .

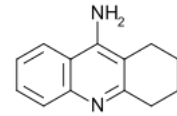


ادرفونيم برومايد

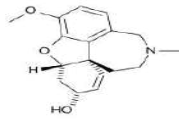
التاكرين Tacrine، الدينزيبيل donezepil ، الريفاستكمين rivastigmine والكالانتامين galantamine من الادويه المثبطه لانزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل التي تستخدم في علاج مرض الزهايمر Alzheimer الذي يتميز بنقص في النقل الكوليني في الجهاز العصبي المركزي . التاكرين ترك استخدامه بسبب سميته على الكبد ، اظهرت الدراسات ان بقية الادوية تؤدي الى تأخر تقدم المرض . تمتاز هذه الادوية باعراض جانبية على المسلك المعدي المعوي.



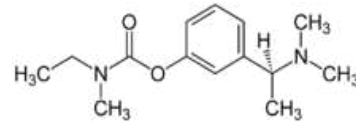
دينزيبيل



تاكرين



كالانتامين



ريفاستكمين

جدول رقم 2: مستحضرات مثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة

المستحضرات واستخداماتها	المستحضرات	طرق الاعطاء
لعلاج الكلوكونا Physostigmine salicylate	محلول للعين 25و. -5و. %	التطبيق الموضعي
Physostigmine sulphate	مرهم 25و. %	التطبيق الموضعي
لعلاج الوهن العضلي Ambenonium chloride	حبوب 10 ملغم	عن طريق الفم
Edrophonium chloride	حقن 10 ملغم	عن طريق العضل ون طريق الوريد
Pyridostigmine bromide	حقن 60 ، 80 ملغم ، شراب 60 ملغم / مل ،،حقن 5 ملغم/مل	عن طريق الفم ، عن طريق الفم ، عن طريق العضل
Neostigmine bromide	حبوب 15 ملغم	عن طريق الفم
Neostigmine methyl Sulphate	حقن 25و. -1ملغم/مل	عن طريق الوريد وعن طريق العضل وتحت الجلد

4- مثبطات انزيم الكولين استريز غير المعكوسة الفعل

هذه المجموعة من الادوية تضم العديد من عوامل الحرب الكيميائية (غازات الاعصاب) ومركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات هذه المركبات تحدث فسفرة لانزيم الكولين استريز مؤدية الى فقدان نشاط الانزيم بشكل غير معكوس ويشمل تثبيط الانزيم ثلاث مراحل

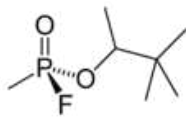
1-المرحلة المعكوسة والتي فيها تتنافس مركبات الفسفور العضوية او عوامل الحرب الكيميائية مع الاستيل كولين على منطقة تفاعله مع الكولين استريز وتعد هذه المرحلة مرحلة خالية من الاعراض تقريبا .

2- مرحلة فسفرة حامض السيرين serine في الجانب الاستري وفي هذه المرحلة من الممكن اعادة تنشيط انزيم الاستيل كولين استريز .

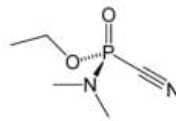
3- مرحلة فقدان مجموعة الالكليل او هجرة مجموعة الفسفوريل phosphoryl الى حامض اميني اخر ويصبح الانزيم الان لا يمكن اعادة تنشيطه بل لا تظهر فعالية للانزيم الا باعادة تصنيعه .

عوامل الحرب الكيميائية (غازات الاعصاب) nerve gases

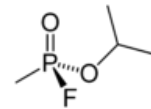
وهي مواد سائلة طيارة والتي تم دراستها في الحرب العالمية الثانية لتستخدم كسلاح كيميائي فعال بالرش او بنشر الرذاذ ، وهي سريعة الذوبان في الدهون وتخترق الجلد السليم والاعشية المخاطية بسهولة وتدخل الدورة الدموية وتحدث عملها في المشابك الكولينية في الجهاز العصبي المركزي والطرفي ومن هذه المركبات الزارين sarin والتابون Tabum ، سومان soman ،وان اعادة تنشيط الانزيم بالبراليدوكسيم (PAM) Pyralidoxime ربما ينجح خلال الدقائق الاولى من التعرض .



سومان



تابون

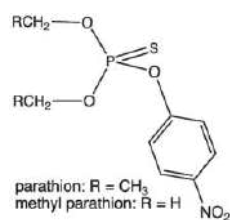


زارين

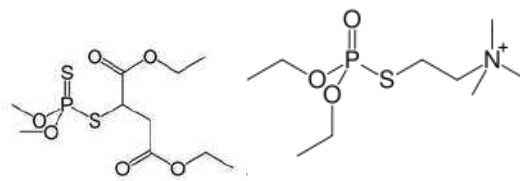
قاتلات الحشرات insecticides

تضم هذه المجموعة العديد من مركبات الفسفور العضوية المثبطة لانزيم الكولين استريز بشكل غير معكوس والتي هي اكثر سمية للحشرات منه الى خلايا اللبائن . واغلبها عبارة عن مركبات ثايوسلفيت تتحول الى فوسفات لتكون فعالة ويحدث هذا التفعيل سريعا في الحشرات ولكنه بطيئا في اللبائن . وتضم مركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات الايزوفلوروفيت isofluorophate والايكوثايوفيت echothiophate

والملاثيون malathion والبراثيون parathion والبراكزون paraxon والديازينون diazinon والداي كلورفس dichlorvos والمئات من المركبات الاخرى .

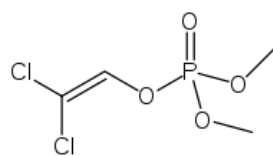


براثيون

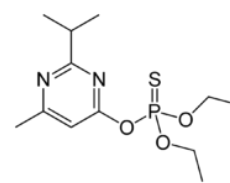


ملاثيون

ايكوثايوفيت



داي كلورفس



ديازينون

جدول رقم 3: أعراض وعلامات التسمم بمركبات الفسفور العضوية (قاتلات الحشرات)

الأعراض والعلامات	نوع التأثير
تشنج القصبات ، زيادة الافراز القصي ،التعرق ، زيادة اللعاب ، الندم ، انخفاض سرعة القلب ، تضيق البؤبؤ ، اضطراب الرؤية وعدم السيطرة على التبول	الاعراض المسكرينية
تقلص وتكزز العضل الهيكلية ، سرعة القلب ، ارتفاع الضغط	الاعراض النيكوتينية
عدم الارتياح ، الارق ،الارتعاش ،الاختلاجات ،الترنخ، الاختلاط الذهني ، تثبط مركز التنفس ، هبوط الدورة الدموية وانخفاض الضغط	اعراض الجهاز العصبي المركزي

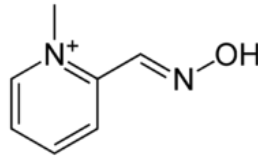
على أي حال وبالرغم من ان هذه المركبات تصمم لكي تزال فعاليتها سريعا بالايض في اللبائن ، لكنها تسبب التسمم نتيجة التراكم على اثر التعرض المستمر ، الاعراض التي تظهر عند التسمم كما في جدول رقم 3 ، وتعالج خصوصا ان كان المريض مزرقا بواسطة التنفس الميكانيكي حتى قبل اعطاء الادوية ضد المسكرينية . في البالغين يعطى 2 ملغم اتروبين يعاد او يزداد في فترات من 15-60 دقيقة حسب الحاجة مع المراقبة المستمرة لتفادي اعطاء جرعة فائضة من الاتروبين . وان الاتروبين لا يحمي من التأثيرات النيكوتينية (

العضل الهيكلية) لكنه يضاعف التأثيرات المسكرينية المركزية والطفوية . ازالة الاثار من المعدة (عند تعاطي ذلك فميا) او من العينين والجلد لمنع امتصاص المزيد من المركب السام المتعرض له ضروريا عن المعالجة .

منشطات انزيم الكولين استريز :

ان انزيم الاستيل كولين استريز المفسفر بالامكان اعادة تنشيطه قبل المرحلة الثالثة من التثبيط . يستخدم لذلك دواء البراليدوكسيم (PAM)pralidoxime وهو بايردين -2- الدوكسيم .

ان كلوريد البراليدوكسيم يجب ان يعطى عن طريق الحقن في حالات التسمم الشديد 1-2 غم مذابة في الماء المقطر عن طريق التسريب الوريدي وربما يعاد الاعطاء بعد ساعة ومرة اخرى لاحقا ان بقيت الاعراض . ان هذا المركب لا ينبغي ان يعطى للتسمم بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل.



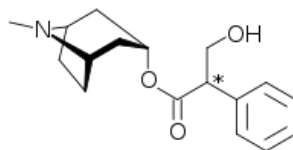
براليدوكسيم

الادوية المضادة للكولين Anticholinergic drugs

ان ضادات المستقبلات المسكرينية هي ضادات تنافسية يعتمد فعلها على تركيزها نسبة الى الاستيل كولين والفتها النسبية للمستقبلات . ويلاحظ انها اكثر فعالية ضد الادوية الكولينيه المعطاة خارجا من فعاليتها ضد الاستيل كولين المفرز داخليا" .

الأتروبين Atropine

الأتروبين الذي يستخلص من نبات البلادونا او عنب الثعلب المميت او نبات ست الحسن او البنج belladonna (deadly night shade) او henbane (hyoscyamus) وله تاثيرات دوائية واسعة ويعتبر نموذج للادوية المضادة للكولين .



أتروبين

التأثيرات الدوائية:

- تأثيره على عدد الافراز الخارجي

يثبط الاتروبيين إفراز اللعاب في الجرعة الصغيرة جدا" ، ويقلل الافراز المعدي ، والافراز القصي ويقلل التعرق . ان تأثير المضادات المسكرينيه على الافراز المعدي جعلها مفيدة في علاج القرحة الهضمية ، ولتأثيرها على افراز اللعاب والقصات جعلها تستخدم كأدوية ماقبل التخدير لتثبيط افراز اللعاب والافراز القصي الذي ربما يؤدي الى التهاب رئوي استنشاقى إثناء التخدير. كما ان تأثيرها على افراز العرق ربما يؤدي الى الإخلال بالتوازن الحراري خصوصا" في الجو الحار جدا .

- تأثيره على العضلات الملساء

الاتروبيين والادوية المضادة للكلولين الاخرى تمنع التقلصات للعضلات الملساء في المسلك المعوي لهذا فانها مزيلة للمغص المعوي . والاتروبيين فعال في ازالة تقلص المصره الفوادية للمعدة ولكن تأثيره على المصره البوابيه قليلا" ، يرخى الاتروبيين القنوات الصفراوية ويزيل المغص الصفراوي . كما ان الاتروبيين يقلل تقلص قاع المثانة ويزيد من تقلص المصره وربما يسبب ارتداد البول والذي ربما يكون تأثيرا جانبيا خطيرا بعد الجراحة في المرضى المسنين الذين يعانون من تضخم البروستات ، على أي حال ان هذا الفعل ربما يستخدم للاقلال من عدد مرات التبول عند التهاب المثانة او التبول اللاارادي .

ان جرعة عالية من الاتروبيين (2ملغم) تزيد من سرعة القلب 40- 50 نبضه في الدقيقة نتيجة غلق العصب التائه vagus block ، الجرعة القليلة 2و.ملغم تقلل النبض 10-15 نبضه في الدقيقة نتيجة التأثير المركزي للاتروبيين وتحفيز المركز المثبط في النخاع .

وعموما" فان الجرعة العلاجية 5و. - 1 ملغم في البالغين ابتداءا" تقلل ثم تزيد سرعة القلب ، ليس للاتروبيين تأثيرات كبيرة على الاوعية الدموية او ضغط الدم وربما تسبب الجرعة الكبيرة ارتخاء وعائي .

- التأثيرات على العين

للاتروبيين تأثيرين رئيسيين الاول هو توسع اليؤبؤ mydriasis والثاني هو شلل او عجز التكيف cycloplegia وكلاهما من الممكن ان يرى عند الاعطاء الجهازى للاتروبيين ولكن التأثيرين اكثر وضوحا" بالتطبيق الموضعي للاتروبيين على العين لان التطبيق الموضعي يعطي تركيز عالي للدواء في العين مقارنة بالاعطاء الجهازى (الفم او الحقن) . لذا فان الاتروبيين يستخدم لقياس الانحراف refraction ، وان التأثير الموسع للؤبؤ يستخدم في حالات التهاب الفزحية iritis وفي زرق العين (الكلوکوما) ذات الزاوية الضيقة narrow

angle (الزاوية بين القرنية والقرنية) فان توسعة البؤبؤ بالمضادات الكولينية يؤدي الى غلق قناة كلين canal of Schlemm ، ويتداخل مع تصريف السائل العيني ، ان تأثيرات الاثروبين على العين طويلة المفعول وربما تستمر تأثيراتها لاسبوع .

– التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي

الاثروبين بالجرع العلاجية الاعتيادية ليس له تأثيرا واضحا" على الجهاز العصبي المركزي وليس له استخدام في اصابات الجهاز العصبي المركزي ما عدا في مرضى الباركنسون حيث يثبط الارتعاش وتصلب العضلات . ولكن الاثروبين في الجرع العالية له تأثيرات واسعة ومعقدة فالشخص يصبح غير مرتاح وقلق ثم في حالة هيجان وهذيان وربما يتطور مع الجرع العالية الى فشل الجهاز التنفسي والغيبوبة والموت .

المستحضرات والاستخدام :

يعطى الاثروبين بجرعة 0.5 - 1 ملغم على شكل سلفات ، الجرع الفمية اقل تأثيرا" منالجرع المعطاة لحقنا وبطيئة التأثير . وفي علاج التسمم الكولينى (الادوية المحاكية في فعلها للاستيل كولين) فربما نحتاج اعطاء الاثروبين في الوريد .

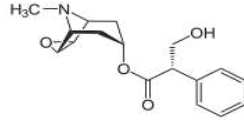
للاستخدامات العينية الاثروبين غالبا" يطبق موضعيا على شكل محلول او مرهم .

ان تأثير الاثروبين عند اعطائه عن طريق الفم او حقنا" غالبا" ينتهي في بضع ساعات لذلك في حالات علاج التسمم الكولينى يعاد اعطائه كل 4-6 ساعات وعند تطبيق الاثروبين على العين فان فشل التكيف ربما يستمر 3-4 ايام وتوسع البؤبؤ 6-7 ايام وربما تستخدم مثبتات انزيم الكولين استريز (المعكوسه الفعل) لعكس فعل الاثروبين ، ربما يحصل التحمل للاثروبين مما يقتضى زيادة جرعه للحصول على نفس التأثيرات اذا استخدم الاثروبين لفترة طويلة كما في علاج مرض الباركنسون . يستخدم الاثروبين ضمن ادوية ماقبل التخدير لمنع افراز اللعاب والقصات ، وللاثروبين استخدامات قلبية حيث يحقن بعد احتشاء العضله القلبية اذا هبطت سرعة القلب دون 60 نبضة في الدقيقة، كما يستخدم في انخفاض سرعة القلب الذي يحصل مع انخفاض الضغط ولكن ربما يسبب سرعة القلب واللانظامية البطينيه بشكل خطير ويجب ان يستخدم بحذر ، ربما تستخدم الادوية المضادة للكولين في القرحة الهضمية حيث ثبت افراز الحامض المستحث بالعصب التائه.

السكوبلامين scopolamine

وهو ايضا" قلويد يستخلص من البلادونا له تأثيرات طرفيه او محيطية مشابهة للاثروبين غير ان له تأثير مسدر او منوم sedative على الجهاز العصبي اكثر من الاثروبين كما ان له فترة فعل اطول . وان له

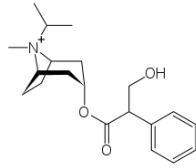
تأثيرات خاصة حيث ان السكوبلامين احد الادوية الفعالة ضد دوار السفر وغلق الذاكرة قصيرة الامد - short-tem memory ، لذا فانه يعطى وقائيا لعلاج دوار السفر وبسبب تاثيره المفقد للذاكرة فانه يستخدم مع المخدرات العامة .



سكوبلامين

ابراتروبيوم Ipratropium

ويفيد هذا الدواء في علاج الربو خصوصا" في المرضى الذين لا يستطيعون اخذ الادوية المحاكية للودي او شادات مستقبلات B2 (بيتا 2) الادرينا لينه ، كما انه يستخدم في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD ويستخدم على شكل بخاخ للغرضين اعلاه وبسبب شحنته الموجبة فانه لايعبر من الدورة الدموية الى الجهاز العصبي المركزي .

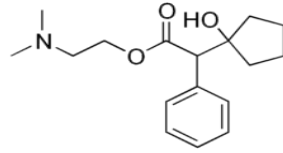


ابراتروبيوم

الهوماتروبين هايدروكلورايد ومثيل برومايد Homatropine- HCl and methyl bromide هي نظائر للاتروبين موسعة للبوؤ وتشل التكيف سريعة العمل وقصيرة فترة المفعول ولكنها اقل قوه من الاتروبين ، يستخدم هوماتروبين هايدروكلوريد في طب العيون وهو لايعبر حاجز الدم - الدماغ وليس له تاثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي، يطبق محلول الهوماتروبين بتركيز 2 او 5% على العين ويحصل توسع البؤبؤ سريعا وربما يستمر 4 ايام .

سايكلو بنتوليت هايدركلورايد

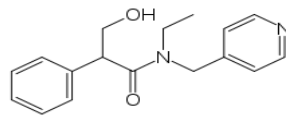
ويستخدم لتوسعة البؤبؤ وشل التكيف خلال 15- 45 دقيقة ، وتعود الرؤية الطبيعية سريعا خلال اقل من 24 ساعة ، يستخدم بالتطبيق الموضعي على العين كمحلول 5و0 الى 2% وربما يكون التركيز 2% ضروريا" للعيون شديدة السواد او الملون بشده . ربما يحدث الاختلاجات في الاطفال في الجرع العالية .



سايكلو بنتوليت هايدركلورايد

التروبكامايد tropicamide

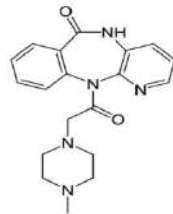
دواء موسع للبوؤ ويشل التكيف قصير الفعل فعال في اقل من 30 دقيقة وينتهي فعله في 4-6 ساعات يستخدم على شكل محلول للتطبيق الموضعي على العين بتركيز 5ر. و 1% .



تروبكامايد

بايرنزيبين Pirenzepine

البايرنزيبين يختلف عن الادوية الغالقة للمستقبلات المسكرينية الاخرى اذا انه يقلل افراز الحامض والبيسين في المعدة بجرعة تحدث القليل من الاعراض الجانبية الضد مسكرينيه، ويعتبر المضاد الاكثر قوة في اثباط افراز الحامض المستحدث بتحفيز العصب التائه ويعتقد ان هذا الفعل ناجم عن غلق المستقبلات المسكرينية في العقد اللاودية (مستقبل نوع M1) ، فضلا عن تاثيره المباشر على المستقبلات المسكرينه (ربما M3) على أي حال، يقوم علاج القرحة الهضمية اليوم على استخدام مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors ومضادات مستقبلات الهستامين نوع H2 ولكن مازال هناك دورا للبايرنزيبين في بعض المرضى .



بايرنزيبين

المضادات الكولينية في علاج مرضى الباركتسون :

مرض الباركنسون يحدث لاختلال التوازن بين النشاط الكوليني والنشاط الدوباميني في العقد القاعدية basal ganglia حيث يحدث انحطاط في الأعصاب الدوبامينيه وقلة افراز الدوبامين مع فرط النشاط الكوليني وزيادة افراز الاستيل كولين . المرض يعالج بزيادة النشاط الدوباميني اما بإعطاء المادة الاولية (طليعة) التي تستخدم في تصنيع الدوبامين وهي الليفو دوبا L- dopa ، او بتحفيز إفراز الدوبامين او إعطاء الأدوية الشاده له ، ولكن تستخدم ايضا" المضادات الكولينية للحد من النشاط الفائض للاستيل كولين . ومن المضادات المسكرينية المستخدمة في علاج المرض ، الترايهكسفنيديل trihexphenidyl والبنزتروبين benztropine وان الفعل المركزي لهذه الادوية اكثر من الفعل المحيطي او الطرفي لكنها غير خالية من الاعراض الكولينية الجانبية ، كما ان هذه الادوية ايضا" تستخدم عند ظهور للاعراض الحركية (الباركنسونيه الثانويه اواعراض الجهاز خارج الهرمي) التي تزامن تعاطي مركبات الفينوثيازين .

التسمم بالمضادات الكولينية :

عموما" مع الجرع الدوائية ، تعتبر هذه الادوية امنيته وقد تظهر اعراض جانبية غير خطيره منها اضطراب الرؤيه ، تسارع القلب، جفاف الفم ، الامساك،وارتداد البول ،ولكن في الاعمار الكبيرة (الشيوخ) قد تحدث اضطراب الوظائف الذهنية . في التسمم قد تظهر سخونة وجفاف الجلد ، اختلاط ذهني ، هذيان ، هلوسة ، غيبوبة ، شلل تنفسي ووهط قلبي وعائي collapse ، سجلت حالات من التنبيب التنفسي في الاطفال عند اعطائهم قطرات العين المضادة للكولين . ان الادوية المضادة للهستامين ومضادات الكآبه ثلاثية الحلقة تآزر المضادات الكولينية عند التسمم بها نتيجة للفعل المضاد للكولين لهذه الادوية . يعالج التسمم بالمضادات الكوليه بالرعاية الساندة supportive measures وغسل المعدة واحداث القيء اذا كان التسمم عن طريق الفم كما ان مسدرات الجهاز العصبي مثل الكلوروديازبوكسايد والديازيبام تساعد في السيطرة على الهيجان ويستخدم الفيزوستكمين كدرياق للتسمم بالاتروبين .

الادوية الادرينالية او المقلدة للودي Adrenergic (sympathomimetic) drugs

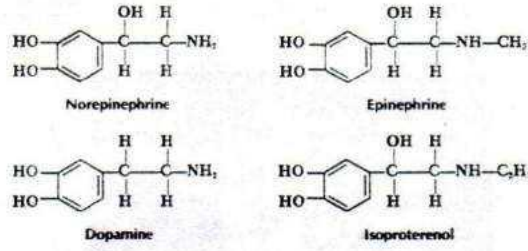
الادوية الادرينالية او المقلدة للجهاز العصبي الذاتي الودي تمثل مجموعة كبيرة من المركبات التي تعمل بشكل مباشر على المستقبلات الادرينالية او تعمل على مستقبلات ما قبل الاشتباك presynaptic أي انها تعمل بشكل غير مباشر لتحرير امينات الكاتيكول من النهاية العصبية . ولبعض هذه الادوية فعلا مشتركا أي انها تعمل بشكل مباشر على المستقبلات كما انها تحرر امينات الكاتيكول .

ان مجموعة الادوية الادرينالية تضم امينات الكتيكول التي تفرز في الجسم والافدرين والعديد من الامينات المصنعة كيميائيا . وتستخدم هذه الادوية سريريا لتأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي وتأثيرها المرخي للقصبات الهوائية bronchodilatation وتأثيرها المحفز للجهاز العصبي المركزي وتأثيراتها الموسعة للربو وتأثيراتها المثبطة للشهية anorexics . ان تأثيرات هذه الادوية بالامكان استشفافها من خلال معرفة نوع المستقبل الادرينالي الذي ترتبط به ، والطبيعة المباشرة او غير المباشرة لتأثيرها وقدرتها على اختراق حاجز الدم – الدماغ ووصولها الى الجهاز العصبي المركزي.

أمينات الكتيكول

ان الابينفرين والنورابينفرين والدوبامين التي تصنع داخل الجسم والايزو بروترونول الذي يصنع كيميائياً تصنف على انها امينات الكاتيكول ذلك لانها تحوي على الكتيكول في تركيبها (اورثو داي هايدروكسي بنزين) كما انها تضم مجموعة امين في السلسلة الجانبية .

يختلف الابينفرين عن النورابينفرين بامتلاكه لمجموعة مثيل مرتبطة بالنايتروجين، اما الايزوبروترونول فيحتوي على مجموعة ايزو بروبييل مرتبطة بالنايتروجين فيما يخلو الدوبامين من مجموعة بيتا – هايدوكسيل في السلسلة الجانبية، وان السابقة Nor في النورابينفرين مشتقة من علم المصطلحات الكيميائية الالمانى وهي مختصر (Nitrogen ohne Radikal) أي النايتروجين الخالي من الجذر، على أي حال ان الابينفرين يتكون في الجسم من النورابينفرين باضافة مجموعة مثيل الى النايتروجين .



أمينات الكتيكول

ان الابنفرين يتركز بكثافة في حبيبات الكرومافين Chromaffin في لب الغدة الكظرية adrenal كما ويتواجد ايضا في اعضاء اخرى عديدة . ان قطع الاتصال الودي يؤثر على محتوى النورابنفرين في الاعضاء ولكن لا يؤثر على تركيز الابنفرين بشكل ملموس . من هذه الملاحظات جاء الاعتقاد بان تواجد الابنفرين يقتصر على خلايا الكرومافين ولا يوجد في الاعصاب الادرينالية .

تتواجد امينات الكاتيكل في حبيبات لب الكظرية وفي حويصلات محاور الاعصاب الودية مع الادنوسين ثلاثي الفوسفات بنسبة 1:4 وربما اكثر في النهايات العصبية .

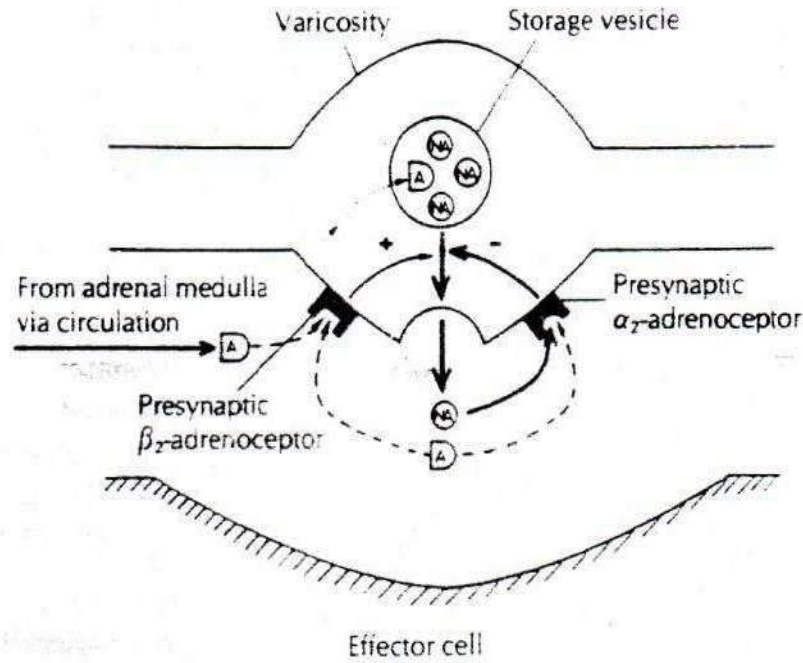
كما انهما يحتويان على بروتين خاص ذائب هو الكروموجرانين chromogranin وانزيم الدوبامين بيتا هايدروكسيليز dopamine – B-hydroxylase

يعمل النورابنفرين على مستقبلات الفا وبعض مستقبلات بيتا . الابنفرين يعمل على كلا النوعين من المستقبلات ايضا ، ولكن في الاعضاء التي تحوي كلا النوعين من المستقبلات (مثل العضل الاملس للاوعية الدموية والعضلات الهيكلية) فان مستقبلات بيتا اكثر حساسية للتراكيز الوظيفية ، الايزوبروترنول هو شاد نقي لمستقبلات بيتا ويغلق فعله بالبروبرانول الدواء الغالق لمستقبلات بيتا الادرينالية (جدول رقم 4) .

ان الادوية مثل ميثوكزامين methaxamine وفنيل افرين phenylphrine تعمل بشكل اختياري على مستقبل الفا وتضادد بغالقات هذه المستقبلات مثل فينوكسي بنزامين phenoxy benzamine و فينولامين phetolamine .

بالاضافة الى مستقبلات الفا مابعد التشابك العصبي postsynaptic التي تتوسط التقلص الوعائي وتوسيع البؤبؤ فان هناك مستقبلات الفا ماقبل التشابك في الاعصاب الادرينالية وتتوسط هذه المستقبلات السيطرة على تحرر الناقل العصبي النورابنفرين (شكل رقم 12) .

ان وجود ضادات وشادات انتقائية قد ادى الى تقسيم مستقبلات الفا الى الفا1 و الفا2 ان الترتيب التنازلي للخصوصية لشادات الفا2 مقارنة بالفا1 هي الكلوندين ثم الابنفرين ثم النورابنفرين ثم الفينل افرين ، والترتيب التنازلي للخصوصية للغالقات هو اليوهميين ثم الفنتولامين ثم الفينوكسي بنزامين ثم البرازوسين ان هذه الحقائق لها اهمية خاصة في علاج ارتفاع ضغط الدم ، وربما تفسر سبب كون ازدياد نبض القلب مشكلة كبيرة مع الفنتولامين مقارنة بالبرازوسين . كما ان هناك مستقبلات الفا2 ما قبل الاشتباك العصبي تتوسط افعالا اخرى ، التقلص الوعائي واثباط انحلال الدهون lipolysis وتحرر الانسولين كما ان الادوية المحفزة لمستقبلات الفا2 في الجهاز العصبي المركزي مثل الكويندين والمثيل دوبا افرزت لنفسها استعمالا في علاج ارتفاع ضغط الدم .



شكل رقم 12: اثباط تحرر النورادرينالين عن طريق مستقبلات الفا 2 ما قبل الاشتباك. اثباط تحرر النورابنفرين من العصبي الودي (السمبثاوي) الذي يتم عن طريق مستقبلات الفا2 ما قبل الاشتباك العصبي وتسهيل التحرر عبر مستقبلات B2 الادرينالية ما قبل الاشتباك العصبي الابنفرين (A) من لب الغدة الكظرية يؤخذ من قبل العصب (السهم المتقطع) ويعمل كناقل كاذب عندما يتحرر سوية مع النورابنفرين (NA) (+) تحفيز الافراز ، - اثباط الافراز)

ان مستقبلات بيتا الادرينالية تقسم الى ثلاثة انواع هي بيتا1 ، بيتا2 وبيتا3 ، تتوسط مستقبلات بيتا1 التأثير القلبي وانحلال الدهون لامينات الكاتيكلول ومستقبلات بيتا2 تتوسط الارتخاء او الانبساط القصي والانبساط

الوعائي وفي الأغشية ما قبل التشابك العصبي تحفز افراز النورادرينالين . ان شاردات مستقبلات بيتا2 مفيدة بشكل خاص في علاج الربو وربما تمنع حصول الولادة المبكرة غير الناضجة . ان القوة النسبية لامينات الكاتيول الثلاث على مستقبلات بيتا هي كما يلي :

الفا : الابنفرين < النورابنفرين << ايزوبروتيرنول

بيتا1 : ايزوبروتيرنول < الابنفرين = النورابنفرين

بيتا2 : ايزوبروتيرنول < الابنفرين << النورابنفرين

جدول رقم 4 : توزيع المستقبلات الادرينالية في الجسم

القلب		
زيادة ضربات القلب	بيتا 1	العقدة الجيبية الاذنية
زيادة معدل التوصيل وتقصير فترة العصيان الوظيفية	بيتا 1	الغدة الاذنية البطنية
زيادة التقلص		عضلة الاذنين والبطين
الاورعية الدموية		
انبساط وانقباض	الفا وبيتا 2	الى العضلات الهيكلية
انقباض	الفا	الى الجلد
انبساط	بيتا2	العضلات القصبية
		العين
انقباض(توسع البؤبؤ)	الفا1	العضلات الطولية (الشعاعية) للقرحجية
انبساط	بيتا2	العضلة الهدبية
المسلك المعوي المعدي		
اقلال الحركة	الفا وبيتا	العضل الاملس
انقباض	الفا1	المصرات
المثانة		
انبساط	بيتا2	Detrusor muscle
انقباض	الفا1	المعدة و Trigon
انقباض وانبساط	الفا1 وبيتا2	الرحم

اعضاء الجنس الذكورية	الفا	القذف
البنكرياس	الفا2 وبيتا2	اقلال وزيادة افراز الانسولين على التوالي
الكلية	بيتا1	افراز الرنين
العضلات الهيكلية	بيتا2	ارتعاش العضل وتحلل الكلايوجين

الضادات ربما تكون غير خصوصية على مستقبلات بيتا1 وبيتا2 (مثل البروبرانول) او ربما لها فعلا اكبر على بيتا1 (مثل متوبرولول) . لقد ثبت ان مستقبلات الفا2 وبيتا2 بعد التشابك تتواجد في التجويف الوعائي ولهذا فان الاوعية الدموية فضلا عن استجابتها للنورابنفرين المفرز من العصب فانها تتأثر بالافدرين في الدورة الدموية .

الابنفرين والنورابنفرين

التأثيرات على القلب والاوعية الدموية

لوحظ ان النورابنفرين بجرعة 10-20 مايكروغرام /دقيقة بالتسريب الوريدي يحدث التأثيرات التاليه : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباضي (يزداد) ، معدل الضغط (يزداد) ، سرعة القلب (تقل قليلا) ، الضخ القلبي (يقبل قليلا)، المقاومة المحيطية(تزداد) .

اما اذا اعطي الابنفرين بالتسريب الوريدي فانه يحدث التالي : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباض (يقبل ويزداد بالجرع الكبيرة) معدل الضغط (لا يتغير) ، سرعة القلب (تزداد) ، الضخ القلبي (يزداد) ، المقاومة المحيطية (تقل) .

ان للنورابنفرين فعلا قابضا للاوعية الدموية واسع الانتشار في العضلات الهيكلية والانسجة الاخرى (مستقبلات الفا) كما انه يزيد ضغط الدم ،هذا التأثير تحدثه المستقبلات الضغطية baroreceptors ومنعكس تباطئ القلب reflux bradycardia ويمكن منعه بالاتروبين. وبالتراكيز القليلة المعطاة بالتسريب الوريدي يحفز الابنفرين مستقبلات بيتا2 في الاوعية الدموية للعضلات الهيكلية ، ان الانبساط الوعائي وزيادة التجهيز الدموي للعضلات مفيدا لتهيئة الجسم للكر او الفر .

ان فعل النورابنفرين على القلب يتضمن زيادة قوة التقلص وزيادة جريان الدم في الشريان التاجي كما ان للنورابنفرين فعلا مسرعا للقلب ايضا ولكن هذا الفعل يصادد بمنعكس بطئ القلب الذي يحدث بشكل ثانوي نتيجة ارتفاع ضغط الدم . ان زيادة الجريان التاجي بعد اعطاء الابنفرين يؤدي الى زيادة عمل القلب وزيادة

الايض . ان الدواء ليس له فائدة في ازالة ألم الذبحة الصدرية وربما يحدث النوبة في مرضى تصلب الشريان التاجي .

ان تأثير الابنفرين على حركية الدم للجهاز البولي تلفت الانتباه حيث انه يقلل جريان الدم الى الجهاز البولي ولكن دون ان يؤثر على الترشيح الكبيبي ، غير ان الترشيح الكبيبي يقل بالجرع الكبيرة من الابنفرين . وان الابنفرين والنورابنفرين يقلصان الاوعية الدموية الدماغية بشكل مباشر .

التأثير المرخي للقصبات الهوائية

الابنفرين يرخي العضلات الملساء للقصبات الهوائية بتحفيزه مستقبلات بيتا2 ، الايزوبروترنول اكثر قوة كمرخي للقصبات من الابنفرين . وان الارتخاء غير ذو قيمة حينما تعطي شادات مستقبلات بيتا2 للشخص العادي . ويصبح التأثير واضحا عندما يستحث تقلص القصبات ببعض المواد كالهستامين او الميثكولين او عند الربو القصبي ، وفي الربو القصبي فان الابنفرين صاحب الريادة .

التأثيرات على العضلات الملساء الاخرى

يحدث الابنفرين توسع البؤبؤ بقبض العضلة الشعاعية او الطولية للقرحية وان هذا التأثير لا يكون واضحا عادة عندما يطبق الدواء موضعيا على العين . قطرات الابنفرين والادوية المشابهة له تقلل الضغط داخل العين في الكلوكوما open angle glaucoma من خلال تحسين تصريف السائل الزجاجي aqueous humor . ان امينات الكاتيول لها فعلا اثباطيا على العضل الاملس المعدي المعوي . ولهذا التأثير اهمية دوائية قليلة . اما تأثير الابنفرين على الرحم فهو تأثيراً معقداً وغير ذات قيمة دوائية .

التأثيرات الايضية

يزداد استهلاك الاوكسجين بمعدل 25% بعد حقن جرعة علاجية من الابنفرين ، وللنورابنفرين تأثيرا اضعف على استهلاك الاوكسجين . الابنفرين والاييزوبروترنول وبدرجة اقل النورابنفرين تحدث تأثيرات معقدة على ايض النشويات ان الجميع يرفعون مستوى الكلوكوز في الدم بجل الكلايكوجين ولكنهم يثبطون اخذ الكلوكوز من قبل خلايا الجسم .

الابنفرين في العديد من الانسجة يعمل على مستقبلات بيتا محفزاً تكوين الادنوسين الحلقي 3 ، 5 احادي الفوسفات (c AMP) الذي يعمل كرسل ثاني لانه واسطة الربط بين تحفيز المستقبل والاستجابة الخلوية . وان ارتباط أمينات الكاتيول بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادنيليت سايكلز الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي

كما ان امينات الكاتيول تحفز تحرر الاحماض الدهنية من الانسجة الشحمية وترفع مستوى الاحماض الدهنية غير المشبعة في الدم ، ولهذا فان الجهاز العصبي الودي ومن خلال تحرر امينات الكاتيول يزود الجسم بالكولوكوز والاحماض الدهنية كمصدر للطاقة .وان التأثير المحفز لتحرر الاحماض الدهنية بالامكان غلقه بالادوية المضادة لمستقبلات بيتا الادرينالية .

ان انتشار البوتاسيوم بين التجويف داخل وخارج الخلايا يتأثر بامينات الكاتيول ايضاً حيث تسبب الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 انتشاره داخل الخلايا وتؤدي الى قلته في المصل، وبالمقارن فان مستقبلات الفا تعمل العكس . ان الارتفاع المؤقت لمستوى البوتاسيوم في المصل الذي ربما يحدث بعد حقن الابنفرين يشير الى تغلب مستقبلات الفا التي تتوسط خروج البوتاسيوم الى خارج الخلايا .

دواعي الاستخدام العلاجي

ان الاستخدامات العلاجية للابنفرين والنورابنفرين تستند اساساً على خصائصهم القابضة للاوعية الدموية والمحفزة للقلب والمرخية للقصبات .

قبض الاوعية الدموية : الابنفرين غالباً يضاف الى محاليل المخدرات الموضعية ليؤخر امتصاص المخدر ويحصر عمله بمنطقة محددة . الابنفرين ايضاً واسع الاستخدام لعلاج الشري والخزب ، ومن الممكن ان يطبق موضعياً للتقليل من النزف السطحي . التسريب الوريدي للنورابنفرين يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم والصدمة shock

القلب : يستخدم الابنفرين والايروبوترونول لعلاج الحصر القلبي (متلازمة Stokes- Adams) ، تعمل هذه الادوية جزئياً بتحسين التوصيل الاذيني البطيني ولكن غالباً بزيادة ذاتية البطين وبهذا تزيد سرعة البطين ويجب ان يؤخذ بحذر في الحالة ما قبل الرجفان prefibrillation لان الدواء قد يحدث لانظامية البطين .

الانبساط القصي : لازالة نوبة الربو ربما يحقن الابنفرين تحت الجلد من محلول 1 : 1000 من الابنفرين كما ويعطى عن طريق الاستنشاق للعلاج الطويل الامد او المتقطع ، وان محلول اكثر تركيز كرزاذ nebulizer يستخدم لهذا الغرض . وان هناك ادوية اكثر خصوصية اشيع استخداماً من الابنفرين .

التأثيرات الجانبية

الجرع العالية للنورابنفرين او الابنفرين ربما تسبب ارتفاعاً شديداً في ضغط الدم مع احتمالية نزف دماغي ، استسقاء رئوي ولانظامية القلب التي تشمل الرجفان البطيني ، وحتى الاعراض الاقل خطورة كالحفقان والصداع وصعوبة التنفس ربما تكون ذات اجهدا وخطورة على المريض ، بالاضافة الى ذلك فان تقلص

الوعاء الدموي ربما يسبب اختناق في مكان التسريب الوريدي للنورابنفرين ، ان مثل هذا التلف من الممكن اقلاله بتسريب الفنتولمين ، كخالق لمستقبلات الفا الادرينالية .

ان المرضى الذين يتعاطون مضادات الكأبة نوع ثلاثية الحلقة او الكوانيندين الذي يغلق آلية التقاط الأمين في الاعصاب الادرينالية ربما يظهرون استجابته مضخمة للنورابنفرين والابنفرين .

ورم لب الغده الكضريه Pheochromocytoma

ان نوعا نادرا من ارتفاع ضغط الدم يحدث عن حدوث سرطان بنسيج لب الغدة الكضرية الذي يفرز النورابنفرين وكميات من الابنفرين وبالرغم من ان ورم لب الغده الكضريه من السرطانات النادرة ولكن تشخيصها مهما جدا لانها تسبب نوعا من اشكال ارتفاع ضغط الدم النادرة التي يمكن علاجها. اغلب سرطانات لب الغده الكضريه التي من الممكن كشفها بطرق كيميائية يلاحظ تراكيز عالية من النورابنفرين وكميات قليلة من الابنفرين والتي قد تصل الى 10-15 ملغم/غم من وزن النسيج وربما يصل مجمل محتوى النسيج من امينات الكتيكول الى 1 غم .

تستخدم العديد من الطرق لتشخيص ورم لب الغده الكضريه وبعض هذه الطرق يعتمد على مبادئ علم الادوية العصبي وبعضها يعتمد على تحديد مستوى امينات الكتيكول في البول او البلازما ومن النادر ان تستخدم اليوم فحوصا دوائية لتشخيص المرض لخطورتها . وتشمل الفحوص الدوائية لتشخيص ورم لب الغده الكضريه نوعين ، الفحوصات التي تثبط فعل النورابنفرين لتقليل الارتفاع في الضغط و الفحوصات التي تزيد افراز امينات الكوتيكول من النسيج المسرطن والتي تسبب زيادة مضاعفة في ضغط الدم .

الادوية التي تقلل ضغط الدم في مريض ورم لب الغده الكضريه Pheochromocytoma هي غالفات مستقبلات الفا مثل الفينوكسي بنزامين والفنتولامين والآخر هو الاكثر استخداما اليوم لتشخيص هذا المرض . ان جرعة مقدارها 5 ملغم منه تحقق بالوريد فاذا انخفض الضغط الانبساطي اكثر من 25 ملم زئيق تعتبر النتيجة نتيجة موجه ، على اية حال ان نتائج موجهة او سالبة مخطوءه ربما تحصل .

الفحوص الكيميائية : ان تشخيص Pheochromocytoma غالبا ما يتم الان بواسطة تحديد (1) تركيز الامينات في البلازما (2) بتحديد كمية الامينات وكمية مؤيضاتها (النورابنفرين، الميتانفرين وفانليل حامض المندلك) او خليطهم في عينة بول 24 ساعة .

الطرق التشخيصية الاخرى هي هجينه بين الطريقة الدوائية والطريقة الكيميائية .

الادويه العامله على الجهاز العصبي الودي :

الأدوية الأدرينالية الفعل ؛

- النورابنفرين بايترترين : مستحضر مجهز للحقن يحوي (الامبول) على 4 مل (ملم³) ، ويحوي كل 1 ملم³ على 1 ملغم من نورابنفرين بايترترين وللحقن بالتسريب الوريدي فان محتويات (الامبول) تضاف الى لتر من 5% محلول دكستروز .

- ابنفرين هايدروكلورايد : مستحضر مجهز على شكل محلول يحوي 0.1 و 1 ملغم /ملم³ من الابنفرين /ملم³ للحقن و 1 ملغم/ملم³ للاعطاء عن طريق الانف و 10ملغم/ملم³ للاعطاء على شكل رذاذ nebulization

- الابنفرين بايترترين : مجهز كبخاخ (ليعطي 160 مايكروغرام لكل بخه .

الابنفرين نفسه مجهز على شكل معلق مائي للحقن يحوي 5ملغم/ملم³ وكبخاخ يعطي 200 مايكروغرام او 275 مايكروغرام لكل بخة ، الابنفرين بايترترين (2%) والابنفرين هايدروكلورايد (1و 2%) ايضا مجهز في محلول للاستخدام للعين .

الدوبامين

ن الدوبامين هو احد امينات الكتيكول ويعمل ناقلا عصبيا في اجزاء من الجهاز العصبي المركزي ، وفي الانسجة الطرفية يعمل الدوبامين على المستقبلات الدوبامينيه فضلا عن عمله على مستقبلات بيتا₁ الادرينالية.

تأثيرات الدوبامين :

تأثيرات الدوبامين على الحركيه الدموية تعتمد على الجرعة مع اختلافات بين شخص واخر . ان التسريب الوريدي للدوبامين 1-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة يزيد تقلص القلب ، ويزيد الطرح او النتاج القلبي output والجريان الدموي الى الجهاز البولي . لم تتغير سرعة القلب او معدل الضغط الدموي بشكل ملموس ومع زيادة سرعة التسريب فان الضغط الشرياني يرتفع .

يستخدم التسريب الوريدي للدوبامين في بعض حالات الصدمة حيث ان فقدان الفعالية المقلصة للاوعية المساريقية والبولية تعتبر احدى محاسنه ، في مثل هذه الحالة يجب ان يعطى الدوبامين اذا كان حجم الدم كافي. ان العديد من الشادات الدوبامينية الفمية ذات فائدة عالية في علاج قصور القلب الاحتقاني وارتفاع ضغط الدم. ان اللانظامية البطينية تعد من الاعراض الجانبية للدوبامين وربما يحدث الغثيان والقيء وارتفاع الضغط .

مستحضرات الدوبامين :

- الدوبامين هايدروكلورايد: مجهز في (امبول او فيال) 5 ملغم او حقنة تحوي 200-800 ملغم ، الدوبامين يجب ان يعطى مع 250 او 500 ملغم³ من محلول وريدي بالتسريب الوريدي لتكون جرعة الدوبامين المحقونه 2-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة بدايةً ثم تنظم الجرعة حسب الحاجة .

- دوبيتامين هايدروكلورايد : مشابه للدوبامين ويعمل انتقائيا عل مستقبلات بيتا1 بالاضافة الى الفا1 ويستخدم في احتشاء العضلة القلبية مع قصور القلب الاحتقاني و عملية ترقيع الشريان التاجي . حيث ان عمر النصف قصير جدا ويعطى بالتسريب الوريدي عادة بسرعة 2-10 مايكروغرام /كغم/دقيقة ويجهز الدوبيتامين على شكل فيالات حجمها 20 ملغم³ تحوي على 250 ملغم دوبيتامين هايدروكلورايد يخفف الى 250-1000 مايكروغرام /ملغم³ .

الادوية الادرينالية المختلفة مصنفة على اساس الاستخدام السريري :

ان تصنيف الامينات المحاكيه لعمل الجهاز العصبي المستقل الودي يصبح اكثر بساطة لو وضع على شكل مجاميع طبقا للاستخدام السريري . ان هناك ثلاثة مجاميع كبيرة :

- الادوية القابضة للاوعية الدموية التي يستخدم البعض منها كمزيلات للاحتقان الانفي.

- المرخيات القصبية .

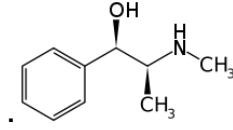
- محفزات الجهاز العصبي المركزي التي تستخدم بشكل شائع كمثبطات للشهية.

بعض الادوية لها فعاليات مزيجة مثل الافدرين الذي يستخدم لخصائصه المحفزة للجهاز العصبي المركزي ، وخصائصه المرخية للقصبات ، وفعاليتها على الجهاز القلبي الوعائي .

الافدرين :

استخدم في الصين لقرون وادخل الى الولايات المتحدة عام 1923 وهو من مقلدات الجهاز الودي النباتية الاصل ويستخدم هذا الدواء في المستحضرات المعطاة دون وصفه طبية ، الافدرين مشابه للابنفارين والنورابنفارين ماعدا ان له فعلا اطول بكثير وهو فعلا عند اعطائه فميا ويستطيع اختراق الجهاز العصبي المركزي وتحفيزه ، وعلى اساس الوزن فان تأثيره يعادل 1/100 من تأثير امينات الكتيكول . كما انه جيد الامتصاص من المسلك الهضمي ويدوم تأثيره لساعات . ان العديد من تأثيراته المحيطية من الممكن تخفيفها بالحقن المسبق للرزبين او بقطع الاعصاب الودية ، ان تأثيره المرخي للقصبات لا بد وان يكون مباشراً حيث

ان النورابنفرين ليس شاداً له على مستقبلات بيتا2 . وفضلا عن تأثير الافدرين على الاوعية الدموية فان الافدرين يزيد سرعة القلب ويسبب توسع البؤبؤ عندما يطبق على العين كما انه يحفز الجهاز العصبي المركزي

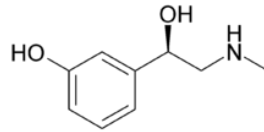


افدرين

الادوية الادرينالية القابضة للاوعية الدموية المرتبطة بالابنفرين والافدرين :

فنيل فرين :

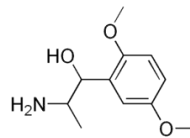
وهو شاد لمستقبلات الفا الادرينالية يستخدم تحت الجلد او عضليا 2-5 ملغم لمنع حدوث انخفاض ضغط الدم خلال التخدير الشوكي ولعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic ، كما انه يضاف الى المخدرات الموضعية لاطالة فعلها ويستخدم موضعياً كمزيل للاحتقان ولتوسيع البؤبؤ .



فنيل فرين

ميثوكسامين :

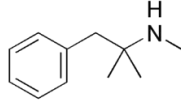
وهو دواء شاد لمستقبلات الفا الادرينالية ويفتقد الخصائص المحفزة للقلب. ان كل من الميثوكسامين وفنيل فرين ربما يعطيان بالوريد لاحداث خفض انعكاسي في سرعة القلب في مرضى تسارع القلب فوق البطيني .



ميثوكسامين

ميفنترامين :

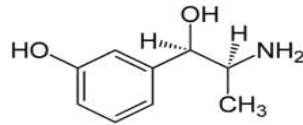
يعمل على الاوعية الدموية بشكل مباشر وغير مباشر على كل من مستقبلات الفا وبيتا . ان فترة فعله القابض للاوعية الدموية والمحفز للقلب حوالي 60 دقيقة عند حقنه تحت الجلد بجرعة 10-30 ملغم .



ميفنترامين

ميتارامينول

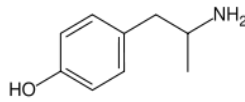
يشبه الفنيل فرين في خصائصه لكنه يعمل بشكل مباشر وغير مباشر . انه يؤخذ من قبل الالياف الودية ويطلق كناقيل كاذب . يعطى الدواء عادة تحت الجلد او بالعضل بجرعه 2-10 ملغم .



ميتارامينول

هايدروكسي أمفيتامين :

يشبه الافدرين في فعله ماعدا ان له فعلا ضعيفا على الجهاز العصبي المركزي وحضر الدواء كمستحضر للاستخدام للعين.



هايدروكسي امفيتامين

مزيلاات الاحتقان الانفي

ان قابضات الاوعية الانفية هي ادوية ودية العمل تستخدم لازالة الاحتقان الانفي . ان استخدامها المستمر ربما يحدث التهاب الانف المزمن واحتقان الظهارة الانفية ربما لان الاختناق النسيجي يؤدي الى التورم المعاود .

تحدث هذه الادوية تأثيرات جهازية بالجرع العالية مثل زيادة ضغط الدم ، الدوار ، الخفقان وفي بعض الحالات تحفيز الجهاز العصبي المركزي . الاوكسي ميتازولين والزايلوميتازولين نسبيا اطول فعلا ويستخدمان مرتين او ثلاثة مرات يوميا على التوالي .

ان مزيلات الاحتقان غالبا ماتمزج مع مضادات الهستامين لهذا فان المستحضرات الحاوية على الفنيل فرين ومضادات الهستامين اصبحت اكثر شعبية كأدوية فمية مزيلة للاحتقان الانفي . وتشمل الادوية المزيله للاحتقان الانفي الفنيل فرين ، الاوكسي ميتازولين ، الزايلوميثازولين ، السيدو افدرين ، والفنيل بروبانولمين .
الفنيل بروبانولمين يستخدم ايضا كمثبط للشهية ويصرف بدون وصفة طبية بشكل واسع ، الجرعة المعتدلة منه قد تسبب ارتفاع خطير في ضغط الدم .

بروبيل هكسدرين غالبا يعطى بالاستنشاق له العديد من خصائص الامفيتامين ولكنه اقل تأثيرا على ضغط الدم وقل تأثيرا تحفيزيا للجهاز العصبي المركزي .

نافازولين هو مشتق اميدازولينى قد يسبب دوار شديد وفقدان الاحساس لدى الاطفال وتورم في ظهارة الانف ولا نظامية قلبيه عندما يستخدم بكثرة . تتراهايدروزولين مشابه للنافازولين كيميائيا وفي اعراضه الجانبية .

مرخيات القصبات الهوائية الادرينالية الفعل

الايروبوترونول (ايروبربيل نورابنفرين) :

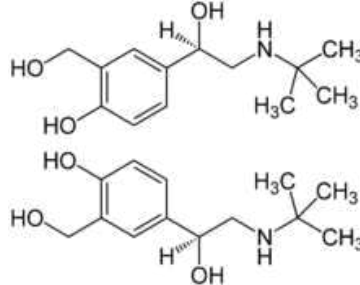
هو شاد قوي لمستقبلات بيتا ، انه يبسط العضلات الملساء القصبية ويزيد سرعة وتقلص القلب كما انه يبسط الاوعية الدموية خصوصا في العضلات الهيكلية . يستخدم الايزوبروترونول بشكل رئيسي لعلاج الربو القسبي، قد يحدث الحصر الاذنيبي البطني والتوقف القلبي ، وقد يحدث الخفقان ، سرعة القلب واللانظامية القلبية وانخفاض الضغط والذبحة بعد اعطائه ، وان بعض حالات الموت المفاجئ في مرضى الربو قد توعدز لكثرة استخدام الايزوبروترونول .

ان السايكلوبروبان ، المخدر الاستنشاقى قد يزيد من حساسية العضلة القلبية للايزوبروترونول وان تأثيره من الممكن غلقه بالبروبرانولول .

الايروبوترونول هايدروكلورايد مجهز في محلول 1-0ر25% للاستنشاق الفمي ، ومحلول يحوي 0ر05-0ر2 ملغم/ملم³ للحقن ، وحبوب تحت اللسان تحوي 10-15 ملغم ، ان تأثير الحبوب قد يكون غير منضبط وذلك لكون الامتصاص متذبذب . ومن الممكن اخذ الدواء على شكل بخاخ يعطي 120-130 مايكروغرام من الدواء لكل بخة كما حضر الدواء على شكل سلفات كبخاخ (80 مايكروغرام /بخة) .

المرخيات القصبية الاخرى

مشتقات الثايوفيلين وادوية ادريالية اخرى فضلا عن الايزوبروترنول والابنفرين والافدرين تستخدم ايضا كمرخيات قصبية. الشادات الاختيارية لمستقبلات بيتا2 مثل ساليبوتامول وبيوترنول وميتابروترونول تستخدم في علاج الربو بسبب قلة اعراضها الجانبية على القلب

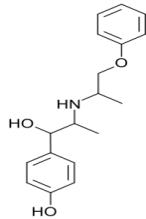


ساليبوتامول

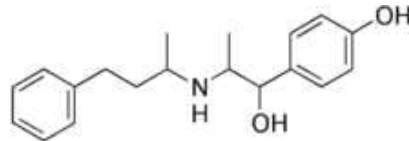
الادوية الادريالية الباسطة او المرخية للاوعية الدموية

النايلدرين Nylidrin وايزوكزبرين isoxsuprine :

يرتبط تركيبهم الكيميائي بالايزوبروترنول ويستطيعان ان يبسطا للاوعية الدموية المحيطية ، ويظهر انهما يعملان بشكل رئيسي كمرخيات وعائية مباشرة مع احتمالية امتلاكهم بعض الفعالية الشادة لمستقبلات بيتا . هذه الادوية استخدمت في امراض الاوعية الدموية الطرفية لزيادة جريان الدم.



ايزوكزبرين



النايلدرين

الادوية الادريالية المحفزة للجهاز العصبي المركزي والمثبطة للشهية

ان الامفيتامينات محفزات قوية للجهاز العصبي المركزي ، الدكستروامفيتامين له فعالية اكبر على الجهاز العصبي المركزي ونوعا اقل فعالية على الجهاز القلبي الوعائي من فعالية نظيره الليفوامفيتامين ، يستخدم هذا الدواء ويساء استخدامه لخصائصه المثبطة للشهية بالاضافة الى ذلك فان الدكستروامفيتامين يستخدم لعلاج البلاهة و كعلاج ساند في مرض الباركنسون Parkinsons واضطرابات الجهاز فوق الهرمي المصاحبه

لتعاطي ادوية الذهان extrapyramidal disorders ، وكمحفز في علاج فرط النعاس ، يمتص الأمفيتامين من المسلك المعدي المعوي ويصل سريعا الى الدماغ ومؤيضة الرئيسي هو فنيل اسيتون كنتاج عن ازالة مجموعة الامين بالجهاز المايكروسومي ، باراهايديروكسي امفيتامين هو المؤيضا الاقل تكونا يؤخذ من قبل الاعصاب الادرينالية ويتحول الى باراهايديروكسي نورافدرين الذي يخزن في الحويصلات ويتحرر عند ورود جهد الفعل ولهذا فهو يعمل كناقل عصبي كاذب .

ان مساوى استخدام مثبطات الشهية تتعلق بالتطور السريع للتحمل tolerance وكذلك فان الفعل المثبط للشهية لهذه الادوية يفقد بعد اسبوع او اسبوعين فقط من العلاج لهذا فان هذه الادوية تساعد فقط كتدبير ساند لفترة قصيرة لعلاج السمنة . الجرعة الكبيرة المتكررة من الامفيتامينات ربما تحدث الذهان psychosis .

الدكستروامفيتامين مجهز مع الامفيتامين في 50:50 معقد الريبسين الذي يحوي 5-12-20 ملغم من هذا الامين . الميثامفيتامين محفز قوي للجهاز العصبي المركزي ويستخدم لنفس الاغراض التي يستخدم لها الامفيتامين . ومن مضادات الشهية الاخرى ، فنفلورامين ومازندول يثبطان الشهية ويستخدمان كعلاج ساند لفترة قصيره اضافته الى تحديد السرعات الحرارية والتمارين والعلاج النفسي .

التضاربات الدوائية

كل الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومثبطات الشهية ربما تسبب فرط ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يتعاطون مثبطات انزيم الاوكسيداز احادي الامين MAO . الكل ماعدا الفنفلورامين تضاد الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ، الفنفلورامين قد ينشط الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ولمثيل دوبا . الفنفلورامين له فعل منوم وربما يزيد الفعل المثبط للجهاز التنفسي للكحول ولمثبطات الجهاز العصبي المركزي الاخرى . المازندول ينشط الفعل القابض للاوعية الدموية للنورابنفرين ولذا فان الادوية القابضة للاوعية الدموية يجب ان تستخدم بحذر شديد في المرضى الذين يتعاطون المازندول .

الادوية المضادة او الغالقة للادرينالين Anti adrenergic drugs

الادوية الغالقة للادرينالين هي الادوية التي تضاد تنافسا فعل امينات الكتيكول والشادات الادرينالية الاخرى على مستقبلاتها الخاصة . وتصنف المضادات الادرينالية الى ضادات مستقبلات الفا و ضادات مستقبلات بيتا ، التصنيف الذي يعكس خصوصية العمل على هذا او ذاك من المستقبلات الادرينالية . الاوعية الدموية تحوي كلا النوعين من المستقبلات وان تحفيز مستقبلات الفا يسبب التقلص وتحفيز مستقبلات بيتا يسبب

الارتخاء . ومن الجانب الآخر فإن الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية تسبب الانبساط الوعائي وذلك باضعاف الفعل الودي وفي المقابل فان غالقات مستقبلات بيتا عادة لها تأثيرا طفيفا لان مستقبلات بيتا2 لا تتحفز بالابنفرين اثناء الراحة . ولكن غلقها يمنع الفعل الباسط للاوعية للابنفرين او الايزوبروترنول . وفي الاعضاء مثل القلب الذي يحتوي بشكل رئيسي مستقبلات بيتا ، فان غالقات مستقبلات بيتا تضاد فعل النورابنفرين المسرع لعمل القلب .

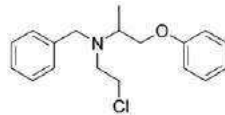
الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية :

ان الادوية في هذه المجموعة تختلف فيما بينها بقوة التأثير وفترة الفعل والقابلية النسبية لغلق مستقبلات الفا1 والفا2 . وربما تكون لها خصائص دوائية لا ترتبط بغلقها للمستقبلات الادرينالية.

الفينوكسي بنزامين

الفينوكسي بنزامين هايدروكلورايد يعطى بجرعة 50-100 ملغم . وان هذه الجرعة تخفض ضغط الدم وتثبط الانقباض الوعائي الانعكاسي الذي يحدث طبيعيا في الاوعية الكبيرة عند الوقوف الذي يؤدي الى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic . ان طول فترة فعل الفينوكسي بنزامين يحدث نتيجة الارتباط الثابت بين الدواء والمستقبل الفا . يستخدم الفينوكسي بنزامين في علاج ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma قبل الازالة الجراحية . المريض بهذا الورم يعالج لعدة ايام او اسابيع للاستقرار قبل اجراء الجراحة . الفينوكسي بنزامين ذو فائدة خاصة في هذا الاستخدام لانه دواءً فمياً طويلاً الفعل .

ومن بين العديد من الاعراض الجانبية الشائعة والمتفاوتة الحدوث للفينوكسي بنزامين هي انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ، تسارع القلب ، احتقان الانف ، تقلص البؤبؤ . كما ان الفينوكسي بنزامين قد يغلق مستقبلات الهستامين والسيروتوفين والاستيل كولين .

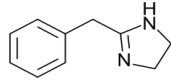


فينوكسي بنزامين

تولازولين Tolazoline

ان التولازولين هايدروكلورايد هو غالق ضعيف لمستقبلات الفا ويحدث انبساط وعائي محيطي ، غالبا بواسطة فعله المباشر المرخي على العضل الاملس الوعائي . بالاضافة الى ذلك فانه محفز قلبي مباشر

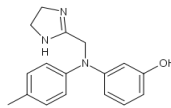
واستخدامه مصحوب بتسارع القلب والتأثيرات الجانبية الاخرى للدواء مثل زيادة الحركة المعوية وافراز حامض الهايدروكلوريك .



تولازولين

فنتولامين Phentolamine:

هو غالق لمستقبلات الفا يستخدم لتشخيص ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma ولمنع ارتفاع ضغط الدم خلال الازلة الجراحية للورم . الفنتولامين مسليت مجهزة للحقن 5 ملغم ، وبالإضافة الى فعالية الغالقة للمستقبل فان للدواء فعل اخر مشابه لعمل التولازولين المشابه له كيميائيا . التأثيرات الجانبية تشمل ارتفاع الضغط الانتصابي ، تسارع القلب ، التيبس الانفي والاضطراب المعوي المعدي مثل الغثيان والقيء والاسهال . ان هذا الدواء لا يستخدم كعلاج مزمن لورم لب الغده الكضريه لانه ضعيف الامتصاص بعد الاعطاء الفمي .

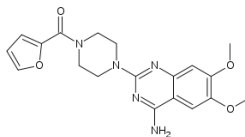


فنتولامين

غالقات مستقبلات الفا1 الاختيارية عكسية الفعل (العكسية)

برازوسين prazosin :

كان يعتقد سابقا بانه يعمل من خلال فعله المرخي المباشر على العضل الاملس الوعائي ولكن اخيرا وجد انه غالق لمستقبلات الفا . انه دواء خافض للضغط مفيد مع اعراض جانبية اقل من غالقات مستقبلات الفا الاخرى ربما بسبب فعله الاختياري على مستقبلات الفا مابعد الاشتباك . ان البرازوسين لا يحدث تسرع القلب الملاحظ على سبيل المثال مع فينولين .



برازوسين

يجهز البرازوسين هايدروكلورايد بكبسولات 1-5 ملغم . التأثيرات الجانبية تتضمن الصداع ، الدوار ، وانخفاض الضغط بعد الجرعة الاولى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ، عموماً لا يستمر الانخفاض ، وبالإمكان التقليل من الاعراض الجانبية باعطاء الجرعة الاولى وقت النوم او بالزيادة التدريجية للجرعة . البرازوسين هايدروكلورايد مشابهة جداً للبرازوسين وافضل امتصاصاً ويعطى على شكل حبوب جرعة واحدة يومياً 1-5 ملغم .

قلويدات الاركوت Ergot alkaloids

بعض فلويدات الاركوت مثل الاركوتامين Ergotamine تملك فعلاً غالباً لمستقبلات الفا الادرينالية . على اي حال فان هذه القلويدات تستخدم بسبب فعلها القابض للاوعية المباشر وفعالها المقلصة للرحم (المشابهة لفعل الاوكسي توسين) oxytocic .

الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية

ان هذه الادوية هي مثبطات تنافسية لامينات الكتيكول على مستقبلات بيتا الادرينالية تأثيراتها العامة موضحة في جدول رقم 5 ، بعض هذه الغالقات لها قدرة اكبر نسبياً لغلق المستقبل بيتا1 في القلب وتختلف الغالقات فيما بينها في خصائصها فترة فعلها جدول رقم 6 يظهر المميزات العامة لهذه الغالقات .

وبالرغم من ان غالقات مستقبلات بيتا ثبتت فائدتها اولاً في علاج الذبحة الصدرية ولكن لها العديد من دواعي الاستعمال السريرية الاخرى التي تشمل ارتفاع ضغط الدم ، لا نظامية القلب ، تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis ، اعتلال القلب التضخمي hypertrophic cardio myopathy و الصداع النصفي والزرق glaucoma .

ان اول غالق لمستقبلات بيتا وهو داي كلوروايزوبروترونول صنع باحلال الكلورايد محل مجاميع الهيدروكسيل الفينولية في حلقة الشاد الايزوبروترونول . على اية حال ان البروبرانولول اول دواء غالق لمستقبلات بيتا استخدم سريريا ومازال الاكثر استخداماً في اي وقت .

البروبرانولول propranolol

التأثيرات الدوائية : البرابونولول ضاد تنافسي لفعل أمينات الكتيكول على مستقبلات بيتا . ولذلك فان الدواء يحدث فعلاً كرونوتروبي chronotropic سالب و اينوتروبي intropic على القلب ، ويبطئ التوصيل الاذيني البطيني ويحدث التقلص القصي وقد يحدث انخفاض سكر الدم hypoglycemia كما انه يحدث فعلاً مشابهة للكوندين quindine (ثبات الغشاء) على القلب في الجرعة الكبيرة . البروبرانولول هو عبارة عن

خليط شكله (ليفو) Ievo غالق لمستقبلات بيتا وشكله (دكسترو) dextro له فعل اكبر على الغشاء . ان فعل البروبرانولول من الممكن منعه بجرعة كافية من شادات مستقبلات بيتا مثل الايزوبرترنول ، او بواسطة الكلوكاكون glugagon الذي يعمل على مستقبلات مختلفة ولكنه ايضا ينشط انزيم الادنليت سايكليز .

الحركية الدوائية :

يتمص البروبرانولول بشكل كامل من المسلك المعدي المعوي ولكن حوالي 50% تفقد فعاليتها بواسطة الكبد عندما يتمص الدواء بتأثير المرور الاول first-pass effect ، تركيزه في البلازم متفاوت . مؤيضة الرئيسي هو 4-هايدروكسي بروبرانولول وهو مؤيضا فعالا كغالق لمستقبلات بيتا ولكن له عمر نصف اقل . ولقصر عمر البرابرونولول فانه يعطى كل 6-12 ساعة اعتمادا على غرض الاستخدام . ان انخفاض الوظيفة الكلوية لها تأثير ضعيف على منهج اعطاء الجرع . وفي اليد الاخرى فان الادويه التي تعمل حث انزيمات الأيض مثل الفينوباربيتال تزيد سرعة تصفية الدم من البروبرانولول . اما تليف الكبد او الادوية مثل السميتين cimetidine التي تثبط الأيض الكبدي فانها لا تقلل التصفية وحسب ولكنها تزيد التوفر الحيوي للبروبرانولول (لتقليل أبيضه الناجم عن المرور الاول على الكبد).

الاستخدامات السريرية : ان تأثير البروبرانولول في لانظامية القلب ينتج عن غلقه لمستقبلات بيتا . ويستخدم الدواء في تسرع القلب مافوق البطين supraventricular كما يحصل في تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis .

ان تسرع البطين المتسبب يامينات الكتيكول والدجيتالس تعتبر من دواعي استخدام البروبرانولول ولكن البروبرانولول لا يمثل الاختيار الاول في الانواع الاخرى من تسرع البطين . ألم الذبحة الصدرية يزال بالبروبرانولول في بعض المرضى الذين لا يستخدمون النايتروكسرين تحت اللسان ، ان الفائدة تأتي من خلال كون البروبرانولول يخفض سرعة القلب ويقلل من شد الجدار وتقلص البطين الايسر وان كل ذلك يقلل الحاجة للاوكسجين .

التأثير الخافض لضغط الدم للبروبرانولول لم يفسر بطريقة مقنعة تماما . ان قلة النتاج القلبي يبدو انه السبب الرئيسي ولكن اثباط انطلاق الرنين وبعض تأثيرات الدواء على الجهاز العصبي المركزي يضمن فضلا عن آليات اخرى ممكنة بانها سبب التأثير الخافض لضغط الدم ، ان غلق مستقبلات بيتا قبل التشابك مع النقصان اللاحق في انطلاق النورابنفرين في العلاج الطويل الامد ايضا اقترح كجزء من آلية عمل البروبرانولول الخافض لضغط الدم .

في احتشاء العضلة القلبية ان العلاج بغالقات مستقبلات بيتا لسنة او اكثر بعد الاحتشاء وجد ان له تأثير طبيياً ضد حدوث الموت او عودة الاحتشاء . ان الاعطاء الوريدي السريع للميتوبرولول Metoprolol او الاتنولول عند ادخال المريض يليه العلاج الفمي لمدة 7 ايام كان مفيداً لخفض معدل الوفيات التي تحدث طبيعياً في اليومين الاولين بعد الاحتشاء .

كما يستخدم البروبرانولول كعلاج وقائي في الصداع النصفي ولتقليل الارتعاش واعراض الجهاز العصبي الذاتي التي ترافق القلق anxiety

التأثيرات الجانبية والتضاربات الدوائية :

ان التأثيرا الجانبية الرئيسية للبروبرانولول تنتج عن تقلص القصبات ، الحصار القلبي heart block واثباط التقلص القلبي ، وعموما الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا ينهى عن استخدامها في مرضى الربو .

ربما يسبب البروبرانولول انخفاض سكر الدم و يتداخل مع خفض سكر الدم بالانسولين . وقد يمنع حصول تسرع القلب الذي يعتبر دليلاً لانخفاض سكر الدم في مرضى السكر . التأثيرات المركزية لغالقات مستقبلات بيتا وتشمل الدوار ، التعب ، اضطرابات النوم كالكوبيس ، والهلوسة والكآبة ، هذه التأثيرات تبدو اقل حدوثاً مع مضادات مستقبلات بيتا ضعيفة الذوبان في الدهون . البروبرانولول قد يزيد التأثير الخافض للضغط للفينوثيازينات ويثبط تأثيرات الدوبامين على مستقبلات بيتا .

الانسحاب من البروبرانولول : ان الانسحاب من البروبرانولول وغالقات مستقبلات بيتا الاخرى قد يؤدي الى زيادة تهيج القلب . وتعاضم الذبحة الصدرية وحتى الاحتشاء القلبي ، هذه التغييرات تبدأ خلال يومين من قطع العلاج ولكن حالة المريض ترجع الى الطبيعي خلال 10-14 يوم . هذه المتلازمة عموما تعزى الى تزايد upregulation مستقبلات بيتا كحصىلة للغلق المستمر بالدواء . ان من المهم ان يتم الانسحاب من العلاج بغالقات مستقبلات بيتا بالتدريج ، غالقات مستقبلات بيتا تضعف ظهور اعراض تسمم الغدة الدرقية والتي ربما ستظهر بشكل متضخم (عاصفة الدرقية) عندما يوقف استخدام غالقات مستقبلات بيتا .

الادوية الاخرى الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية :

غالقات مستقبلات بيتا التي طورت لاحقا تختلف عن البروبرانولول بنواح عديدة . ان لها خصوصية العمل على القلب حيث تظهر غلقاً لمستقبلات بيتا1 ولا تؤثر على بيتا2 ، ان من محاسنها امكانية استخدامها في مرضى الربو ومرض السكر . ان غالقات بيتا الاقل ذوبان في الدهون (الاتنولول والنادولول والاسيبوتولول) قد تحدث اقل تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي وتطرح غير متأيضة بنسبة اكبر . بالرغم من

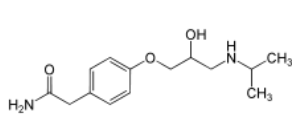
الفروق في اعمار النصف فان اعطاء اي من هذه الادوية مرة او مرتين يومياً مؤثراً في كعلاج خافض لضغط الدم ، نادولول nadolol وبندولول pindalol مثل البروبرانولول ليس لديهم خصوصية على القلب فقط ويغلقا مستقبلات بيتا1 وبيتا2 ، البندولول له فعل شاد لمستقبل بيتا intrinsic وفعالية مثبتة للغشاء ، التأثير الذي قد يؤدي الى تسرع القلب اذا كان النسق الودي ضعيفاً . لابتولول labetalol هو خافض لضغط الدم غير اعتيادي فبالاضافة لكونه ليس له خصوصية في غلق مستقبلات بيتا فانه يغلق مستقبلات الفا1 . تيمولول timolol ايضا لايملك خصوصية للعمل على القلب . و فضلا عن فوائدها في الجهاز القلبي الوعائي ، فان غلق مستقبلات بيتا يقلل من تكوين السائل الزجاجي . ان من غير المؤكد فيما اذا كان هذا التأثير ينتج عن غلق مستقبلات بيتا او بينه التأثير ciliary processes او على الاوعية الدموية . البروبرانولول لا يستخدم في العين بسبب فعله المخدر الموضعي ولكن timolol يعتبر دواء الاختيار الاول من قبل العديد من اطباء العيون كعلاج اول للزرق ، ميتابرولول metaprolol ، وأنتولول atenolol وأسبيتولول acebutolol تختلف عن الادوية اعلاه في خصوصيتهم النسبية في العمل على القلب ، ان هذه الادوية اكثر امان عند الاستخدام في مرضى الربو من تلك الأدوية التي ليست لها خصوصية العمل على مستقبلات بيتا1 فقط . ولكن لازالت غير خاليه من خطر غلقها لمستقبلات بيتا2 عند استخدامها بجرع علاجية وحتى حينما تستخدم بحذر في المرضى المصابين بمرض الربو فان حقن شادات مستقبلات بيتا2 معها ربما يكون ضروريا . بيتاكزالول Betaxolol وهو ضاد متخصص للمستقبلات القلبية وقد ثبتت كفاءته في علاج الزرق وفي هذا الاستخدام سجل ان له تأثيرات طفيفة على الجهاز التنفسي في مرضى الربو . الليفوبينولول levobunolol هو غالق لمستقبلات بيتا طويل الفعل وقد ثبتت كفاءته في علاج الزرق .

جدول رقم 5 :تأثيرات غلق مستقبلات بيتا الادريالية

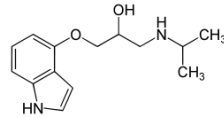
تقل	سرعة القلب
يقل	تقلص العضل القلبي
يقل	النتاج القلبي
لايتغير او يقل	ضغط الدم الشرياني
يقل	تأثير التميرين على سرعة القلب والنتاج القلبي
يغلقه	تأثيرات الادوية الشادة لمستقبلات بيتا (القلبية ، الشريانية،القصبية، الايضية)

جدول رقم 6 : غالقات مستقبلات بيتا الادريناليه ، خصائصها استخداماتها ، واشكال الجرعه

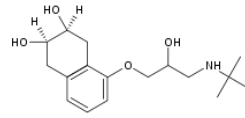
الدواء	الاستخدام العلاجي	عمر النصف / ساعه	الفعاليه الشاده لمستقبلات بيتا	الخصوصيه القلبيه (النسيبه بيتا 1)	اشكال الجرعه / ملغم
بروبرانول هايدروكلورايد propranolol-HCl	ارتفاع الضغط ، الذبحة القلبيه، احتشاء القلب ،لانظامية القلب	4-3			حبوب 10-90 ، كبسول 60-160 محلول حقن 4.8 و80/مل ، محلول حقن 1/مل
نادولول nadolol	ارتفاع الضغط ،الذبحة القلبيه،	24-20			حبوب 20-160
بندولول pindolol	ارتفاع الضغط	4-3	+		حبوب 5 ، 10
بنبيوتولول penbutolol	ارتفاع الضغط	5	+		حبوب 20
تيمالول ماليت timolol maleate	ارتفاع الضغط ،الذبحة القلبيه، الكلوكوما (الزرق)	4			حبوب 5 – 20 قطرة 0.5 و25، %
لبيتالول هايدروكلورايد labetalol-HCl	ارتفاع الضغط	8-6	+		حبوب 100-300 ، محلول حقن 5/مل
ميتابرولول ترترات metoprolol tartrate	ارتفاع الضغط ،الذبحة القلبيه، احتشاء القلب ،	7-3		+	حبوب 100-50 ، محلول حقن 1/مل
اتينولول atenolol	ارتفاع الضغط ، الذبحة القلبيه،احتشاء القلب ،	9-6		+	حبوب 100-50 ، محلول حقن 10/5مل
اسبيوتولول هايدروكلورايد acebutolol –HCl	ارتفاع الضغط لانظامية القلب	4-3		+	كبسول 200-400
ايسمولول esmolol	لانظامية القلب	0ر15		+	محلول حقن 10.250/مل
بيتاكسولول هايدروكلورايد betaxolol-HCl	ارتفاع الضغط ،الكلوكوما (الزرق)	22-14		+	حبوب 10 ، 20 قطرة 0.5 و25، %
ليفابونولول levobunolol	الكلوكوما (الزرق)				قطرة 0.5 %
ميتيبرانولول metipranolol-HCl	الكلوكوما (الزرق)				قطرة 0.5 %



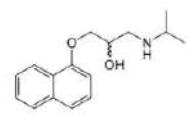
اتينولول



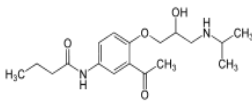
بندولول



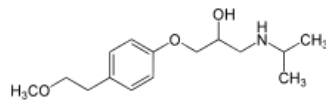
نادولول



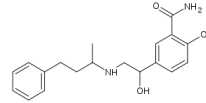
بروبرانول



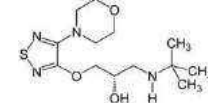
اسبيبتالول



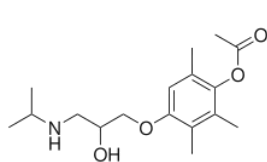
ميتابرولول



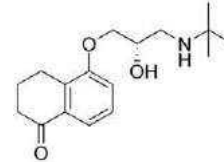
لبيتالول



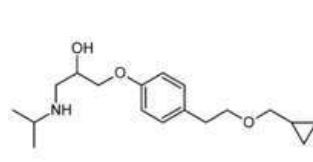
تيمالول



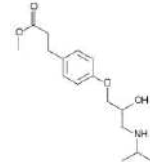
ميتيبرانولول



ليفابونولول



بيتاكسولول



ايسمولول

أدوية الجهاز العصبي المركزي

Pharmacology of central nervous system

أدوية الجهاز العصبي المركزي

مقدمه

النقل الكيماوي في الجهاز العصبي

ان التقدم الذي حصل في معرفتنا للنواقل العصبية قد تأتي من خلال ايجاد ادوية تعمل بشكل شادات agonist او ضادات antagonist انتقائيه في الجهاز العصبي ، وعموما قد تكون النواقل العصبية neurotransmitters لها فعلا خاصا في الجهاز العصبي المركزي حصرا وبعضها فضلا عن عملها في الجهاز العصبي المركزي فان لها افعال محيطية peripheral ولكي تحسب المادة المفرزة كناقل عصبي فيجب ان تحقق مجموعة من الشروط ومنها :

- يجب ان توجد هذه المادة وتفرز في الاشتباك العصبي synaps
- يجب ان تخزن في النهاية العصبية ما قبل الاستباك presynaptic
- يجب ان تجري عمليات تصنيعها في العصب ما قبل الاشتباك .
- يجب ان تتحرر عند التحفيز العصبي nerve stimulation
- يجب ان تؤدي فعلا على الغشاء مابعد التشباك postsynaptic membrane
- يجب ان يكون ايضها في الاشتباك metabolized in synaps .

ان اغلب الادوية العاملة على الجهاز العصبي يكون عملها اما بتحفيز او تثبيط عمل هذا الناقل العصبي او ذلك ، وقد يجري تحفيز الناقل العصبي اما بزيادة تصنيعه او تحفيز تحرره او منع ايضه في الاشتباك او باعطاء الادوية الشاده التي تحاكيه في العمل agonists ، ومن الممكن اثباط عمل الناقل العصبي اما بمنع تصنيعه او بمنع افرازه او بغلق مستقبلاته في الغشاء مابعد الاشتباك .

وتشمل النواقل العصبية :

- الأمينات الاحادية Mono amines

وتشمل الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين ، لقد عرف ان هنالك ثلاث مسالك صاعدة من الاعصاب التي تعمل بالامينات الاحادية في ادمغه اللبائن . ان اجسام الخلايا العصبية لهذه المسالك متواجدة في الدماغ الاوسط midbrain ومحاورها تنقل الاشارات العصبية لعدة مناطق في الدماغ ، فان المسلك الدوباميني (المادة السوداء – الجسم المخطط) nigrostriatal يلعب دورا مهما في الحفاظ على المشي gait والوضع posture وان تنكس اعصاب هذا المسلك يؤدي الى حصول مرض الباركنسون. ان المسالك النورادرينالية والدوبامينية الصاعدة الى الجهاز الحوفي (الطرفي) limbic system لها وظائف عديدة . ان الجهاز الحوفي عبارة عن دوائر عصبية متعددة تربط قرن آمون hippocampus والحزمة المقوسة fornix bundle والجسم الحلمي mammillary body والمهاد thalamus والتلفيفة المطوقة cingulated gyrus واللوزة amygdale ، ان الجسم الحوفي يلعب دورا مهما في تنظيم المزاج mood . ان اضطرابات المزاج والسلوك تحصل لاضطراب عمل النواقل العصبية في الجسم الحوفي وان العديد من الادوية التي تؤثر على المزاج تؤدي فعلها على تلك النواقل ، فان الكآبة ترتبط بقلّة وظيفته الامينات الاحادية فيما يرتبط الهوس mania والتهجات السلوكية الاخرى بزيادة فعاليته الامينات الاحادية ويرتبط الذهان بفرط النشاط الدوباميني .

على اي حال قد يكون من الصعوبة فصل دور كل ناقل عصبي في كل حالة من حالات اضطراب المزاج ، غير ان الادوية التي تحدث تهيج الجهاز العصبي فانها تزيد فعالية الامينات الاحادية مثلا الكوكابين يثبط التقاط او اعادة اخذ الامينات العصبية من قبل النهاية العصبية والامفيتامينات تحفز افراز الامينات الاحادية من النهايات العصبية ومضادات الكآبة مثل الامبرامين imipramine تثبط التقاط الامينات الاحادية (النورابنفرين) من الاشتباك العصبي ، اما مضادات الكآبة التي تثبط انزيم الاوكسديز احادي الامين MAO فمن اسمها تمنع ايض النورابنفرين مؤدية الى اطالة فعله .

ان المسالك السيروتونينية الصاعدة تغذي الجهاز الحوفي وان التغييرات في وظيفة ناقل السيروتونين ترتبط بتغييرات في الحساسية للمحفزات المؤلمة painful stimuli ، تغييرات السلوكيات الجنسية sexual behavior تغييرات نموذج النوم sleep pntterns وحصول القلق anxiety واضطرابات الشهية appetite وان ادوية جديدة من مضادات الكآبة تعمل من خلال اثباطها التقاط re uptake السيروتونين .

- الاستيل كولين

ان الاعصاب التي تعمل بالاستيل كولين منتشرة في الدماغ بتركيز عالي في المهاد ، النوى القاعدية ، جذع الدماغ والحبل الشوكي ، ويتواجد في الدماغ كلا النوعين من المستقبلات النيكوتينية والمسكرينية للاستيل كولين. وغالبا يعمل الاستيل كولين كناقل محفز ، وان له دورا كبيرا في مرض الباركنسون الذي يعالج اما بتحفيز النقل الدوباميني او باثباط النقل الكولينيني يشار الى ان للاستيل كولين دورا في العمليات الادراكية فان مجاميع من الاعصاب الكولينية تنتكس في مرض الزهايمر لذا فانه يعالج بالادوية الكولينية الفعل .

- الاحماض الامينية amino acid transmitter

يلاحظ ان الجهاز العصبي المركزي يحوي على نواقل امينية مثبطة مثل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA والكلايسين glycine وكذلك نواقل امينية محفزة تشمل الكلوتاميت L- glutamate و الاسبارتيت L- aspartate ولوجود ناقل GABA في اعصاب النوى القاعدية فان له دورا في مرض الباركنسون ، كما ان الادوية المحاكية للـ GABA مثل مركبات الباربيجوريت والبنزوديازيبين تعطى لعلاج القلق والارق والصرع لترجيح كفة الناقل الاتباضي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي (GABA) . اما الكلايسين فهو ناقل عصبي اثباضي متغلب في الحبل الشوكي وان سم جراثيم الكزاز tetanus toxin يمنع تحرر الكلايسين من خلايا rensaw مؤديا الى حدوث تشنج غير مسيطر عليه في العضلات الهيكلية كما يحصل في الاصابة بالكزاز ، كما ان الستركنين غالق لمستقبلات الكلايسين لذا يحصل التشنج العضلي عند التسمم بالستركنين .

- البيبتيدات المشابهة للمورفين opioid peptide

لوحظ ان الدماغ وفي اجزاء عديدة خصوصا الجهاز الحوفي والاقسام المتعلقة بالاحساس بالالم تفرز بببتيدات مشابهة للمورفين ولها على بعض مستقبلاتها تأثيرا مسكنا ومن هذه البيبتيدات الاندورفين والانكفانين والداينورفين وان مسكنات الالم المركزية (الافيونات) opiates تعمل كشادات agonist للبيبتيدات الدماغية مؤدية الى تقليل الاحساس بالالام الحشوية والطفوية .

فضلا عن ذلك فان معالجة التسمم بالادوية المؤثره على الجهاز العصبي غالبا ماتتم من خلال التداخل مع النواقل العصبية ومستقبلاتها في الجهاز العصبي المركزي فان جرعة فائضة من المورفين ينبغي عكسها باعطاء الادوية المضادة او الغالقة لمستقبلات النواقل العصبية البيبتيدية ، وان جرعة فائضة من الاستيل كولين ينبغي تفادي تأثيراتها السامة باعطاء الادوية الغالقة للمستقبلات الكولينية وهكذا بالنسبة للادوية الدوبامينية او الادريالية والادوية الشاده لناقل الكابا .

المخدرات العامة General Anesthesia

لقد بدأ التاريخ الحقيقي للتخدير عام 1840 حينما نجح مورتن Morton في تثبيت كفاءة الايثر في التخدير في طب الاسنان ، بعد ذلك توالى اكتشاف المخدرات العامة الاكثر امانا في الاستخدام سوى اكانت المخدرات التي تعطى حقنا او التي تعطى استنشاقاً ، فضلا عن ذلك فقد تم ادخال مخدرات ليست فيها مخاطر الانفجار او الاشتعال وتحسنت وسائل وتقنيات اعطاء المخدرات مما وسع كثيرا من استخدام الجراحة واصبح من الممكن اجراء العمليات الكبرى وفوق الكبرى بشكل أمين .

ان المخدرات الجيدة هي المخدرات التي تحدث فقدان الوعي hypnosis والتسكين analgesia وفقدان الذاكرة amnesia والارتخاء العضلي muscle relaxation .

وبالرغم من ان بعض الجراحات من الممكن اجرائها على المريض الواعي ولكن غالبا من المفضل ان تجري على مريض فاقد الوعي خصوصا وان الكثير منها تحتاج ادخال انبوب القصبة الهوائية وفي ذلك يفضل ان يكون المريض نائما او فاقد للوعي . كما ان من المعروف ان العملية الجراحية بطبيعتها مؤلمة painful وان على التخدير ان يزيل هذا الالم سوى كان المريض يقضا او فاقد للوعي . كما ان الجراحة غالبا محنة مرعبه frightening ordeal ويجب ان يكون المريض فاقد للذاكرة خلالها . وبالرغم من ان الارتخاء العضلي قد لا يكون مطلوبا دائما لكنه قطعاً يكون التعامل مع المريض سهلا خصوصا في العمليات الكبرى كلما كانت عضلاته الهيكلية في حالة ارتخاء . وعموما ليس هنالك مخدرا يستطيع ان يعطي كل هذه المواصفات لذا غالبا مايستخدم مزيجا لتحقيق التأثيرات السالفة الذكر . بل يقتضي في كثير من الاحيان اعطاء ادوية ما قبل التخدير premedications ولعدة اهداف منها ازالة الالم وازالة الخوف ، ولغرض التنويم او لخلق المنعكسات الكولينية للعصب التائه لعدة اغراض ستتم مناقشتها لاحقا ، ومن الادوية التي تستخدم ما قبل التخدير :

1- المسكنات المركزية (Narcotic analgesics) :

وربما يعطى المورفين او غيره من هذه المجموعة لاحداث التسكين ، والنشوة euphoria والتنويم وربما يصاحب هذه الادوية بعض الأعراض الجانبية منها تثبيط مركز التنفس والغثيان والقيء .

2- مركبات البنزوريبين :

وربما يعطى الديازيبام او غيره من هذه المجموعة لاقلال مستوى القلق لدى المريض ومن ميزات هذه المجموعة ان ليس لها تأثيرا كبيرا على التنفس والجهاز القلبي الوعائي .

3- المضادات المسكرينية :

وقد يعطى الاتروبين او السكوبلامين لعلق منعكسات العصب التائه واثباط افراز اللعاب وافراز القناة التنفسية ومنع القيء كما ان السكوبلامين يحدث ايضا فقدان الذاكرة لدى المريض ، عموما ان اثباط افراز اللعاب وافرازات القنوات التنفسية ومنع حصول اللعاب يمنع من حصول التهاب الرئة الاستنشاقى aspirated pneumonia

نظريات التخدير

وضعت العديد من النظريات لتفسير كيفية حدوث التخدير عند استخدام المخدرات ومن هذه النظريات :

- النظرية الايضية : وتتركز هذه النظرية على ان كف العصب عن النقل العصبي يحصل لان المخدرات تتداخل مع التنفس العصبي neuronal respiration والايض العصبي ولكن اغلب الباحثين يشير الى ان الاضطرابات الايضية التي تحصل في العصب هي نتيجة وليس سببا للتخدير.
- نظريات الغشاء العصبي : اغلب النظريات التي تفسر سبب حصول التخدير تركز على تداخل المخدرات مع وظائف غشاء الخلية العصبية الضرورية لحصول تهيج العصب ودخوله في جهد الفعل وتوصيل النبضات العصبية وافراز النواقل العصبية وتشمل نظريات الغشاء مايلي :

- نظرية ذوبانية المادة المخدرة في الدهون

وتعتمد هذه النظرية على الترابط بين معامل تجزئة partition coefficient المخدرات بين الدهون /الماء وقدرتها على احداث التخدير العام اي انها تعتمد على فكرة ان قوة التخدير للمخدرات تعتمد على كمية المخدر الذائبة في الدهون .

- نظرية الفعالية الديناميكية – الحرارية

وتعتمد هذه النظرية على قانون النشاط الديناميكي الحراري : التركيز المولاري للمخدر الذائب x معامل النشاط الديناميكي الحراري ، ان ferguson فيركسون اول من اشار الى هذه النظرية 1939 واكد ان المخدرات التي لها نشاط ديناميكي حراري متساوي لها نفس قوة التخدير .

- نظرية اشغال الغشاء membrane occupancy theory

بهذه النظرية افترض مولينز mullins ان درجة التخدير للمخدر تتناسب مع الحجم الجزئي لغشاء الخلية الذي يشغل بواسطة المخدر .

- نظرية توسع او تمدد الغشاء membrane expansion theory

تعتمد هذه النظرية بان جزيئة المخدر تدخل الجزء الكاره للماء hydrophobic لغشاء الخلية بين الدهون والبروتين الغشائي مؤديا الى تشويهه distortion وتمدد الغشاء وهذا يتداخل ويعرقل جريان الصوديوم مانعا حصول جهد الفعل ومعتلا النقل العصبي

علامات ومراحل التخدير

ان كوديل Guedel قد قسم علامات ومراحل التخدير الى اربع مراحل استنادا الى مراحل التخدير التي سجلت بأستخدام الادي اثيل ايثر ، غير ان هذا التقسيم مازال سليما ، ومازال تحديد عمق التخدير يتم بناء على هذه العلامات والمراحل :

- المرحلة الاولى (مرحلة التسكين) Analgesia :

وتبدأ هذه المرحلة من بداية اعطاء المخدر الى فقدان الوعي ، يفقد المريض تدريجيا الاحساس بالألم نتيجة التداخل مع الفعل الحسي في القناة الشوكية المهادية spinothalamic tract غير ان النشاط الحركي والمنعكسات لا تزال طبيعية في هذه المرحلة

- المرحلة الثانية : مرحلة التهيج : excitement

وتمتد هذه الفترة من فقدان الوعي الى مرحلة التنفس غير المنتظم الى استعادة التنفس المنتظم ويظهر على المريض الهذيان وسلوك مقاوم عنيف violent combative behavior ، يرتفع ضغط الدم ويكون غير منتظم وتزداد سرعة التنفس مع الحركة الطوافية للعين ولنفادي هذه المرحلة من التخدير فان الثايوبنتال يجب ان يعطى وريديا قبل التخدير الاستنشاقى .

- المرحلة الثالثة : مرحلة التخدير الجراحي surgical anesthesia

وفي هذه المرحلة تنفذ العمليات الجراحية وبناء على تقسيم كوديل فان هذه المرحلة تقسم الى 4 مستويات من عمق التخدير . حركة العينين تتوقف تدريجيا والبؤبؤ يتضيق اولاً ثم يتوسع تدريجيا وتخدم منعكسات جفن العين والقرنية والبؤبؤ ، يتوقف منعكس البلع والقيء وترتخي العضلات الهيكلية ، التنفس بداية يكون عميق ومنتظم ثم يصبح سطحي ، وهذه المرحلة يصاحبها تقدم متواصل في تثبيط الجهاز الشبكي الصاعد .
scending reticular system

- المرحلة الرابعة : الشلل النخاعي medullary paralysis

في هذه المرحلة يصبح الموت وشيكاً ، البؤبؤ يصل اقصى توسعه ، التنفس يتوقف ، وهذه المرحلة هي مرحلة فرط جرعة التخدير التي من الممكن عكسها اذا اوقف اعطاء المخدر وعولج المريض بالتنفس الاصطناعي ، وتحدث نتيجة شلل مركز التنفس وشلل المركز الوعائي الحركي في النخاع المستطيل وقد يعقبها الموت .

مراحل عملية التخدير

ان عملية التخدير تقسم الى ثلاث مراحل هي احداث التخدير induction ، ادامة التخدير maintenance والافاقة recovery .

- احداث التخدير : هو الفترة من بداية اعطاء المخدر الى حصول التخدير الجراحي ومن الضروري عند الاحداث ان نتقادي مرحلة الهيجان (المرحلة الثانية) من التخدير التي قد تلاحظ عند اعطاء بعض المخدرات خصوصاً القديمة ، لذا فان التخدير العام غالباً ما يحدث باعطاء المخدرات الوريدية مثل الثايوبنتال الذي يحدث فقدان الوعي خلال 15 ثانية من الحقن وفي هذا الوقت من الممكن اعطاء مخدر وريدي او استنشاقى اخر للحصول على التخدير الجراحي المطلوب وربما ايضا اعطاء المرخيات العضلية مثل الفكيورونيم vecuronium او الاتراكيوريم atracurium والسكسنيل كولين succinylcholine وفي الاطفال قد تستخدم المخدرات الاستنشاقية مثل هالوثين halothane او سيفوفلورين sevoflurane للاحداث (الاحداث الاستنشاقية inhalation induction)

- ادامة التخدير : هي الفترة التي يكون فيها المريض مخدر جراحياً بعد حقن مزيج المخدرات اللازم للوصول الى المرحلة الثالثة (مرحلة التخدير الجراحي) في هذه المرحلة يجب ان تتابع الوظائف الحيوية

للمريض واستجابة لمختلف المنعكسات طيلة فترة الجراحة مع الحفاظ على التوازن بين عمق التخدير المطلوب وكمية المخدر التي تحقق او تعطى استنشاقا خلال الجراحة . وغالبا مايدام التخدير باعطاء المخدرات الاستنشاقية لان معها تتوفر سيطرة جيدة على عمق التخدير وغالبا ماتعطى الافيونات مثل فننانيل fentanyl مع المخدرات الاستنشاقية لان الاخيرة ليس لها فعلا تسكينيا جيدا

- الافاقة من التخدير : وهي استعادة الوعي بعد التخدير اي سحب المريض من تاثير المخدرات وهي عملية معكوسة للاحداث لان في هذه الفترة - التي غالبا لا يدخلها المريض بسبب ايض الدواء بل بسبب اعادة توزيعه redistribution من الجهاز العصبي الى الجسم - يجب ان تستمر مراقبة المريض حتى عودته الى الوظائف الفسلجية الطبيعية .

انواع المخدرات العامة Type of general anesthesia

المخدرات الوريدية intravenons anesthesia

تستخدم المخدرات الوريدية للاحداث السريع للتخدير ومن ثم يدام التخدير باحد المخدرات الاستنشاقية وتتضمن المخدرات الوريدية : الباربيجريت (مثل الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital) ومركبات البنزوديازيبين (مثل ميدازولام medazolam وديازيبام diazepam) والافيونات (مثل المورفين morphine ، فننانيل fentanyl ، رميفنتانيل remifentanil) والبروبوفول propofol والكيثامين ketamine ومخدرات اخرى مثل الدروبريدول و دكسيديتومدين dexedetomidine .

1- الباربيجريت Barbiturates

وتستخدم غالبا الباربيجريت قصيرة الفعل لاحداث التخدير وان اشيع الادوية استخداما من هذه المجموعة هو الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital .

- ثايوبنتال thiopental

هو مسحوق اصفر باهت ذائب بسرعة في الوسط القلوي غالبا مايحضر كمحلول مائي 2ر5 % في PH 10ر5 وهو حامض ضعيف . ينتشر عند حقنه وريديا بسرعة بسبب ذائبته العالية في الدهون فيدخل الجهاز العصبي سريعا ويحدث فقدان الوعي خلال 10-15 ثانية ومن ثم فان انتهاء فعله يحصل نتيجة اعادة توزيعه

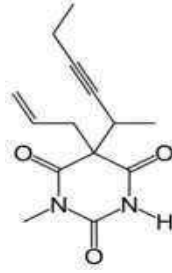
فيعود من الانسجة الغنية بالاووعية الدموية مثل الدماغ الى الانسجة الاخرى كالعضلات الهيكلية واخيرا الانسجة الشحمية .

ثايوبنتال صوديوم

والثايوبنتال يتأيض في الكبد بواسطة الاكسدة المعتمدة على السايتركروم ب 450 حيث يحصل اكسدة للسلسلة الجانبية واحيانا ازالة المثل من ذرة الكربون (5) وان عملية الايض هذه اقل سرعة من اعادة التوزيع ولذلك فان الثايوبنتال لايعطى كمخدر بمفرده الا في العمليات القصيرة التي لا تحتاج اعادة حقنه كما لا يستخدم لادامة التخدير ، وعموما فان الافاقة من جرعة الثايوبنتال تحصل بعد 15 دقيقة نتيجة انتشار الدواء من الدماغ الى الجسم التي تجعل تركيزه في الدماغ اقل من التركيز المطلوب للتخدير . ان مركبات الباربيجوريت ليس لها تأثير مسكن ولذلك قد تعطى معها المسكنات في حال الحاجة اليها كما ان مركبات الباربيجوريت لا تملك فعلا مرخي للعضل قويا . الثايوبنتال يعبر المشيمة ويصل ذروة التركيز في الجنين خلال 3 دقائق ، وللثايوبنتال تأثيرات قليلة على الجهاز القلبي الوعائي ، انه يثبط تقلص العضلة القلبية ويرخي العضل الاملس في الاوعية الدموية ولكن ربما يحدث انخفاضا في الضغط وانخفاض حجم الدورة الدموية والصدمة في بعض الحالات . الباربيجوريت مثبطه للجهاز التنفسي وربما في الجرعة الاعتيادية تحدث بهر التنفس apnea وسعال وتقلص جدار الصدر . كما ان الباربيجوريت تقلل معدل الايض ومعدل جريان الدم في الدماغ ويكون هذا ذو فائدة في الاقلال من الضغط داخل القحف ويكون ذو جدوى علاجية في حالات ارتفاع الضغط داخل القحف كعلاج سريع . يستخدم الثايوبنتال بجرعة 3-5 ملغم/كغم من وزن الجسم في الانسان البالغ ويجب ان تقلل الجرعة عند انخفاض حجم الدورة الدموية hypovolemia او الصدمة او الربو في الاعمار الكبيرة .

ميثوهكسيستال Methohexital

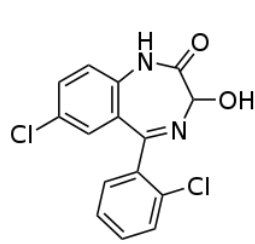
وهو من الباربيجوريت الاقصر فعلا من الثايوبنتال ولكنه اقوى فعلا منه بثلاثة اضعاف ويعطى بجرعة 1 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد وله نفس الخصائص الدوائية للثايوبنتال



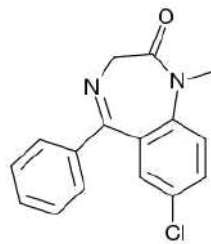
ميثوهكسيستال

-2 البنزوديازيبينات Benzodiazepines

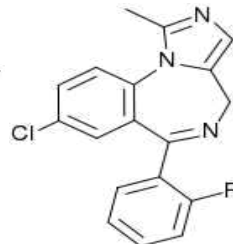
البنزوديازيبينات تستخدم مع المخدرات لتتويم المريض وان الميدازولام midazolam والديازيبام diazepam واللورازيبام lorazepam اشيع افراد هذه المجموعة استخداما لهذا الغرض . ان مركبات البنزوديازيبينات تحدث التنويم وفقدان الذاكرة amnesia ، الميدازولام ذائب في الماء وان حقه لا يحدث التخريش irritntion على عكس الديازيبام واللورازيبام كما ان الميدازولام يصبح ذائبا في الدهون عند دخوله الى الحامضية الفسيولوجية في الجسم ويعبر حاجز الدماغ بسرعة . وهو اسرع فعلا من الديازيبام واللورازيبام ويستخدم قبل إحداث التخدير وعموما مقارنة بالباريجيوريت فان البنزوديازيبينات ابطأ في تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي وان الجرعة العالية منها تؤدي الى اطالة فترة الافاقة التي من الممكن عكس فعلها وتسريع الافاقة باستخدام فلومازنيل flumazenil الدواء المضاد لفعل مركبات البنزوديازيبينات غير ان فعاليته في عكس الاثباط التنفسي المحدث بالبنزوديازيبينات قليلة كما ان فترة فعله قليلة اقل من 90 دقيقة مما يتطلب اعادة حقه لعكس فعل البنزوديازيبينات طويلة المفعول .



لورازيبام



ديازيبام

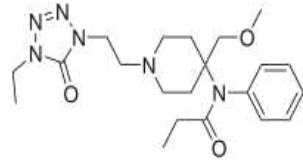


ميدازولام

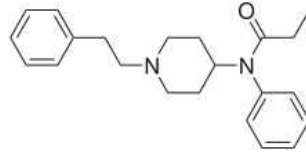
-3 المسكنات الافيونية opioid analgesics

بسبب خصائصها المسكنة مركزيا فان الافيونات تستخدم مع المخدرات فمثلا ان جرعة عالية من الافيونات تستخدم للحصول على التخدير العام خصوصا في الجراحات القلبية والجراحات الكبرى الاخرى حيث يحقن المورفين morphine بجرعة 1-3 ملغم/كغم من وزن الجسم او فنتانيل fentanyl - الدواء العالي الذوبان في الدهون بجرعة 100-150 مايكروغرام /كغم دون ان يكون لهما تأثير سلبي على وظيفة الجهاز القلبي الوعائي ، كما ويستخدم سفنتانيل sufentanil والفنتانيل alfentanil ورميفنتانيل remifentanil بدائلا عن المورفين والفنتانيل .

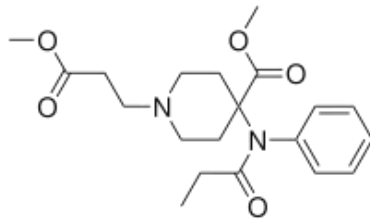
وعموما فان الافيونات لا تؤدي الى فقدان الذاكرة بشكل جيد وربما يسببون انخفاضا في الضغط واثباطا تنفسيا وتصلبا عضليا خصوصا جدار الصدر مما يعيق التنفس الصناعي ، كما يحدثون القيء بعد التخدير ، ومن الممكن عكس تلك الافعال بالنالوكزون Naloxon ، تتفاوت الافيونات في ذوبانيتها في الدهون وفعالية افرادها حيث ان الفنتانيل ورميفنتانيل اكثر سرعة في احداث الفعل ويستخدمان لاحداث التخدير ، فضلا من ان هذه الادوية تحقن وريديا فمن الممكن ان تحقن epidural وشوكيا spinal لاحداث تسكينا جيدا بعد الجراحة .



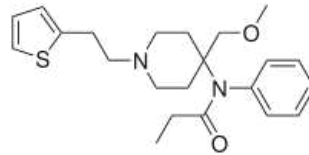
الفنتانيل



فنتانيل



رميفنتانيل

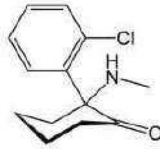


سفنتانيل

كيتامين ketamine

وهو اريل سايكلوهكسيل أمين aryicyclohexylamine يرتبط كيميائيا بالفنسايكليدين phencyclidine ، يحدث الكيتامين حالة تشبه الغشبية transe-like state او مايسمى بالتخدير الانفصالي dissociative ويتميز بالنوم وتوقف الحركة وفقدان الذاكرة والتسكين مع فقدان الوعي ، آلية عمل الكيتامين ربما تتضمن غلقه لتأثيرات ناقل حامض الكلوتاميك glutamic acid على الغشاء من خلال مستقبل NMDA (N- methyl-D-aspartate) .

الكيتامين يسبب تحفيز الجهاز العصبي الودي محفزا القلب ورافعا لضغط الدم والنتاج القلبي وهذه الخاصية ذات فائدة عند استخدام الكيتامين في تخدير المرضى ذوي الضغط المنخفض او قلة حجم الدورة الدموية او الصدمة القلبية ومرضى الربو . لكن نفس هذه الخصائص تبعد الكيتامين عند الاستخدام في مرضى الضغط العالي وبعض المشاكل القلبية او لدى مرضى ارتفاع الضغط القحفي intracranial pressure ، الكيتامين من الادوية المحبة للدهون ويدخل الجهاز العصبي سريعا لكنه مثل مركبات الباريجيوريت يعاد توزيعه redistribution من الجهاز العصبي المركزي الى الجسم بشكل سريع ايضا .



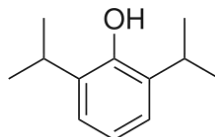
الكيتامين

يتأيض الكيتامين في الكبد وتطرح منه كمية قليلة غير مؤيضة في البول ، الكيتامين يستخدم في الاطفال والبالغين للعمليات الجراحية القصيرة ومما يحد من استخدامه انه يزيد الجريان الدموي الدماغى ويحدث هلوسة بعد التخدير (كوابيس) خصوصا في البالغين .

يعطى الكيتامين بجرعة 1-2 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد ، وللحصول على مفعول اطول عن طريق العضل 5-10 ملغم/كغم ، وهو مسكن قوي .

بروبوفول propofol

وهو مركب 2,6-*disisopropylphenol* دس ايزوبروبيل فينول يشابه في سرعة فعله الباريجيوريت قصيرة المفعول ، له تأثير منوم – مخدر يحصل خلال 40 ثانية من الحقن ويستخدم لاحداث او ادامة التخدير وبالرغم من كونه مثبط للجهاز العصبي المركزي لكنه احيانا يتزامن مع ظاهرة تهيج تتضمن تقلص العضلات وحركات ذاتية وشهقة hiccups وهو يقلل ضغط الدم دون ان يؤثر على العضلة القلبية ويقلل الضغط داخل القحف وقد اصبح بديلا مفضلا للباريجيوريت كونه يحدث حالة النشوة euphoria ولا يحدث الغثيان والقيء بعد التخدير لان له مفعول مضاد للقيء وله فعل اثباطي على جهود الفعل الجسمية – الحسية somato sensory اقل من المخدرات الاستنشاقية .



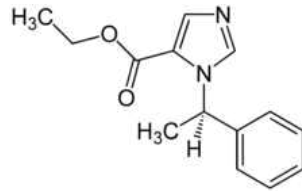
بروبوفول

البروبوفول له تأثير تراكمي وربما تتأخر افاقة المريض عند الاعطاء المطول للدواء . ولكن بسبب محاسن الدواء اصبح اكثر شعبية في الاستخدام في التخدير خصوصا في العيادات الجراحية اليومية day surgery outpatient procedure كما ان الدواء جيد في احداث التنويم في العناية المركزية . لكن استخدامه في الاطفال في وحدات العناية ربما يسبب حماض acidosis خصوصا لدى المصابين باخماج الجهاز التنفسي .

عمر النصف بعد الحقن الوريدي للبروبوفول هو 2-8 دقائق وعمر نصف التصفية elimination half-life هو 3-6 دقيقة ، الدواء يتأبض في الكبد اسرع من الثايوبنتال بعشرة مرات وي طرح كمقترنات كلوكورونيدية او سلفاتية في البول مع اقل من 1% من الدواء غير المتأبض . ان تأثير البروبوفول على الجهاز التنفسي مشابهة للثايوبنتال غير انه يخفض ضغط الدم خلال الاحداث ربما بسبب خفضه للمقاومة المحيطة للاوعية الدموية ، وربما يحدث بهر في التنفس وارتعاش عضلي مع ألم في منطقة الحقن .

ايتومديت Etomidate

وهو اميدازول مضافا له كاربوكسيل carboxylated imidazole يستخدم لاحداث التخدير وهو منوم خالي من التأثير المسكن، احداثه لفقدان الوعي والتخدير سريع ، وهو قصير الفعل ويستخدم خصوصا في المرضى الذين يعانون من امراض الشريان التاجي وقصور وظائف الجهاز القلبي الوعائي ويمتاز ان تأثيراته الجانبية على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي قليلة فلا تتغير سرعة القلب ولا يحدث بهر في التنفس apnea . غير انه لا يمتلك تأثيرا مسكنا وربما يعطي معه المورفين للاقلال من الاستجابة القلبية خلال ادخال انبوب القصبة الهوائية ولاقلال حركات العضلات الذاتية .



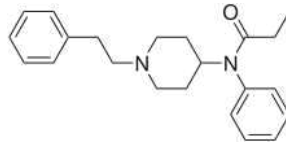
ايتومديت

بعد حقن الايتومديت فانه يتوزع سريعا واعادة التوزيع هي المسؤولة عن حصول الافاقة خلال اقل من 5 دقائق . يتأبض الايتومديت في الكبد والبلازما وت طرح فقط 2% من الدواء غير مؤيضة وقد يعقب استخدام الايتومديت ألم الوريد اثر الحقن وحركات عضلية كما ان الايتومديت يثبط 11- بيتا هايدروكسليز مؤديا الى

اقلال الكورتزون والالديستيرون في البلازما وربما يكون لذلك عواقب كبيرة عند الاعطاء المطول prolonged infusion للدواء .

انوفار innovar

انوفار هو اسم تجاري لخليط من المسكن المركزي فنتانيل fentanyl والدواء المطمئن tranquilizer دروبريدول droperidol ، كل مليتر من الدواء يحتوي على 0.05 ملغم فنتانيل و 2 و 5 ملغم دروبريدول . ويستخدم الدواء غالبا سائدا للتخدير باوكسيد النايتروجين nitrous oxide ، للمزيج فترة فعل قصيرة ويستخدم كمخدر مسكن خلال التخدير ومعروف ان فنتانيل يستخدم الان بمفرده في عمليات القلب المفتوح لقلته تأثيره على الوظائف القلبية الوعائية . على اي حال يستخدم الانوفار عن طريق العضل ايضا قبل التخدير في بعض المرضى وسجلت بعض حالات اعراض مشابهة للباركنسون مع اعطاء هذا المستحضر والتي تعود الى الدروبريدول بل هي عرض جانبي مع اغلب مضادات الذهان .



فنتانيل

المخدرات الطيارة Volatile anesthetics

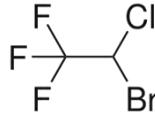
وبالرغم ان الداى اثيل اثير diethyl ether لا يستخدم اليوم في التخدير ولكنه استخدم في الماضي بشكل واسع ولا يمكن ان نتكلم عن المخدرات تاريخيا الا ونذكر الداى اثيل اثير المخدر الذي كان يعطي تخديرا قويا مع الحفاظ على التنفس وضغط الدم نتيجة تحفيزه لافراز امينات الكتيكول على اي حال ان نفس التأثير قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان مادة الداى اثيل اثير هي مادة متفجرة .

تستخدم اليوم العديد من المخدرات الطيارة ومنها :

هالوثين Halothane

الهالوثين هو سائل طيار ادخل في الاستخدام كمخدر في نهاية الخمسينات وهو ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر ولا يشتعل ، درجة غليانه 50ر2 ° م ، وفي تركيز حتى 4 حجم% يستخدم لاحداث التخدير وفي تركيز 0.5- 2 حجم% لادامة التخدير ، 20% من الجرعة المستنشقة تؤيض والمتبقي يطرح عن طريق المسلك التنفسي .

الهالوثين مخدر قوي ، التركيز الحويصلي الادنى (MAC) 0.76رجم% له تأثير مسكن قليل وربما يحتاج لاضافة مسكنات معه عند الحاجة للتسكين .



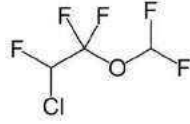
هالوثين

بخار الهالوثين لا يخرش ظهارة الجهاز التنفسي ولا يزيد افرازات المسلك التنفسي ويثبط التبادل الغازي ، ويزيد معدل التنفس ولكن يقلل السعة الرئوية وكذلك الاستجابة التنفسية لارتفاع ثاني اوكسيد الكربون

الهالوثين يسبب اثباط تقلص عضلة القلب اثباطا مرتبطا بالجرعة ، كما يرخي العضل الاملس للاوعية الدموية مؤديا الى انخفاض ضغط الدم ، لكنه يزيد من حساسية القلب لأمينات الكاتيول ، لذا فان اعطاء ادوية امينات الكتيول معه قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان الهالوثين يرخي العضل الاملس الرحمي وربما يؤدي ذلك الى النزف الرحمي في عمليات النسائية مثل العملية القيصرية كما انه يثبط تقلص المسلك الهضمي ، غير ان الهالوثين لا يرخي العضلات الهيكلية لكنه ينشط فعل الادوية الغالفة للوصلة العصبية – العضلية اي ان جرعة اقل من المرخيات للعضلات الهيكلية ستكون كافية مع الهالوثين للحصول على الارتخاء العضلي . بسبب خصائص الهالوثين فان من الشائع ان يعطى مع اوكسيد النايتروجين ، وربما يستخدم وحده مع الاوكسجين . يسجل على الهالوثين انه احدث التهاب وتلف الكبد في بعض الحالات وحصل ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia في حالات اخرى .

اينوفلورين Enflurane

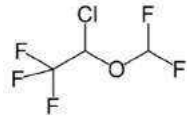
وهو من المخدرات السائلة الطيارة ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر درجة غليانه 56° م اقل فعالية من الهالوثين لكنه اسرع منه في احداث التخدير مع الاوكسجين ، التركيز الذي يستخدم في احداث التخدير 3-5 حجم % وللدائمة 1-3 حجم% في مزيج اوكسجين – اوكسيد النايتروجين ، 2-4 % من الدواء تؤيض فقط . يحدث الاينوفلورين اثباط تقلص العضلة القلبية بما يوازي فعل الهالوثين ولكن بسبب الرابطة الايثرية في المركب فانه لا يحفز العضلة القلبية لأمينات الكاتيول كما ان هذه الرابطة اعطته خصائص مرخية للعضل الهيكلية ، سجل عليه انه احدث حالات مفردة من التلف الكبدي ولكن بنسبة اقل من حدوثها مع الهالوثين ، كما انه يهيج الجهاز العصبي المركزي خصوصا مع انخفاض تركيز CO₂ في الدم .



اينوفلورين

ايزوفلورين Isoflurane

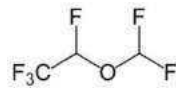
وهو نظير للاينوفلورين لكنه يختلف عن الاينوفلورين بعدة اختلافات منها ان اقل من 1% من الكمية الممتصة تؤيض فقط مما يجعله اقل سمية على الاحشاء تلك السمية الناتجة عن تحرر ايونات الفلوريدا كما ان من محاسنه انه عموما يحافظ على النتاج القلبي cardiac output باقلاله المرتجع الدموي الوريدي كما ان من محاسنه في الجراحة العصبية انه لا يرفع الضغط داخل القحف غير ان تأثيره المقلل لقوة التقلص القلبي فضلا عن خفض المقاومة الوعائية المحيطية يؤدي الى زيادة سرعة القلب مما ينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار في مرضى الشريان التاجي .



ايزوفلورين

دسفلورين desflurane

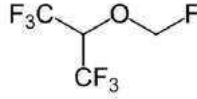
ان سرعة احداث الدسفلورين للتخدير جعله شائع الاستخدام في عيادات الجراحة اليومية للمرضى غير الراقدين انه مخرش للمسلك التنفسي ويسبب تشنج الحنجرة والسعال وزيادة افراز المسلك الهضمي . النسبة التي تؤيض من الدواء قليلة لذا فان سميته الحشوية قليلة وغالبا لا يستخدم الدواء للجراحات التي تحتاج ادامة مطولة للتخدير ، للدواء ضغط بخاري عالي ويحتاج الى تقنيات غير اعتيادية في اجهزة التخدير لاستخدامه .



دسفلورين

سيفوفلورين sevoflurane

يمتاز الدواء بان ذوبانية قليلة في الدم solubility in blood لذا فان طرحه سريعا والافاقة منه سريعة، يؤيض في الكبد وله سمية كبدية، غير مخرش للمسلك التنفسية، ولسرعة طرحه فانه يستخدم لاحداث التخدير في الاطفال.



سيفوفلورين

المخدرات الغازية anesthetic gases

اوksيد النايتروجين Nitrous Oxide

اوksيد النايتروجين (الغاز المضحك) NO_2 هو غاز عديم اللون غير مخرش غير مشتعل يغلي في -89°C وهو مسكن قوي وان تركيز 50% منه في الهواء المستنشق يعادل 10 ملغم مورفين بالعضل . وهو مخدر ضعيف ، التركيز الحويصلي الاذنى MAC لاوكسيد النايتروجين حوالي 100% لذلك لا يستخدم كمخدر بمفرده لاحداث التخدير العام . ويستخدم مع الهالوثين او المخدرات الوريدية او الافيونات المخدرة بتركيز يصل الى 70% في خليط اوكسجين – اوksيد النايتروجين ، ويعطى بتركيز 30% مع الاوكسجين كمسكن، لكنه لا يحدث ارتخاء العضلات الهيكلية وليس له تأثير كبير على الجهاز التنفسي لكنه يؤزر الفعل التثبيطي للثايوبنتال والافيونات على الجهاز التنفسي وله تأثير اثباطي قليل على الجهاز القلبي الوعائي او على جريان الدم في الجملة العصبية وهو الاقل سمية على الكبد بين المخدرات الاستنشاقية .

غالقات الوصلة العصبية - العضلية والمرخيات العضلية

Neuromuscular blockers and muscle relaxants

ان غالقات الوصلة العصبية - العضلية هي الادوية التي تعمل على المستقبلات النيكوتينية في الاشتباك العصبي - العضلي . وكان من اوائل الادوية المدروسة في هذا الجانب هو التيوبوكورارين المسمى الكوراي الذي يستخلص من جذور نبات الكوراري Chondodendrom tomentosum الذي استخدم كسم لرؤوس الاسهم في امريكا الجنوبية ، لوحظ ان هذه المادة تمنع استجابة العضلات الهيكلية المرافقة للتحفيز العصبي .

وعموما تصنف المرخيات العضلية الى قسمين

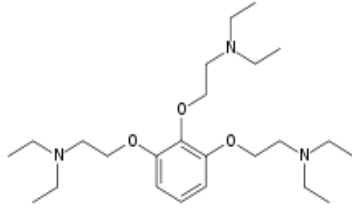
1- المرخيات العضلية المحيطية peripheral muscle relaxants

2- المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

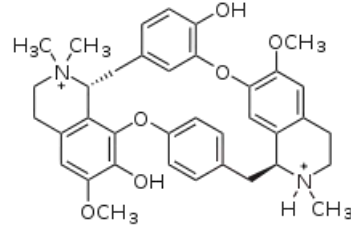
المرخيات العضلية المحيطية : وتقسم الى نوعين

أ- المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب non-depolarizing drugs :

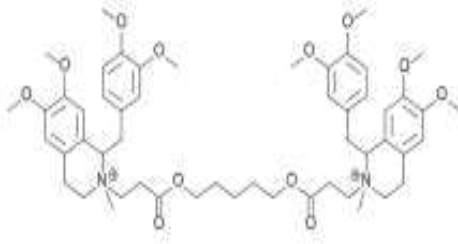
وهي ادوية تغلق الوصلة العصبية العضلية او هي ادوية مانعة للاستقطاب وتضم هذه المجموعة مركب د - تيوبوكورارين D- tubocurarine ، كالمين gallamine ، بانكرونيوم pancoronium ، اتراكوريوم atracurium ، ميفاكوريوم mevacurium ، بيبيكوريوم bepcurium ، روكوريوم rocurium ، و فيكوريونوم vicurionum .



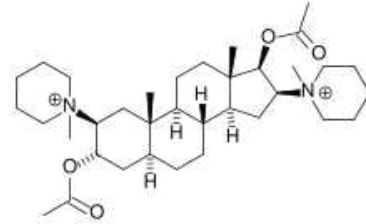
كالمين



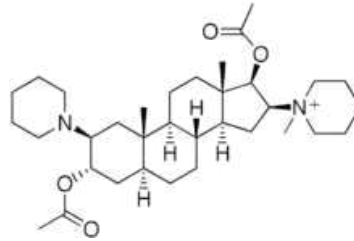
تيوبوكورارين



اتراكوريوم



بانكرونيوم



فيكورونيوم

آلية عمل مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب

ان الاستيل كولين يتحرر من المحور العصبي الى الاشتباك العصبي- العضلي بشكل ذاتي او عند وصول النبضات العصبية nerve impulses ، ان الاستيل كولين يحفز المستقبلات الموجودة في الصفحة النهائية end plate لليف العضلي ليحدث جهد فعل الصفحة end plate potential حيث ان ارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية في غشاء الخلية العضلية يؤدي الى انفتاح أقنية الصوديوم ، وان ذلك يؤدي الى ازالة استقطاب الليف العضلي depolarization ودخول الليف العضلي في جهد الفعل وبالتالي تقلص الليف العضلي . وبدا فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تؤدي الى منع هذا الفعل بالتضاد التنافسي مع الاستيل كولين ، وابقاء العضلة في حالة ارتخاء او شلل . اي ان هذه الادوية ليس لها تأثير على تصنيع او تحرر الاستيل كولين ولكن تمنعه من الارتباط بالمستقبلات النيكوتينية .

جدول رقم 7: بعض خصائص المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب

الادوية	الجرعة المطلوبة لادخال انبوبة القصبة الهوائية ملغم/كغم	المستحضرات	مدة الفعل	مدى تحريرها	مدى غلقها للعصب الثاني	مدى استتالة فعلها مع

خلل الوظيفة الكلوية	وتأثيرها على القلب	لل هستامين	دقيقة /	ملغم /مل		
+		++	100-80	3	0.6-0.5	Tubocurarine تيوبوكورارين
+	+		100-80	1.2	0.1-0.08	Pancuronium بنكورونيوم
++	++		100-80	20	4-3	Gallamine كالامين
		-+	40-30	10	0.5-0.4	Atracurium اتراكوريوم
			50-40	1.2	0.12-0.1	Vecuronium فكيورونيوم

وعموما فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تحدث الشلل العضلي خلال 2-5 دقائق بعد الاعطاء الوريدي ويلاحظ ان التيوبوكورارين والبنكورونيوم والكالامين تتمتع بفعل طويل 80-100 دقيقة ، على أي حال ان فترة فعل هذه الادوية متفاوتة كثيرا من مريض لآخر ، ولكن عموما لزيادة فترة فعلها تعطى جرعة سائدة (8/1) - (2/1) الجرعة الابتدائية ، على اي حال ان تراكم الدواء بعد الجرعة السائدة يعد مشكلة بالنسبة للاتراكوريم والفكيورونيوم الذين لهما فترة قصيرة 30-50 دقيقة ، وان من محاسن هذه الادوية ان مثبطات انزيم الكولين استريز تعد مضادات جيدة لعكس فعلها ، بعض خصائص المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب (جدول رقم 7) . ان بعض المخدرات العامة مثل الهالوثين الاينوفلورين والايذوفلورين لها تأثير مرخي للعضلات الهيكلية لذا فانها تزيد من الفعل المرخي للعضل الاملس للمرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب ، كما ان المضادات الحيوية من نوع الامينوكلايكوسايد والبولي مكسين والكولستين واللكوسين ، والكواندين واملاح المغنسيوم ايضا تزيد من الفعل المرخي للعضل للمرخيات غير المزيلة للاستقطاب لان هذه الادوية تتداخل مع النقل العصبي في الوصلة العصبية العضلية ، كما ان مريض الوهن العضلي او المصاب بالحمض acidosis يكونوا حساسيين للمرخيات العضلية ، ويجب الأخذ بنظر الاعتبار ان المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب طويلة الفعل تطرح في البول ويجب ان تعطى بحذر في مريض الصدمة shock او الذي يعاني من خلل الوظائف الكبدية او الكلوية كما ان التيوبوكورارين يطرح جزئيا في الصفراء ويجب اخذ الحذر عند اعطائه للذين يعانون من امراض الكبد .

ان الاعراض الجانبية التي ترافق المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب تتضمن البهر apnea ، التشنج القصي bronchospasm ، انخفاض الضغط وتسارع القلب ، وان المرخيات العضلية التي تحرر الهستامين يجب تحاشيها في مرضى الربو او الذين لديهم تفاعلات تأقية anaphylactic ، وعند اعطاء هذه الادوية مع المسكنات فيجب الاخذ بنظر الاعتبار ان الفنتانيل مقارنة بالمورفين من المسكنات التي لا تحرر الهستامين ويفضل اعطائه مع المرخيات العضلية المحررة للهستامين .

د- تيوبوكورارين d-tubocurarine

وهو النموذج الاقدم من المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب حيث كان يعرف باستخدامه كسم لرؤوس السهام للهنود الحمر في امريكا الجنوبية south American arrow poison وقد استخلص كقلويد نقي عام 1940 من نبات الكوراري Chondromentum tomentosum ، ان هذا القلويد غير فعال عن طريق الفم ويعطى وريديا بجرعة 0.3 ملغم /كغم ، ينتشر بشكل واسع في انسجة الجسم ويتركز في الوصلات العصبية العضلية ، لا يدخل الجهاز العصبي المركزي ولا يعبر المشيمة ، وحوالي ثلث الجرعة تطرح في البول خلال ساعات ، ان فعله المرخي للعضل يبدأ بعد 4-6 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة .

يحدث الدواء شلل يبدأ بعضلات الوجه ثم الاطراف واخيرا العضلات التنفسية ولا تتأثر عضلة القلب والعضلات الملساء ولكن الجرعة العالية تغلق العقد العصبية الذاتية autonomic ganglia ، ان د- تيوبوكورارين يحرر الهستامين ويخفض ضغط الدم وقتيا وهذا الخفض يعتمد على سرعة او بطئ الحقن الوريدي . كما ان الدواء ليس له تأثير مسكن ولا يؤثر على الوعي . غير ان الجرعة الفعالة لارخاء العضل الهيكلية تؤثر على العضلات التنفسية ولذا يصبح من الضرورة اجراء التنفس الصناعي ، ان اعطاه مع بعض الادوية التي لها فعل مرخي للعضل مثل بعض المخدرات العامه وبعض المضادات الحيوية مثل الامينوكلوكوسايد يتطلب خفض جرعة د- تيوبوكورارين عند اعطائهما معا .

كالامين gallamine triethiodide

وهو من المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب المصنعة ، يحدث فعله المرخي للعضل خلال 15 دقيقة ومدة تأثيره قد تصل الى 30 دقيقة ، لا يحرر الهستامين ولا يحدث هبوطاً في الضغط غير انه يسرع القلب لتأثيره الحال للعصب التائه vagolytic ، له فعل مشابه للاتروبين على المستقبلات المسكرينية القلبية ويحدث تسارع القلب الذي يعد مشكلة لبعض المرضى غير انه ربما يستفاد من هذا التأثير في بعض المرضى لمعالجة بطئ القلب bradycardia الحاصل نتيجة اعطاء الفنتانيل او غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية .

بنكرونيوم pancuronium bromide

ويختلف عن التيوبوكورارين بانه اكثر فعالية منه بل هو 5 مرات اكثر فعالية من التيوبوكورارين كما ان له فعلا اسرع ولا يحرر الهستامين ولا يغلق عقد الجهاز العصبي الذاتي ، وفي اغلب المرضى لا يؤثر على الجهاز القلبي الوعائي ، غير انه ربما يزيد سرعة القلب حوالي 20 % من الدواء تؤيض في الكبد بالتحلل المائي للرابط الاستري ، ويجب اخذ الحذر عند إعطائه في الشيوخ الذين يعانون من اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية ، يبدأ تأثيره خلال 4 دقائق ويعطى بجرعة 0.1 و1 ملغم / كغم من وزن الجسم حيث بيتدا بجرعة 4-6 ملغم في الوريد وتزاد 2 ملغم اذا اقتضت الضرورة ذلك .

اتراكوريوم atracurium besylate

مرخي عضلي ذو فعل متوسط الطول مع تأثير قليل على نشاط العصب التائه وتأثير قليل على تحرر الهستامين ، يؤيض الدواء سريعا بالتحلل المائي او بالأبيض اللانزيمي المسمى Hofmann elimination ، يستخدم هذا الدواء بأمان في مرضى الخلل الكلوي او الكبدى ، يبدأ فعل الدواء خلال 2-4 دقائق من حقنه ، ومدة تأثيره 30-40 دقيقة.

ومن مرخيات العضلات الهيكلية الاخرى : ميفاكوريوم mevacurium ويعطي تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة فعله 12-30 دقيقة ، وببيكوريوم bopicurium ويعطي تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة و روكوريوم rocurium ويعطي تأثيره خلال 1-2 دقيقة ومدة تأثيره 30-40 دقيقة ، و فيكارونيوم vicaronium ويعطي تأثيره خلال 2-3 دقائق ومدة تأثيره 40-50 دقيقة

ب-المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب depolarizing muscle relaxant

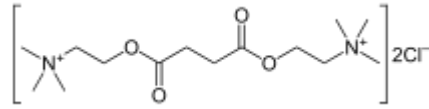
وهذه الادوية هي مضادات غير تنافسية على مستقبل النيكوتين وتؤدي فعلها من خلال اضعاف حساسيتها desensitizing مستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية . ان فعلها مشابه لفعل زيادة الاستيل كولين في التشابك العصبي العضلي انها بداية تحفز الصفيحة النهائية end-plate وتصبح مستقطبة وتتقلص العضلة ومن ثم تبقى الصفيحة النهائية مستقطبة (لمدة 2-3 دقائق) وترتخي العضلة ، وفي الدقائق اللاحقة فان الصفيحة النهائية يعاد استقطابها ، لكن العضلة تبقى مرتخية والصفيحة النهائية لا تستجيب للاستيل كولين . وهذه الادوية لا تعتبر مثبطات انزيم الكولين استريز مثل النيوستكمين والفيزوستكمين مضادا (درياقا) لها ذلك لان اعطائه يؤدي الى زيادة في الارتخاء العضلي .

وان اهم افراد هذه المجموعه هو سكساميثونيوم او سكسينيل كولين :

- سكساميثونيوم (suxamethonium) او سكسينيل كولين succinylcholine

عند حقن سكسينيل كولين في الوريد بجرعة 40-100 ملغم فان له تأثيرا مزيلا للاستقطاب يترافق مع رجفان واهتزاز عضلي بعد 1-2 دقيقة من الحقن يعقبه الشلل او الارتخاء العضلي ، يستخدم الدواء في بداية التخدير لارخاء عضلات العنق والحنجرة والبلعوم لادخال انبوب القصبة الهوائية (الرغامي) ، كما انه يعطى لاحداث ارتخاء عضلي عند العلاج بالصدمة الاختلاجية الكهربائية electro convulsive shock لبعض انواع الذهان او الكآبة . يتحلل السكسينيل كولين تحللا مائيا بواسطة انزيم الكولين استريز الكاذب في البلازما ، لا يعبر حاجز الدم - الماغ او المشيمة ولا يحرر الهستامين . انه سريع الفعل وقصير مدة الفعل . الجرعة

الدوائية 1 و0-05 و0 ملغم /كغم من وزن المريض حيث يبدأ بجرعة 30-40 ملغم حقناً بالوريد يكرر 5 و0 - 3 ملغم / دقيقة حتى يحصل الارتخاء المطلوب .



سكساميثونيوم (او سكسينيل كولين)

يؤثر الدواء على التنفس لانه يحدث شلل العضلات التنفسية ، وله تأثير مثبط لعضلة القلب وربما يحدث لا نظامية القلب او غلقا او حصرا اذينيا بطينيا ويسبب انخفاض الضغط ، يسبب آلاما عضلية بعد انتهاء الجراحة ويسبب متلازمة الحرارة الخبيثة malignant hyperthermia syndrome ، في حالة اعطائه مع الهالوثان ، يفضل عدم استخدامه لدى مرضى الكلوكوما (الزرق) ومرضى القصور الكبدي .

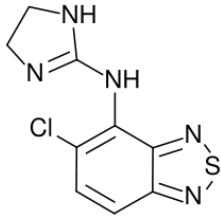
المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

بعض الادوية تحدث الارتخاء العضلي من خلال عملها على المراكز العليا او الحبل الشوكي ، لقد تم الحديث عن مركبات البنزوديازيبينات كمرخيات للعضل الهيكلي تعمل مركزيا في الفصل الخاص بها . وفي هذا الفصل يتم التحدث عن الادوية التي تعمل بشكل رئيسي كمرخيات عضلية . حيث تصنف هذه الادوية الى ثلاث مجاميع

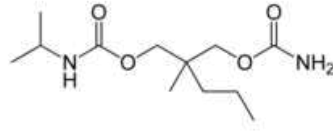
1- الادوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي من خلال تثبيط المسائل العصبية الشوكية والمنعكسات متعددة المشابك polysynaptic

ومن هذه الادوية :

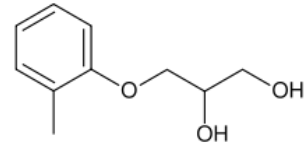
مفينزين	mephenesine
كاريسوبرودول	carisoprodole
تيزانيدين	tizanidine
ميثوكاربامول	methocarbamol
كلورزوكسازن	chlorzoxazone
كلورميزانون	chlormezanone



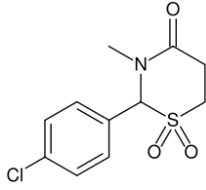
تيزانيدين



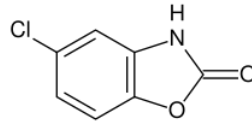
كاريسوبرودول



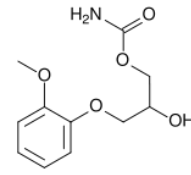
مفينزين



كلورميرانون

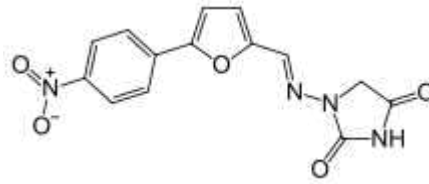


كلورزوكسازن



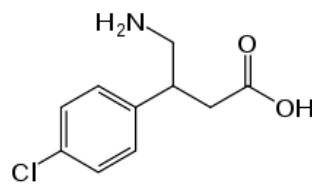
ميثوكاربامول

2- الادوية المؤثرة بالتنشيط المباشر للالياف العضلية : دانترولين dantroline



دانترولين

3- الادوية المؤثرة بتنشيط المنعكسات الشوكية قبل الاشتباك : باكوفين baclofen



باكوفين

ميفينيزين mephesisin

يشبب المنعكسات متعددة المشابك في الحبل الشوكي ويضاد التقلصات المستحثة بالستركنين ، مضاد لتشنج العضلات الهيكلية وله تأثير مخدر ضعيف ، يستخدم في معالجة التشنجات العضلية المرافقة لالام الرقبة والذراع وتشنجات العضلات في منطقة الركبة والكتفين والتشنجات العضلية المرافقة للالتهابات الروماتزمية

وتشنجات العضلات المرافقة لالتهاب عرق النسا (العصب الوركي) ، يعطى بجرعة فموية 2-3 غرام ووريديا بمعدل 1-5 و1 غم يبدأ تأثيره بعد 30-40 دقيقة . ربما يسبب هبوط الضغط وقلة الضخ القلبي .

كاريسوبرودول carisoprodole

مركب مصنع يثبط التركيب الشبكي المساعد والمنعكسات الوحيدة والمتعددة المشابك ، يستخدم لعلاج الالام العضلية المصاحبة للالتهابات الرئوية والتهاب العصب الوركي (عرق النسا) او الالام الناجمة عن التواء الكاحل عند السير يعطى بجرعة 125-325 ملغم مرة الى ثلاث مرات يوميا .

تيزانيدين tizanidine

لقد لوحظ ان الادوية المحاكية لمستقبلات الفا الادرينالية α -agonists مثل مركبات الاميدازولين لها فعاليات عديدة على الجهاز العصبي المركزي ومن هذه الفعاليات قدرتها على منع التشنجات العضلية . ان التيزاندين هو من الادوية الشادة لمستقبلات الفا2 α_2 -agonist وقد اثبتت الدراسات انه يحدث تثبيطا ماقبل ومابعد الاشتباك في الحبل الشوكي وان الدراسات السريرية اظهرت ان له تأثيرا مهما في التشنجات العضلية بالمقارنة مع الديازيبام والبالوفين والدانترولين . وقد استخدم لازالة الالام المرافقة للتشنج العضلي الحاد والمزمن ذو المنشأ الشوكي او الدماغى كما يستخدم في التشنج العضلي للتصلب المتعدد multiple sclerosis والتشنجات العضلية المصاحبة لالتهاب المفاصل والعظام ، يمتص الدواء بشكل كامل من الامعاء ويعطى ذروة تركيزه بعد 1-2 ساعة ، نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 30% ويتأيض بنسبة 80% ويطرح معظمه على طريق الكلية ، نصف عمر الدواء 3-5 ساعات ويعطى بجرعة 2-4 ملغم ثلاث مرات يوميا ويفضل الابتداء بجرعة صغيرة تزداد تدريجيا . أعراضه الجانبية دوار وغثيان وضعف عضلي وتعب عام ونعاس ، ولانه يخفض الضغط ويحدث النعاس فيجب الحذر عند اعطائه مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ميثوكاربامول methocarbamol

مشابهه للمفينيزين ويستخدم بمفرده او مع الساليسيلات ، يعطى بجرعة 500-1500 ملغم محضر على شكل اقراص 500 و 750 ملغم .

كلورزكسازون chlorzoxazone وكلورميزانون chlormezanone

لهما نفس خصائص المفينيزين يستخدمان بمفردهم او مع الباراسيتامول .

باكوفين Baclofen

وهو باراكوروفنيل - كابا ، شاد لناقل الكابا يعطى عن طريق الفم يحدث الدواء ارتخاءا عضليا بعمله عمل مستقبلات GABA_B ، ان تنشيطه لهذه المستقبلات يؤدي الى فرط الاستقطاب في الدماغ والحبل الشوكي ، فضلا من انه يثبط تحرر النواقل العصبية المحفزة ، كما لوحظ ان الباكلوفين يقلل الالم المصاحب للتشنج العضلي ربما عن طريق اثباطه تحرر المادة (ب) (substance p) ان للباكلوفين نفس فعالية الديازيبام في حل التشنج العضلي ، يمتص بشكل جيد وكامل عن طريق الفم وله نصف عمر 3-4 ساعات يبتدأ به بجرعة 15 ملغم مرتين يوميا تزداد حسب تحمل المريض الى 100 ملغم يوميا . من اعراضه الجانبية : الدوار الذي يتحملة المريض عند الاستخدام الطويل للدواء ، التعب والانهاك واعياء وميل للنعاس وهبوط الضغط الدموي ويزداد عدد النوبات الصرعية لدى مرضى الصرع الذين يتعاطون الباكلوفين .

دانترولين dantrolene

وهو من مشتقات الهيدانتوين hydantoin يحدث الارتخاء العضلي من خلال التداخل مع ازدواجية التهيج - التقلص excitation-contraction coupling في الالياف العضلية ، ان الاستجابة التقلصية الطبيعية للعضلة تتضمن تحرر الكالسيوم من مكانه في الشبكة الاندوبلازمية الداخلية . والكالسيوم هو الايون الضروري لعملية التقلص واتصال الأكتين بالمايوسين . الدانترولين يتداخل مع آلية تحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية مانعا تقلص العضل الهيكلية وله تأثير طفيف على العضل الاملس والعضل القلبي . غالبا يعطى الدانترولين بجرعة 25 ملغم جرعة مفردة يوميا تزداد الى جرعة قصوى 100 ملغم على شكل اربع مرات يوميا ، تمتص فقط ثلث الجرعة الفمية وعمر نصف تصفية الدواء 8 ساعات وان التأثيرات الجانبية تتضمن الضعف العضلي العام والنعاس وربما يسبب التهاب الكبد . ان الاستخدام الخاص لهذا الدواء هو استخدامه في ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia الذي ربما يحصل كعرض جانبي لاستخدام بعض المخدرات الطيارة وبعض مرخيات العضل مثل السكسنيل كولين . يعطى مريض ارتفاع الحرارة الخبيث دواء الدانترولين وريديا بجرعة 1 ملغم /كغم ويعاد حسب الضرورة لغاية جرعة قصوى لا تتعدى 10 ملغم / كغم .

المخدرات الموضعية local aresthetics

المخدرات الموضعية هي ادوية تستخدم لاحداث فقدان الاحساس الوقتي المعكوس في منطقة محددة من الجسم .
كان بداية استخدام المخدرات الموضعية عام 1884 عندما ادخل كولر Kaller استخدام الكوكايين cocaine كمخدر في جراحة العيون فيما ادخل اينبورن Einborn استخدام البروكايين procaine كمخدر موضعي عن طريق الحقن عام 1904 وبقي البروكايين يستخدم بشكل واسع حتى ظهور الليدوكايين lidocaine ثم ظهرت العديد من المخدرات الموضعية ومنها التتراكاين tetracain والبريلوكايين priloacain والببفيكايين bupivacain والمبيفيكايين mepivacaine واسترات واميدات اخرى .

تتداخل المخدرات الموضعية مع سرعة ازالة الاستقطاب rate of depolarization لجهد الفعل action potential لذا فان الخلية العصبية لا تستقطب بشكل كافي بعد تهييجها للدخول في جهد الفعل مما يوقف النقل العصبي للألم .

ان المخدرات الموضعية اما ان تكون استرات او أميدات تتكون من جزء أروماتي وسلسلة وسطية وجزء أميني. ان الجزء الأروماتي محب للدهون lipophilic واما الجزء الأميني فهو محب للماء hydrophilic .
ان الاسترات غالباً تؤيض في البلازما بواسطة خميرة الكولين استيريز الكاذبة pseudo cholinesterase اما الاميدات فتؤيض في الكبد .

تصنيف المخدرات الموضعية : تصنف المخدرات الموضعية الى

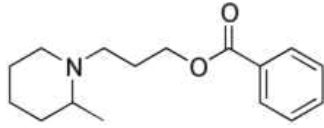
1- استرات حامض البنزويك Esters of benzoic acid

Cocaine كوكايين

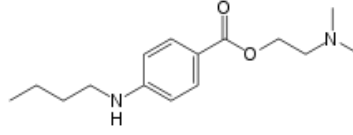
Tetracaine تتراكايين

piperocaine
Hexyl caine
Butacaine

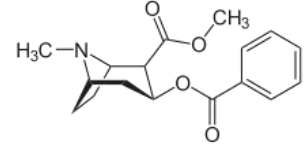
بيبروكاين
هكسل كاين
بيوتاكاين



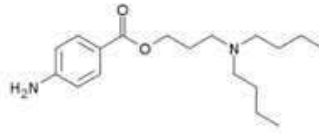
بيبروكاين



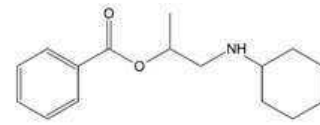
تترাকাين



كوكاين



بيوتاكاين

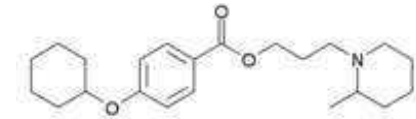


هكسل كاين

2- استرات حامض الميتا - امينو بنزوك Esters of meta-amino benzoic acid

Cyclo methycaine
Meta butoxycaine

سايكلو ميثيكاين
ميتا بيوتوكسي كاين



سايكلو ميثيكاين

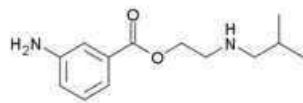
ميتا بيوتوكسي كاين

3-استرات حامض البارامينوبنزويك Esters of para - amino benzoic acid بروكاين

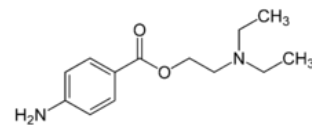
Procaine

Butethamine
Chloroprocaine
Proprocaine

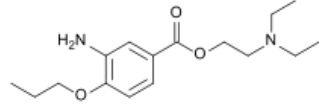
بيوتيثامين
كلوروبروكاين
بروبروكاين



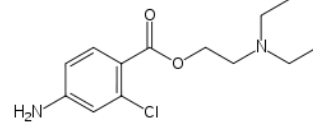
بيوتيثامين



بروكاين



بروبروكاين



كلوروبروكاين

4- الاميدات Amides

Lidocaine

ليدوكاين

Dibucaine

ديبوكاين

Mepivacaine

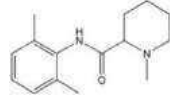
مبيفاكايين

Prilocaine

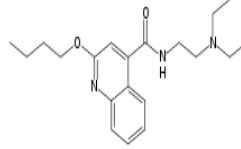
بريلوكاين

Bupiracaine

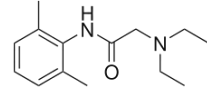
بييراكايين



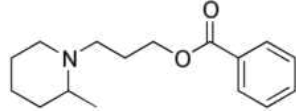
مبيفاكايين



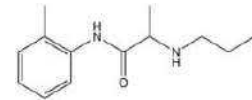
ديبوكاين



ليدوكاين



بييراكايين



بريلوكاين

آلية العمل والاستخدام

المخدرات الموضعية لا تغير جهد الراحة لغشاء الخلية العصبية resting membrane potential ولا تؤثر على عتبة الجهد threshold potential ولكنها تؤدي عملها من خلال تداخلها مع سرعة مرحلة إزالة الاستقطاب في جهد الفعل لهذا فان إزالة الاستقطاب لا يصل الى مرحلة حصول جهد الفعل . ويظهر ان المخدرات الموضعية تتنافس مع الكالسيوم في المكان الذي ينظم دخول الصوديوم في الخلية العصبية حيث يعتقد ان الكالسيوم يرتبط في الدهون الفسفورية phospholipids في غشاء الخلية العصبية وقد وجد ترابطاً طردياً بين قوة التخدير الموضعي للمركب وقدرته على منع ارتباط الكالسيوم بالفوسفاتيديل سيرين ومن جانب اخر فقد لوحظ ان زيادة تركيز الكالسيوم له القدرة على تقليل الغلق العصبي المحدث بالمخدرات الموضعية .

جدول رقم 8 : انواع الاعصاب واقطارها والسعة التوصيلية

السعة التوصيلية conduction velocity	وجود غلاف مايليني	القطر	انواع الليف العصبي
--	----------------------	-------	--------------------

لغاية 100 م/ثانية	+	20-1 مايكرومتر	نوع A (الاعصاب الجسمية واغلب الاعصاب الحسية)
سعة توصيلية متوسطة	+	3-1 مايكرومتر	نوع B
1 م/ثانية	-	اقل من 1 مايكرون	نوع C

وعموماً فإن غلق اعصاب النوع A يؤدي الى ارتخاء العضلات الهيكلية فقدان الاحساس بالحرارة فقدان الاستجابات الحسية وفقدان الاحساس بالالم الحاد ، وان غلق الالياف ما قبل العقد gregarglionic التي تقع في النوع الثاني B يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي autonomic paralysis وان الالياف ما بعد العقد post garglionic تقع ضمن النوع C وان غلقها يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي ايضا وفقدان الحس بالحركة والالم الاصم وفقدان الكثير من الاحساسات الحرارية (جدول رقم 8) .

ان المخدرات الموضعية تغلق فعل الاعصاب قليلة القطر غير المحاطة بغلاف مايليني بداية ثم الاعصاب الكبيرة القطر المحاطة بغلاف مايليني وعادة ان الوقت لبداية فعلها وتأثيرها يكون اقل كما ان التركيز المطلوب لاحداث الفعل يكون اقل ايضاً في الاعصاب القليلة القطر (جدول رقم 9) .

جدول رقم 9: بعض خصائص والتأثيرات الدوائية للمخدرات الموضعية

المخدر الموضعي	التركيز	الفعالية النسبية	بداية الفعل /دقيقة	فترة الفعل /دقيقة
بروكايين	1	1	7	19
ليدوكايين	1	4	5	40
مبيفاكايين	1	4	4	99
بريلوكايين	1	4	3	98
تتراكاين	0.25	16	7	135
بيفاكايين	0.25	16	8	415

طرق إعطاء المخدرات الموضعية

ربما تعطى المخدرات الموضعية كتطبيق موضعي على الجلد او الاغشية المخاطية وتعطى بالترشيح في الانسجة بحقنها في مواضع متعددة حول وفي المنطقة المراد تخديرها ، كما تعطى بالحقن قرب العصب او الفروع العصبية لغلق العصب وقطع النقل العصبي وتحقن كمخدرات شوكية spinal بحقنها في

epidermal او subarochnoid space ومن النادر ان تعطى وريدياً للسيطرة على بعض حالات الألم (جدول رقم 10). ان المخدرات الموضعية تحدث فعلها في منطقة محددة . ولكن قد تمتص من منطقة الحقن وتعطي تأثيرات جهازية خصوصاً على الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي .

ان قابضات الاوعية الدموية خصوصاً الابنفرين غالباً ما يضاف الى المخدرات الموضعية التي تستخدم للتخدير الارتشاحي او غلق العصب وذلك لمنع امتصاص المخدر الموضعي لاطالة فعله موضعياً ولمنع حصول تأثيرات جهازية عند امتصاصه الى الدورة الدموية ويضاف الابنفرين الى المخدر الموضعي بتركيز 2-10 مايكروغرام /مل او 1:100000 الى 1:500000

جدول رقم 10: استخدامات المخدرات الموضعية

المخدرات الموضعية	التخدير الارتشاحي و غلق العصب Infiltrational and nerve block	التخدير السطحي surface	التخدير الشوكي Spinal and	التخدير فوق الام الجافية والتخدير العجزي Epidural and Caudal	التخدير الوريدي
Procaine	+		+	+	**+
Chloroprocaine	+				
Hexylcaine	+	+			
Lidocaine	+	+	+	+	+
Mepivacaine	+		+	+	
Bupivacaine	+		+	+	
Piperocaine	+	+	+	+	
Prilocaine	+				
Propoxycaine	+				
Tetracaine	+		+	+	
Butethamine	*+				
Metabutethamine	*+				
Isobucaine	*+				
Mebrylacaine	*+				
Pyrrocaine	*+				
Benzocaine		+			
Butacaine		+			
Dibucaine		+	+		
Ethyl chloride		+			

* في طب الاسنان ، ** نادر الاستخدام

وعموماً فإن الحاجة الطبية من الممكن ان تقتصر على بعض هذه الادوية ، للتخدير الارتشاحي يفضل الليدوكايين و الببفيكايين ، وللتخدير الشوكي يبدو ان التتراكايين هو الافضل ولا epidural فيفضل الليدوكايين لفترة الفعل القصيره والببفيكايين لفترة الفعل الطويله .

التأثيرات غير المرغوبة وسمية المخدرات الموضعية

ان مجموعة الاسترات مثل البروكايين والتتراكاين ربما تحدث تفاعلات الحساسية مثل نوبات ربو وهرش جلدي فيما تكون تفاعلات الحساسية للاميدات نادرة جدا .

ان علامات التسم تتضمن زيادة اللعاب والارتعاش واعراض الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي .
فان الليدوكايين والمخدرات الموضعية الاخرى تقلل من معدل ازالة الاستقطاب الانقباضي البطيني slow diastolic depolarization في الياف بركنجي وربما تقتصر فترة العصيان retractor period وفترة جهد الفعل action potential ، اما في الجرع السامه فانها تقلل ازالة الاستقطاب الاقصى maximal depolarization لالياف بركنجي وتقلل السعة التوصيلية وله تأثير اينوتروبي سلبي على القلب negadive inotropic .

ان المخدرات الموضعية ترخي العضل الوعائي الاملس عموما غير ان الكوكايين يحدث انقباض وعائي بغلق اعاده التقاط re-uptake النورابنفرين .

كما ان المخدرات الموضعية اذا ما امتصت فقد تحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية تؤدي الى تهيج الجهاز العصبي المركزي وحصول الاختلاجات convulsions واثباط تنفسي كما انها تؤثر على النقل العفدي ganglionic transmission والنقل العصبي العضلي .

ان امتصاص المخدرات الموضعية يعتمد على منطقة الحقن ودرجة الارتخاء الوعائي الذي يحدثه المخدر الموضعي نفسه ، وتركيز وجرعة المخدر ووجود او عدم وجود مادة قابضة للاوعية الدموية مثل الابنفرين مع المخدر .

ان المخدرات الموضعية من نوع الاسترات تتحلل مائيا في البلازما بأنزيم الكولين استريز الكاذب ، اما المخدرات من نوع الاميدات فغالبا تؤيض في الكبد .

مضادات القلق والمنومات Anxiolytic and hypnotic drugs

ان اعراض القلق الشديد مشابهه لاعراض الخوف مثل تسارع القلب ، التعرق ، عدم الارتياح ،خفقان على اثر تخفz الجزء الودي من الجهاز العصبي المستقل . ان نوبات القلق البسيط شائعة ولا تحتاج علاج ولكن اعراض القلق الشديد المزمن وربما المعقد احيانا يحتاج الى العلاج بمضادات القلق او حالات القلق anxiolytic او ما تسمى بالمطمئناا الصغرى minor tranquilizers وحيانا يحتاج علاج القلق الى الادوية النفسية او السلوكية behavioral or psychotherapy .

ان غالبية مضادات القلق تثبط الجهاز العصبي المركزي وتعمل كمنومات ايضا ،على اي حال المنومات هي الادوية التي تحدث نوما مشابهها للنوم الطبيعي

تشمل المنومات المجاميع الدوائية التالية :

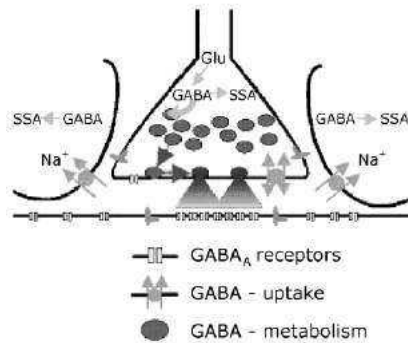
- الكلورل هايدريت chloral hydrate
- البنزوديازيبينات benzodiazepines
- الباربيجريت barbiturates
- زالبلون ، زوبكلون ، زولبيديم zaleplon , zopiclone , zolpidem
- بعض مضادات الهستامين الغالقة لمستقبل H1 H1- blockers
- الكحول Ethanol

وتشمل مضادات القلق anxiolytics المجاميع الدوائية التالية

- البنزوديازيبينات benzodiazepines
- الباربيوريت barbiturates
- بسبيرون buspirone
- غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية B- blockers
- مضادات الكآبة antidepressants

مركبات البنزوديازيبينات :

وهي اشيع الادوية استخداما اليوم حيث حلت بديلا جيدا عن مركبات الباربيوريت كونها افضل فعالية واكثر امانا واقل اعراضا جانبية . تعمل مركبات البنزوديازيبينات على الناقل العصبي حامض الكاما امينو بيوتريك GABA الذي يعمل كناقل اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتعمل مركبات البنزوديازيبينات على المستقبل نوع ($GABA_A$) الذي يتكون من ثلاث وحدات تركيبية هي α ، β ، γ ، تتكرر لاعطاء تركيبية المستقبل الذي قد يتكون من 5 وحدات او اكثر (شكل رقم 13).



شكل رقم 13: تصنيع وعمل وأيض الناقل العصبي حامض الكاما أمينو بيوتريك (الكابا)

ترتبط مركبات البنزوديازيبينات بالوحدة α والوحدة γ_2 وهذه الاماكن قد يشار لها احيانا انها مستقبل البنزوديازيبينات benzodiazepine receptor BZ_1 , BZ_2 بالاعتماد على ألفة البنزوديازيبينات الى الوحدة (3) . ان ارتباط البنزوديازيبينات بمستقبلها يؤدي الى انفتاح أقتية الكلور ودخول الكلور الى العصب مؤديا الى فرط استقطاب العصب hyperpolarization والذي يبعد العصب من التهيج لانه يبعده عن عتبة جهد الفعل action potential threshold وبذا يمنع تكون جهد الفعل ولذلك فان البنزوديازيبينات تمتلك الفعاليات

الدوائية التالية :

جدول رقم 11 :تأثيرات مركبات البنزوديازيبينات

التأثير	المستقبل الذي يتوسط الفعل	الملاحظات
التأثير المضاد للقلق	$\alpha 2 - GABA_A$	يثبط الفعالية العصبية في الجهاز الحوفي limbic system
التأثير المنوم	$\alpha 1 - GABA_A$	لوحظ ان الجرع الكبيرة تكون فعلا من خلال $\alpha 1 - GABAB$
اضطراب الذاكرة	$\alpha 1 - GABA_A$	اضطراب وقتي في الذاكره
التأثير المضاد للصرع	$\alpha 1 - GABA_A$	يرتبط جزئيا بمستقبل $\alpha 1 - GABAB$ وليس كليا
التأثير المرخي للعضلا الهيكلية	$\alpha 2 - GABA_A$	يزيد من الاثباط ماقبل الاثتباكي في الحبل الشوكي

التأثيرات الدوائية

تختلف البنزوديازيبينات في الخصائص الحركية الدوائية فمنها ماهو سريع التأثير وقصير الفعل ومنها ماهو بطيء التأثير وطويل الفعل كما انها تختلف فيما بينها في التأثير المنوم ، المضاد للقلق ، والمضاد للصرع هذه المعايير تؤخذ بنظر الاعتبار في اختبار الدواء لهذه الحالة دون تلك فمثلا ماكان منوما يفضل ان يكون سريع التأثير ذو فعل قصير يغطي فترة النوم الطبيعية ولا يستمر تأثيره على مدار اليوم ، فيما بالامكان استخدام الادويه بطيئة المفعول طويلة الفعل في علاج القلق .

علاج القلق : ان جرع قليلة من البنزوديازيبينات تستخدم لعلاج القلق بتنشيط ناقل الكابا GABA على المستقبلات التي تحوي وحدات $\alpha 2$ في الجهاز الحوفي limbic system في الدماغ.

علاج الارق : جميع البنزوديازيبينات التي تستخدم لعلاج القلق تحدث النوم بجرع اكبر من الجرع المستخدمة لعلاج القلق من خلال فعلها على مستقبلات $\alpha 1 - GABA_A$.

اضطراب الذاكرة : ان اضطراب الذاكرة المحدث بالبنزوديازيبينات يتم ايضا عن طريق مستقبلات $\alpha 1 - GABA_B$ (جدول رقم 11) .

علاج الصرع والاختلاجات : ان بعض البنزوديازيبينات لها فعلا مضادا للنوبات الاختلاجية convulsions وتستخدم لعلاج الصرع epilepsy وان هذا الفعل يتم جزئيا عن طريق مستقبلات $\alpha 1 - GABA_A$.

احداث الارتخاء العضلي : تستخدم البنزوديازيبينات بجرع عالية لعلاج تشنج العضلات الهيكلية حيث تؤدي الى ارخائها من خلال زيادة التثبيط قبل الاشتباكي في الحبل الشوكي عن طريق مستقبلات $\alpha_2 - GABA_A$ الاستخدامات العلاجية

ان البنزوديازيبينات مفيدة في علاج القلق المرافق لبعض انواع الكآبة او الذهان ، غير انها لا ينبغي ان تستخدم لعلاج الاجهاد stress الذي يحصل كثيرا في حياتنا اليومية بل تستخدم للقلق الشديد الذي يقتضي علاجاً مستمرا وهنا تفضل البنزوديازيبينات طويلة المفعول مثل الديازيبام . على اي حال ان التحمل (tolerance) الذي يقتضي زيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) يحصل مع البنزوديازيبينات وهناك تحمل مشترك cross tolerance بين افراد هذه المجموعة وكذلك بين هذه المجموعة والايثانول وربما يحدث التحمل نتيجة تناقص مستقبلات الكابا . في الاضطرابات الذعرية الرهابية Panic disorders يفضل الالبرازولازم alprazolam للعلاج قصير او طويل الامد وربما يحدث اعراض انسحابية في 30% من الذين يستخدمونه ، يستخدم الديازيبام ايضا لارخاء العضلات الهيكلية عند تشنجها او لعلاج تصلب العضلات الناجمة عن الاضطرابات الانحطاطية او الانتكاسية degenerative مثل التصلب المتعدد multiple sclerosis والشلل المخي . وتستخدم البنزوديازيبينات لافقاد الذاكرة كأدوية قصيرة الفعول تستخدم مع ادوية ماقبل التخدير لتسهيل ادخال النواظير الداخلية الهضمية والقصبية .

تستخدم البنزوديازيبينات في علاج الصرع خصوصا الكلونازيبام clonazepam فيما يعتبر الديازيبام diazepam هو الاختبار الاول في الحالة الصرعية status epilepticus .

كما يستخدم الكلوروديازيبوكسايد chlorodiazepoxide والاكسازيبام oxazepam والكلوروزيبيت clorozepate لتخفيف الاعراض الانسحابية الناجمة عن ترك الكحول .

وتستخدم البنزوديازيبينات في علاج اضطرابات النوم ، ان كل البنزوديازيبينات لها تأثير مهدئ ومنوم حيث انها تسرع من حصول النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم (نوم الحركات العينية غير السريعة) non-REM sleep وان البنزوديازيبينات التي تستخدم كمومات بعضها طويلة المفعول مثل الفلورازيبام flurazepam وبعضها متوسطة المفعول مثل الترايازولام triazolam وقد استخدم الزولبيديم zolpidem والزالبون zaleplon كمومات ايضا .

الحركية الدوائية

الديازيبام والفلورازيبام والكلوروزيبيت سريعة الامتصاص ولكن الاوكسازيبام والبرازيبام والتميازيبام اقل سرعة في الامتصاص ، الترايوزولام والميدازولام والالبرازولام لها سرعة بداية فعل متوسطة (جدول رقم 12) ، كل البنزوديازيبينات ذائبة في الدهون وتعتبر حاجز الدم الدماغ ، تؤيض البنزوديازيبينات بالاكسدة بانزيمات الكبد كمرحلة اولى ثم تقترن بالكلوكوروناييد كمرحلة ثانية .

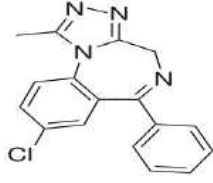
التأثيرات الجانبية للبنزوديازيبينات : البنزوديازيبينات من الأدوية الأمانة ، فرط الجرعة ربما يحدث فرط التنويم وفقدان التوازن واضطراب الذاكرة واحيانا اثباط تنفسي ولكن هذه الاعراض نادرا ماتكون خطيرة .

البنزوديازيبينات الشائعة الاستخدام كمنومات ومضادات للقلق :

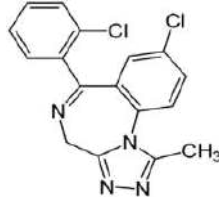
فلورازيبام flurazepam : وهو من البنزوديازيبينات طويلة المفعول يقلل فترة الدخول في النوم حيث يحدث النوم في 20-40 دقيقة كما انه يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد فترة النوم له فعل طويل وربما يحدث معه ارق معاود rebound insomnia ، عمر النصف للدواء ومؤيضاته الفعالة 85 ساعة والتي ينجم عنها تسدير sedation في النهار واضطراب حركي لوحظ ان الدواء يحافظ على فعاليته عندما يستخدم لاكثر من 4 اسابيع.

جدول رقم 12 : بعض صفات الحركية الدوائية للبنزوديازيبينات

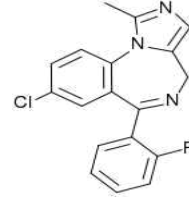
الدواء	فترة بداية الفعل	الامتصاص من الجهاز الهضمي	هل يعطي مؤيضاات فعالة	عمر نصف تصفية الدواء
Midazolam	قصيرة	متوسط	لا	2 و5 ساعة
Triazolam	قصيرة	متوسط	لا	3 ساعة
Alprazolam	متوسطة	متوسط	لا	14 ساعة
Lorazepam	متوسطة	متوسط	لا	15 ساعة
Oxazepam	متوسطة	بطئ	لا	10 ساعة
Temazepam	متوسطة	بطئ	لا	15 ساعة
Chlorodiazepoxide	طويلة	متوسط	نعم	2-4 يوم
Clonazepam	طويلة	متوسط	نعم	2-3 يوم
Clorazepate	طويلة	سريع	نعم	2-4 يوم
Diazepam	طويلة	سريع	نعم	2-4 يوم
Flurazepam	طويلة	متوسط	نعم	2-3 يوم
Halazepam	طويلة	بطئ	نعم	2-4 يوم
Prazepam	طويلة	بطئ	نعم	2-4 يوم



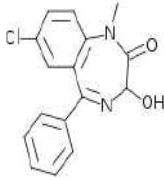
البيرازولام



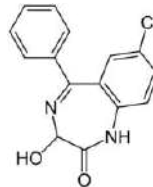
ترايازولام



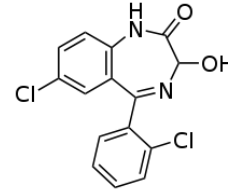
ميدازولام



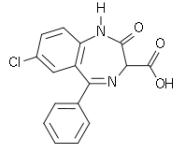
تيمازيبام



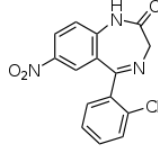
اوكسازيبام



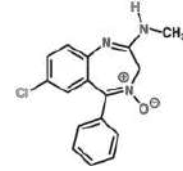
لورازيبام



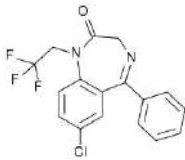
كلوروزيبيت



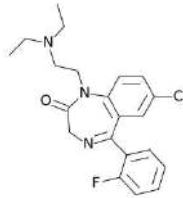
كلونازيبام



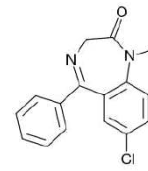
كلوروديازيبوكسايد



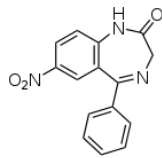
هالازيبام



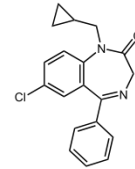
فلوروزيبام



ديازيبام



نايترازيبام



برازيبام

ترايازولام **triazolam** : وهو من البنزوديازيبينات ذات الفعل القصير ولذا يستخدم لاحداث النوم في الارق المتكرر انه يقصر فترة الدخول في النوم ويستخدم كعلاج لفترة قصيرة 2-4 اسابيع وربما يحدث الدوار اثناء النهار وربما يصاحبه الارق المعاود .

تيمازيپام temazepam : وهو دواء منوم و تحدث ذروة تأثيره المنوم بعد 2-3 ساعات من الجرعة الفميه ، يعطى قبل ساعتين او اكثر من وقت النوم وهو يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد وقت النوم .

نايترازيپام nitrazepam : وهو من اوائل البنزوديازيبينات التي اوصي باستخدامها كمنوم غير انه يحدث الاختلاط لدى المرضى كيبيري السن ويستمر تأثيره المنوم فترة طويلة .

ديازيبام diazepam : يستخدم عادة مضادا للقلق لكنه ايضا منوم جيد خصوصا اذا كان الارق مصحوبا بقلق اي حينما يكون المفعول المضاد للقلق مطلوبا في النهار اللاحق وذلك لطول فترة فعل الديازيبام. ويظهر جدول رقم 13 الاستخدامات السريرية والجرع اليومية للبنزوديازيبينات.

جدول رقم 13 : الاستخدامات السريرية وجرع البنزوديازيبينات

الدواء	الاستخدام السريري	اقصى جرعة يومية موصى بها (ملغم)
Alprazolam	القلق ، الكآبة	3
Bromazepam	القلق	60
Chlorliazepam	القلق ، الشد النفسي ، علاج الاعراض الاستجابية من الكحول	100
Clonazepam	الصرع	20
Clorazepate	القلق ، علاج الاعراض الانسحابية من الكحول	60
Diazepam	القلق ، علاج الاعراض الانسحابية من الكحول	40
Flurazepam	الارق	30
Ketazolam	القلق	60
Lorazepam	القلق	6

10	الارق ، الصرع	Nitrazepam
120	القلق ، علاج الاعراض الانسحابية من الكحول	Oxazepam
30	الارق	Temazepam
5	الارق	Triazolam

الباربيجوريت barbiturates

حضرت الباربيجوريت من تكثيف اليوريا مع حامض المالمونيك malonic وصنعت العديد من هذه المركبات التي تختلف فيما بينها بالسلاسل الجانبية وينعكس ذلك على خصائصها الفيزيوكيميائية والدوائية . تصنف هذه المركبات بناء على سرعة بداية الفعل onset وفترة الفعل duration الى :

- 1- الباربيجوريت قصيرة المفعول جدا : ومنها ثايوبنتال الذي يظهر تأثيره خلال ثوان وفترة فعله 30 دقيقة ويستخدم كمخدر عن طريق الحقن الوريدي
- 2- قصيرة المفعول : مثل بنتوباربيتال pentobarbital و فترة فعل تقرب الساعتين ويستخدم كمنوم .
- 3- متوسطة المفعول : مثل أموباربيتال amobarbital وفترة فعله 3-5 ساعات ويستخدم كمنوم .
- 4- طويلة المفعول : مثل فنتوباربيتال وفترة فعله اكثر من 6 ساعات ويستخدم كمنوم ومهدئ ويجرع أقل كمضاد للصرع .

آلية فعل الباربيجوريت

ان الفعل المثبط للجهاز العصبي المركزي والمنوم لمجموعة الباربيجوريت يعود لقدرتها للتفاعل مع مستقبل $GABA_A$ وتنشيط فعل ناقل $GABA$ الاثباتي حيث ان الباربيجوريت عند ارتباطها بالمستقبل تطيل من فترة انفتاح أقنية الكلور مؤدية الى فرط استقطاب العصب وبالتالي ترفع من عتبة العصب لآخذ جهد الفعل مؤدية الى تثبيط النقل العصبي ، فضلا عن ذلك فان الباربيجوريت تغلق مستقبلات الكلوتاميت glutamate كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي . كما ان الباربيجوريت في تركيزها المحدث للتخدير ايضا تغلق اقنية الصوديوم وبكل ذلك تؤدي الى تثبيط النقل العصبي .

الحركة الدوائية للباربيجوريت

تعتمد فترة فعل الباربيجوريت على 1- سرعة الايض الكبدي ، 2- درجة الذوبانية في الدهون ، 3-درجة ارتباطها ببروتينات المصل التي ستؤدي الى تبطنة الطرح الكلوي

ان الباربيجوريت طويلة المفعول تتايض بشكل رئيسي في الكبد بالاكسدة ، معطية مؤيضا قطبية polar ذات ذوبانية عالية في الدهون ولذلك فان بداية فعلها سريعة وفترة فعلها قصيرة ذلك لان الذوبانية العالية في الدهون تسهل سرعة انتقالها عبر حاجز الدم - الدماغ واعادة توزيعها re- distribution من الدماغ الى الجسم أي سرعة انتهاء فعلها . الباربيجوريت تمتص من المعدة والامعاء والمستقيم والعضل وتعبير المشيمة ، اغلب الباربيجوريت ومؤيضاها تطرح عن طريق البول لذا فان اضطرابات الكلي تؤدي الى زيادة فعلها العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي اثر تراكمها ، كما ان زيادة قلوية البول يسهل طرح مركبات الباربيجوريت .

التأثيرات الدوائية

الباربيجوريت تثبط الجهاز العصبي المركزي على جميع المستويات تثبيطا يرتبط طرديا بالجرعة . للباربيجوريت تأثيرا منوما حيث انها تقلل الوقت المصروف في نوم الحركات العينية السريعة REM- sleep . وليس للباربيجوريت تأثيرا مسكنا ، كل الباربيجوريت تثبط النشاطات الصرعية او الاختلاجية ، وتثبط التنفس ، وبالجرع المنومة فان الباربيجوريت لها تأثيرا قليلا على الجهاز القلبي الوعائي ، ولكن عندما تزيد الجرعة فانها تثبط النقل في عقد الجهاز العصبي المستقل وتخفف ضغط الدم وسرعة القلب وبالجرع السامة تسبب وهط collapse في الجهاز الدوري نتيجة اثباط المركز الوعائي vasomotor في النخاع . اغلب الباربيجوريت خصوصا الفينوباربيتال تحدث حثا انزيميا لانزيمات الايض الكبدية hepatic microsomal enzymes inducer وهذا يؤدي لاحقا الى سرعة أيض الباربيجوريت وحصول حالة التحمل للباربيجوريت tolerance (الحاجة المستمرة لزيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) ، كما ان الحث الانزيمي يؤدي الى سرعة أيض ادوية اخرى مثل مضادات التجلط anticoagulants ، الفينيتوين phenytoin ، الدجيتوكسين digitoxin الثايوفلين theophylline والسترويدات القشرية corticosteroids ، كما ان الجرع المخدرة من الباربيجوريت تقلل النقل النببي الكلي ، وان الباربيجوريت قد تحدث البورفيريا porphyria نتيجة سرعة تحطم الهيموكلوبين .

الاستخدامات الدوائية :

- بالرغم من ان بعض افراد هذه المجموعة مازال يستخدم كمنوم ولكنها استبدلت الان بمركبات البنزوديازبينات بسبب التقارب بين التركيز العلاجي والسام لها، تثبطها نوم الحركات العينية السريعة ، سرعة تطور التحمل tolerance ، سرعة تطور الاعتياد عليها وبالتالي سوء استخدامها ، تداخلاتها مع أيض الكثير من الادوية .

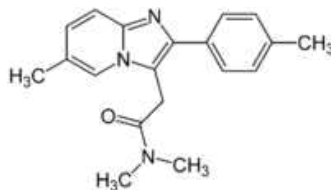
- نتيجة سرعة الفعل فان بعض الباربيوريت مثل فينوباربيتال ، بنتوباربيتال ، أموباربيتال تستخدم كعلاج طارئ كمضادات للاختلاجات في الحالة الصرعية status epilepticus
- الباربيوريت قصيرة المفعول جدا تستخدم كمخدرات وريدية .
- الباربيوريت بالجرع المخدرة تقلل من استهلاك الاوكسجين في الجهاز العصبي المركزي مما يجعلها ذات فائدة في التقليل من الاستسقاء الدماغي المحدث بالكلم trauma او الجراحة وكذلك تفيد للحماية من الاحتشاء الدماغي cerebral infarction اثناء الاختناق الدماغي cerebral ischemia
- لقدرة الباربيوريت على تحفيز الكلوكونيل ترانسفيريز glucuronyl transferase تستخدم لعلاج فرط البلروبين hyperbilirubinemia واليرقان في الرضع .
- التأثيرا الجانبية والسامة للباربيوريت

من التأثيرات الجانبية للباربيوريت هي فرط النوم ، وقلة نوم الحركات العينية السريعة ، وسجلت حالات هرش جلدي وبورفريا مع استخدامها ، تحدث الباربيوريت الاعتياد dependene الفسلجي والنفسي وان الانسحاب السريع ربما يحدث نوبات صرعية تشبه الصرع الكبير وارتعاش وهلوسة وذهان لذلك ينبغي تفادي الانسحاب السريع من هذه الادوية . في الجرع السامة ربما تحدث الاغماء وتوقف المنعكسات (ربما تبقى منعكسات الاوتار العميقة عاملة) كما يحصل اثباط تنفسي خطير وانخفاض في الضغط الدموي مؤديا الى وهط collapse للجهاز القلبي الوعائي وفشل كلوي . ويتطلب العلاج اسناد supporting الجهاز التنفسي والجهاز الدوري وحث طرح الدواء بزيادة قلبية البول . وربما يحتاج المريض للديلزة الدموية او البريتونية .

مضادات القلق والمنومات الاخرى :

الزولبيديم zolpidem

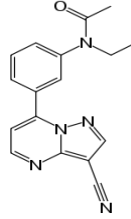
انه ليس من البنزوديازيبينات ولكنه يعمل على ذات المستقبل الذي تعمل عليه ، ان له فعلا مضاد للصرع ومرخي للعضل الهيكلية ومنوم ، يحدث ارق معاود بنسبة قليلة ولا يحدث التعود مع الاستخدام الطويل ، يمتص سريعا من الجهاز الهضمي وفعله سريع وفترة فعله قصيرة ، يتأيض في الكبد بانزيم السايوكروم ب 450 الى مؤيضات غير فعالة ، ربما يحدث كوابيس ليلية ، صداع ، تهيج معدي معوي ودوار اثناء النهار.



الزولبيديم

زاليبلون zaleplon

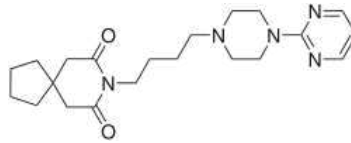
وهو مثل الزولبيديم يعطى لقصر فترة فعله ويفضل للمرضى اقل من 18 سنة ويجب ان لا تؤخذ منه جرعتين ليلا ويجب ان يتحاشى لدى المرضعات او الذين يعانون من بهر تنفسي ليلي او وهن عضلي ، وربما يحدث الصداع والدوار، يؤيض سريعا و عمر نصف الدواء قصير.



زاليبلون

بسبيرون buspirone

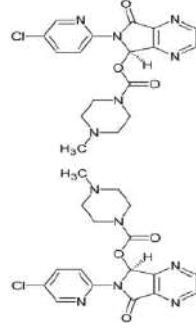
يستخدم البيسبيرون في علاج القلق العام ، فعاليته تشابه البنزوديازيبينات يعتقد ان فعله يتم عن طريق مستقبلات السيروتونين نوع 5-HT_{1A} غير ان له الفه ايضا لمستقبلات الدوبامين نوع DA₂ والسيروتين نوع 5-HT_{2A} ، الدواء يختلف في آلية فعله عن البنزوديازيبينات ليس له تأثير مضاد للصرع ومرخي للعضل ، سجل انه يخفض الحرارة ويحفز افراز البرولاكين وهرمون النمو، اعراضه الجانبية تتضمن الصداع والدوار والعصبية وتغيرات حركية نفسية قليلة ، وهو بطيء في احداث الفعل الذي يعد احدى سلبيات هذا الدواء .



بسبيرون

زوبكلون zopiclone

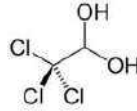
الزوبكلون يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي ويعطي فترة فعل 6 - 8 ساعات وربما يحدث التحمل والاعتیاد وهو مشابه في فعله للبنزوديازيبينات قصيرة الفعل وربما يحدث الدوار في الصباح التالي ، والقيء و الهلوسة . لا يستخدم خلال الحمل ولا يعطى للاطفال .



زوبكلون

كلورال هايدريت chloral hydrate

يعتبر الكلورال هايدريت منوم أمين يحدث النوم خلال نصف ساعة وينتهي فعله في 6 ساعات ، يقلل نوم الحركات العينية السريعة ، يستخدم على الاكثر في الاطفال والشيوخ وهو اكثر فعالية عندما يستخدم من 1-3 ليال لعلاج الارق العابر ، يتأيض في الكبد بأنزيم ديهيدروجينيز الكحول الى تراي كلورو ايثانول الذي يعتقد انه المؤيض الفعال الذي يحدث اثباط الجهاز العصبي المركزي ان كل من الكلورال هايدريت والتراي كلورو ايثانول يتأكسدان الى تراي كلورو حامض الخليك الذي يطرح في البول كمقترنات مع حامض الكلوكورونيك . من الاعراض الجانبية للدواء تغير طعم الفم وتهيج الجهاز المعدي المعوي ، ويزداد فعله المنوم بالكحول ومن الممكن ان يحدث الاعتياد عليه وغالبا ماياتي المعتادين عليه وهم يعانون من التهاب المعدة وتهيج جلدي .



كلورال هايدريت

مضادات الهستامين

ان بعض مضادات مستقبل الهستامين H_1 لها تأثير منوم مثل الداى فينهايدرامين diphenhydramine ودكسلامين doxylemine وهي فعالة في علاج الحالات البسيطة من الارق ، على أي حال يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار ان هذه الادوية ليست فعالة في جميع الحالات وتحدث أعراضا جانبية لذا فانها في هذا الجانب اقل فائدة من البنزوديازيبينات .

الأيثانول

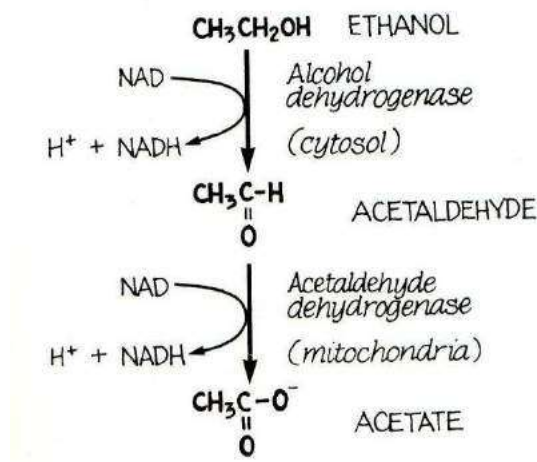
يملك الايثانول مفعولاً منوماً ومضاداً للقلق وقد يستخدم من قبل البعض خصوصاً لدى كبار السن لحدوث النوم غير انه يتميز بالتقيض اثناء النوم بسبب الارق المعاود ، وان تعاطي الكحول يعد مشكلة صحية واجتماعية كما ان الانسحاب منه يحدث عدم الارتياح والارق . وقد نوقش الايثانول بشكل موسع في الفصل اللاحق .

الكحول الأيثلي (الايثانول)

الكحول الايثلي صيغته الكيماوية CH_3-CH_2OH ووزنه الجزيئي 46 قد عرف منذ فجر التاريخ حيث صنع من تخمير المواد السكرية والنشوية . يمتص الكحول سريعاً من الجهاز الهضمي وتعتمد سرعة امتصاصه على كون المعدة فارغة او ممتلئة وعلى تركيز الكحول في الشراب فهو يصل اقصى سرعة في الامتصاص عندما يكون تركيزه في الشراب 10-15% في معدة فارغة . تمتص ربع كمية الكحول من المعدة وثلاث أرباعه من الجزء الأول من الأمعاء . يظهر الكحول في الدم بعد مرور خمس دقائق على تناوله ويصل ذروة تركيزه في الدم بعد ساعة تقريباً . يعتمد تركيز الكحول في الدم على جرعة الكحول المتعاطاة وتركيز الكحول في الشراب . ان العلاقة بين تركيز الكحول في الدم وظهور أعراض وعلامات السكر متفاوتة بين شخص واخر وتعتمد على السرعة في تعاطي الكحول وسرعة ايض الكحول واستقلابه في الجسم وتزداد سرعة ايض الكحول وطرحه لدى الأشخاص الذين تعاطوه سابقاً خصوصاً المدمنين ، لذا فإن المدمن على الكحول يحتاج الى تركيز اعلى لتظهر عليه علامات السكر وكذلك فإن الجرعة السامة للكحول متفاوتة بين الأشخاص وتتراوح بين 400 و700

ملغم/100 مليتر من الدم وان هذا التفاوت يحكمه التعاطي السابق ،فإن تركيز 400 ملغم/100مليتر في الدم كافي لان يقتل شخصاً يتعاطى الكحول للمرة الاولى .

ان الكبد هو المكان الرئيسي لايض الكحول حيث يتأبض بالأكسدة بأنزيم نازع الهيدروجين من الكحول (ديهادروجينز الكحول) متحولاً الى الاستلدهايد الذي يتأكسد بأنزيم نزع هيدروجين الاستلدهايد (ديهادروجينز الاستلدهايد) الى الاستيت او الاستيل كو- انزيم - A Acetyl Co-Enz وان هذا الأخير يدخل دورة كريس Krebs ليكون ثنائي أو كسيد الكربون والماء . ان إنزيمي الايض المذكورين انفاً مسؤولين عن تحويل النيكوتيناميد ادنين داي نيوكليوتاييد NAD الى شكله المختزل NADPH وان تعاطي الكحول يؤدي الى خلل ايضي مثل (إفراط الدهون والحماض او الكيتوسز وفرط حامض اللاكتيك وفرط اليوريا في الدم) التي تلاحظ لدى المدمنين على الكحول . ان الاستلدهايد بطيئ الأيض مقارنة بالكحول وله دور اساسي في امراضية الكحول على الأنسجة . فضلاً من ذلك فإن تعاطي الكحول طويل الأمد يؤدي الى حث انزيمات الأكسدة الكبدية مما يعجل لاحقاً من أيض الكحول والكثير من الأدوية الأخرى . أن سرعة أيض الكحول تبلغ في الشخص البالغ 7 غم/ساعة وفي هذه السرعة فإن تركيز الكحول في الدم ينخفض حوالي 10 ملغم/100مللتر دم / ساعة .



الخطوتين الاولى في أيض الكحول في الكبد

التأثيرات الحادة والمزمنة للكحول

تأثيرات الكحول على الجهاز الهضمي

- يحدث الكحول تغيراً في التركيب النسيجي للجهاز الهضمي ويقلل من الفعالية الأنزيمية في الأمعاء مؤدياً الى اضطراب امتصاص الفيتامينات والأملاح والمعادن ، كما ان الكحول يحرر من السرعات الحرارية ما يخلق به الشهية للطعام مؤدياً الى ظهور أمراض عوز التغذية والفيتامينات .

- من التأثيرات الحادة للكحول هي دوالي المرئ وقد تكون مصحوبة بالنزف خصوصاً مع ارتفاع ضغط الدم البابي portal .

- للكحول تأثيرات على المعدة وتؤدي الى التهاب المعدة الحاد وربما يكون مصحوباً بالنزف كما ان نسبة حصول قرحة المعدة لدى المدمنين اكثر من غير المدمنين كما قد يحصل اسنلاخ ظهارة المرئ أثناء القيء وهي من الحالات الطبية الطارئة التي تتطلب تدخلاً طبياً وجراحياً . ومن الجدير بالذكر ان الكحول غالباً ما يستخدم لاحداث التهاب وقرحة المعده في الحيوانات المختبرية كنموذجاً مختبرياً لدراسة تأثير الأدوية في علاجها .

- يحدث الكحول التهاب البنكرياس الذي يرى لدى من يتعاطى الكحول من 8-10 سنوات وليس له صورة سريرية واضحة ما عدا ألم البطن والغثيان والقيء ، ويعد التهاب البنكرياس أحد أشيع أضرار الكحول التي توجب الدخول الى المستشفى وربما ينتهي بانخفاض الكالسيوم وارتفاع سكر الدم وفقدان السوائل والجفاف والصدمة shock.

- تأثيرات الكحول على الكبد

ان تأثير الكحول على الكبد يقسم الى ثلاث مراحل وهي مرحلة تشحم الكبد الكحولي fatty liver وتظهر على الأغلب لدى كل من يتعاطى الكحول وتعرف من قبل البعض على أن الحالة تحدث عند تعاطي على الأقل 70غم كحول يومياً لعدة أيام ، اما المرحلة الثانية فهي مرحلة التهاب الكبد alcohol hepatitis وهي تأثير التهابي سام للكحول ويحدث في 10-30 % من الذين يتعاطون الكحول وتعد تأثيراً حاداً ومزمناً للكحول وان نسبة عالية من هؤلاء يتطور لديهم المرض الى المرحلة الثالثة وهي تليف الكبد liver cirrhosis. ان درجة وشدة الآفات تعتمد على كمية وفترة تعاطي الكحول وقد عزز ذلك باحداث المرض تجريبياً في الحيوانات المختبرية .

تشحم الكبد الكحولي : ان تعاطي الكحول يؤدي الى أحداث تغيرات شحميه ولوحظ ان تعاطي جرعة واحدة يؤدي الى تحرر الاحماض الشحمية من المخازن الشحمية وتراكمها في الكبد . حيث ان زيادة الخلات acetate نتيجة تعاطي الكحول يؤدي الى تحريك الشحوم من الأنسجة الشحمية . ان الكحول يؤيض بالأكسدة بالانزيم المزيل لهيدروجين الكحول وان هذه العمليات تؤول الى تحرر شوارد الهيدروجين الذي ينعكس بأزدياد نسبة NADPH NAD:، ومما هو معروف ان بعض الكحول يؤيض بالانزيمات المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية sarcoplasmic reticulum وتعرف هذه الطريقة بالاكسدة المايكروسومية للكحول وتعتمد على الشكل المختزل للـ NAD أي NADPH . ان نسبة الكحول المؤيض بأنزيمات مزيله هايدروجين الكحول الى نسبة الكحول المؤيض بالأكسدة المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية هي 3:1 تقريباً ولكن تعاطي الكحول المزمّن يؤدي الى زيادة نسبة الشبكة الهيولية الداخلية وزيادة نسبة الاكسدة المايكروسومية. ان زيادة الشبكة الهيولية الداخلية يعتبر معياراً لضرر الكبد الناجم عن الكحول ،ويبدو ان تحريض عدد من أنظمة الانزيمات المايكروسومية يصاحب زيادة الشبكة الهيولية الداخلية مما يؤدي الى تأثيرات على ايض الشحم في الخلايا الكبدية . فضلاً من أن الكحول يؤدي إلى تورم وتكون أشكال عملاقة من المايتوكوندريا مع عدم انتظام حروف

المائتوكونديا المصحوب بازدياد هشاشتها ونفاذية أغشيتها . ان محصلة هذه التغييرات على ايض الشحوم في الكبد هي :-

1-زيادة تكون الشحوم lipogenesis .

2-تراكم الاحماض الشحمية الذي يستفحل بالأذى المباشر على المائتوكونديريا . اضافة الى ذلك توجد زيادة في تركيز α -glycero-phosphate الذي يؤدي الى اصطياد الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية ثم تحدث استرة لهذه الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية في الشبكة الهيولية الداخلية الى كلسريدات ثلاثية triglycerides التي يتراكم بعضها في الكبد . فضلا عن ذلك فإن زيادة تحدث في البروتينات الشحمية في الشبكة الهيولية الداخلية وينقل قسم من الكلسريدات الثلاثية الى الدورة الدموية مؤدية الى زيادة دهون الدم hyperlipidemia .

3-تراكم بعض استرات الكولستيرول . وان ذلك يعود الى تكوين الكولستيرول في الشبكة الهيولية الداخلية من جهة وانخفاض معدل ايض الكولستيرول من جهة اخرى .

التهاب وتشمع الكبد

أن الحبيثيات التي تؤدي الى التهاب وتشمع الكبد لا زالت غير معروفة تماماً . ان حجم كمية الكحول المتناول وفترة تعاطيه لها علاقة بأحداث هذه التغييرات . تفيد التقارير الكمية إلى ان تناول 80-160 غرام من الكحول يومياً (ثلث الى ثلثي قنينة من المشروبات الروحية او 1-2 قنينة من النبيذ او 4-8 قناني من البيره) لمدة 5 سنوات يؤدي الى التهاب وتشمع الكبد . ومهما يكن فإن هناك عوامل غير معروفة عند الشخص تقرر استعداده للإصابة بهذه الآفة . أن الأدله السريرية تشير الى ان التهاب الكبد الكحولي يحدث في نسبة 35% فقط من مدمني الكحول وان ثلث هذا العدد تتطور للإصابة لديهم الى تشمع الكبد وتتميز آفة التهاب الكبد بوجود انتفاخاً وتنخراً في الخلايا الكبدية مع ارتشاح للكريات البيض العدله neutrophil وتبدلات شحمية وتليف . وتظهر العلامات السريرية لالتهاب الكبد ومنها تضم الكبد واليرقان وتضخم الطحال وحمى واستسقاء . اما تشمع الكبد فيتميز بتليف وتندب وانتشار الحواجز الليفية بين الباحات وحول الوريدات والسبل البابية وتشمعاً صغير العقيدات micronodular ثم تشمعاً كبير العقيدات macronodular ويصاحبه تعب وفقدان وزن وتضخم الثدي واورام وعائية عنكبوتية الشكل واحمرار راحات اليدين فضلاً عن أعراض التهاب الكبد . ان تشمع الكبد هو مشكلة كبيرة حالياً في بلدان العالم . وفي مستشفيات لندن وجد ان أهم أسباب أمراض الكبد هو تعاطي المشروبات الكحولية وان كانت بكميات قليلة جداً . وقد بلغت نسبة الوفيات بسبب تشمع الكبد في بريطانيا بين الرجال 27% و بين النساء 24% من مجمل الوفيات عند عمل احصائيه لثمان سنوات .

تأثيرات الكحول على الجهاز العصبي

- كل الانسجة والخلايا تتأثر بالايثانول ولكنها تختلف في حساسيتها ، وفي تركيزه القاتل للبكتريا (70%)
فانه يؤدي الى تجلط وترسب البروتين ولذا يستخدم مثبتاً للانسجة في الدراسات النسيجية، وفي تراكيز اقل من 1 %
فان تأثيره مشابه لتأثيرات المخدرات حيث يعمل ثباتاً كهربائياً electrical stabilization للاغشية
الحيوية ولهذا فانه

- يقلل سرعة جهد الفعل وتقل قوة التقلص العضلي والتوصيل العصبي
- يعيق النقل الفعال للصدويوم والبوتاسيوم والاحماض الامينية في اغشية الخلايا الذي يعتمد عليه جهد
الفعل وبالتالي فعالية العضلات والاعصاب
- يزيد من افراز الاستيل كولين الذاتي والمستحث في الاتصال العصبي – العضلي
- كما ان الكحول يقلل من حركة البوتاسيوم عبر الاغشية الخلوية ويعيق تحفيز الادرينالين لانزيم الادنيليت
سايكليز المرتبط بغشاء الخلية

وعموماً فان الايثانول يحدث تثبيطاً لجهد الفعل في الخلايا العصبية في القشرة الدماغية وقرن آمون
hippocampus والتركيب الشبكي الصاعد ascending reticular formation والغدة تحت المهاد وان
احدى التأثيرات الاولية المحدثة بالجرع الصغيرة هي التأثير المركزي المؤدي الى تمدد الاوعية الدموية تحت
الجلدية بسبب اضطراب وظيفة المراكز المنظمة للحرارة في المنطقة ما قبل البصرية والنخامية الامامية . ولذا
يحمر الجلد ويدفأ مع تعرق لزيادة فقد الحرارة من الجسم . كما ان تمدد الاوعية الدموية الجلدية يؤدي الى اقلال
مقاومة الاوعية الدموية المحيطة وتسارع النبض ، كما ان التأثير على الغدة تحت المهاد ايضاً يؤدي الى زيادة
الافراز المعدي وزيادة حركة المعدة فضلاً عن تأثير الكحول الموضوعي في زيادة افراز الحامض المعدي .
كما ان هذه الجرعة تؤدي الى الارتخاء والنعاس . وان زيادة الجرعة يحدث تثبيطاً اكبر للجهاز العصبي مصحوباً
بفقدان السيطرة الاثباتية على العواطف مما يصبح الشخص كثير الكلام talkative ومتذبذب عاطفياً وحتى
في هذه الجرعة لا تتأثر القابليات الذهنية غير ان الشخص يفقد القدرة على التركيز فضلاً عن تأثر التركيب
الشبكي مع اعاقه استلام الحوافز الحسية وتعاق جميع النشاطات التي تحتاج الى السرعة في اتخاذ القرار .

ان تأثير الكحول على الدماغ الاوسط والنخاع والتركيب الشبكي يؤدي الى اعاقه عمل الالياف العصبية النازلة
التي تتحكم في استجابة الاعضاء الحسية والمشابك الحركية الشوكية وان فقدان السيطرة الاثباتية النازلة في
مشابك الطرق الحركية مع اضطراب المستلمات الحسية يؤدي الى فقدان الاتزان الحركي واضطراب الكلام .

ان الكحول يثبط ايضاً افراز الهرمون المانع للابالة ADH مؤدياً الى كثرة الادرار للبول قليل الكثافة
النوعية ، كما ان الكحول يثبط ايضاً افراز هرمون الاوكسي توسين لذلك فان الكحول قد استخدم لفترة طويلة
لمنع حصول الاجهاض . كما لوحظ ان الكحول ايضاً يزيد في افراز الادرينالين والنورادرينالين والسترويدات

القشرية ويحدث الكحول الهذات والغيرة الكحولية morbid jealousy المصحوبة بالشكوك والاتهامات delusion of infidelity وكذلك الهلوس السمعية والبصرية والخداع الحسي والافكار الاضطهادية .

- اعتلال الأعصاب المحيطية : وهو غالباً تأثير مزمن للكحول ويحصل معه تغيرات انحطاطية degenerative في الأعصاب نتيجة النقص الغذائي وهذه التغيرات مشابهة لصورة مرض البري بري متزامناً مع اضطرابات حسية sensory وفقدان المنعكسات reflexes والفعالية الحركية motor .
- زهان كورساكوف الكحولي : Korsakoff psychosis وهو أحد أضرار الكحول المزمنة ويحدث نتيجة لإصابة بعض مناطق المخ بنزيف وتليف في الخلايا العصبية ، ويتميز هذا الزهان بنقص واضح ومستمر في الذاكرة للأحداث القريبة مع تزييف الواقع fabrication or cofabulation لملى الفراغ الموجود في الذاكرة ويصاحب هذه الاعراض التهاب الأعصاب المحيطية للأطراف ويتأثر القلب والكبد ايضاً .
- مرض ورنيك: Wernickes disease وهو أحد أضرار الكحول المزمنة ويتميز بأضطراب الرؤية وزغلة النظر nystagmus وضعف العضلات والشلل وازدواج البصر والترنح ataxia وفقدان الادراك للاتجاهات واختلاطات ذهنية وان هذه الاعراض تنجم عن نقص الثايمين المصاحب لتعاطي الكحول .
- العته والخرف الكحولي alcohol demenatia. وهو احد التأثيرات الحادة للكحول حيث يحدث ضمور في الخلايا العصبية للقشرة الدماغية ويتطور لدى المدمنين ليحصل لديهم كل أعراض الاضمحلال العقلي والتدهور الشديد في الشخصية والاضطراب اللموس في الذاكرة .
- العمش amblyopia ويحدث نتيجة ضمور العصب البصري الشديد وقد ينتهي هذا الضمور بالعمى المطبق .

الكحول والحوادث

إن تأثير الخمرة على قيادة السيارات وحوادث الطرق كثيرة ومتعددة وهي من اكبر المشاكل التي تواجه العالم أجمع ولقد شرعت الكثير من الدول قوانيناً تحد من كمية الكحول التي يتناولها الشخص الذي يقود سيارته. وفي واقع الحال ان هناك عاملان مهمان يجب أخذهما بنظر الاعتبار في سائقي السيارات المخمورين ، العامل الأول هو أن الكحول يثبط الوظائف الحسية والحركية . والعامل الثاني هو تدهور القابلية الشخصية على اتخاذ الاحكام والقرارات الصائبة مما يجعل متعاطي الكحول يتصور نفسه بأنه قادر على كل شيء ، أي تزداد لديه روح المجازفة فضلاً عن تدهور الحالة السلوكية للشخص كالرغبة بالتهجم والتصرفات السخيفة واللامبالاة ، وهذه العوامل بلا شك مخيفة عند قيادة السيارات على المخمور وعلى الماره المشاة والعجلات . ان الإحصائيات قد أثبتت التأثير الواضح للكحول في حوادث الطرق فعند دراسة 871 حادثة مروريه في أمريكا مات فيها السائق كانت 74% من هذه الحوادث سببها الكحول وان 13% بسبب الادمان على الأدوية المخدرة للجهاز العصبي المركزي و 9% نتيجة تعاطي الاثنين معاً . وعموماً أن مشكلة حوادث الطرق لم تكن مشكلة قد حدثت عند بداية

تصنيع العجلات بل كانت ظاهرة شائعة في العصور المنصرمة مع راكبي الخيول وسائقي العربات. اما حوادث السقوط من الاعالي والجروح والتعثر نتيجة اختلال التوازن فهي كثيرة بين المدمنين .

تأثير الكحول على توازن الماء والشوارد والتوازن الحامضي القاعدي وهذه التأثيرات هي من تأثيرات الكحول الحادة حيث ان للكحول تأثيراً مدرراً لانه يثبط افراز الهرمون المانع للاباله antidiuretic hormone ، ان فرط توتر سائل الدم وقلة البوتاسيوم والفوسفات والمغنيسيوم شائعة مع تعاطي الكحول . كما ان الكحول يتداخل مع طرح حامض البول uric acid مؤدياً الى ارتفاعه في الدم ، كما ان الكحول يحدث حمض ارتفاع حامض اللاكتيك lactic acidemia .

التأثيرات التغذوية للكحول

- يحدث نقص البروتينات لدى المدمنين على الكحول وان حدوث مرض الكبد الكحولي يعقد صورة نقص البروتين بل وعلاج الحالة . اذ ان اعطاء البروتين لمرضى التليف الكبد الكحولي ربما يحدث الاغماء الكبدية hepatic .

- يحدث نقص في الفيتامينات الذائبة بالماء لدى الكحوليين وان نقص فيتامين B1 او الثيامين أشيع نقص الفيتامينات حدوثاً لدى الكحوليين ، وان النقص يؤدي الى اعتلال الاعصاب المحيطية وتشنج وضعف العضلات والخر والألّم وانخفاض منعكسات الاوتار tendon reflexes . كما ان نقص الثيامين يؤدي الى قصور القلب الذي لا يستجيب جيداً لادوية الدجيتالس digitalis . وان الدراسات التجريبية قد اثبتت ان نقص الثيامين يؤدي الى قلة استهلاك القلب للأوكسجين consumption نتيجة نقص الانزيم المصاحب ثايمين بايروفوسفات coenzym thiamine pyrophosphate .

فضلاً عن ذلك فإن الكحول يحدث نقص النياسين الضروري لتصنيع النيكوتيناميد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الذي يشارك في الأيض والتنفس الخلوي . كما ان الكحول يحدث نقص فيتامينات الرايبوفلافين والبايريدوكسين وفيتامين سي الضرورية لتصنيع الكثير من المصاحبات الانزيمية coenzymes ، ويحدث الكحول نقص حامض الفوليك مؤدياً الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا macrocytic anemia فضلاً عن ذلك فإن الكحول يؤثر على فعالية توليد خلايا الدم hemotopoietic ويعيق أخذ حامض الفوليك . ويزيد من الطرح الكلوي للمغنسيوم كما انه يزيد من طرح البوتاسيوم عن طريق البول فضلاً عما يطرح في القيء مؤدياً الى نقص المغنسيوم والبوتاسيوم .

تأثيرات الكحول على الدم والجهاز القلبي الوعائي

- ان التأثيرات الدموية للكحول لها عدة أسباب تعمل مشتركة في ظهور هذه التأثيرات وهي التغذية الرديئة وفقدان الدم ومرض الكبد الكحولي والكحول نفسه . ان نقص الفوليت ربما يكون السبب الرئيس في الاضطرابات التي تظهر على صورة الدم .

- من التأثيرات الحادة والمزمنة للكحول انه يرفع الضغط الدموي البابي نتيجة التهاب الكبد ، حيث ان دورة الدم من الأحشاء البطنية الى القلب تصاب بالخلل عندما يرتفع الضغط البابي وتصبح الأحشاء البطنية محتقنة بالدم ومتوسعة ويحدث تضخم الطحال ، كما يحدث الاستسقاء خصوصاً اذا تزامن ارتفاع الضغط البابي مع مرض الكبد الكحولي وانخفاض ألبومين الدم .

- ان تعاطي الكحول يؤدي الى رفع الكلسريدات الثلاثية مع فرط دهون الدم نوع IV لان مرض الكبد الكحولي يبدأ بارتشاح دهني ويبدو ان فرط الكلسريدات الثلاثية في الدم المتسببة عن الكحول هي من اولى أسباب إصابة الكبد والقلب المرافقة للكحول . حيث ان فرط الدهون تزيد من احتمالية إصابة القلب بالامراض الاختناقية Ischemic heart diseases كأحتشاء العضلة القلبية والجلطة التاجية ، فضلاً عن ذلك فإن الكحول يؤدي الى اقلال فعالية البطين ويقلل من قدرة العضلات القلبية على اخذ الأحماض الشحمية الحرة ، ويزيد من اخذ الكلسريدات الثلاثية ويحدث اذئ للعضلات القلبية ويحدث اضطرابات في نسق او نظامية القلب . ويشترك الكحول في هذه الاضرار فرط الدهون ونقص الفيتامينات ونقص البروتين واضطراب توازن الماء والشوارد . ومن الجدير بالذكر ان نسبة حدوث ارتفاع ضغط الدم يزيد ثلاث اضعاف لدى المدمنين عن الذين لا يتعاطون الكحول .

تأثيرات الكحول على العضلات الهيكلية

لوحظ ان الادمان على الكحول يُحدث ضعف في العضل واستسقاء عضلي مع تشنجات عضلية مؤلمة . ولوحظ ان تعاطي الكحول يؤدي الى ارتفاع مستوى أنزيمات العضل aldolase و phosphokinase التي تعتبر السبب في حدوث الاستسقاء والضعف العضلي والألام العضلية . فيما تحدث الكميات الكبيرة من الكحول ظهور البروتين العضلي بكميات كبيرة في البول myoglobinuria .

الكحول وضعف المناعة وزيادة نسبة حصول الاخماج

ان التعاطي الحاد والمزمن للكحول يقلل من مقاومة الشخص للأمراض البكتيرية والفطرية.

الكحول والسرطان

لوحظ ان نسبة حدوث بعض السرطانات لدى المدمنين اكثر من نسبة حدوثها لدى الذين لا يتعاطون الكحول خصوصاً سرطان الفم والبلعوم والحنجرة والمرئ والكبد .

تأثيرات الكحول على اجهزة التكاثر

لوحظ ان الإدمان على الكحول يؤدي الى العنة في الذكور وقد وصلت نسبة حدوث العنة بين المدمنين على الكحول في بغداد الى 78.9 % وفي العديد من الدراسات المخبرية ظهر ان نسبة حدوث العنة يعتمد على تركيز الكحول في الغذاء وطول فترة إعطائه ، ويؤدي الكحول الى حصول تغيرات نسيجية واسعة في الخصى تتضمن تحطم الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية وتقرش ونزول النطف غير البالغة الى تجايف النبيبات وتتكس الأنسجة البينية وانخفاض محتوى البربخ من النطف وقلة قابلية النطف على الاخصاب وزيادة في نسبة حدوث التشوهات النطفية وكانت هنالك علاقة طردية بين شدة هذه التأثيرات ومقدار الجرعة من جانب وطول فترة إعطائها من جانب آخر . كما ظهر ان إدمان الكحول يؤدي الى غلق الاسهر . وقد وصلت نسبة تركيز الكحول في السائل البروستاتي الى تركيزه في الدم 0.5 : 1.2 وكان هذا التركيز من الكحول في السائل البروستاتي كافٍ لاثبات حركة وحيوية النطف . وقد سجل العديد من الباحثين ان الكحول يؤدي وبعدة آليات الى خفض منسوب هرمون التستستيرون حيث انه يؤثر على محور (تحت المهاد -النخامية -الخصى) مثبطا افراز هذا الهرمون كما انه يؤثر على الانظمة الانزيمية المسؤولة عن استقلاب هذا الهرمون مثل $5-\alpha$ A ring reductase و aromatase و cytochrom P450 مؤديا الى سرعة تصفية البلازما منه وقصر فترة فعله الوظيفي . كما يؤثر الكحول على فعالية الانزيم الخصوي $\Delta^5 \beta$ dehydrogenase المستخدم في صناعة التستستيرون . ، كما سجل لدى المدمنين قلة قطر القضيب عند الانتصاب ، وقد اظهرت الدراسات التجريبيه ان الكحول يؤدي الى انخفاض احجام المبايض والارحام وقنوات فالوب وفقدت المبايض الفعل النخامي عليها فقد إفتقدت الأجسام الصفراء والنزفية وكانت الحويصلات المبيضية صغيرة ولم تظهر عليها معالم النضج كما احدث الكحول انخفاضاً في مناسب هرمونات الاستروجين والاستراديول .

تأثيرات الكحول على الأجنة

اما تأثيرات الكحول على التطور الجنيني فقد ذكر ان Sullivan عام 1899 اول من اشار الى ولادة أجنة مكرمشة ومجعدة وغير تامة النمو من قبل النساء المدمنات على الكحول ومن ثم ظهرت العديد من البحوث في هذا الجانب حيث تم إحداث طفرات مميتة متغلبة في أجنة أناث الفئران بأدمانها على الكحول وقد عُدت هذه الظاهرة سبباً للأجهاز المبكر في الأنث المدمنات، كما اثر حضان الخلايا الجنينية في الزجاج In Vitro مع الكحول على التمايز differentiation وأعاق تكاثرها وأدى الى انخفاض المحتوى الكلي للأجنة من البروتين والحامض النووي منقوص الأوكسجين DNA ، ولخطورة هذه الظاهرة فقد أُجريت العديد من المسوحات ، وأُجملت جميع المظاهر الجنينية الممسوخة بالكحول تحت اسم متلازمة الكحول الجنينية وتضمنت هذه المظاهر التي قد لا تظهر جميعها على الجنين بعدم انتظام دوران الرأس وصغر شق العين وصغر الانف وعدم وضوح الحرفين العموديين بين الأنف والفم وضيق الشفة العليا وصغر الذقن وتقلطح الوجه وهطول الأجناف والحَوَل وتشوه طبيعية خطوط راحة اليد . كما عانى بعض الأجنة من تشوهات المفاصل وتشوهات في الأعضاء التناسلية

وتشوهات قلبية في 30% ممن يعانون من هذه المتلازمة ، ورافقت هذه المتلازمة أعراض عصبية تمثلت بالتخلف العقلي والأرتجاج وقلة الانتباه وعدم انتظام الموجات الدماغية ، وكانت المواليدي تعاني من عدم الرغبة في الرضاعة .

التسمم بالكحول Alcohol intoxication

تظهر اعراض التسمم بالكحول مع تركيز 500 ملغم /لتر في الدم (0,05%) , وتحدث الاضطرابات الحركية والنفسية الشديدة مع تركيز 1000 ملغم / لتر في الدم (0,10%) . ويحصل التسمم الشديد مع التخدير الكامل مع التركيز 2500 ملغم / لتر في الدم وان الموت غالباً يحدث نتيجة تثبيط مركز التنفس في النخاع الشوكي . يعالج التسمم بالكحول بالتنفس الاصطناعي واعطاء السوائل الوريدية والديليزة الدموية . فيما لم تثبت جدوى استخدام الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومضادات الافيونات مثل النالوكسان .

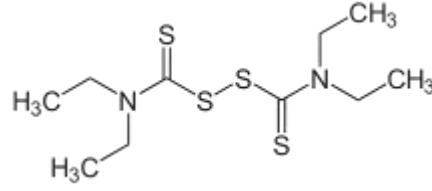
التعود على الكحول والاعراض الانسحابية

مع التعاطي المستمر للكحول فان تراكم متصاعدة منه تصبح ضرورية لاحداث ذات التأثير بسبب تسارع الاكسدة في الكبد فضلاً عن التحمل الوظيفي functional tolerance للجهاز العصبي والتي تحدث بسبب تغير حساسية الجهاز العصبي .

الكحول يثبط الفعالية الذاتية في اجزاء كثيرة من الدماغ لذا فان الانسحاب من الكحول يؤدي الى ظهور اعراض انسحابية withdrawal منها فرط التهيج وتضخم المنعكسات والارق والارتعاش والشد العضلي وتعرق وبرودة الجلد والتقيؤ والعطش وربما في الحالات الشديدة قد تحصل الاختلاجات . على أي حال ان اعطاء الفينوثيرازينات او الكلوروديازيبوكسايد او الديازيبام يؤدي الى تخفيف الاعراض الانسحابية .

داي سلفرام Disulfiram

وهو دواء يثبط الانزيمات الكبدية التي تويض الاستلدهايد الى اسيتيت لذا فانه يؤدي الى تجمع الاستلدهايد في الدم والانسجة عند اعطائه للمدمنين على الكحول مؤدياً الى حصول التسمم بالالدهايد ، وخلال دقائق فان الشخص يبدو محمراً وساخنأ ومزرقأ ويزداد النبض والضح القلبي وتزداد سرعة التنفس ويعتقد ان ذلك ناجماً عن ان الاستلدهايد يؤدي الى زيادة تحرير أمينات الكتيكول من النهايات الودية .



داي سلفرام

لكن الداى سلفرام يثبط الدوبامين بيتا هايدروكسيلز لذا فانه يخفض منسوب أمينات الكتيكول بعد 30-60 دقيقة مؤدياً الى هبوط سريع وواضح في الضغط والاصفرار والقيئ وربما يستمر ذلك لساعتين وربما يكون حاداً وربما قاتلاً . ان الكحولين الذين يعطون الداى سلفرام يصبحون يخافون من هذه التأثيرات مما يدفعهم الى ترك الكحول . وربما يكون الكالسيوم كارباميد calcium carbimide والتولبيوتاميد tolbutamide لها نفس تأثيرات الداى سلفرام ولكن اقل حدة . ويجب ان يوصى المرضى الذين يتعاطون هذه الادوية بعدم تعاطي الكحول معها .

محفزات الجهاز العصبي المركزي Central nervous system stimulants

ان الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي هي لادوية التي يترواح فعلها بين رفع درجة اليقظة ، والعصبية، والقلق، وربما الاختلاجات . وعموما فان فرط التهيج الذي يصاحب اعطاء بعض الادوية (سوى كان مطلوباً او عرضياً ناجماً من اعطاء بعض الادوية) ينتج عن التغير في التوازن المرهف بين النواقل المحفزة والنواقل المثبطة للجهاز العصبي المركزي ، لذا فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعمل بوحدة او اكثر من الاليات التالية

1-تنشيط عمل النواقل العصبية المحفزة او تحفيز تصنيعها وافرازها

2-اثباط او مضادة النواقل العصبية المثبطة او منع تحررها .

وبالرغم من ان محفزات الجهاز العصبي المركزي قد تحدد استخدامها حالياً غير انها استخدمت لفترة طويلة كمحفزات تنفسية في علاج التسمم بالجرع الكبيرة الحادة لمثبطات الجهاز العصبي المركزي (مثل

الباربيوريت) وقد تحدد استخدامها حتى في هذا الجانب كونها: أولاً : غير فعالة في عكس التأثيرات السمية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ثانياً : لان فعلها قصيراً مقارنة بفترة فعل المثبطات .

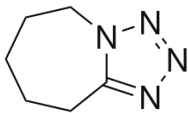
ثالثاً : لكون الجرعة المطلوبة من محفزات الجهاز العصبي المركزي لعكس بعض التأثيرات الفسلجية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي قريبة من الجرعة المحدثة للاختلاجات ولانظمة القلب وفي بعض الحالات فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعقد الصورة السريرية للمريض لانها تحدث عواقب مهددة للحياة وخطيرة.

رابعاً : فان مما قلل من استخدام محفزات الجهاز العصبي المركزي هو ظهور آليات اكثر اماناً في مداراة المريض مثل (الحفاظ على التنفس ، ورفع ضغط الدم الذي ينخفض مع التسمم بالمثبطات) .

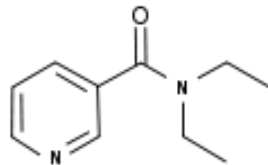
خامساً : فضلاً من سوء استخدام وادمان بعض محفزات الجهاز العصبي المركزي لاحقاً مثل (الامفيتامين) قد دفع الى الحد من استخدامها ايضاً .

تقسم محفزات الجهاز العصبي المركزي الى :

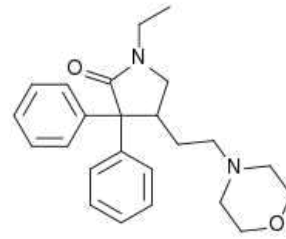
1- المحفزات المنشطه Analeptic Stimulant وتضم	
Doxapram	دوكسابرام
Nikethamide	نكثمايد
Pentylene tetrazol	بنتلين تترازول
Strychnine	ستركنين
Picrotoxin	بكروتوكسين
Becuculline	بكيوكبولين



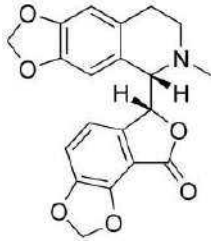
بنتلين تترازول



نكثمايد



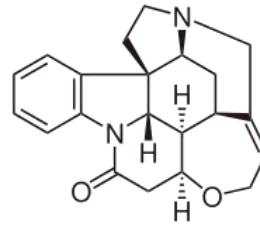
دوكسابرام



بكيوكيولين



بكر وتوكسين



ستر كنين

المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulants

Amphetamine الأَمفيتامين

Methamphetamine ميثا أمفيتامين

Methyl phenidate مثيل فنيديت

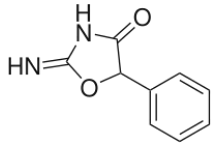
Pemoline بيمولين

Ephedrine أفدرين

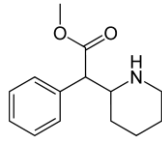
Phentermine فنترمين

Fenfluramine فنفلورامين

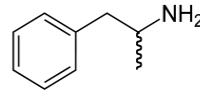
Phenylpropanolamine فنيل بروبانولامين



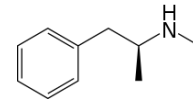
بيمولين



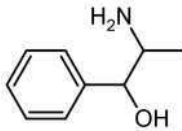
مثيل فنيديت



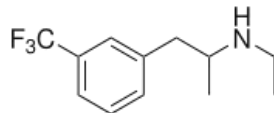
ميثا أمفيتامين



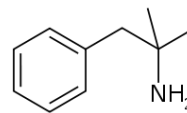
أمفيتامين



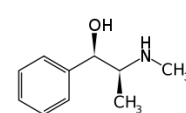
فنيل



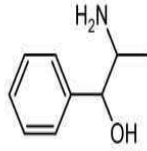
فنفلورامين



فنترمين



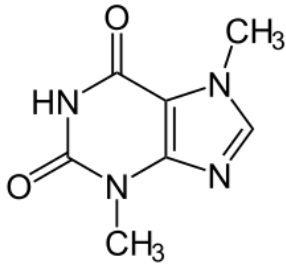
أفدرين



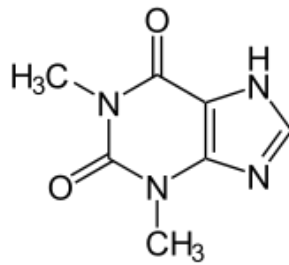
بروبانولمين

3- مركبات المثيل زانثين Methyl xanthines

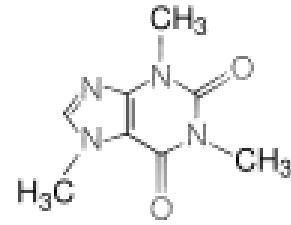
Caffeine	كافايين
Theophylline	ثيوفيلين
Theobromine	ثايوبرومين



ثايوبرومين



ثيوفيلين



كافايين

المحفزات المنشطه Analeptic Stimulants

وهي مجموعة متفرقة من الكيمياويات تضم مجموعة من القلويدات النباتية مثل البكروتوكسين والستركنين ومواد مصنعة مثل بنتلين تترازول والدوكسوبرام. جميع هذه المركبات تمتص عن طريق الفم ولها فترة فعل قصيرة واغلبها تؤيض في الكبد وبعضها يطرح غير متأيض في البول .

يعرف ان ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA يعمل على اقينة الكلورايد مؤديا الى دخول الكلورايد الى داخل الخلية العصبية وفرط الاستقطاب hyperpolarization ويبدو ان مستقبل الكابا نوع A (GABA_A) هو الذي يتوسط هذا الفعل وان حركة الكلورايد عن طريق هذه القناة يسيطر عليها بثلاث مناطق ارتباط هي منطقة ارتباط الكابا ومنطقة ارتباط البنزوديازيبينات Benzodiazepines binding site ومنطقة ارتباط البكروتوكسين picrotoxin binding site . ان البنزوديازيبينات والكابا عند ارتباطها تسهل دخول الكلورايد عن طريق مستقبلات GABA_A وهذا الفعل من الممكن ان يضاد بالبنتلين تترازول وربما بمركبات

المثيل زانثين . اما البكروتوكسين فعند تفاعله مع منطقة ارتباطه على مستقبل GABA_A فإنه يؤدي الى غلق دخول الكلورايد . اما المركبات الاخرى – فضلا عن الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازيبينات – فان الباربيجوريت والكحول ايضا تؤدي الى زيادة دخول الكلورايد .

وعموما فان دخول الكلوريد تحت فعل الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازيبين والباربيجوريت والكحول يؤدي الى فرط استقطاب العصب (زيادة الشحنة السالبة) ويزيد من مقاومة العصب على اخذ التحفيز ودخوله في جهد الفعل action potential لذا فان المركبات اعلاه تعد مثبطة للجهاز العصبي المركزي . اما الادوية التي تضاد هذه الالية او تعلق أفضية الكلوريد فانها تجعل العصب مستعداً لآخذ الحوافز والدخول في جهد الفعل action potential ذلك لان جهد الراحة resting potential يكون اقل سلبية وتصبح من السهولة دخول العصب في جهد الفعل .

الستركنين محفز مركزي بآلية عمل مختلفة اذ انه يعمل مضاد تنافسي فيما بعد التشابك للناقل العصبي الكلايسين . الكلايسين مثل الكابا ، ناقل عصبي اثباطي ولكن ليس في الدماغ بل في الحبل الشوكي . الكلايسين يتوسط اثباط اعصاب الحبل الشوكي وينظم منعكسان جذع الدماغ والحبل الشوكي لذا فان الستركنين يعاكس هذا الاثباط مما يؤدي الى تضخم منعكسات الحبل الشوكي وجذع الدماغ .

تستخدم المحفزات المنشطة analeptic stimulants كعلاج دوائي عند تعاطي جرع عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

الدوكسبرام :

يستعمل الدوكسبرام احيانا لمضادة التنشيط التنفسي الذي يحدث بعد التخدير الجراحي ، يعطى الدوكسبرام كجرعة وريدية واحدة 5 و0 – 1 ملغم/كغم من الوزن او يقسم على جرعة تعطى كل 5 دقائق لغاية 2 ملغم/كغم او بالارتشاح الوريدي 5 ملغم/دقيقة لعلاج الاثباط التنفسي بعد التخدير الجراحي وللدوكسبرام فترة فعل قصيرة 3-4 دقائق وربما يحدث اعراض جانبية نتيجة تحفيز الجهاز العصبي الودي ومن هذه الأعراض ارتفاع الضغط . كما ويستخدم احيانا في مرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease .

البنتلين تترازول

يستخدم البنتلين تترازول تجريبيا لاحداث النوبات الصرعيه ، فيما يستخدم الستركنين تجريبيا ايضا لدراسة أليات الجهاز العصبي المركزي كونه يعمل كغالق نوعي لمستقبلات الكلايسين .

اغلب محفزات الجهاز العصبي المركزي ربما تحدث اختلاجات نعقبها غيبوبه ومن ثم الموت. يستخدم الديازيبام والكلونازيبام لمنع اختلاجات الستركنين كما تستخدم الباربيجوريت لعلاج زيادة الجرعة في جميع المحفزات المنشطه analeptic stimulant .

المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulant

مركبات الالمفيتامين (الأمفيتامين، الميثأمفيتامين ، مثيل فنيدين) تمتص بشكل جيد عن طريق الفم . وهناك عدة طرق أيضا لهذه المركبات وعموما فان هناك نسبة منها تنزل في البول غير مؤيضة . ان هذه المركبات تسهل النقل الادريناليني المحيطي والمركزي .فضلا من ان لها فعلا محفزا لتحرر أمينات الكتيكول ، والتحفيز المباشر لمستقبلات الدوبامين والسيرونين واثباط أنزيم الأوكسيداز احادي الامين MAO .

ان الاستخدام السريري لهذه الادوية محدودا . وان فائدتها تكاد تقتصر على استخدامها في متلازمة فرط الحركة hyperkinetic syndrome في الاطفال (قلة الانتباه مع فرط الحركة) . كما يعطى لعلاج الخدار Narcoleps ونوبات النوم اثناء النهار مع الفقدان المفاجئ للشد العضلي cataplexy وتعالج بالامفيتامينات ومثبطات خميرة الاوكسيداز احادي الامين . كما ان الالمفيتامينات تستخدم لعلاج السمنة حيث ان لها تأثيرا مقللا للشهية ولكن لامكانية التعود عليها وادمانها فضلا عما تحدثه من الارق فقد أبعدت عن الاستخدام لتخفيف الوزن .

ان التأثيرات الجانبية لهذه الادوية مرتبطة بتحفيظها للجهاز العصبي المركزي وتتضمن حالة النشوه والدوخة والارتعاش والهيجان والارق وقد تحدث الاختلاجات والغيبوبه . كما ان هذه الادوية تعد ايضا محفزات قلبية وربما تسبب الصداع والخفقان ولانظامية القلب والم الذبحة الصدرية .

3- مركبات الزانثين Xanthines

لهذه المركبات خصائص دوائية متعددة وهي نادرة الاستخدام كمحفزات للجهاز العصبي المركزي وهي من المركبات الموجودة في العديد من المشروبات ومنها الكوكا والشاي والقهوة وان الهدف من الاستخدام الشعبي لهذه المشروبات هو تحفيز الجهاز العصبي وزيادة اليقظة وطرده الرغبة في النوم .

ان ثلاث زانثينات مهمة دوائيا هي الكافايين والثيوفيلين والثايوبرومين وكلها عبارة عن قلويدات طبيعية لبعض النباتات وهي تمتص سريعا من الجهاز الهضمي .

ان الزانثينات تحدث تحفيز للجهاز العصبي المركزي اما بالتأثير المباشر بغلق التأثير المثبط للاندوسين على الخلايا العصبية او بمضادة التأثير المثبط ماقبل المشبكي للاندوسين على تحرر الناقل العصبي التحفيزي (مثل الاستيل كولين) الذي تحدته الاندوسين (المادة البيورينية) من خلال مستقبل البيورين A1 subtype of) (purine receptor) كما يظهر ان الكافايين يرتبط بمنطقة ارتباط البنزوديازيبينات على قنوات الكلورايد مانعا دخول الكلورايد ، أي مثل فعل المحفزات المنشطة analeptic stimulants .

ربما تستخدم هذه المركبات في تحفيز الجهاز العصبي لعلاج تعاطي جرعة عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي . كما ان الكافايين يعطى عند التسمم الكحولي الحاد . ولكن غالبا ماتستخدم هذه المركبات كمرخيات للقصبات الهوائية في نوبات الربو كما ان لها تأثيرا مدررا ، وللثايوفيلين استخدامات محدودة في عسر التنفس dyspnea المصاحبة لعجز القلب حيث يكون تأثيره ناجم عن التحفيز القلبي فضلا عن ازالة التقلص القلبي . التأثيرات الجانبية تتضمن العصبية والارق وفي الحالات الشديدة الهذيان وسرعة القلب ولانظامية ، علما ان هذه المركبات من المركبات التي تقترب فيها الجرعة العلاجية من الجرعة السمية (ذات دليل علاجي واطى Therapeutic index)

مستحضرات الكافايين : حضر الدواء على شكل حقن عضليه ووريديه 125 ملغم /ملم (أمبول 2 مل) ، كما حضر الكافايين على شكل حبوب تحوي 100 و 200 ملغم وكبسول بطيئ التحرر 200 و 250 ملغم . كما ان الكافايين يضاف الى المسكنات مثل الساليسليت والأسيتامينوفين ، ولعلاج الشقيقة يضاف مع الأركوتامين كما في الكافرگوت cafergot وفي هذا المستحضر يعتقد ان قبض كل من الاركوتامين والكافايين للأوعية الدماغية يؤدي الى ازالة الألم .

مضادات الذهان ، المنعشات العصبية ، مضادات الشيزوفرينيا

antipsychotic , Neuroleptic , antischizophrenic drugs

وتسمى هذه الادوية ايضا المطمئنات الكبرى major Tranquilizers وتستخدم هذه الادوية لعلاج الشيزوفرينيا بشكل رئيسي كما انها فعالة في علاج الهوس manic state والهذيان delirium

آليات عمل مضادات الذهان : تتضمن التأثيرات الدوائية لمضادات الذهان العديد من الآليات :

- غلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ Dopamine receptor – blocking :

لوحظ ان الدوبامين له خمسة مستقبلات D1,D2,D3,D4,D5 حيث ان D1 و D5 تحفز انزيم الادنيليل سايكليز فيما تثبط مستقبلات D2 و D3 و D4 انزيم الادنيليل سايكليز ، ان مضادات الذهان تغلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ والانسجة المحيطة وان الفتها متفاوتة للارتباط بمختلف المستقبلات الدوبامينية . وان فعاليتها المضادة للذهان ترتبط بشكل مباشر بقدرتها على غلق مستقبلات D2 الدوبامينية في الجهاز الحوفي الاوسط mesolimbic system في الدماغ .

- غلق مستقبلات السيروتونين في الدماغ serotonin (5HT) receptor – blocking

ان الادوية الجديدة يبدو انها تحدث جزء من فعلها المضاد للذهان من خلال اثباط السيروتونين ، فدواء الكلوزابين clozapine له ألفة عالية للمستقبلات الدوبامينية D1,D2,D4 وكذلك لمستقبلات السيروتونين 5-HT₂ والمستقبلات الكولينية المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية لكن مع ذلك فانه غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ، غير ان الرسبريدون risperidone يغلق مستقبلات السيروتونين 5HT₂ بشكل متغلب مقارنة بغلقه لمستقبلات الدوبامين D2 ، فيما وجد ان دواء الايريبيرازول aripiprazole هو شاد جزئي partial agonist لمستقبلات الدوبامين D2 و السيروتونين 5-HT_{1A} ويغلق مستقبلات السيروتونين 5-HT_{2A} ان ذلك قد اعطي انطباعا ان للناس العصبى السيروتونين دوارا في الحثيات الكيميوحيوية التي تسبب الذهان .

الادوية التي تستخدم في علاج الذهان :

توجد عدة مجاميع من الادوية تستخدم في علاج الذهان ومنها

- مركبات الفينوثيازين phenothiazines وتقسم الى :

- الفينوثيازينات ذات سلسلة البيبرازين الجانبية مثل اسيتوفينازين ، فلوفينازين ، برفينازين ، تراي فلوبيرازين .

- والفينوثيازينات ذات السلسلة الأليفاتية الجانبية مثل كلوربرومازين ، برومازين

- الفينوثيازينات ذات سلسلة البيبردين الجانبية مثل ميزوريدازين ، ثايوريدازين .

- مركبات الثايوزانثين thioxanthenes

- مركبات البيوتروفينون Butyrophenone

- ادوية اخرى (مضادات الذهان اللانمطية) مثل كلوزابين clozapine ، اولازبين

olazapine ، رسبريدون risperidon ، ايريبيرازول aripiprazole وغيرها

من خلال الصيغة التركيبية للكلوروبومازين (مجموعة الفينوثيازينات) وهالوبريدول (مجموعة البيوتروفينون) فان اضافة مجموعة $N(CH_3)_2$ على السلسلة الجانبية واستبدال ذرة الكلور في نواة البنزين بمجموعة اخرى يعطي فينوثازينات اخرى مثل الثايوريدازين thioridazine ، التراي فلوبيرازين trifluoperazine ، الفلوفينازين fluphenazine ، كما ان استبدال النايتروجين (N) في نواة الفينوثيازينات بالكاربون ثنائي الاصرة يعطي مجموعة الثايوزانثين مثل دواء الثايوتكسين thiothexene ، كما ان الاستبدالات على تركيب الهالوبريدول ادى الى انتاج الدروبريدول droperidol ، البنفلوريدول penfluridol ، سبيرون spiperone ، فلوسبرلين fluspirilene وبيموزايد pimozide .

التأثيرات الدوائية لمضادات الذهان

ان جميع التأثيرات الدوائية والتأثيرات الجانبية لمضادات الذهان تتماشى مع نظرية ان هذه الادوية تحدث فعلها من خلال غلق المستقبلات الدوبامينية في الجهاز العصبي المركزي ، حيث ان الاعصاب التي تعمل بالدوبامين تتضمن

- اعصاب المادة السوداء – النواة المذنبة nigro caudal واعصاب المادة السوداء – اللحاء nigro putamen

- الاعصاب التي تربط المادة السوداء بالقشرة الماغية

- اعصاب النواة المقوسة arcute neurous في الغدة تحت المهاد

- اعصاب الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي mesolimbic system

- الاعصاب في قاع البطين الرابع (قرب مركز القيء)

ادوية الذهان تغلق مستقبلات D2 بشكل خاص فتؤدي الى مجمل الفعاليات الدوائية والاعراض الجانبية .

1- تأثيراتها المضادة للذهان

كل مضادات الذهان تقلل الهوس والهذيان الذي يرافق الشيزوفرينيا بغلق مستقبلات الدوبامين في الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي

غير ان الاعراض مثل عدم الاستمتاع بالمحفزات ذات الطبيعه المفرحة ، واضطراب التركيز واضطراب الادراك cognitive impairment لا تستجيب كثيرا لمضادات الذهان النمطية ، ان مضادات الذهان (بالمقارنة مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي) كالباريجيوريت لا تثبط الفعاليات الذهنية intellectual functions للمريض . وان التأثيرات المضادة للذهان لهذه الادوية تحتاج الى عدة اسابيع لكي تظهر .

2- التأثيرات خارج الهرمية Extrapyramidal effects

ان الاعراض المشابهة للباركنسون تحصل عند العلاج طويل الامد بأدوية مضادات الذهان والتي تحدث نتيجة غلق المستقبلات الدوبامينية في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط (العقد القاعدية) وتعد هذه التأثيرات اعراضا جانبية لا استخدام مضادات الذهان .

3- التأثيرات المضادة للقيء

باستثناء الثايوريدازين thioridazine فان مضادات الذهان لها فعلا مضادا للقيء ناجم عن اثباتها مستقبلات الدوبامين D2 في منطقة قدام المستقبل الكيماوي chemoreceptor trigger zone في النخاع حيث يستخدم (الميكولوزين meclizin في علاج القيء المصاحب للدوار vertigo ويستخدم البروميثازين promethazine في علاج دوار السفر motion sickness ولكن يفضل عليه السكوبلامين . كما يستخدم الدومبريدون domperidone والهالوبريدول halopritol والبروكلوبيرازين prochlorperazine لعلاج القيء الناجم عن استخدام الادوية المضادة للسرطان الكيماوية cancer chemotherapy ويستخدم الثاي اثيل ببرازين thiethylperazine والدومبريدون domperidone في علاج القيء الناجم عن المداواة الاشعاعية radiation therapy وعموما فان مضادات الذهان اللانمطية atypical التي وصفت سابقا لا تمتلك فعالية مضادة للقيء .

4- التأثيرات المضادة للكولين على مستقبل المسكريني

بعض مضادات الذهان خصوصا الثايوريدازين thioridazine والكلوبرومازين chlorpromazine والكلوزابين clozapine والاولازابين olanzapine لها فعالية مضادة للكولين على المستقبلات المسكرينية ويؤدي تعاطيها الى ظهور الاعراض الجانبية الكولينية مثل اضطراب الرؤية وجفاف الفم ، النعاس ، الاختلاط الذهني والامساك وارتداد البول نتيجة اثباط حركات العضلات الملساء في المسلك المعوي والبولي .

5- الفعاليات الاخرى

مضادات الذهان قد يؤدي الى انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypertension نتيجة غلق مستقبلات الفا الادرينالية . كما انها قد تغير الية تنظيم حرارة الجسم (تتغير درجة حرارة الجسم بناءا لدرجة حرارة البيئة) poikilothernia ، كما ان النعاس والنوم يحدث مع بعض مضادات الذهان التي لها فعل غالق للمستقبلات الهستامينية نوع H1 مثل كلوربرومازين chlorpromazine وكلوزابين clozapine .

كما ان مضادات الذهان النمطية (القديمة) تحدث تأثيرات جانبية كبيرة على الغدد الصماء فانها تحدث انقطاع الحيض بسبب ارتفاع البرولاكتين ، فحص حمل موجب كاذب ، وزيادة الرغبة الجنسية لدى النساء ويحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء في لرجال . ان بعض هذه التأثيرات يعود الى غلق مستقبل الدوبامين D2 والبعض الاخر يعود الى زيادة استقلاب التستستيرون الى استروجين.

الاستخدامات الدوائية

- علاج الذهان (الشيذوفرينيا)

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج الشيذوفرينيا ولكن لا يستجيب جميع المرضى بشكل متساوي لها ، كما ان من النادر ان تؤدي هذه الادوية الى استعادة السلوك السوي للمرضى، ان الادوية التقليدية اكثر فعالية في علاج مايسمى بالاعراض الايجابية positive symptoms اعراض الهلوسة والاضطراب الفكرية . اما الادوية الجديدة التي تملك فعالية غالبة لمستقبلات السيروتونين فقد تكون فعالة لدى المرضى الذين لم يستجيبوا للادوية التقليدية كما انها افضل في علاج مايسمى بالاعراض السلبية negative symptoms مثل التقلبات العاطفية وفقدان القدرة للتواصل والارتباط بالمجتمع .

- لعلاج القيء

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج القيء الدوار او الدوخة ، القيء المصاحب لدوار السفر، القيء الناجم عن المداواة الكيماوية او الاشعاعية للسرطان وكما وصف سابقا .

- استخدامات اخرى ، ان مضادات الذهان

- تستخدم كمطمئنتات tranquilizers للسيطرة على الهيجان agitation ، السلوك التخريبي disruptive behavior

- تستخدم مع المسكنات المركزية لعلاج الالام المزمنة المصاحبة للقلق او العصاب الشديد

- تستخدم في علاج الفواق hiccups

الحركية الدوائية

عموما بعد الإعطاء الفمي فان مضادات الذهان متفاوتة في امتصاصها ، كلها تعبر حاجز الدم – الدماغ ولها حجم توزيع عالي وترتبط أغلبها ببروتينات البلازما بنسب عالية وتؤيض في الجهاز المايكروسومي في الكبد وبعض هذه المؤيضات فعالة مثل 7-هاييدروكسي كلوربرومازين ، والهالوبريدول المختزل ولا تعتبر هذه المؤيضات ذات اهمية كبيرة في العلاج باستثناء الميزوريدازين mesoridazine المؤيض الرئيسي للثايوريدازين thioridazine والذي يعتبر اكثر فعالية من الدواء الاصلي واغلب تأثير الدواء يعود له ، كما

ان القليل من مضادات الذهان تطرح غير متأيضة لان جميع الادوية تقريبا تؤيض بشكل كامل الى مؤيضاات اكثر قطبية ، لوحظ ان الكلوربرومازين يطرح في البول لمدة اسابيع بعد الجرعة الاخيرة من الاستخدام المطول وان انتكاس المريض بعد العلاج ربما يحصل قبل مرور ستة اسابيع من قطع العلاج .

وسنتناول بعض افراد العوائل الدوائية التي تستخدم في علاج الفصام بتفعيل اكثر

الفينوثيرازينات :

الكلوربرومازين chlorpromazine :

يمتص ببطئ وبشكل غير منتظم ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 2-4 ساعات وعمر نصف الدواء 15-30 ساعة ، ويؤيض الكلوربرومازين في الكبد بالاكسدة والاقتران بحامض الكلوكورونك ويطرح مع البول متأيضا وغير متأيضا . التركيز العلاجي للكلوربرومازين في الشيزوفرينيا 30-300 نانوغرام / مل³ في الدم .



الكلوربرومازين

يستخدم الكلوربرومازين لعلاج الفصام الحاد بجرعة 50-200 ملغم يوميا وتقسّم الجرعة الى ثلاث مرات في اليوم كما يستخدم لعلاج الهوس والتسمم بالباريجيوريت والامفيتامينات ويستخدم لايقاف الغثيان والقيء الناجم عن اضطرابات الجهاز الهليزي في الأذن وال مداواة الكيماوية والاشعاعية .

جدول رقم 14: مضادات الذهان واقل جرعه مؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه

الدواء	اقل جرعة مؤثرة علاجيا / ملغم	المدى الاعتيادي للجرعة اليومية / ملغم
Chloromazine	100	1000-100
Thioridazine	100	800-100
Mesoridazine	50	400-50
Trifluoperazine	5	60-5
Perphenazine	10	64-8

60-2	2	Fluphenazine
120-2	2	Thiothixene
60-2	2	Haloperidol
160-20	10	Loxapine
160-20	10	Molindone
600-300	50	Clozapine
30-10	5	Olanzapine
800-150	150	Quetiapine
16-4	4	Risperidone
160-80	40	Ziprasidone
30-10	10	Aripiprazole

كما يستخدم في أدوية ما قبل التخدير لتأثيره المهدئ والمضاد للقيء والخافض للحرارة ويستخدم في معالجة الاعراض النفسوجسمانية ومعالجة الفواق hiccup

يحضر الكلوربرومازين على شكل حبوب 25 ، 50 ، 100 ملغم وامبولات (5 مل) 25 ملغم /مل وشراب اطفال 25 ملغم /5 مل وعلى شكل تحاميل 100 ملغم / تحميلة (الجرع المؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه لمضادات الذهان تظهر في جدول رقم 14) .

التأثيرات الجانبية

ربما يحدث الكلوربرومازين انخفاض ضغط الدم وتسارع القلب ، جفاف الفم ، والامساك وزغلة الرؤية وارتداد البول وتضخم البروستات وتسمم كبدي يتضمن اضطراب وظائف الكبد واليرقان ، كما يحدث الكلوربرومازين النعاس ويحدث تنبيه الجهاز خارج الهرمي extra pyramidal مؤديا الى ظهور اعراض باركنسونية .

يتداخل الكلوربرومازين دوائيا مع الادوية التي تنشط الانزيمات الكبدية او تعمل حثا انزيميا مثل مثبطات الجهاز العصبي المركزي ك بعض مضادات الصرع مثل كاربامازيبين وبعض المنومات مثل الباربيجوريت ومضاد السل الريفامبسين ، فيما يتقوى تأثيره بالادوية المثبطة للانزيمات الكبدية مثل الكلورمفينيكول ، وموانع

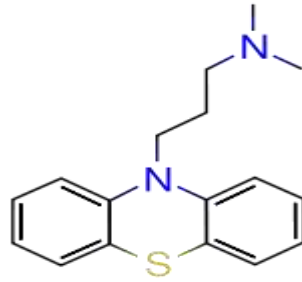
الحمل الفمية ، كما ان جميع مثبتات الجهاز العصبي المركزي كالمورفينات والبنزوديازيبينات والباربجويريت تزيد من فعله المنوم .

كما ان فعله الكوليني يتأثر بالادوية الكولينية او المضادة للكولين وان فعله الغالق لمستقبلات الدوبامين يتداخل مع الادوية الادريالية او مضادات الادرينالين .

برومازين promazine :

يستخدم في علاج الذهان والاضطرابات العقلية ، والهيجان لدى الشيوخ ، والقيء .

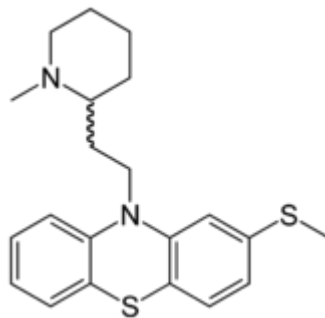
الدواء محضر على شكل حبوب 10 ، 25 ، 50 ، 100 ملغم ، ومستحضر للحقن العضلي 2 مل يحتوي كل 1 مل على 50 ملغم ، وشراب 50 ملغم / 5 مل للاستخدام لدى الشيوخ والاطفال . جرته 25-100 ملغم ثلاث مرات يوميا ويعطي شرابا للاطفال 1-2 مل وللشيوخ 5 مل .



برومازين

ثايوريدازين thioridazine :

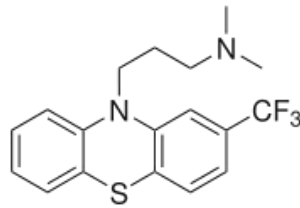
يستخدم في علاج الاضطرابات السلوكية والأرق والهيجان وتأتأة الكلام ويستخدم في علاج التبول الليلي .
الدواء حضر على شكل حبوب 10 ، 25 ، 100 ملغم ويعطي بجرعة 30-175 ملغم 2-3 مرات يوميا والأعراض الجانبية للدواء هي الصداع والدوار .



ثايوريدازين

تراي فلوبيرازين trifluperazine :

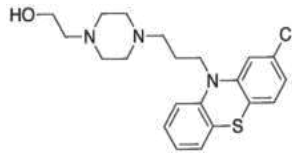
يستخدم لمعالجة الاضطرابات النفسوحسمانية والهوس والقلق والقيء ، يحضر الدواء على شكل حبوب 1 ، 5 ، 10 ملغم ، وتحاميل 4 ملغم ، وامبولات للحقن 1 ملغم /مل ويعطى بجرعة 2-10 ملغم ثلاث مرات يوميا وقد يسبب الخمول واعراض باركنسونية .



تراي فلوبيرازين

بيرفينازين perphenazine :

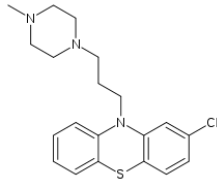
له فعل مهدئ اقوى من الكلوربرومازين بستة مرات ولكن سميته اكثر ، يستعمل لعلاج الاضطرابات النفسوحسمانية والذهان والهيجان والقلق والقيء والغثيان وقد يسبب اضطراب الرؤية ، اعراض باركنسونية جفاف الفم ، تشنج الرقبة ، واحتقان الانف . حضر للاستخدام عن طريق الفم والعضل يعطى بجرعة 4-8 ملغم ثلاث مرات يوميا عن طريق الفم و 5-10 ملغم عن طريق العضل لغاية 15 ملغم في اليوم .



بيرفينازين

بروكلوربيرازين prochlorperazine :

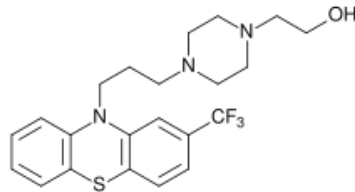
يستخدم في علاج الفصام والاضطرابات السلوكية والسوداوية والهوس الحاد والهيلاج الشديد وزيادة التنبيه الحسي الحركي . حضر الدواء على شكل حبوب 10 و 25 ملغم وتحاميل 5 ملغم وامبولات 25 ملغم / مل .



بروكلوربيرازين

فلوفينازين fluphenazine :

يستخدم في الفصام الحاد والمزمن والقلق والاضطرابات السلوكية ، حضر الفلوفينازين على شكل حبوب 0.5 ، 1 ، 2.5 ، 5 ، 10 ، 20 ، 25 ملغم / 5 مل ، يعطى بجرعة دوائية 2-10 ملغم مقسمة على 3-4 جرعات يوميا وحضر الدواء على شكل فلوفينازين ديكانويت لحالات الهيجان الشديد والهوس والسلوك العدواني والاجرامي والتخريبي وايداء النفس ، الدواء محضر على شكل امبولات 25 ملغم / مل للحقن العضلي ويعطى 5ر12 – 25 ملغم في العضل يعاد حقنه عند الحاجة كل 4-6 ساعات .



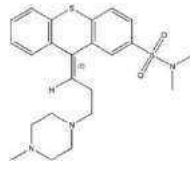
فلوفينازين

مركبات الثايوزانثين

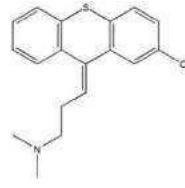
وتضم مركب كلوربروثكسين chlorprothixene والثايوثكسين thiothixene وهما مشابهيان للفينوثيازينات تركيبيا ودوائيا .

ان الثايوثكسين الذي يحتوي على سلسلة البيرازين الجانبية أكثر فعالية من الكلوربروثكسين الذي يحتوي سلسلة أليفاتية ، يعطى الكلوربروثكسين لتأثيره المهدئ ولعلاج التصرفات الشرسة والتهيج والاضطرابات النفسوجسمانية ويتميز انه لا يحدث حساسية للضوء او اصطباعات جلديه مثل الكلوربرومازين . حضر الكلوربروثكسين على شكل حبوب 10 و100 ملغم ، وشراب يحتوي 20 ملغم / مل ، وللحقن كمحلول يحتوي 5ر12 ملغم / مل. فيما حضر الثايوثكسين على شكل كبسول 1 و20 ملغم / مل ، على شكل شراب يحتوي 5

ملغم/مل وحضر على شكل فيالات للحقن. الاعراض الجانبية لمركبات الثايوزانثين تتضمن النعاس وجفاف الفم.



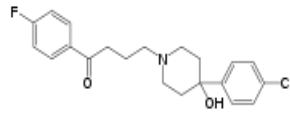
ثايوثكسين



كلوربروثكسين

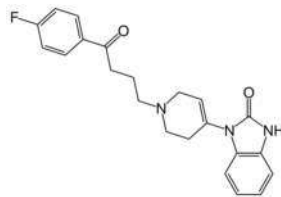
مركبات البيوتروفينون :

اكتشفها العالم البلجيكي جاسن وهو يبحث عن مسكنات ألم مركزية يعتبر الهالوبريدول من مضادات الالتهاب القوية وليس له تأثير مضاد للادرينالين او الكولين لكن له تأثير غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ويحدث الباركنسونية الثانوية بتحفيزه للجهاز خارج الهرمي ولذا ينصح عند المعالجة به ان يعطى مع مضادات الكولين.



هالوبريدول

يستخدم الهالوبريدول لعلاج حالات الالتهاب الحادة والهذيان والهوس والاضطرابات النفسوجسمانية . بسبب هبوط الضغط ويختلف عن الكلوربرومازين انه يحدث الارق بدل النوم. ويحدث اضطرابات حسية تتضمن الخدر والتنمل . يوصف بجرعة 10-30 ملغم يوميا لحالات التهيج الشديد ويعطى بالعضل وبالامكان تكراره بعد 6 ساعات اما في الحالات المعتدلة فيعطى بجرعة 3-10 ملغم مرتين يوميا صباحا وظهرا ويتحاشى اعطائه مساء لانها يحدث الارق . أن دروبريدول droperidol يشبه الهالوبريدول لكنه يحدث فعلا أسرع من الهالوبريدول ويعطى غالبا مع المسكن المركزي فنتانيل fentanyl لإحداث التسكين الجراحي تحت الاسم التجاري انوفار Innovar .



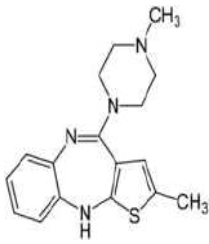
دروبريدول

مضادات الذهان اللانمطية atypical antipsychotics

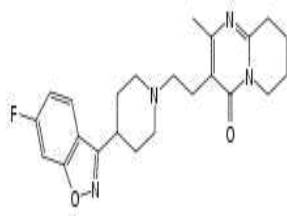
هذه الادوية غالقة لمستقبلات السيروتين 5-HT₂ فضلا عن مستقبلات الدوبامين D₂ ، وبعضها مثل اربيرازول يعمل شاد جزئي لبعض مستقبلات D₂ اي انه يحفز مستقبلات D₂ في اجزاء من الدماغ ويغلق مستقبلات D₂ في اجزاء اخرى اعتمادا على موقع تلك المستقبلات في الدماغ وتركيز الدواء في الجملة العصبية . كما لوحظ ان كل من رسيبريدون ، كلوزابين ، اولنزابين يغلقون مستقبلات الادرينالين α_1 ، α_2 بدرجات متفاوتة .

كلوزابين clozapine

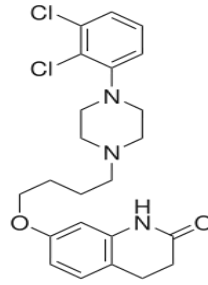
الكلوزابين فعالا في علاج بعض حالات الذهان التي لا تستجيب لمضادات الذهان النمطية غير انه يحدث agranulocytosis بشكل قد يكون مميتا مما حد في استخدامه كما ان من ايجابيات الدواء انه يحدث اعراض جانبية على الجهاز خارج الهرمي (الباركنسونية الثانوية) بنسبة قليلة ان فعله المضاد للكولين ليس قويا غير ان له فعلا مضاد للادرينالين والسيروتونين والهستامين . لوحظ ان 80% من الجرعة المعطاة فميا تطرح كمؤيضات في البول والبراز بعمر نصف مقداره 12 ساعة ، ان تأثيره على كريات الدم البيض وربما احداثه للاختلاجات الصرعية في الجرع العالية وزيادته للوزن واحداثه لتهاب عضل القلب وافراز اللعاب ليلا قلل من استخدامه، اولانزبين وكويتانين ورزبريدون وزبراسيدون لا يحدثون الباركنسونية الثانوية .



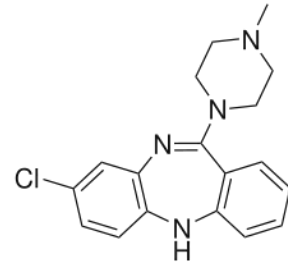
اربيرازول



رسيبريدون



كلوزابين



اولنزابين

علاج امراض الانحطاطية او الانتكاسية العصبية

Treatment of neurodegenerative diseases

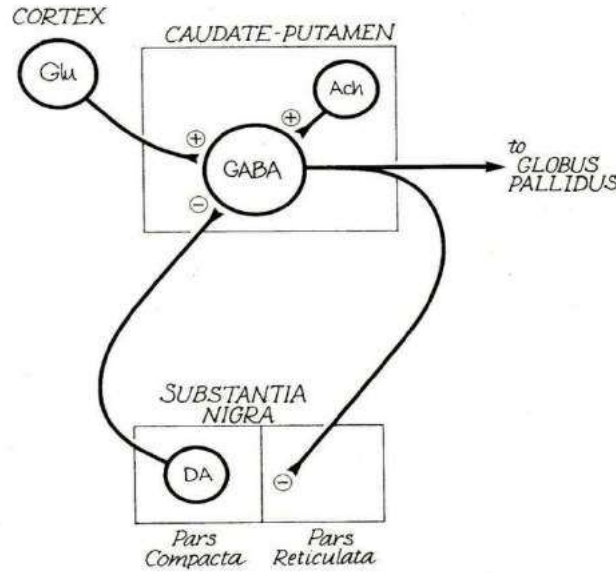
علاج مرض الباركنسون Treatment of Parkinson disease

تعتمد السيطرة على الحركة الواعية في عموم اللبائن على تراكيب متعددة في الجهاز العصبي اولها القشرة الحركية ومن ثم مجموعة من التراكيب تحت القشرة تسمى النوى القاعدية basal ganglia ، ان اصابة هذه النوى يؤدي الى فقدان السيطرة على الحركات الواعية .

تتكون النوى القاعدية من تراكيب عدة منها اللحاء putamen - النواة المذنبة caudate nucleus (التركيب الذي يسمى فسلجيا بالجسم المخطط striatum) والجسم الشاحب globus pallidus (pallidum)، ان كل من اللحاء والنواة المذنبة تركيبين منفصلين في البشر ومرتبطين في اللبائن و يعدان وحدة وظيفية واحدة . ويرتبط بالنوى القاعدية اثنان من نوى جذع الدماغ هما المادة السوداء substantia nigra وماتحت المهاد subthalamus . ان الطرق الرئيسية لارتباطات النوى القاعدية تتضمن :

ان كل أجزاء القشرة الجديدة ترتبط عصبيا بالجسم المخطط stratum ، ويرتبط الجسم المخطط عصبيا أيضا بالجسم الشاحب globus pallidus ، كما ويتصل الجسم الشاحب بالمهاد thalamus . وهذه الترابطات تعود الى القشرة الحركية أي ان التوصيل العصبي ياتي من القشرة الى النوى القاعدية ويعود الى القشرة . وهناك دائرتي تغذية عكسية مهمة في وظائف النوى القاعدية . احدى هذه الدوائر هي الدائرة التي تربط القطعة الخارجية للجسم الشاحب بالقطعة الداخلية له عن طريق نواة ماتحت المهاد subthalamic nucleus . وان تلف نوى ماتحت المهاد يحدث فرط الحركة hyperkinetic . الدائرة الثانية تأتي من المادة السوداء الى اللحاء - النواة المذنبة (coudate – putamen) والتي تسمى طريق (المادة السوداء - الجسم المخطط) Nigrostriatal وهذه الدائرة هي المعنية في مرض الباركنسون ، حيث ان (اللحاء - النواة المذنبة) تحوي عدد من النواقل العصبية النورادرينالين (NA) والسيروتونين (5 HT) ، حامض الكلوتاميك (GLU) ، حامض الكاما امينو بيوترك (GABA) ، الدوبامين (DA) ، والاستيل كولين (Ach) . يشار الى ان هناك علاقة بين الدوبامين والاستيل كولين وحامض الكاما امينو بيوترك . المسلك العصبي الخارج من (اللحاء - النواة المذنبة) والذي يتضمن اليافا عصبية تذهب الى المادة السوداء هو مسلك يعمل بناقل حامض الكاما امينو بيوترك (GABA) ويعتقد ان فعالية هذا المسلك مسيطر عليها بالاعصاب العاملة بالاستيل كولين

وهناك مسلك من (الحاء- النواة المذنبة) الى المادة السوداء وهو مسلك اثباطي يعمل بالدوبامين (شكل رقم 14) . ان الوظيفة الطبيعية للحاء- النواة المذنبة يعتمد على التوازن بين هذه النواقل وبشكل رئيسي على التوازن بين الدوبامين والاستيل كولين الذي يحدث كل منهما تأثيرا اثباطيا على افراز الاخر . ان زيادة الدوبامين تؤدي الى زيادة الحركة وان زيادة الاستيل كولين تؤدي الى تحدد الحركة .



شكل رقم 14: رسم تخطيطي يمثل التداخل والتوازن بين النواقل العصبية في العقد القاعديه basal ganglia

وان مرض الباركنسون يحصل للأسباب التالية : تحطم الاعصاب الدوبامينية او نقص في كثافة او افراز الدوبامين او فرط نشاط الاستيل كولين Ach او نقص مستوى الوسيط ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA . يتميز مرض الباركنسون بالارتعاش او رجفان الاطراف tremor وخاصة الاصابع ، صلابة او صمل عضلي muscle rigidity عسر الحركة akinesia خاصة مع بداية الحركة وميل الرأس نحو الامام وتكون الخطى قصيرة .

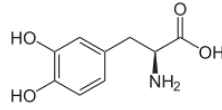
يعالج الباركنسون بمجموعة من الادوية من الممكن تصنيفها على الشكل التالي :

- 1- الادوية المعوضة للدوبامين dopamine replacement drugs
- 2- الادوية المانعة لايض الدوبامين dopamine metabolism inhibitors
- 3- الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين dopamine receptors agonists
- 4- الادوية المضادة للكولين anti cholinergic drugs

1- الادوية المعوضة للدوبامين :

- ليفودوبا L-Dopa

عندما اكتشف ان مرض الباركنسون يصاحبه نقص في الدوبامين في (اللحاء- النواة المذنبة) فان التركيز قد جرى على تعويض الدوبامين . الدوبامين لا يعبر حاجز الدم – الدماغ ولكن طليعته precursor الليفودوبا (3 ، 4- داي هايدروكسي فنيل النين) يعبر حاجز الدم – الدماغ حيث يتحول الى دوبامين بواسطة انزيم الدوبا ديكاربوكسليز ولكن من نقاط الضعف في هذا الدواء .



ليفودوبا

- انه لا يعوض الاعصاب الدوبامينية المفقودة ولكنه يزيد في إنتاج الاعصاب الحية من الدوبامين، لذا ولقصر عمر النصف الدواء فانه يجب ان يعطى عدة مرات في اليوم .
- ان فترة أزالته للأعراض او المعاناة قصيرة والدراسات تشير الى ان الأعصاب الدوبامينية يستمر انحطاطها في المادة السوداء حتى مع العلاج بالليفادوبا .
- فضلا من الاعراض الجانبية المركزية الناجمة عن ارتفاع منسوب الدوبامين في كل اجزاء الجهاز العصبي المركزي (مثلا يحدث الغثيان نتيجة تأثيره على منطقة القداح المتقبل الكيماوي chemoreceptor (trigger zone) ، فان تحول الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين مسؤول عن احداث العديد من الاعراض الجانبية خصوصا القلبية الوعائية نتيجة تأثيره على مستقبلات الدوبامين ومستقبلات B1 الادرينالية . فضلا عن ان مجموعة من التأثيرات الاخرى الناجمة عن فرط الحساسية للدوبامين قد تحصل ايضا مثل فرط الحركة والتغيرات النفسية (القلق ، الذهان)، تحضر الليفادوبا على شكل اقراص 500 ملغم وتعطى 500 ملغم يوميا تزداد تدريجيا حتى تصل الى 3000-4000 غم يوميا .
- تؤيض الليفودوبا الى دوبامين ثم بواسطة MAO الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC الذي يؤيض بواسطة COMT الى 3- ميثوكسي -4-هيدروكسي فنيل حامض الخليك ويطرح عن طريق البول .

التأثيرات الجانبية

تغيرات حركية ربما يظهر على 60% من المعالجين منها اهتزاز الرأس ، التواء العنق ، رجفان الشفاه واللسان، والرجفان العام وربما حركات رقصية يرفقها اعياء نفسي ، واختلاجات ذهنية واضطراب سلوكي. الاضطرابات الهضمية تشمل الغثيان والقيء ويفضل اعطاء الدواء بعد الطعام . يحدث للمعالجين هبوط ضغط شرياني انتصابي ولانظامية القلب ورجفان بطيني ، وقد تحدث ظاهرة الفتح والغلق on-off phenomena مع العلاج بالليفودوبا حيث تتناقص فعاليته تدريجيا وتحدث تبدلات سريعة في تيار التأثير العلاجي وتزداد حالة المريض سوءا وتتفاقم اعراضه ويدوم ذلك عدة ساعات ومن الممكن ان تحدث الظاهرة عدة مرات في اليوم وتعالج هذه الظاهرة بعدة اساليب منها زيادة الجرعة ، اعطاء المضادات الكولينية بدل الليفودوبا ، اعطاء البروموكرتين مع الليفودوبا او اعطاء الليفودوبا مع الكاربيدوبا او اعطاء الليفودوبا مع مثبطات MAO المركزي في النوى القاعدية مثل سلجلين seligelline .

لا تعطي الليفادوبا لمرضى القرحة الهضمية وهبوط الضغط الشرياني ولا نظامية القلب وامراض القلب الاختناقية مثل احتشاء العضلة القلبية والامراض النفسية خصوصا الذهان وكذلك لا يعطي لمرضى الكلوكوما (الزرق).

الليفادوبا تتداخل دوائيا مع مضادات الكأبة ثلاثية الحلقة والادوية الشادة للجهاز العصبي الودي وبعض المخدرات العامة مثل سايكلوبروبان حيث يحفز تأثيره المحدث للانظامية القلب ، الليفادوبا مع مثبطات الاوكسيداز احادي الامين MAO يؤدي الى ارتفاع الضغط الشرياني .

- كاربيدوبا carbidopa

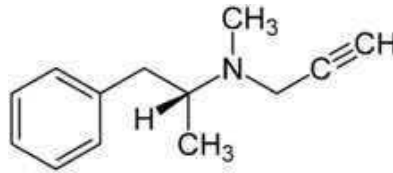
عندما تعطى جرعة الليفودوبا فان 90% منها تؤيض خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين واقل من 5% تدخل الجهاز العصبي المركزي . ان كمية الليفودوبا التي تبقى خارج الجهاز العصبي المركزي (لتحولها الى دوبامين) تكون مسؤولة عن اغلب الاعراض الجانبية . الكاربيدوبا هو دواء مثبط لانزيم الديكاربوكسليز المحيطي والذي يمنع تحول الليفودوبا الى دوبامين محيطيا كما ان الكاربيدوبا لا يعبر حاجز الدم - الدماغ وليس له تأثير على الجهاز العصبي المركزي . لذا فعندما يمزج الكاربيدوبا مع الليفودوبا فان جرعة الليفودوبا المطلوبة لاحداث التأثير تقل كثيرا ،وقد تم تحضير عدة مستحضرات تضم كاربيدوبا / ليفودوبا بنسبة 10/1 (100 ملغم ليفودوبا + 10 ملغم كاربيدوبا) . ليعطى 1-4 اقراص يوميا .

2-الادوية المثبطة لأيض الدوبامين

يعرف ان هناك نوعين من انزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO هما MAO_A وهذا الانزيم يوجد محيطيا خارج الجهاز العصبي المركزي وهو يؤيض الدوبامين ، النورادرينالين ، السيروتونين ، والنوع الثاني هو MAO_B ويوجد هذا الانزيم في الجهاز العصبي المركزي خصوصا النوى القاعدية خاصة الجسم المخطط حيث يقوم بتأبيض الدوبامين الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC .

سلجلين selegiline

هذا الدواء يثبط انزيم MAO_B بشكل خاص دون ان يثبط MAO_A لذا فانه يزيد من منسوب الدوبامين في الدماغ وينشط عمل الليفودوبا وعندما يعطون معاً فان السلجلين يقلل الجرعة المطلوبة للتأثير الدوائي للليفودوبا ، وبالجرع العلاجية فان السلجلين له تأثيرا رافعا لضغط الدم قليلا ولكن برفع جرعته فإنه وقد يحدث ازمة ارتفاع الضغط (ارتفاع ضغط صاعق) hypertensive crises ، جرعة السلجلين هي 5-10 ملغم يوميا .



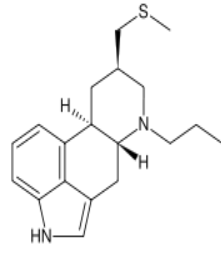
سلجلين

3-الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين

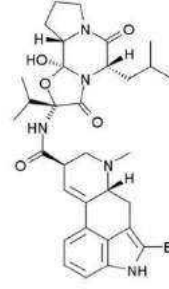
وتضم دوائين قديمين هما البروموكربتئين bromocriptine وبيركلايد pergolide ودوائين جديدين هما روبينيرون ropinirol وبرامبيكسول pramipexole وهذه الادوية ذات فائدة كبيرة للمرضى الذين يعانون من تذبذب حركي وصل عضلي

بروموكربتئين bromocriptine وبيركلايد pergolide

وهما من مشتقات الاركوت ergot derivative ، محاكية لعمل الدوبامين (شادات لمستقبلات الدوبامين) حيث يوجد خمسة مستقبلات للدوبامين في الجسم D1-D5 وما يعنينا في مرض الباركنسون هو D2 الذي يتواجد في النوى القاعدية ، ويعد البيركلان اكثر فعالية من البروموكربتئين ، الجرعة المعطاة منهم يجب ان تزداد تدريجيا على فترة 2-3 اسابيع، اعراضهم الجانبية تحدد كثيرا من استخداماتهم حيث يعطي البروموكربتئين جرعة 2ر5 ملغم يوميا تزداد تدريجيا ويعطى البيروكلايد بجرعة 0ر75 ملغم يوميا تزداد تدريجيا .



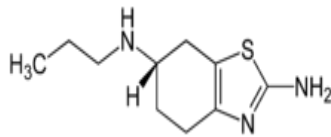
بيركلويد



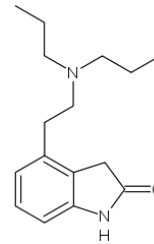
بروموكربتئين

تحدث هذه الادوية نفس الأعراض الجانبية للليفودوبا ولكن هبوط الضغط الانتصابي orthostatic hypotension والتغيرات النفسية أكثر ، كما ان لهذه الادوية تأثيرات قلبية ويحذر اعطاءها في امراض القلب الاختناقية . يتميز البيركلويد عن البروموكرتئين انه أطول فعلا وأقل احداثا لظاهرة الفتح والاعلاق .

روبينيرون ropinirole وبرامبيكسول pramipexole هما مركبين ليسا من مشتقات الاركوت ، لهما القدرة على ازالة المعاناة الحركية سواء في المرضى الذين يتعاطون او الذين لا يتعاطون الليفودوبا ، هذين الدوائين المحاكين لفعل الدوبامين (شادين للمستقبلات agonists) يؤخران الحاجة الى الليفودوبا كعلاج أولي للباركنسون كما انهما يقللان الجرعة المطلوبة من الليفودوبا عند استخدامها . وبخلاف المشتقات الاركوتية فانهما لا يحدثان الغثيان والهلوسة والأرق والدوار والامساك وانخفاض الضغط الانتصابي . لوحظ ان السميتين يقلل من طرح البرامبيكسول كما ان المضادات الحيوية من نوع الكوينولينات تمنع أيضا وتزيد من تركم الدواء .



برامبيكسول

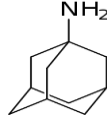


روبينيرون

4-الادوية المحفزة لتحرر الدوبامين

الأمانتادين Amantadine : حضر كدواء مضاد للفايروسات فظهر انه يفيد مرضى الباركنسون عن طريق الصدفة ، وان آلية عمله في مرض الباركنسون تتضمن انه يزيد افراز الدوبامين من الاعصاب الدوبامينية السليمة في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط ويقلل من اعادة أخذ re-uptake الدوبامين .

الامانتادين بمفرده اقل فعالية من الليفودوبا لكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين . الأمانتادين يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي وي طرح غير متأيضا في البول ، ومن اعراضه الجانبية القليلة الحدوث الارق والهلوسة . ويحدث التحمل للجرع العلاجية للأمانتادين بعد 6-8 أسابيع من العلاج .



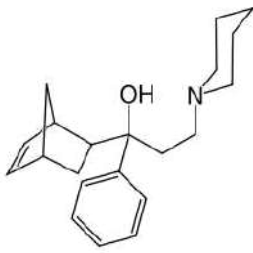
امانتادين

5-الادوية المضادة للكولين

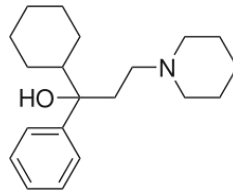
ان مرض الباركنسون يتميز باختلال التوازن بين الأستيل كولين / الدوبامين ، وان قلة افراز الدوبامين يصاحبه زيادة في افراز الاستيل كولين، وتحسن المضادات الكولينية الرجفان او الارتعاش وبدرجة اقل الصملا او الصلابة العضلية .

واهم المضادات الكولينية التي تستخدم في علاج مرض الباركنسون هي الأتروبين ، بنزوتروبين benzotropine ، تراي هكسيفنديل trihexyphenidyl وبيبردين biperden .

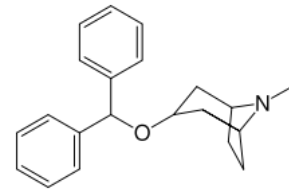
المضادات الكولينية ليست فعالة كفعالية الليفودوبا او البروموكرتين وتستخدم لتأثيرها المضاف في اي مرحلة من مراحل المرض وتمتاز هذه الادوية بالاعراض الجانبية لمضادات الكولين التي تم التطرق اليها في شرح الجهاز العصبي اللاودي .



بيبردين



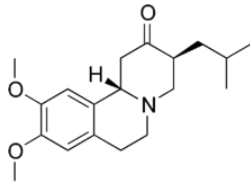
تراي هكسيفنديل



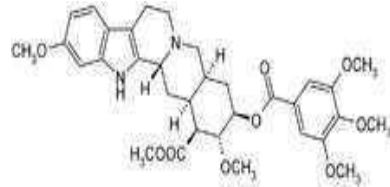
بنزوتروبين

علاج داء الرقاص Treatment of Huntington's chorea

يتميز هذا الداء بحركات رقصية وعته عادة يبدأ في مرحلة الطفولة . يبدو ان المرض يحصل بسبب اختلال التوازن بين الدوبامين – الاستيل كولين- حامض الكاما امينو نيوتريك (Ach -DA- GABA) وربما نواقل عصبية اخرى في النوى القاعدية ، اشارت الدراسات الى ان هناك فرط نشاط للاعصاب الدوبامينية في المسالك (النواة السوداء – الجسم المخطط) nigrosriatal ربما بسبب زيادة حساسية مستقبلات الدوبامين ما قبل الاشتباك العصبي او نقص النواقل العصبية التي تعارض فعل الدوبامين ، حيث ان الادوية التي تقلل الفعل لدوبامين اما باحداث نضوب depletion للأمينات الدماغية (مثل الرزبين وتترايبنازين) reserpine , terabenazine او بخلق مستقبلات الدوبامين (مثل الفينوثيرازين وبيوتريفينون phenothiazines , butyrophenones تزيل أعراض داء الرقاص اما الادوية التي تزيد النشاط الدوباميني مثل الليفودوبا فانها تؤدي الى تعاطم الداء .



تترايبنازين



رزبين

كما ان تركيز كل من حامض الكاما امينو بيوتريك GABA وانزيم ازالة كاربوكسيل حامض الكلوتاميك يقل في النوى القاعدية في داء الرقاص كما ان هناك نقص في انزيم الكولين استيل ترانسفيرير الانزيم المسؤول عن تصنيع الاستيل كولين . لذا فان علاج المرض يتضمن:

- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA
- تنشيط الفعل الكوليني
- اثباط الفعل الدوباميني

ينشط فعل حامض الكاما امينو بيوتريك باعطاء مركبات البنزوديازيبينات والباربجويريت، كما ينشط الفعل الكوليني بمثبطات انزيم الكولين استيريز المعكوسة الفعل والتي وصفت في اماكن اخرى من هذا الكتاب، كما يثبط النقل الدوباميني باستخدام الرزبين reserpine الذي يؤدي الى نضوب الدوبامين في الدماغ . ان تترايبنازين tetrabenzazine الذي يؤدي الى نضوب الدوبامين أيضا واعراضه الجانبية أقل من الرزبين ، كما ان العلاج بغالقات مستقبلات الدوبامين بعد الاشتباك العصبي مثل مركبات الفينوثيرازين و البيوتريفينون مفيدة في التخفيف من الحركات غير الاعتيادية حيث يعطى هالوبريدول haloperidol بجرعة

اولية 1 ملغم مرتين يومين وتزداد كل 4 ايام . كما يستخدم بيرفينازين perphenazine بجرعة يومية حتى 20 ملغم و يستخدم اولنزابين olanzapine من 10-30 ملغم يوميا لنفس الغرض .

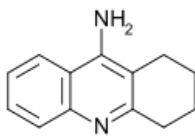
الأدوية المستخدمة في علاج مرض الزهايمر drug used in Alzheimer disease

ليس هناك ادوية توقف او تغير من انحطاط او تنكس الاعصاب في مرض الزهايمر يلاحظ ثلاث تغييرات امراضية عديده في مرض الزهايمر ولكن ما يركز عليه هو فقدان اعصاب القشرة المخية خصوصا الاعصاب الكولينية لذا فان العلاج يتركز على زيادة النقل الكوليني او ازالة تأثير فرط التحفيز لحمض الكلوتاميك .

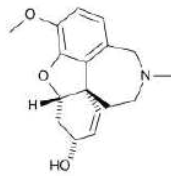
الادويه المستخدمه في العلاج :

1- مثبطات انزيم الاستيل كولين استريز

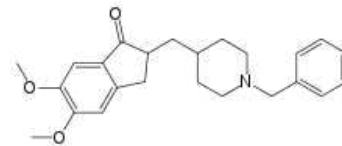
العديد من الدراسات ربطت العته في مرض الزهايمر مع النقل الكوليني في القشرة الدماغية لذا فان اثباط انزيم الاستيل كولين استريز يؤدي الى منع تاييض الاستيل كولين المفرز من الاعصاب السليمة وبالتالي زيادة فعله ، الدونيبزيل donepezil ، كالتامين galantamine وريفاستكمين rivastigmine وتاكرين tacrine حضرت كمثبطات لانزيم الأستيل كولين استريز للاستخدام في مرض الزهايمر وماعدا الكالتامين الذي يعد مثبط تنافسي فان البقية هي مثبطات غير تنافسية مع بعض الخصوصية لاثباط انزيم الأستيل كولين استريز المركزي مقارنة بالمحيطي .



تاكرين



كالتامين



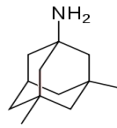
دونيبزيل

2- مضادات ناقل حامض الكلوتاميك

ان فرط تحفيز مستقبلات حامض الكلوتاميك خصوصا مستقبل NMDA يؤدي الى فرط تهيج الاعصاب وافترض ان هذه الآلية ربما تؤدي الى تنكس العصب neurodegeneration ، لذا فان مضادات ناقل NMDA لحامض الكلوتاميك تعد واقية للعصب ويمنع اختناق وكلم الاعصاب وموتها

-3 ميمانتين memantine

وهو من مشتقات الدايمي مثل أدمانتان يعمل كمثبط غير تنافسي لمستقبلات NMDA ولوحظ انه يمنع او يبطئ فقدان الذاكرة في كل من فقدان الذاكرة المقترن بالامراض الوعائية او المقترن بمرض الزهايمر وهو دواء من السهل تحمله واعراضه الجانبية قليلة ومنها الاختلاط الذهني وعدم الارتياح .



ميمانتين

مضادات الصرع ، مضادات الاختلاجات

Anti epileptic , anti-seizure , anticonvulsants

الصرع هو أحد اضطرابات الجهاز العصبي المركزي ويأتي على شكل نوبات مفاجئة متكررة ويتميز بفقدان الوعي تليه مرحلة من التشنجات والاختلاجات العضلية .

تم عند الحديث عن المنومات ومضادات القلق التطرق الى حامض الكاما امينوبيوتريك GABA كناقل اثباتي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتم التطرق الى أنواع المستقبلات المركزية لهذا الناقل . يبدأ صنع حامض الكاما امينوبيوتريك من حامض الكلوتاميك الأميني وبواسطة انزيم ازاحة الكربوكسيل من حامض الكلوتاميك glutamic acide decarboxylase. يتأیض ناقل الكاما أمينوبيوتريك في الاشتباك العصبي بعدة طرق أهمها تحوله الى سكسنسيل سمي ألدهايد بواسطة كبا ترانساميناز GABA- transaminase . وقد لوحظ ان قلة GABA الذي يعمل كناقل اثباتي اما بسبب وراثي او بسبب آفة مرضية genetic or postpathological او زيادة الكلوتاميت الذي يعمل كناقل محفز في الجهاز العصبي المركزي يؤهب لحدوث الصرع والاختلاجات . وان زيادة نشاط ناقل الكاما أمينوبيوتريك او قلة نشاط ناقل الكلوتاميت يؤدي الى رفع العتبة الصرعية epileptic threshold ، لذا فان الحالة السوية هي عبارة عن توازن فسلجي بين ناقل الكلوتاميت glutamate وحامض الكاما امينو بيوتريك GABA. وان اي دواء يقلل نشاط GABA

3- مثل بكيوكيولين bicucullin ، بروتوكسين picrotoxine حامض ميركابتو بروبيرنيك mercaptopropionic يؤدي الى حدوث النوبات الصرعية .

انواع الصرع

- 1- الصرع العام أ – الصرع الصغير (absence) petit mal
- ب – الصرع الكبير (tonic clonic) grandmal
- 2- الصرع الجزئي أ – الجزئي البسيط (البؤري، القشري) (focal cortical simple partial)
- ب- الجزئي المعقد (complex partial) , psychomotor, temporal lobe
- 3- الحالة الصرعية status epilepticus

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع :

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع الصغير بناءً على الاهمية

أ- الايثوسكسمايد ethosuximide

ب- صوديوم فالبرويت Na-valproate

ج- كلونازيبام clonazepam

الادوية المستخدمة للصرع الكبير الجزئي بناءً على الاهمية

أ- فينيوتين phenytoin

ب- كاربامازيبين carbamazepine

ج- فينوباربيتال Phenobarbital

د- بريميديون primidone

الادوية المستخدمة لعلاج الحالة الصرعية

أ- ديازيبام diazepam

ب- ثايوبنتال thiopental

ج- فينيوتين phenytoin

د- فينوباربيتال Phenobarbital

آلية عمل مضادات الصرع

تؤدي الأدوية المضادة للصرع فعلها من خلال الآليات التالية :

- 1- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما أمينوبوتريك كناقل عصبي اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي اما باعطاء الادوية الشادة agonist لهذا النقل او باعطاء الادوية المثبطة لأیضة في الاشتباك العصبي synaps
- 2- اثباط فعالية ناقل الكلوتاميت كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي
- 3- الغلق المباشر لأقنية الصوديوم او الكالسيوم في غشاء الخلية العصبية .

التصنيف الكيميائي لمضادات الصرع

- 1- مركبات الباربيوريت barbiturates وتضم : فينوباربيتال Phenobarbital ، ميفوباربيتال mephobarbital ، بريميديون primidone
- 2- مركبات الهيدانتوين hydantoins وتضم : الفينيتوين phenytion ، مفينتوين mephenytoin ، ايثاتوين Ethotoin
- 3- مركبات السكسينمايد succinimides وتضم : ايثوسكسمايد ethosuximide ، مثنسكسمايد methsuximide ، فنسكسمايد phensuximide
- 4- مركبات اوكسازوليدين دايون oxazolidinediones وتضم : تراي مثيل ايون trimethadione ، براميثادايون paramethadione
- 5- مركبات البنزوديازيبينات benzodiazepines وتضم : كلونازيبام clonazepam ، ديازيبام diazepam ، لورازيبام lorazepam ، كلورازيبيت clorazepate
- 6- الادوية المضادة للصرع الاخرى mesclianeous وتضم

لاموترجين lamotrigine ، تياكابين tiagabine ، فيلباميت felbamate ، زوينسمايد zonisamide ، لفتايراسيتام levetiracetam ، كاربامازين carbamazepine ، حامض الفالبرويك valproic acide

، اسيتازولمايد acetazolamide ، كابابنتين gabapentin ، توبريميت topiramate ، فيكاباترين ، vigabatrin

مركبات هايدانتوين hydantoins : وتضم الفينيتوين ، ومفينيتوين وايتانتوين واهمها الفينيتوين :

الفينيتوين phenytoin

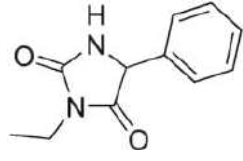
وهو مركب داي فنيل هايدانتوين فعال في اثباط التوترات الارتجاجية tonic-clonic والصرع الجزئي وهو دواء الأختيار الأول للعلاج الابتدائي للصرع خصوصا في البالغين .

ان الفينيتوين يغلق قنوات الصوديوم المحكومة بالشحنة voltage gated Na channels بالأرتباط الاختياري مع القنوات بحالتها غير الفعالة لذا لا يحصل ازالة استقطاب ولايدخل العصب في جهد الفعل كما ان الفينيتوين في التراكيز العالية يغلق ايضا قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة voltage gated Ca channels ويتداخل مع افراز نواقل الأمينات الأحادية monoaminergic العصبية .

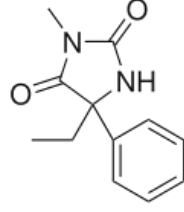
الفينيتوين يعد مثبط للجهاز العصبي المركزي ويمنع تجمع التهيجات غير الطبيعية في الدماغ يستخدم بفعالية في جميع انواع الصرع الجزئي (البسيط والمعقد) والصرع الكبير التوتري الارتجاجي tonic clonic وعلاج الحالة الصرعية وهو غير فعال في علاج الصرع الصغير.

أعراضه الجانبية تتضمن تهيج الجهاز الهضمي لذا يجب اعطائه مع الوجبات الغذائية ، يحدث الترنخ ، وفعاليات فرط الحساسية متضمنة متلازمة ستيفن جونس Stevens-Johnson syndrome وداء الذئب الاحمراري ويجب ايقافه عند حصول فرط تنسج اللثة gingival hyperplasia ونمو الشعر (المشعرانية) hirsutism وزيادة تكاثر الكولاجين ونمو العظام والتهاب الكبد ووهط جهاز الدوران ، وتنشيط الجهاز العصبي المركزي مع الحقن الوريدي ، وفقر دم نقص حامض الفوليك الذي يتميز بكونه فقر دم كبير الخلايا ، والكساح ولين العظام نتيجة نقص فيتامين D3 والكالسيوم ، ونقص الغدة الدرقية ، ان جميع هذه الاعراض قد سجلت مع استخدام الفينيتوين .

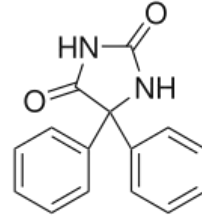
ان زيادة مستوى الفينيتوين في الدم يحصل عند اعطائه بشكل متزامن مع الكلورمفينيكول والسمتدين والداي كيمارول ، وداي سلفرام وبعض السلفناميدات نتيجة اثباط أيض الفينيتوين ، يحدث الفينيتوين تشوهات جينية حيث ان له تأثير ماسخ teratogenic للاجنه .



إيثتوين



مفيتوين



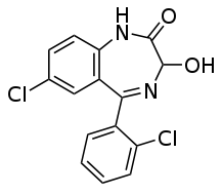
فينيتوين

حضر الدواء على شكل حبوب 50 ، 100 ملغم وشراب للأطفال 30ملغم / 5 مل وتحاميل 100 ملغم وفيالات 100 ملغم / 2 مل الجرعة 4-7 ملغم / كغم تقسم الى ثلاث جرعات ، التركيز العلاجي الفعال 10-20 نانوغرام /مل وتظهر تأثيراته السامة عند وصول تركيزه في البلازما الى 25-40 نانوغرام / مل . الدواء بعد اعطائه على شكل ملح صوديوم يمتص جزئيا من المعدة ويكون امتصاصه بطيئا من الامعاء ، وهو من الأدوية الواسعة الارتباط ببروتينات البلازما 90% ، يتأيض بالتحلل المائي والاقتران بحامض الكلوكورونك وينطرح ببطئ عن طريق الكلية .

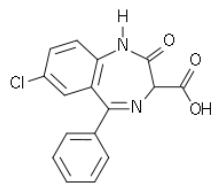
مركبات البنزوديازيبينات Benzodiazepines

العديد من مركبات البنزوديازيبينات يمتلك فعالية مضادة للصرع . الكلونازيبام والكلوروزيبيت يستخدمان للعلاج طويل الامد ويستخدم الديازيبام واللورازيبام لعلاج الحالة الصرعية . الديازيبام يعطى وريديا ودخوله للدماغ سريعا وبالامكان اعطائه عن طريق المستقيم في الصرع الحراري في الاطفال ، فيما تعطي جرعة اللورازيبام سيطرة اطول امد على الحالة الصرعية. الكلونازيبام يستخدم في علاج الحالات المقاومة للصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي myoclonic .

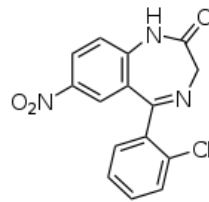
تعد مركبات البنزوديازيبينات من اكثر الادوية امانا بين مضادات الصرع وربما يحدث النعاس والترنخ مع الجرع العالية منها ، وقد يحدث الاثباط التنفسي او القلبي مع الجرع الوريدية العالية.



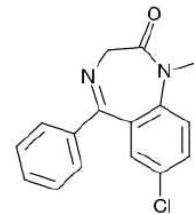
لورازيبام



كلوروزيبيت



كلونازيبام



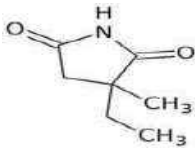
ديازيبام

الديازيبام يعطى للبالغين بمعدل 2ر0 ملغم / كغم من وزن الجسم (5- 10 ملغم) بالوريد ولا يمزج مع دواء اخر وكحد اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 50 ملغم /يوم . اللورازيبام يعطى بجرعة 1ر0 ملغم /كغم وكحد

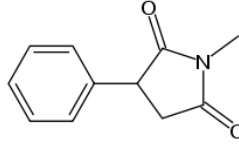
اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 10 ملغم /يوم . الكلونازيبام يعطى بجرعة 0.5-1 ملغم بالوريد على ان لا تتجاوز الجرعة 10 ملغم / يوم .

مشتقات السكيناميد succinimide derivatives

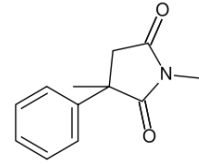
وتشمل فنسكسيمايد phensuxemide و ايثوسكسيمايد ethosuxemide وميثوسكسيمايد methosuxemide ويعد الايثوسكسيمايد اهمها في علاج الصرع الصغير . آلية عمله تتضمن منع تجمع جهود الفعل غير الطبيعية بغلق أفتية الكالسيوم .



ايثوسكسيمايد



فينوسكسيمايد



ميثوسكسيمايد

حضر الدواء على شكل كبسولات 250 ملغم وللاطفال على شكل شراب يحتوي 250 ملغم /مل يعطى الدواء بجرعة 10-20 ملغم / كغم من وزن الجسم ، 250-1000 ملغم /يوميا على شكل جرعتين . يمتص الايثوسكسيمايد بشكل جيد عند اعطائه فميا ولا يرتبط ببروتينات البلازما وتطرح منه 25% بشكل غير متأين في البول و75% تؤيض بالجهاز المايكروسومي في الكبد ، التركيز العلاجي للايثوسكسيمايد 40-100 نانوغرام / مل .

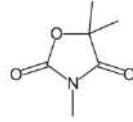
الاعراض الجانبية للدواء : تشمل تهيج الجهاز الهضمي وغثيان وقئ وآلام معدية شرسوفية ودوار وفقدان الشهية وصداع وربما يحصل هرش جلدي وقلة كريات الدم البيض وما يشبه أعراض داء الذئب الاحمراري . لذا فأن متابعة صورة الدم ضرورية أثناء العلاج . وعموماً يعد ايثوسكسيمايد وصيديوم فالبرويت الخط الأول في علاج الصرع الصغير .

مركبات اوكسازوليدين دايون Oxazolidinc diones

وتضم تراي ميثادايون trimethadione وباراميثادايون paramethadione ويعد التراي ميثادايون اهمها :

تراي ميثادايون trimethadione :

يستخدم التراي ميثادايون لعلاج الصرع الصغير خصوصا في المرضى الذين لا يستجيبون للأدوية الأخرى ، حضر الدواء على شكل كبسولات تحوي 150 و 300 ملغم . امتصاصه بطيء ويحتاج عدة ايام ليصل الى استقرار التركيز ، والتركيز العلاجي (700 نانوغرام/مل) . يؤيض في الكبد بازالة المثل متحولا الى 5-5 داي مثل اوكسازوليدين 2-4 دايون . بطيء في الطرح ، يعطى للبالغين بجرعة 200-300 ملغم مقسمة الى عدة جرع يوميا وللاطفال بجرعة 10-25 ملغم /كغم من وزن الجسم .



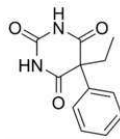
تراي ميثادايون

من أعراضه الجانبية الخوف من الضوء photophobia ورؤية هالات بيض حول الأشياء التي يراها والنعاس ويحدث نقص كريات الدم البيضاء وفقر دم لا تكويني aplastic نتيجة اثباط نخاع العظم وسجل ان الدواء يحدث اعتلال الكلي عند الاستخدام الطويل كما يحدث تشوهات جنينية عند تعاطيه من قبل الحوامل تتمثل بارتداد نمو الجنين وتشوهات في الوجه والقلب والعين وصغر حجم الرأس لذا لا ينبغي ان يستخدم اثناء الحمل.

مركبات الباربيجوريت barbiturates

فينوباربيتال Phenobarbital

وهو من أقدم مضادات الصرع وأغلب المرضى المعالجين به يستطيعون تحمل تأثيره المنوم وهو فعال في الصرع الكبير والصرع الجزئي البسيط ، وتفضله بعض المراكز العلاجية في علاج الصرع الحراري febrile convulsion وقائيا في الاطفال . آلية عمله تتضمن عمله كشاد لناقل GABA ، التركيز العلاجي الفعال في البلازما 10-40 نانوغرام /مل ، يعطى بجرعة 2-5 و 2 ملغم /كغم من وزن المريض (60-200 ملغم يوميا) على شكل جرعة واحدة مساء او جرعتين صباحا ومساء . يمتص الدواء بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويخترق حاجز الدم الدماغ بسرعة وبحرية ، 75 % من الدواء يؤيض بالجهاز المايكروسومي للكبد و 25 % منه تطرح غير متأيضة في البول ، ويعد الفينوباربيتال من الادوية التي تحدث الحث الانزيمي وتسرع من ايض بقية الادوية .

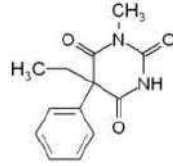


فينوباربيتال

الاعراض الجانبية للدواء تتضمن النعاس والنوم، الدوار وربما اعراض ذهانية حادة مع الاستخدام المزمن . ويحدث الغثيان والقيء والطفح الجلدي . ويجب عدم ايقاف الدواء سريعا لان ذلك يؤدي الى معاودة النوبات الصرعية rebound seizures .

ميفوباربيتال mephobarbital

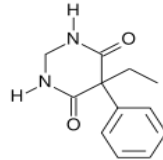
وهو ن - مثيل فينوباربيتال هو دواء يزال منه المثل في الجسم ليتحول الى فينوباربيتال لذا فان له نفس الاستخدامات ويعطى بجرعة 400-600 ملغم /يوميا .



ميفوباربيتال

بريميدون primidone

وهو دواء وان وضع تحت هذه المجموعة لكنه ليس حقيقيا من البريجيوريت حيث انه من مشتقات البايرامدين دايون pyrimidine dione لكنه يؤيض في الجسم الى فينوباربيتال وفنيل اثيل مالون أميد phenyl ethylmalonamide لذا فانه يشابه الفينوباربيتال في فعله واستخداماته ، يفضل الابتداء به بجرعة قليلة 100 ملغم وقت النوم تزداد تدريجيا اذا كان ضروريا الى 250 ملغم او أكثر مقسمة الى اربع مرات يوميا ، التركيز العلاجي 10-25 نانوغرام /مل ومن الممكن الوصول اليه بعد 3-4 أيام من العلاج . يحدث النوم والدوار والترنخ وعند اعطائه اثناء الحمل يعطى معه فيتامين K لتفادي النزف لاحقا لدى الام والجنين .

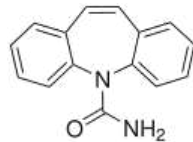


بريميدون

كاربامازيبين carbamazepine :

يرتبط هذا الدواء كميائيا بمضادات الكآبه وهو فعال في علاج الصرع العام الكبير والصرع الجزئي البسيط والمعقد والصرع النفسي والتهاب العصب مثلث التوائم trigeminal neuralgia ، الكاربامازيبين يقلل من تجمع جهود الفعل غير الطبيعيه في الدماغ بغلق أقتية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل في البؤر الصرعيه في الدماغ وانتشارها ، يمتص الكاربامازيبين من الجهاز الهضمي ببطئ ويدخل الدماغ سريعا لدوبانيته العاليه في الدهون ، يؤكسد الكاربامازيبين الى كاربامازيبين 10-11 ابوكسايد ، وهو مؤيض فعال ، عمر النصف لتصفية الدواء للجرعه الواحده هو 30-40 ساعه وبعد الاستخدام الطويل فان عمر نصف التصفية يصبح 10-25 ساعه ، أن الدواء يحدث الحث الانزيمي ويعجل من ايضه . كما ان اعطائه مع مضادات الصرع الاخرى يؤدي الى تأخير ايضه وتراكمه لذا يفضل عدم اعطاء الكاربامازيبين مع مضادات الصرع الاخرى . يحدث الكاربامازيبين اعراضا جانبيه منها الدوار المؤقت والترنج ، فقر دم لاتكويني aplastic anemia وانخفاض أعداد كريات الدم البيض وقرح الفم ونزوفات الجهاز الهضمي ، وسجل انه يحدث تأثيرات جانبيه سميّه على الكبد والقلب ولكن في حالات نادره ، يفضل اجراء فحوصات الدم والكبد بشكل دوري اثناء العلاج . ان الجرعه العاليه منه تحدث سوء الحركه والهلوسه والصرع والاعماء . ان استخدام الكاربامازيبين اثناء الحمل يحدث تشوهات جنينيه منها تأخر النمو وعدم تنسج اظافر الاصابع وتشوهات قحفيه ووجهيه. يحضر الكاربامازيبين على شكل حبوب ويعطى بجرعه 10-15 ملغم / كغم من وزن الجسم (600-1200 ملغم للبالغين يوميا و 200-500 ملغم للاطفال يوميا) . التركيز العلاجي 4-10 نانوغرام / مل .

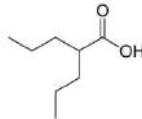
الاوكسي كاربازيبين oxycarbazepine : هو مشتق 10 كيتو للكاربامازيبين 10-keto carbamazepine وعند تعاطيه يتحول الى مؤيضات 10- احادي الهايدروكسيل 10- mono hydroxyl . ان هذا المؤيض الفعال يغلق أقتية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل غير الاعتياديه ، وله فعاليه مشابيه للكاربامازيبين ولكن لم يسجل عليه سميّه على الكبد ونخاع العظم ، كما انه أقل في احداث الحث الانزيمي من الكاربامازيبين ، لكنه يقلل فعاليه موانع الحمل الفميه oral contraceptive .



كاربامازيبين

حامض الفالبرويك valproic acid و صوديوم فالبرويت Na-valproate:

ويستخدم في الصرع الصغير والصرع الرمعي العضلي myoclonic كما انه يقلل حدوث وشدة نوبات الصرع الكبير التوتري الارتجاعي tonic – clonic ، يعمل كمضاد للصرع بآليات منها أثباطه أيض الناقل الاثباتي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي GABA وذلك باثباطه انزيم الفا- كيتوكولتريك ترانسفيرير الذي يحول GABA الى الفا حامض كيتوكولتريك ، كما ويثبط انزيم كابا – ترانسامينز GABA- Transaminase الذي يحول GABA الى سكسنيل شبيهه الالدهايد . كما ان حامض الفالبرويك يعيق عمل أفيئة الكالسيوم .

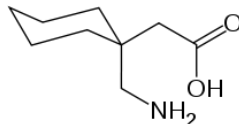


حامض الفالبرويك

الدواء فعال ويمتص بسرعة من المسلك الهضمي وحوالي 90% منه تطرح غير متأيضة والـ 10% المتبقية تؤيض بالجهاز المايكروسومي وتطرح على شكل مقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول . التركيز العلاجي لحامض الفالبرويك هو 50-100 نانوغرام /مل ويعطى بجرعة 200-1200 ملغم يوميا مقسمة على جرعتين صباحاً ومساءً ، يحدث الدواء الغثيان والقيء والنعاس والترنح وارتعاش الاطراف ، ينشط حامض الفالبرويك انزيم SGPT ويحدث سمية على الكبد ويجب تقييم وظائف الكبد بشكل دوري عند العلاج به . سجل في بعض الحالات طفح جلدي وسقوط الشعر وتثبيط تجمع الصفائح الدموية وقلة اعدادها . للدواء العديد من التداخلات الدوائية حيث انه يزيح الفنتوباربيتال من الارتباط ببروتينات البلازما ويثبط ايضه الكبد فيؤدي الى ظهور التأثيرات السامة للفينو باربيتال ، كما انه يزيح الفينيتونين من الارتباط ببروتينات البلازما ويزيد سميته . السمدين والساليسليت تزيح الفايبرويت من البروتينات وتزيد في سميته . الكاربامازيبين يحث الانزيمات الكبدية ويعجل في ايض حامض الفالبرويك ويقلل من فعاليته .

كابا بنتين Gabapentin

وهو حامض أميني نضير analog لنائل GABA ، آلية عمله لازالت غامضة وربما يتداخل مع قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، ولم يسجل ان له تأثير على مستقبلات الـ GABA ، وهو فعال في الصرع الجزئي والصرع الكبير التوتري – الارتجاعي الثانوي المنشأ .

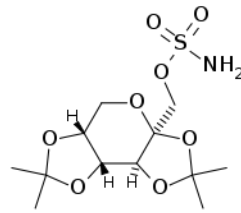


كابابنتين

الامتصاص يعتمد على الجرعة وليس امتصاصا خطيا linear ، لا يرتبط بروتينات البلازما ولا يتأيض ولا يحدث حثاً لانزيمات الكبد . وي طرح عن طريق البول ، نصف عمره قصير 5-8 ساعات ويعطى الدواء 2-3 مرات يوميا ، الجرعة 2400 ملغم يوميا من أعراضه الجانبية الأرق والدوار والترنح والصداع والأرتعاش العضلي .

توبيراميت Topiramate

وهو من السكريات الاحادية ، آليه فعله تتضمن غلق قنوات الصوديوم المحكوم به بالشحنة وتنشيط فعل ناقل GABA كما انه يقلل الفعل التحفيزي للكابنيت kainite يمتص الدواء بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي ولا يتأثر بالغذاء ، يرتبط بروتينات البلازما (15%) ، ويؤيض منه 20-50% ولا يعطي مؤيضاات فعالة . وي طرح الدواء مع مؤيضااته في البول ، عمر النصف للدواء 20-30 ساعة ويزداد مع الخلل الوظيفي الكلوي او الفشل الكلوي .

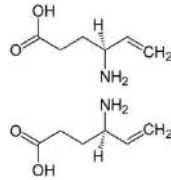


توبيراميت

يتداخل مع ادوية الصرع الأخرى ولكن يكون التوبيراميت topiramate هو المتأثر غالبا ، يجب زيادة جرعة الأيستروجين في موانع الحمل الفمية الاستخدام عند اعطائها مع التوبيراميت لاعطاء نفس الفعل . يستخدم التوبيراميت في الصرع الجزئي والصرع العام الكبير التوتري - الارتجاجي . الجرعة 200-600 ملغم يوميا ، ومن المفضل الابتداء بـ 50 ملغم يوميا وتزداد تدريجيا لتفادي الأعراض الجانبية ، أغلب الأعراض الجانبية تحدث في أسابيع العلاج الأربع الأولى وتشمل الأرق ، التعب والدوار وبطئ العمليات الإدراكية ، تنمل ، خدر ، وعصبية المزاج ، وان حدوث الزرق (الكلوكوما) مع اضطراب الرؤيا يقتضي إيقاف العلاج .

فيكاباترين vigabatrin

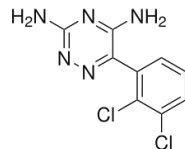
وهو كما - فنيل- كبا Y-vinyl-GABA ويعد أحد الادوية الجديدة التي تستخدم لعلاج الصرع وهو مثبط بشكل معكوس لانزيم الكبا أمينوترانسفيريز GABA - amino transferase ، الانزيم المسؤول عن أيض ال- GABA كما انه يحفز تحرر الكبا الى الاشتباك العصبي ، وهو فعال في مدى واسع من انواع الصرع خصوصا الصرع الجزئي. عمر نصف الدواء 6-8 ساعات وان فعاليته أطول من هذه الفترة ، يعطى للبالغين بجرعة فمية 500 ملغم مرتين يوميا ومن الممكن زيادتها بحيث لا تتعدى 2000-3000 ملغم في اليوم . اعراضه الجانبية تتضمن الدوار وزيادة الوزن والاختلاط الذهني وأعراض ذهانية ولذا يجب تفادي اعطائه لدى مرضى الذهان. ان الاستخدام المطول للدواء يحدث اضطراب في حقول الرؤية في ثلث المرضى المعالجين وهذا التأثير الجانبي قد لا يكون معكوسا عند قطع العلاج .



فيكاباترين

لاموترجين Lamotrigine

وهو من مشتقات فنيل ترايازين phenyl triazines يثبط هذا الدواء أقتية الصوديوم وأقتية الكالسيوم وهو فعال في الصرع البؤري focal epilepsy والصرع العام والصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي في الاطفال والصرع الجزئي في الكبار . يمتص الدواء بشكل كامل من الجهاز الهضمي ، ارتباطه بروتينات البلازما 55% ، يتأيض ويطرح كمقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول ، عمر النصف للدواء 24 ساعة ويقل عمر النصف هذا الى 13-15 ساعة في المرضى الذين يتعاطون الادوية التي تعمل حثا انزيميا . يعطى الدواء بجرعة 100-300 ملغم يوميا ، تركيزه العلاجي 3 مايكروغرام / مل .

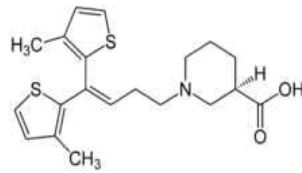


لاموترجين

يحدث الدواء اعراض جانبية منها الصداع واختلال الرؤية والدوار والارق واحيانا الطفح الجلدي والتهابات جلدية خصوصا في الاطفال (1-2%) قد لا تخلو من الخطورة .

تياكابين tiagabine

وهو احد مشتقات حامض نيبيكوتك nipecotic وهو مثبط لاعادة اخذ (التقاط) الـ GABA من الاشتباك العصبي لذا يعد منشطا لفعل الكابا والدواء فعال في ايقاف النوبات الصرعية في الصرع البؤري focal المقاوم للعلاج ببقية الادوية . الدواء يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم ويتأخر امتصاصه عند اعطائه مع الغذاء ، نسبة الارتباط ببروتينات البلازما 95% ويزيحه من هذا الارتباط ويزيد في سميته كل من الفنتوين ، الكاربامازيبين والفينوباربيتال . يؤيض باكسدة حلقة الثايوفين thiophene ring والاقتران بحامض الكلوكورونك ، 2% من الدواء فقط تطرح بشكل غير مؤيض . اغلب طرح الدواء 65% عن طريق الصفراء و25% عن طريق البول . عمر نصف الدواء في البالغين 9 ساعات ويقبل كلما اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي .

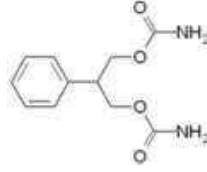


تياكابين

الجرعة العلاجية 16-56 ملغم /يومية تقسم الى اربع جرعات يومية ، قد يحدث العصبية والدوار والأرتعاش العضلي وفقدان التركيز والكأبة . وعند حصول الاختلاط الذهني والارق والترنح يجب ايقاف الدواء .

فيلباميت Felbamate

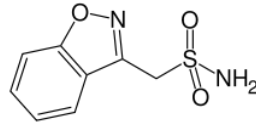
فيلباميت له فعالية واسعة ضد أنواع من الصرع خصوصا الصرع الجزئي غير ان استخدامه مقتصر على الحالات التي لا تستجيب للعلاج وقد وضع ضمن الخط الثالث في علاجات الصرع بسبب احداثه لفقر الدم اللاتكويني aplastic (1:4000 من المعالجين به) وفشل الكبد. تتضمن آلية فعل الدواء غلقه لمستقبلات الكلوتاميت ن-مethyl - د - اسبارتيت NMDA ويغلق قنوات الكالسيوم ، ويغلق قنوات الصوديوم المحكوم به بالشحنة ، عمر نصف الدواء 20 ساعة يقل مع اعطاء الفنتوين والكاربامازيبين ، يؤيض باضافة الهيدروكسيل والاقتران ، وكمية كبيرة من الدواء تطرح غير مؤيضة في البول ، الجرعة اليومية 2000-4000 ملغم في البالغين والتركيز العلاجي الفعال 30-100 نانوغرام / مل .



فيلياميت

زونيسمايد zonisamide

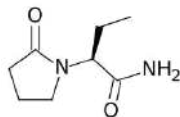
وهو من مشتقات السلفنميدات ، يغلق أقنية الصوديوم وربما يغلق أقنية الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، فعال ضد الصرع الجزئي والصرع الكبير العضلي الأرتجاعي وبعض حالات صرع الأطفال والصرع العضلي الرمعي ، يعطى بجرعة 100-600 ملغم يوميا للبالغين ومن 4-12 ملغم /يوميا للاطفال . يمتص عن طريق الجهاز الهضمي وينتشر بشكل جيد في الجسم ويرتبط بنسبة قليلة ببروتينات البلازما ويطرح عن طريق الكلية . عمر النصف للدواء 50-60 ساعة ويقل الى 20-30 ساعة اذا اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي . يطرح عن طريق البول على شكل 20% من الدواء مؤيضاة مؤستلة acetyl methabolites و30% غير مؤيضاة و50% مقترنات مع حامض الكلوكورونك يحدث الدواء الدوار والطفح جلدي .



زونيسمايد

ليفيتراسيتام Levetracetam

وهو نظير للبايراسيتام piracetam analog يستخدم لعلاج الحالات المقاومة للصرع الجزئي مازالت آلية عمله غير معروفة يمتص الدواء بشكل جيد من الجهاز الهضمي ولا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يعطى بجرعة ابتدائية 500 ملغم مرتين يوميا عن طريق الفم تزداد الى 3000 ملغم يوميا عند الحاجة ، تعطى الجرعة ذروة التركيز في البلازما بعد 80 دقيقة ، ارتباطه ببروتينات البلازما اقل من 10% عمر النصف 6-8 ساعات وربما اكثر لدى الشيوخ ، ان ثلثي الدواء يطرح بشكل غير مؤيضاة في البول . ليست له تداخلات دوائية ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار واضطرابات النوم والصداع .



ليفيتراسيتام

اعتبارات سريرية

ان مريض الصرع يكون طبيعيا بين النوبات الصرعية ، وربما يتعب المريض ويحتاج الى الراحة بعد النوبة الصرعية ولكن عموما يستطيع ان يمارس نشاطاته في اليوم التالي ، غير ان مرضى الصرع يبقون خائفين من حصول النوبة في الاماكن العامة ومن ثم فانهم يواجهون التمييز وقد يفقدون اصدقائهم او مهنتهم ، كما ان المرضى غير المسيطر على وضعهم لا يسمح لهم بالسياقة . وعموما ان هناك الكثير من الادوية تستخدم لعلاج الصرع ولاستخدام اي منها فان هناك العديد من الاعتبارات ينبغي ان تؤخذ بنظر الاعتبار .

ان ادوية الصرع لا تشفي مرض الصرع ولكنها فقط تمنع حدوث النوبات الصرعية ولذا ينبغي اخذ هذه العلاجات ربما طيلة الحياة ، وبالرغم من ان اغلب الادوية المستخدمة لعلاج الصرع أمينة الاستخدام ولكنها احيانا قد تحدث اعراض جانبية مهددة للحياة مثل اثباطها لوظائف نخاع العظم او سميتهها على الكبد ، فضلا عن ان اغلبها لها اعراض جانبية من الممكن تحملها . كما انه يجب ان تتأكد من السبب الذي يقف خلف بعض انواع الصرع كالتسمم ببعض الادوية او وجود بعض الامراضيات مثل الاورام والاختام infections والتي يجب علاجها أولا ويجب التأكد من ان النوبة الصرعية مزمنة وليست عرضية ناجمة عن سبب آخر ، كما ويجب تشخيص نوع الصرع قبل الشروع بالعلاج واختبار نوع الدواء لان الانواع المختلفة للصرع تحتاج علاجات مختلفة ويجب الابتداء بعلاج مفرد وان لم يكن فعالا فمن الممكن استبداله بعلاج مفرد اخر وعدم استخدام العلاج المزدوج الا في الحالات المقاومة للعلاج المفرد . وعند العلاج المزدوج ينبغي تفادي التضاربات الدوائية .

مضادات الكآبه واملاح الليثيوم Antidepressants and Lithium salts

الكآبة depression :هي شعور بالحزن واليأس والاحباط وعدم المتعة بالنشاطات الاعتيادية واضطراب المزاج والشعور بالأثم يترافق مع أعراض نفسوجسمانية منها الأرق والصداع والامساك وعسر الهضم وفقدان الشهية وربما يصاحبها الهوس وأفكار انتحارية .

أشارات الدراسات الكيمياحيوية الى ان الكآبة يصاحبها نقص في الأمينات الدماغية او مستقبلاتها خصوصا النورادرينالين والسيروتونين .

آلية عمل الادوية المضادة للكآبة

ان أغلب الأدوية المفيدة سريريا في علاج الكآبة هي ادوية تنشط اما بشكل مباشر او بشكل غير مباشر ،
النورأبنفرين (و) او السيروتونين في الدماغ ان ذلك يؤيد نظرية الأمينات في حدوث الكآبة ، التي تشير الى
ان الكآبة تحدث اثر نقص الأمينات الأحادية مثل النورأبنفرين والسيروتونين في بعض مناطق الدماغ اما
الهوس maina فيحدث نتيجة فرط افراز هذه النواقل . على أي حال ان نظرية الأمينات هي نظرية مبسطة
للأمور ذلك لان هذه النظرية تفشل في تفسير كون أدوية الكآبة والهوس تعطي نقص النواقل الأمينية بشكل
سريع غير ان ظهور تأثيرها المضاد للكآبة او الهوس يحتاج لعدة اسابيع . فضلا من ان فعالية مضادات الكآبة
في أثباط النقاط re-uptake النواقل العصبية لاتتناسب مع تأثيرها السريري. ان ذلك وضع افتراضاً مفاده ،
ان اثباط النقاط النواقل العصبية هو تأثير أولي للدواء والذي قد لا يكون مسؤولا مسؤولية مباشرة عن الفعالية
المضادة للكآبة . وقد افترض ان كثافة المستقبلات ماقبل الاشتباك (التي تثبط افراز الأمينات) تبدأ بالتناقص
بعد 2-4 أسابيع من العلاج وان انخفاضها يؤدي الى اثباط فعلها الكابح لتصنيع وتحرر الأمينات في الأشتباكات
العصبية ، وان ذلك هو المسؤول عن الفعل المضاد للاكتئاب .

تصنيف مضادات الكآبة

1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة tri cyclic antidepressants

امبرامين	impramine
ديسبرامين	desipramine
كلومبرامين	clomipramine
ترايمبرامين	trimipramine
اميتربتيلين	amitriptyline
نورتربتيلين	nortriptyline
بروتربتيلين	protriptylin
دوكسبين	doxepin

2- مضادات الكآبة المثبطة لانزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO-Inhibitors

فنلزين	phenelzine
--------	------------

tranylcypromine

ترانيل سبرومين

- الجيل الثالث 3rd generation

- الجيل الثاني 2nd generation مضادات الكآبة غير المتجانسة

mirtazapine ميرتازابين

amoxapine اموكسابين

venlafaxine فينلافاكسين

maprotiline مابروتلين

nefazodone نيفازودون

trazodone ترازودون

bupropion بيوبروبيون

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين Serotonin re-uptake inhibitors

fluoxetine فلوكسيتين

paroxetine باروكستين

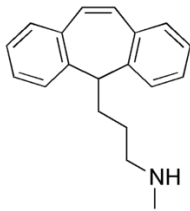
sertaline سيرتالين

fluvoxamine فلوفوكسامين

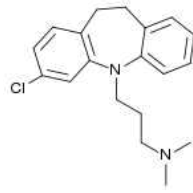
citalopram سيتالوبرام

1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة Tricyclic antidepressants

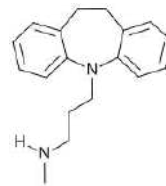
تتكون مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة من حلقتي بنزين سداسية مفصولتين بحلقة سباعية . تمتاز هذه الأدوية بقدرتها على اعاقة التقاط الأمينات (النورأبنفرين والسيروتونين) في المشابك العصبية كما ان لها فعلا غالقا لمستقبلات المسكرين والسيروتونين ومستقبلات ألفا الأدرينالية ومستقبلات الهستامين وفعلا محاكيا لفعل الكوندين على القلب.



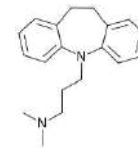
بروتربتلين



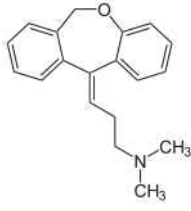
كلومبرامين



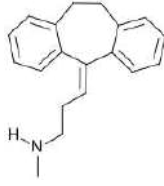
ديسبرامين



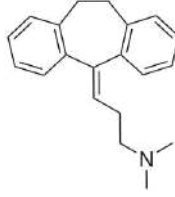
امبرامين



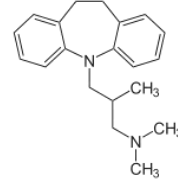
دوكسين



نورتربتلين



اميتربتلين



ترايمبرامين

التأثيرات الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة تستخدم لعلاج الكآبة وعدم الاتزان العاطفي وحالات التشاؤم والسوداوية وحالات الهذيان المبطن بالكآبة و الذهان الوسواسي و الآثار النفسوجسمانية لبعض الأمراض ، والميل للانتحار ، و يستخدم الأمبرامين لعلاج التبول الليلي في الاطفال (أكبر من 6 سنوات) باحداثة تقلص العاصرة الداخلية للمثانة ، وتستخدم مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة خصوصا الاميتربتلين لعلاج الألام المزمنة في العديد من الحالات التي لا يعرف فيها مصدر الألم . ان تأثيرها المضاد للكآبة بطيء ويحتاج الى أسبوعين او أكثر ، لقد سجل حدوث اعتياد فيزياوي ونفسي على مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مما يتطلب الانسحاب التدريجي منها خصوصا وانها من الأدوية التي تستخدم لفترة طويلة لعلاج الاكتئاب دون ان تفقد فعاليتها .

الحركية الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ذائبة في الدهون تمتص بسرعة عن طريق الفم وتصل ذروة تركيزها في البلازما خلال ساعة ، تتوزع هذه الادوية في مختلف انسجة الجسم ونسبة ارتباطها ببروتينات البلازما عالية تصل الى اكثر من 90% ، تتأيض بالأنزيمات الكبدية بأزالة المثل من السلسلة الجانبية كما يؤيض الأمبرامين الى دسبرامين ونفس الشئ بالنسبة للأميتربتلين والدوكسين ، كما ان البعض يتأيض بإضافة الهيدروكسيل والاقتران بحامض الكلوكورونك . اعمار النصف لهذه الادوية متفاوتة كثيرا فهي قصيرة بالنسبة للامبرامين وطويلة الكلوبرامين والدسبرامين والنورتربتلين والبروتربتلين . تطرح هذه الادوية عن طريق البول ويطرح 70% منها تقريبا خلال 72 ساعة باستثناء الدوكسين الذي يطرح بشكل اسرع حيث تطرح اغلب الجرعة خلال 24 ساعة (جدول رقم 15).

التأثيرات الجانبية :

ان هذه الادوية بغلقها للمستقبلات المسكرينية تحدث اضطراب الرؤية وجفاف الفم ، وارتداد البول والامساك وتعاطم الزرق (الكلوكوما) والصرع . كما ان زيادة نشاط أمينات الكتيكول يؤدي الى فرط تحفيز قلبي وربما يكون خطيرا مع الجرع العالية ، ان مضادات الكآبة ثلاثية

الحلقة تغلق مستقبلات ألفا الأدرينالية وتحدث انخفاض ضغط انتصابي ومنعكس تسارع القلب وقد يكون ذلك خطيرا في الشيوخ . كما ان هذه الادوية تحدث النعاس نتيجة غلقها لمستقبلات الهستامين H1 ، كما انها قد تحدث زيادة الوزن واضطراب الوظيفة الجنسية لدى الذكور والاناث .

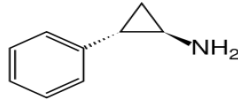
جدول رقم 15: بعض مواصفات مضادات الكآبة ثلاثة الحلقة tricyclic

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/ مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي ساعة/	المؤيضاات الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورابينفرين	الدوبامين			
Amipriptyline اميتريبتلين	200-75	200-80	+++	+++	+++	++	5	46-31	نورتريلين	النعاس ، تأثيرات محاية للجهاز العصبي الودي ،الارتعاش والارق ، تأثيرا مضادة للمستقبلات المسكرينية
clomipramine كلوميرامين	300-75	700-240	+++	++	+++	+++	5	84-22	دس مثل	(اضطراب الرؤية والامساك واختلاطات ذهنية ،ارتداد البول) انخفاض ضغط الدم الانتصابي ، لانظامية القلب ، ربما تهيج والنوبات الصرعية وقد تحدث تغيرات صماوية مثل زيادة واضطرابات الوظائف الجنسية
desipramine دسبرامين	200-75	125 <	+	+	5	+++	5	62-14	هايدروكسي	
Doxepin دوكسبين	300-75	150-30	+++	+++	++	+	5	24-8	دسمثيل	
imipramine اميرامين	200-75	180 <	++	++	+++	++	5	24-9	دسبرامين	
nortriptyline نورترينتين	150-75	150-50	++	++	+++	++	5	93-18	-10 هايدروكسي	
protriptyline بروترينتين	40-20	170-70	5	++	؟	+++	؟	198-54	-	
trimipramine ترايميرامين	200-75	-								

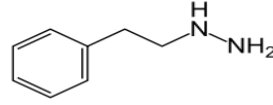
2- مثبطات انزيم الأوكسيداز أحادي الأمين MAO – inhibitors

كانت من اوائل الادوية التي استخدمت كمضادات للكآبة حيث ان الأبرونيازيد Iproniazid من اوائل الادوية من هذه المجموعة الذي استخدم في علاج الكآبة ثم أهمل استخدامه لظهور أدوية أقل سمية منه . ان كل مثبطات أنزيم الأوكسيداز أحادي الأمين معكوسة الفعل وغير خصوصية ، لانها تثبط كل من MAO_A و MAO_B ، انها تتحول الى مركبات فعالة ترتبط ارتباطا تكافوياً بالانزيم ، تقسم الادوية المثبطة لأنزيم الأوكسيداز أحادي الأمين الى المركبات الهايدرازينية hydrazine وغير الهايدرازينية ومن المركبات

الهايديرازينية فينيلزين phenelzine ومن المركبات غير الهايدرأزينية داوء ترانيل سبرومين .tranylcypromine



ترانيل سبرومين



فينيلزين

آلية عمل مثبطات انزيم الاوكسيديز احادي الامين :

عند تحرر النواقل الأمينية ، النورأبنفرين والسيروتونين من العصب الى الأشتباك العصبي وارتباطها بمستقبلاتها فان الجزء الأكبر من هذه النواقل يعاد أخذها (التقاطها) re-uptake ، والجزء المتبقي يؤيض بانزيمات MAO و COMT ، وان مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين تثبط أيض الأمينات الدماغية وتطيل من فترة فعلها في الأشتباك العصبي مؤدية الى تعويض النقص الحاصل فيها في حالات الاكتئاب .

وعموما لقد تحدد استخدام مثبطات الأوكسيديز أحادي الأمين بسبب ان هذه الأدوية تتطلب تحديدات غذائية كثيرة لتداخل الكثير من الأدوية والأغذية مع عملها .

تمتص هذه الأدوية بشكل جيد عن طريق الفم ويتطلب فعلها المضاد للكآبة 2-4 أسابيع من العلاج ، تتوزع هذه المركبات بشكل جيد في الجسم وتؤيض مركبات الهيدرلازين بواسطة الأستلة .

تستخدم هذه المركبات لعلاج الكآبة في المرضى الذين لايستجيبون لبقية الأدوية او يكونون حساسين لها وربما يستفيد منها المرضى الذين يعانون من القلق او الخوف او المزاج المتقلب او الأعراض النفسية الحركية او الذين يعانون من الكآبة اللانمطية atypical أكثر من بقية المرضى . يعطى الفينيلزين بجرعة 15-45 ملغم يوميا والجرعة القصوى 75 ملغم/يوم. ترانيل سبرومين هو مركب غير هايديرأزيني فعال في اثباط الاوكسيديز احادي الامين له تأثير محفز مشابهه للامفيتامين الجرعة العلاجية 20-30 ملغم .

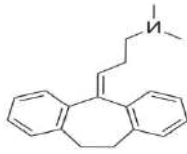
الاعراض الجانبية لمثبطات الأوكسيديز أحادي الأمين .

تتضمن الأعراض الجانبية المصاحبه لأستخدام مثبطات الاوكسيديز أحادي الأمين ارتفاع ضغط الدم العاصف crises خلال العلاج عند تعاطي الأغذية او المشروبات التي تحوي على تراكيز عالية من التيرامين tyramine وأمينات اخرى ، ربما تحدث هذه الأدوية انخفاض ضغط انتصابي ، دوار، عسرة البول ، جفاف الفم ، اضطرابات القذف المنوي ، الوهن والتعب العام والصداع ، ويفضل عدم أستخدامها في مرضى الاضطرابات الكبدية او عند المرضى الذين يستخدمون غالقات مستقبلات بيتا الأدرينالية او المرضى

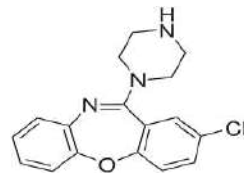
الذين يعانون من الكلوكونا. تتداخل مثبطات انزيم الأوكسيداز أحادي الأمين مع مثبطات الجهاز العصبي لأنها تزيد في التأثير المنوم لهذه الادوية . ويفضل عدم اعطاء هذه الادوية مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة .

3- المجموعة غير المتجانسة التركيب (الجيل الثاني والجيل الثالث):

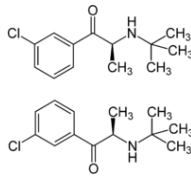
ادخلت هذه المجموعة للاستخدام بين عام 1980 و 1996 منها أربعة صنعت على أنها الجيل الثاني وهي : أموكسابين amoxapine ومابروتلين maprotiline وهما يشبهان في تركيبهما مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ، وترازودون trazodone وببروبيون bupropion وهما ذوي تركيبة مختلفة ، فيما تشمل أدوية الجيل الثالث فينلافاكسين venlafaxine ، مرتازابين mirtazapine ونيفازودون nefazodone .



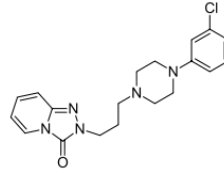
ابروتلين



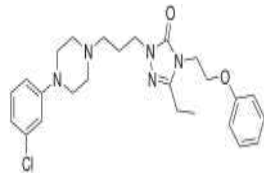
اموكسابين



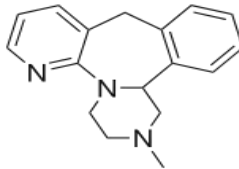
ببروبيون



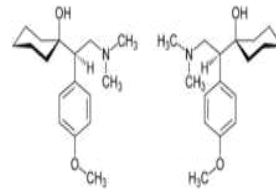
ترازودون



نيفازودون



مرتازابين



فينلافاكسين

ان الحركية الدوائية لهذه المركبات تشبه الحركية الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقة وبعضها له مؤيضاات فعالة ، كما ان كل من ترازودون وفنلافاكسين لهما عمر نصف قصير مما يتطلب اعطائهما عدة مرات في اليوم عند بداية العلاج ومن ثم بالامكان اعطائهم مرة واحدة يوميا .

ان أموكسابين هو مؤيض لدواء لوكسابين loxapine المضاد للذهان ويملك أيضا فعالية غالبة لمستقبلات الدوبامين وان امتلاكه لفعالية مضادة للكآبة وفعالية مضادة للذهان يجعله ملائما لعلاج الكآبة لدى مرضى الذهان ، على أي حال ان مضادته للدوبامين جعله يحدث أعراض الباركنسونية الثانوية وانقطاع الحيض اثر ارتفاع البرولاكتين .

جدول رقم 16: بعض خصائص مضادات الكآبه غير المتجانسه الجيل الثاني والثالث

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي /ساعة	المؤيضاات الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورأبنفرين	الدوبامين			
اموكسابين amoxapine	300-150	-	++	++	+	++	+	8	8-7 هايديروكسي	اعراض جانبية مشابهة للدوية ثلاثية الحلقة
بيوبروبين bupropion	400-200	100-25	0	0	+،0	+،0	+	37-14	هايديروكسي ثريوهايدرو	دوارن حفاف الفم ، التعرق ،الارتعاش ، تحفيز الزهان والصرع
مبروتلين maprotiline	300-75	300-200	++	++	0	+++	0	52-2	دس مثيل	مشابهة للأعراض الجانبية ثلاثية الحلقة
ميرتازابين mirtazapine	60-15	-	+++	0	0	0	0	40-20	دس مثيل	الأرق ،زيادة الشهية ،زيادة الوزن ،الدوار
نيفازودون nefazodone	600-200	-	++	+++	+،0	0	0	4-2	هايديروكسي كلورفينيل	الدوار ،الأرق ،الغثيان
ترازودون trazodone	600-50	-	+++	0	++	0	0	9-4	كلوروفينيل بيرازين	
فينلافاكسين velafaxine	225-75	-	0	0	+++	++	0،+	10-40	دس مثيل	غثيان ،ارق، تعرق، دوار،اضطراب الوظائف الجنسية

مبروتلين هو مركب رباعي الحلقة وهو يشبه دسبرامين من حيث اثباطه لأعاد أخذ (التقاط) النورأبنفرين وله تأثيراً منوما ومضاد للكولين اقل مقارنة ب دسبرامين . ان ترازودون ملائم كمنوم أفضل من فعله المضاد للكآبة . ان فعالية نيفازودون مشابهة لفعالية ترازودون ولكنه أقل كمنوم ويعد نيفازودون مثبط قوي للسايوتوكروم 43 . ويعتبر فينلافاكسين مثبط قوي لالتقاط السيروتونين ومثبط ضعيف لالتقاط النورأبنفرين وفي الجرع العالية (أكثر من 225 ملغم/يوم) يحدث زيادة قليلة او متوسطة في سرعة القلب وضغط الدم التي تعود لاثباطه التقاط النورأبنفرين . مرتازابين مضاد كآبة له فعالية مضادة للهستامين عالية وتأثير منوم قوي كما ان استخدامه يصاحبه زيادة الوزن ويعد من الادوية الجيدة للمرضى الذين لا يستجيبون لمضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين والذين يستطيعون تحمل المرتازابين . بعض الخصائص الدوائية والاعراض الجانبية مثبتة في جدول رقم 16 .

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين الانتقائية

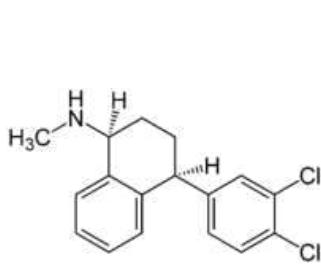
تمتاز هذه الادوية بانتقائيتها وخصوصيتها في اثباط ألتقاط السيروتونين ، حيث ان فعاليتها في اثباط التقاط السيروتونين 300-3000 مرة أقوى من فعاليتها في اثباط التقاط النورابنفرين ولديها فعالية قليلة جدا في اثباط التقاط الدوبامين . كما ان لديها فعالية بسيطة في غلق المستقبلات المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية ومستقبلات الهستامين H1 ، لذا فان الاعراض الجانبية الشائعة الحدوث مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة لا تحصل مع مثبطات التقاط السيروتونين مثل انخفاض الضغط الانتصابي ، النعاس ، جفاف الفم ، اضطراب الرؤية ، ولان لهذه الأدوية أعراض جانبية قليلة وأمنة الاستخدام حتى مع زيادة الجرعة لذلك فانها أخذت دور المركبات ثلاثية الحلقة ومثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين في علاج الكآبة . ان فعاليتها المضادة للكآبة تحتاج الى اسبوعين لكي تؤثر في تحسين المزاج وللفائدة القصوى تحتاج لـ 12 اسبوع او أكثر .

جميع ادوية هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عن طريق الفم وتعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 5 ساعات ، ليس هناك تأثيرا كبيرا للطعام على امتصاصها . فقط سيرتالين يحصل له أيض المرور الأول على الكبد first-pass . جميع هذه المجموعة تتوزع في الجسم بشكل جيد . الخصائص والحركية الدوائية والاعراض الجانبية كما تظهر في جدول رقم 17 .

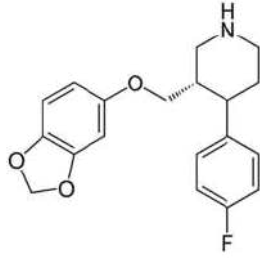
جدول رقم 17: بعض خصائص مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين

سيتالوبرايم citalopram	60-20	غير معروف	0	0	+	0	0	45-23	دسمثيل	اضطرابات معدية معوية، ضعف الرغبة الجنسية واضطرابات الوظائف الجنسية الأخرى، أقلق
اسيتالوبرايم escitalopram	30-10	=	0	0	+	0	0	59-27	5- دس مثيل	

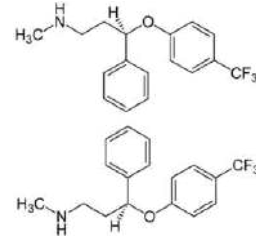
فلوكستين fluoxetine	60-10	=	+	+	+	o	o	96-24	نور	والارق
الادوية	الجرعة	التركيز العلاجي في البلازما	التأثير المنوم	التأثير المضاد للميكروبين (الكولين)	+	+	+	نصف العمر البلازمي ساعة/7-63	فلوكستين المؤيضة الفعالة	الاعراض الجانبية
فلوفوكسامين fluvoxamine	50=20	نانوغرام/ مل	o	+	+	+	+	الدوبامين النورابنفرين السيروتونين	لا توجد مؤيضاة فعالة	
باروكستين paroxetine	200-50	=	+	o	+	+	+	24	=	
سيرتالين sertaline		=	+	o	+	+	+	35-22	دس مثيل	



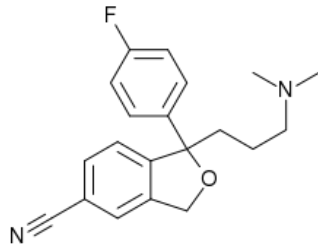
سيرتالين



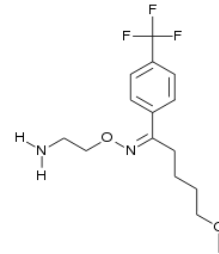
باروكستين



فلوسيتين



سيتالوبرام



فلوفوكسامين

Lithium salts املاح الليثيوم

وتشمل هذه الاملاح

- سترات الليثيوم lithium citrate
- كاربونات الليثيوم lithium carbonate
- سلفات الليثيوم lithium sulfate

تستخدم أملاح الليثيوم في علاج أمراض الذهان والسوداوية والاكتئاب المبطن بالأنفصام كما انها فعالة في علاج 80-60% من حالات الهوس mania وتحت الهوس hypomania وعلاج نوبات الأمراض الذهانية وتقلبات المزاج .

آلية التأثير

- يعتقد ان الليثيوم يؤدي فعلة العلاجي من خلال تداخله مع الأشارات العصبية من خلال مستقبل يرتبط بالفوسفوتديل انوسيتول ثنائي الفوسفات (PIP₂) الذي يعمل كرسول ثاني second messenger حيث ان الليثيوم يتداخل مع اعادة تصنيع PIP₂ ويؤدي الى نضوبه في أغشية الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي ، فيما لا يتأثر مستوى PIP₂ في الاعصاب المحيطية .
- يقلل الليثيوم نشاط انزيم NA-K-ATPase في غشاء الخلية حيث يحافظ هذا الانزيم على حركة وتوازن الشوارد electrolytes عبر الغشاء . ان نشاط هذا الانزيم يعتمد على المغنسيوم وان الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم .
- الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم ويعيق عمل الأدنليت سايكليز المعتمد على المغنسيوم الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الأدنوسين أحادي الفوسفات الحلقي .

الحركية الدوائية

يعطى الليثيوم عن طريق الفم ويمتص من الجهاز الهضمي سريعا ويعطي ذروة التركيز خلال 2-4 ساعات ، عمر النصف للدواء 24 ساعة . ويزداد عمر النصف مع الاستخدام المستمر ، ولوحظ انه يصل الى 57 ساعة بعد سنة من العلاج . الليثيوم لا يرتبط ببيروتينات البلازما وان تركيزه العلاجي المطلوب لعلاج الهوس هو 0.7 - 1.4 ملي مكافئ (0.4 - 1 ملي مول /لتر) وان جرعة مقدارها 1200-2100 ملغم تعطي التركيز العلاجي المطلوب ، يتداخل الصوديوم مع امتصاص الليثيوم ويجب توخي الحذر في المرضى المحدد تعاطيهم لملاح الطعام او الذين يتعاطون المدرارات لانهم سيكونون تحت خطر التسمم به . كما ان مرضى الخلل الكلوي تحت وطئة التسمم به ايضا .

الاعراض الجانبية :

تشمل الاعراض الجانبية اضطرابات هضمية، قلة الشهية والغثيان والقيء والاسهال ، وتحدث أملاح الليثيوم زيادة التبول ، التعب ، الدوار، واضطرابات عضلية تتمثل باختلاجات عضلية وترنح حركي وأرتعاش الأطراف وتلعثم الكلام ،

يؤثر الليثيوم على وظائف الغدة الدرقية بسبب الدراق بسبب خفضه لنشاط الغدة ، تحدث أملاح الليثيوم تغييرات في تخطيط القلب (انخفاض او انقلاب موجة T) ، وكقاعدة لا يصلح الليثيوم لمرضى الكليتين او مرضى

القلب والأوعية الدموية . وعموما ان لأملاح الليثيوم هامش أمان قليل فان تجاوز تركيزها في الدم 1ر3 - 1ر5 ملي مكافئ يؤدي الى حالة سبات واختلاجات عضلية ووهط قلبي ووعائي قد ينتهي بالوفاة .

المسكنات المركزية المورفينية opioid analgesics

عرف الأفيون منذ 7000 سنة حيث أشارت بردية ابرز المصرية Ebers الى انه كان يستخدم في علاج المغص عند الأطفال وورد في ملاحم هوميروس باعتباره الدواء الذي يهدئ الألم والغضب ويمحو من الذاكرة كل أثر للأحزان ، عرف أيضا في آسيا الصغرى وأوربا بان عصارته تحوي على مواد مزيللة للآلام وتحث النوم وتوقف الإسهال ، وان الجرعة القليلة منه تحث النشوة والسرور euphoria وبقي الأفيون يستخدم كمادة خام حتى تم تنقية المورفين من عصارته على يد سيرتورنر Serturmer عام 1806 واشتق اسم المورفين من مورفوس Morpheus وهو اله النوم لدى الإغريق .

قلويدات الأفيون

الأفيون هو الخلاصة أو العصارة اللبنية الجافة لثمار نبات الخشخاش *Papavar somniferum* ، يحتوي على مزيج من القلويدات وتقع على نوعين

1- قلويدات الفينانثرين phenanthrene alkaloids

وتشمل المورفين morphine نسبته 10% من عصارة الأفيون opium juice والكودايين codeine ونسبته 0,5% من عصارة الأفيون ، وثبايين thebaine ونسبته 1% من عصارة الأفيون .

2- قلويدات البنزويل ايزوكوينولين penzylisoquinoline alkaloids

وتشمل بابافرين papaverine ونسبته 1% من عصارة الأفيون وناركوتين narcotine (ناسكابين nascapine) ونسبته 0,6% من عصارة الأفيون ونارسين narceine ونسبته 0,3% من عصارة الأفيون .

المستقبلات الأفيونية

ترتبط الأفيونات مع مستقبلات بروتينية في غشاء بعض الخلايا في الجهاز العصبي المركزي وفي النهايات العصبية في الجهاز العصبي المحيطي وفي بعض خلايا المسلك المعدي المعوي وفي أجزاء أخرى .

المورفينات تحدث التسكين من خلال فعلها على أجزاء في الدماغ تحوي على مورفينات داخلية هي ببتيديات في طبيعتها الكيمياوية ، هناك ثلاث عوائل من الببتيديات المشابهة للأفيونات تفرز داخلياً opioid peptides وهي :

مجموعة الانكفالين enkephaline ومجموعة الاندورفين endorphins ومجموعة الداينورفين dynorphines (جدول رقم 18)

جدول رقم 18: مستقبلات شبيهات المورفينات الداخلية ، إلفة شبيهات المورفينات الداخلية لهذه المستقبلات وبعض وظائف هذه المستقبلات

نوع المستقبل	وظائف المستقبل	إلفة شبيهات المورفينات الداخلية
ميو M(mu)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ، التنويم ، تثبيط التنفس ، تقليل حركة المسلك المعدي المعوي ، السيطرة على الإفراز الهرموني وإفراز النواقل العصبية	الاندورفين<الانكفالين>الداينورفين

الانكفاليين <<الاندورفين والداينورفين	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ،السيطرة على الافراز الهرموني وافراز النواقل العصبية	دلتا (delta)
الداينورفين <<الاندورفين والانكفاليين	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ،التأثيرات النفسية ،يقال حركة المسلك المعدي المعوي	كبا (kappa)

توزيع مستقبلات المورفينات الداخلية

تتواجد المستقبلات المورفينية في خمس مناطق في الجهاز العصبي المركزي فضلاً عن تواجدها في الالياف العصبية الحسية المحيطية وخلايا الجهاز المناعي .

- 1- قنطرة الدماغ brainstem: المستقبلات المورفينية تتوسط التنفس ، السعال ، الغثيان ، القيء ، المحافظة على ضغط الدم ، قطر البؤبؤ ، والسيطرة على الافراز المعدي .
- 2- المهاد الاوسط medial thalamus : هذه المنطقة تتوسط الألام العميقة .
- 3- الحبل الشوكي spinal cord: ان المستقبلات في المادة الجلاتينية للدماغ تستخدم في استقبال المعلومات الحسية والتعامل مع الحوافز المؤلمة الواردة .
- 4- تحت المهاد hypothalamus : وهذه المستقبلات تؤثر على افراز الغدد الصماء .
- 5- الجهاز الحوفي limbic system : وان اغلب المستقبلات في هذه المنطقة تتركز في اللوزة amygdale وتؤثر على الجوانب العاطفية و يعتقد ان لا علاقة لها بالالم .
- 6- المستقبلات المورفينية الطرفية : المورفينات ايضاً ترتبط بالالياف العصبية الحسية المحيطية ونهاياتها . وتنشط تحرر المواد ما قبل الالتهاب المحفزة excitatory proinflammatory (مثلاً substance p) من هذه النهايات .
- 7- كما توجد المستقبلات المورفينية في الخلايا المناعية ومن غير المعروف لحد الان مدى ارتباط هذه المستقبلات في الاستجابة والتحسس للمحفزات المؤلمة .

تصنيف الافيونات على اساس طبيعتها الى

- الافيونات الطبيعية natural : وتضم المورفين والكودايين والثبايين .
- الافيونات نصف المصنعة semisynthetic : وتضم هايديرومورفون , هايديروكودون, اوكسي كودون , المورفين ثنائي الاستيل(الهيرويين) و النيكومورفين و داي بروبانويك مورفين و بنزويل مورفين واثيل مورفين
- الافيونات المصنعة synthetic : وتضم فنتانيل و بثدين و ميثادون و ترامادول و بروبوكسيفين .

- الأفيونات الجسمية او الباطنية endogenous: والتي تفرز داخل الجسم وتضم اندورفين و انكفالين وداينورفين .

تصنف المسكنات المركزية على اساس الفعل الى :-

- 1- الشادات القوية strong agonists
- مورفين morphine
 - ميبريدين meperidine
 - ميثادون methadone
 - هيرويين heroin
 - فنتانيل fentanyl
- Sufentanil alfentanil remifentanyl -
- 1- الشادات متوسطة الفعل moderate agonists
- كوداين codein
 - اوكسي كودون oxycodone
 - بروبوكسي فين propoxyphene
- 2- الشادة - الضادة والشادة جزئياً mixed agonist – antagonist & partial agonists
- بنتازوسين pentazocine
 - بيوبرينورفين buprenorphine
 - نالبوفين nalbuphine
- 3- المسكنات الاخرى other analgesics
- ترامادال tramadol
- 4- الضادات antagonist
- نالوكزون naloxone
 - نالتوكزون naltrexone

جدول رقم 19: بعض خصائص المسكنات المركزية

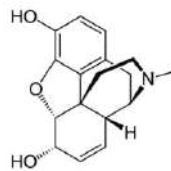
التصنيف	الادوية	اقصى جرعه للبالغين ملغم	مدة الفعل / ساعة	احتمالية سوء الاستخدام
المسكنات الشادة القوية strong agonists	مورفين morphine	10	5-4	عالي
	ميبريدين Meperidine	100-50	4-2	عالي
	ميثادون methadone	10	5-4	عالي
	فنتانيل fentanyl	0,2	5-4	عالي
	Alfentanil	عن طريق الحقن فقط	-0,25 0,75	عالي
	Sufentanil	0,02 الحقن	1,5-1	عالي

		فقط		
	heroin هيروين	3	4-3	عالي
الشادة متوسطة الفعل moderate agonists	codein كودايين	60-30	4-3	متوسط
	oxycodone اوكسي كودون	4,5	4-3	متوسط
	propoxyphene بروكسي فين	120-60	3-52-4	قليل
الشادة الضادة والشادة جزئيا	pentazocine بنتازوسين	60-45	8-4	متوسط
	buprenorphine بيوبرينورفين	0,3	5-4	عالي
Mixed agonist – antagonist and partial agonist	Nalbuphine نالبوفين	10	1	قليل
الضادات antagonists	naloxone نالوكزون	لا يستخدم كمسكن		لا يوجد
	Naltrexone نالتوكزون	لا يستخدم كمسكن		لا يوجد

الشادات القوية strong agonists

المورفين morphine

وهو أهم المسكنات الموجودة في الأفيون الخام يحدث فعاليته البايو لوجية من خلال الارتباط بالمستقبلات المورفينية في الجهاز العصبي المركزي واجهزة اخرى كالجهاز المعدي المعوي والمثانة البولية . ان المورفين يحدث فرط استقطاب الخلية العصبية واثباط تهيج العصب ، كما يحدث اثباط ما قبل الاشتباك لتحرر النواقل العصبية . المورفين يعمل على مستقبلات (كبأ) في الصفحة 1 و2 من المادة الجلاتينية substantia gelatinosa للحبل الشوكي ويمنع تحرر المادة ب substance p التي تتوسط الألم في الحبل الشوكي كما انه يثبط تحرر العديد من النواقل العصبية المحفزة من النهايات العصبية التي تنقل التحفيز المؤلم painful stimuli .



المورفين

تأثيرات المورفين

- الجهاز العصبي : بالجرع العلاجية قد يحدث تأثيرا منبها في البداية يليه تأثيرا مسكنا ومنوما وإحساس بنشوة مع اضطراب التفكير والذاكرة والانتباه وعلامات عدم الاكتراث واللامبالاة ، وبالجرع العالية يحدث

النوم المورفيني وتسكيننا للألم الحشوي والمركزي والمحيطي ويرفع عتبة الشعور بالألم . وقد اشرنا سابقا الى آليات تأثيره المسكن .

- الجهاز التنفسي : ان المورفين يثبط مركز التنفس في النخاع الشوكي كما انه يقلل حساسية مركز التنفس للضغط الجزئي لثاني اوكسيد الكربون (pCO_2) ، ويثبط الإفرازات القصبية ويقلص القصبات الهوائية بسبب تحريره للهستامين ، كما انه يثبط مركز السعال في الحبل الشوكي ، أي ان له تأثيرات مضادة للسعال antitussive ، وعموما يعتبر اثباط مركز التنفس هو السبب الرئيسي لحدوث الوفاة في التسمم الحاد بالمورفينات .

- التأثير على مركز القيء : يحفز المورفين بشكل مباشر منطقة قذاح المتقبل الكيماوي CTZ مؤدياً الى حدوث القيء .

- تحرير الهستامين : المورفين يحفز إفراز الهستامين مؤدياً الى توسع الأوعية الدموية والتعرق وتقلص القصبات الهوائية .

- التأثير على العين : المورفين يضيق البؤبؤ نتيجة تحفيز مستقبلات (ميو) و (كبا)

- المورفين يحفز نواة Edinger –Westphal في العصب المحرك البصري oculomotor nerve الذي يحفز الأعصاب اللاودية في العين حيث ينتقل التحفيز من العصب الثالث الى العقدة الهدبية ثم الى العصب اللاودي للعضلة الدائرية مؤدياً الى تقلصها وتضييق البؤبؤ وتعد هذه العلامة من ميزات استخدام المورفين .

- التأثير على الجهاز القلبي الوعائي : ليس للمورفين تأثير كبير على سرعة القلب أو ضغط الدم ماعدا في الجرعة العالية التي قد يحصل معها تباطؤ القلب وانخفاض ضغط الدم . وعموما بسبب اثباط التنفس وارتداد ثاني اوكسيد الكربون يحصل توسع في الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل المخي الشوكي لذا فان المورفين لا ينبغي ان يعطي في جروح الرأس head injury .

- الجهاز المعدي المعوي : يقلل المورفين من إفراز وحرارة المعدة ويقلل من حركة الأمعاء وإفرازها ويزيد من شد العضل المعوي وشد عاصرة المخرج ويحدث الإمساك ويستخدم لعلاج الإسهال . كما ان المورفين يزيد إفراز الصفراء ويزيد ضغط القنوات الصفراوية نتيجة تقلص عضل الصفراء وتقلص العاصرة الصفراوية ، كما ان المورفين يزيد من إفراز البنكرياس .

- التأثيرات الصماوية : ان المورفين يثبط إفراز الهرمونات المحفزة لإفراز الهرمونات المحفزة للقند gonadotropin وإفراز الهرمون المحفز لإفراز هرمونات قشرة الكظرية وبذا فانه يقلل كل من الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH والهرمون المحفز لقشرة الغدة الكظرية ، ويقل مستوى التستستيرون والكورتزول ، ويحفز المورفين إفراز البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للاثباط الدوباميني ، كما ان المورفين

يزيد من إفراز الهرمون المانع للابالة ADH ويقلل حجم البول ، ان تأثيرات المورفين على حرارة الجسم ثنائية
الطور معتمدة على الجرعة، الجرعة القليلة تقلل الحرارة والجرع العالية تزيدها.
الاستخدامات السريرية للمورفين :

إحداث التسكين analgesia : ويستخدم لآلام احتشاء العضلة القلبية ، الآلام الحشوية الحادة ، نوبات تهيج
القولون ، الآلام المعوية والكلوية ، الآلام السرطانية الحادة والمزمنة ، يعطى في التحضير للعمل الجراحي
(وينهى عن استخدامه في اصابات البطن الجراحية الحادة (التهاب الزائدة الدودية ،التهاب البنكرياس الحاد
النزفي ، التهاب البريتون الحاد ،التهاب المرارة الحاد).

1- يستخدم في علاج عسر النفس الناجم عن الاستسقاء الرئوي حيث يقلل المورفين من المقاومة الوعائية
المحيطة بسبب تأثيره المرخي للأوعية الدموية .

2- بسبب احداثه الامساك فان المورفين والادوية المشابهة قد تستخدم في علاج الاسهال الشديد.

3- لعلاج السعال : يحدث المورفين اثباط مركز السعال غير ان الكودايين والدكستروميثورفان أكثر استخداما
لهذا الغرض خصوصا ان فعالية الكودايين في منع السعال أكثر من المورفين.
الحركية الدوائية للمورفين

امتصاصه من الجهاز الهضمي بطيئا والدواء غالبا لا يعطى عن طريق الفم ، وبالمقارنة فان الكودايين
يتمتص بشكل جيد عن طريق الفم ويعطى فميا . ولان المورفين يتعرض الى أيض المرور الاول first pass
في الكبد لذلك يعطى حقتاً عن طريق الوريد او العضل او تحت الجلد . وفي مرضى السرطان الذين يعانون من
آلام مزمنة قد يعطى عن طريق الفم على شكل حبوب بطيئة التحرر slow release ، فيما حضرت حديثا
محاقتن بمقدور المريض حقنها لنفسه . ومن الجدير بالذكر ان المورفينات قد يساء استخدامها بطرق مثل
استنشاق مساحيقها او تدخين المورفين الخام والتي تعطي تأثيراً سريعاً .

يتوزع المورفين بشكل سريع في الجسم ويدخل جميع اجهزة الجسم كما يعبر المشيمة الى الجنين (لا ينبغي
استخدامه كمسكن اثناء الولادة) ويعد المورفين اقل ذوبانية في الدهون من الفنتانيل والميثادون والهيرويين لذلك
فان وصوله الى الدماغ اقل من هذه الادوية .

يتأيض المورفين بالاقتران بحامض الكلوكورونك في عدة مواقع ويعد مؤيضة مورفين -6- كلوكورنايد
فعالا جدا كمسكن ، تطرح المؤيضات المقترنه في البول وكمية قليلة في الصفراء.

المورفين يجب ان تقلل جرعه في الشيوخ لعدة اسباب منها قلة الأيض وانخفاض الوظيفة الكلوية ، كما انه لا
ينبغي ان يعطى للرضيع لضعف المقدره على ايضه ، فترة فعل المورفين 4-6 ساعات (بعض خصائص
المسكنات المركزيه ، جدول رقم 19) .

المستحضرات والجرع

المورفين محضر على شكل سلفات في حبوب 15، 30، 60 ملغم وشراب 10، 20 ملغم / 5 مل ، وتحاميل 5، 10، 20، 30 ملغم وحقن 1، 2، 4، 5 ملغم /مل .

الاعراض الجانبية

المورفين يحدث القيء، حدة المزاج ، انخفاض الضغط ،ارتفاع ضغط القحف وقد يكون خطيراً في جروح الرأس heading injury ، المورفين يزيد من اختناق الدماغ ischemia وربما يحدث ارتداد البول الحاد في مرضى تضخم البروستات ، ويجب ان يستخدم بحذر او يمتنع عنه في مرضى الربو والعجز الكبدى . في حالات التسمم يحصل غثيان وقيء وجفاف الفم ،تسارع القلب ،النعاس ، تضيق البؤبؤ ، تثبيط التنفس الذي ربما يكون حاداً مؤدياً الى الوفاة فضلا عن الوهط الوعائى الناجم من اثباط المركز الوعائى الحركى vasomotor . ويجب ان يعالج بأيقاف العلاج واعطاء مضادات المورفين .

وتظهر علامات الادمان على المدمنين متمثلة باضطرابات ذهنية ، ضعف الذاكرة ، واضطرابات دموية قلبية ووعائية ، وهبوط الضغط وفقر الدم . واضطرابات غذائية ، وفقدان الشهية ونقص الوزن وتضيق البؤبؤ . وان حرمان المدمن من المورفين يؤدي الى ظهور الاعراض الانسحابية المتمثلة بالتثاؤب والقلق وزيادة الافراز الأنفي والتدمع والتعرق وبعد 24 ساعة تظهر عليه العصبية والتوتر والارق والالام العضلية وتسارع القلب والتنفس وآلام بطنية. ويعالج باعطاء بدائل المورفين في مراكز طبية متخصصة .

مضادات الاستطباب بالمورفين والتداخلات الدوائية :

تشمل مضادات الاستطباب : حالات القيء الحادة ، الرضع ، تضخم البروستات ، نقص الدرقية ، ارتفاع ضغط القحف ، القصور او العجز الكبدى والبورفريا .

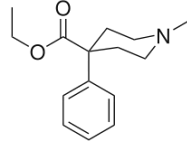
كما انه يجب توخي الحذر من اعطائه مع مضادات الكآبة (المثبطة لأنزيم الاوكسيداز أحادي الأمين MAO-Inhibitors وثلاثية الحلقة tricyclic) ومثبطات الجهاز العصبى المركزى الباربيجوريت والكحول ومضادات الذهان كالفينوثيازينات حيث ان هذه الأدوية تآزر فعله المثبط لمركز التنفس والمثبط للمركز المحرك الوعائى .

التحمل والاعتیاد tolerance and dependence :

ان الجرعة المتكررة من المورفين يحدث لها تحمل للتأثيرات المثبطة للتنفس ،المسكنة ،النشوة والتأثير المنوم للمورفين ولكن لا يحصل تحمل لتأثيره المقلص للبؤبؤ وتأثيره المحدث للامساك. يحدث لدى المستخدمين اعتياد نفسى وجسمى للمورفين والشادات الاخرى ،وان الاعراض الانسحابية منه تتضمن أعراضا حركية ونفسية وكما وضحت سابقا .

مبيريدين Meperidine (الببيثيدين pethidine)

وهو مسكن مركزي مصنع (فنيل بيبيريدين) لا يرتبط تركيبيا بالمورفين . يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ، يعطى عن طريق الفم والعضل ، للدواء فترة فعل 2-4 ساعة وهي أقصر من المورفين ، يتأيض بآلية المثل الى نورمبريدين في الكبد وي طرح في البول .

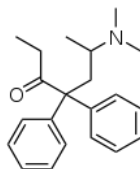


ميريدين

الميريدين أقل فعالية تسكينه من المورفين بعشرة مرات وله نفس الفعالية في اثباط التنفس كما للمورفين، ولكن ليس له فعالية مهمة على الجهاز القلبي الوعائي . وعندما يحقن ويريداً فإنه يقلل المقاومة الوعائية المحيطية ويزيد جريان الدم المحيطي وربما يزيد سرعة القلب ، كما في المورفين فإن الميريدين يوسع أوعية الجملة العصبية ويزيد انتاج السوائل وضغط السائل المخي الشوكي ، لا يحدث تضيق شديد في البؤبؤ وربما يؤدي الى توسعه بسبب فعاليته المشابهة للاتروبين . يستخدم كمسكن في الام الحادة ويشار الى انه مسكن لاي ألم شديد . ليست له فعالية مضادة للسعال او موقفة للاسهال واحداثه لارتداد البول اقل ، وبسبب هذه المواصفات فضلا عن قصر فترة فعله فإنه المسكن المركزي الذي غالبا يستخدم في الولادة .

ميثادون methadone

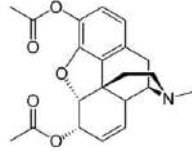
انتج من تحويل الداوي هيبتان ، ان فعاليات هذا الدواء المصنع مشابهة للمورفين وهو أكثر فعالية من المورفين في الأطاء الفمي . ان فترة الفعل التسكينى للميثادون مشابهة للمورفين بالرغم من ان عمر النصف له أطول ويرتبط ببروتينات البلازما ويتراكم في الانسجة ، يمتص بشكل جيد من المسلك المعدي المعوي ويؤيض في الكبد وي طرح في البول والصفراء كمؤيضات غير فعالة يستخدم بشكل رئيسي كمسكن ويستخدم للتقليل من الاعراض الانسحابية للمدمنين على الهيرويين والمورفين . يحدث من الأعراض الجانبية مايشابه المورفين ، يحدث له كل من التحمل والأعتياد ولكن الأعراض الانسحابية منه أقل شدة من بقية المورفينات .



ميثادون

الهيرويين heroin

وهو مورفين ثنائي الاستيل ، أحد المسكنات القوية حيث ان 2- 5 ملغم من الهيرويين تعادل فعالية 10 ملغم من المورفين ، عند حقن جرعة علاجية منه تحت الجلد فانه يزيل الألم مع بداية فعل أسرع كونه أكثر ذوبانية في الدهون من المورفين ولكن فترة فعله أقصر منه. يتحول في الجسم الى مورفين، ان احداثه للنشوة وبالتالي الادمان عليه أكثر من المورفين لذا لا يستخدم طبيا .



الهيرويين

فنتانيل fentanyl

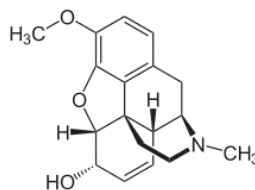
ويستخدم هذا الدواء للتخدير وهو اكثر فعالية من المورفين وبداية فعله اسرع وفترة فعله اقل وقد تم التطرق اليه في المخدرات العامة .

سفننتانيل sefentanil وهو اكثر فعالية من فنتانيل وأسرع فعلا وأقصر فترة فعل منه ، اما ألفنتانيل alfentanil فهو اقل فعالية من الفنتانيل واسرع منه فعلا واقصر فترة فعل لكنه أقل فعالية ، رميفنتانيل remifentanil ايضا أقل فعلا من فنتانيل ويستخدمون كمساعدين adjunct للتخدير العام (التراكيب الكيمياويه ذكرت في فصل المخدرات العامه).

الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

كودايين codeine

انه مسكن متوسط الفعل له (10/1) قوة المورفين التسكينية ، ويحدث اثباط تنفسي أقل كما انه يحصل الميل للادمان عليه أقل من المورفين ، ان 15% من الكودايين تتأبض في الجسم الى مورفين ولكن فعالية الكودايين تعود الى الكودايين نفسه ، يستخدم الكودايين في العديد من المستحضرات كمسكن ممزوجا مع المسكنات الطرفية peripheral analgesics كما مع الاسيتامينوفين . غالبا ماتستخدم هذه المستحضرات لعلاج الالام التي لا تفيد فيها المسكنات الطرفية بمفردها غير انه غير كافي لأزالة الألم بعد العمليات الجراحية بمفرده .

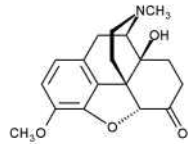


كودايين

الكودايين يعطى عن طريق الفم بجرعة 10-15 ملغم كمثبط للسعال لاثباطه مركز السعال في النخاع الشوكي . وللتسكين قد يعطى عن طريق الفم اوالحقن الوريدي بجرعة 5-64 ملغم معتمدا على حجم وعمر المريض وطبيعة الألم .

أوكسي كودون oxycodone

انه مسكن تعادل 10-15 ملغم منه فعالية 10 ملغم من المورفين او 120 ملغم من الكودايين ، وبعد الأخطاء الفمي فان التأثير المسكن يبدأ خلال 10-15 دقيقة ويصل ذروة التأثير بعد 45 دقيقة ويستمر 3-6 ساعات . يستخدم في الآلام المتوسطة و الشديده مثل الآلام الناجمة عند الجروح وانزياح المفاصل وآلام الكسور والآلام العصبية وآلام مابعد الولادة وقد مزج بعدة مستحضرات مع المسكنات الطرفية كالاسبرين والفيناستيل والكافيين .

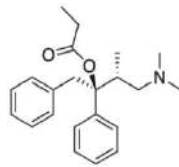


اوكسي كودون

ميل المتعاطين له للادمان عليه اقل من المورفين ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار والضعف والغثيان والقيء والامساك والشري urticaria والهرش الجلدي . اما اثباطه للجهاز القلبي الوعائي والتنفسي فهي مشابهة للكودايين .

بروبوكسي فين propoxyphene

يستخدم كمسكن ويرتبط كيميائياً بالميثادون لكنه 12-15 مرة أقل منه فعالية كمسكن وفي الجرعة المتكافئة دوائيا فان له خصائصا واعراضا جانبية مشابهة لبقية المسكنات المركزية . يعطى بجرعة 60-120 ملغم عن طريق الفم وتكون فترة التسكين 4-5 ساعات .



بروبوكسي فين

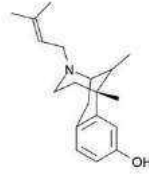
الشادة - الضادة والشادة جزئيا

بنتازوسين pentazocine

وهو من المسكنات التي لها فعل مختلط شاد- ضاد agonist- antagonist حيث ان لها فعلا مضاد للمورفين (تعلق مستقبلات ميو M ودلتا) ، وهي مسكنات جيدة من خلال فعلها الشاد على مستقبلات (كبأ)

وانها لاتحدث اضطرابات ذهنية مثل النالورفين وأقل من المورفين في احداث النشوة (السرور) euphoria . يعطى بجرعة 30- 50 ملغم (4 مرات أقل فعالية من المورفين) وفترة فعله 3-4 ساعات . يستخدم لتسكين الالام المتوسطة ويستخدم بدل من المورفين لعلاج اعراض الحرمان المورفيني في علاج المدمنين على المورفين ، ربما يعطى عن طريق الفم او الحقن ، في الجرعة العالية يحدث الدواء اثباط تنفسي من الممكن عكسه بالنالوكزون ، ويقلل حركة الجهاز الهضمي . الجرعة العالية تزيد ضغط الدم وتحدث القلق ،الهلوسة والكوابيس الليلية وتسارع القلب والدوار .

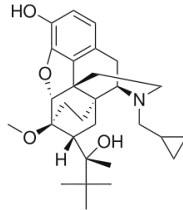
لا يفضل استخدامه لدى مرضى الجلطة القلبية لانه يزيد معدل الضغط الابهري aortic pressure وضغط الشريان الرئوي ويزيد عمل القلب . كما ان الدواء يقلل الجريان الدموي الكلوي ، ويحصل التحمل والاعتیاد عليه مع الاستخدام المتكرر .



بنتازوسين

بيوبرينورفين Buprenorphine

ايضا يعمل كضاد على مستقبلات (ميو) يتميز بانه لا يحدث الأدمان او التعود عليه بسبب خواصه المضادة للمورفين ، يستخدم بديلا عن المورفين في ازالة آلام احتشاء عضلة القلب وآلام مابعد الجراحة .

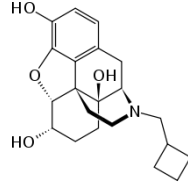


بيوبرينورفين

الجرعة 0.3 - 0.6 ملغم بالعضل يكرر عند الحاجة كل 6-8 ساعات كما بالامكان حقنه وريدياً ببطئ . يؤيض بالانزيمات الكبدية بازالة مجموعة الألكيل والاقتران بحامض الكلوكورونك وي طرح عن طريق الصفراء والبول ، يحدث أعراضا جانبية منها النعاس والقيء والغثيان والدوار والاثباط التنفسي الذي لا يمكن عكسه بالنالوكزون nalaxone .

نالبوفين nalbuphine

يشبه البنثوزوسين حيث يستخدم لعلاج الألام المزمنة غير انه لا يحدث تأثيرات على القلب كما ان احداثه للتأثيرات النفسية اقل من البنثوزوسين ويحدث الدواء اثباطا تنفسيا . 10 ملغم من النالبوفين تعادل في فعاليتها المسكنة 10 ملغم من المورفين وان الاثباط التنفسي متساويا لكلا الجرعتين من الدوائين . أعراضه الجانبية تتضمن النعاس والميل للنوم ، التعرق ، الصداع ، النشوة . نصف عمر الدواء 5 ساعات .



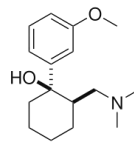
نالبوفين

المسكنات الاخرى

ترامادول tramadol

وهو مسكن مركزي يرتبط بمستقبلات (ميو) كما انه يثبط قليلا إعادة التقاط النورابنفرين والسيروتونين ، فعاليته المثبطة للتنفس أقل من المورفين ، الدواء يتأيض في الكبد وأحد مؤيضاته فعالا . يستخدم للألام المتوسطة والشديدة ، قد يحدث تفاعلات تأقية anaphylactic ، يجب تحاشي اعطائه في مرضى الصرع خصوصا الذين يتعاطون الكاربامازين لانه يزيد من أيضه بسبب الحث الانزيمي ، كما يتحاشى اعطائه في مرضى الكآبة الذين يتعاطون مثبطات الاوكسديز احادي الامين او مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة او مضادات الكآبة المثبطة لاعادة التقاط السيروتونين .

تأثيراته الجانبية : الغثيان والقيء وجفاف الفم واثباط مركز التنفس ، وتظهر أعراض متلازمة الانسحاب عند الانسحاب منه .



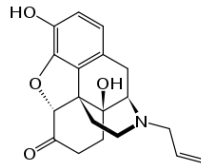
ترامادول

مضادات المورفينات

نالوكزون naloxone

وهو مشتق ن - أليل للأوكسي مورفون وهو ضاد للمورفينات يستخدم في علاج الاثباط التنفسي ، والأغماء ، والتأثيرات الوعائية للمورفينات وخلال 1-2 دقيقة من حقنه ، ليس له فعالية شادة لذلك فانه لا يثبط التنفس ، وهو ضاد بغض النظر عن طبيعة المستقبلات المشغولة بالدواء المورفيني غير ان جرعة أكبر ربما تكون مطلوبة كمضاد للمورفينات الشادة - الضادة مقارنة بالجرعة المطلوبه لمضاددة المورفين ، جرعة البالغين من النالوكزون هي 0.4 - 2 ملغم ويريدى خلال فترات 2-3 دقائق حسب الحاجة ، وتستطيع هذه الجرعة

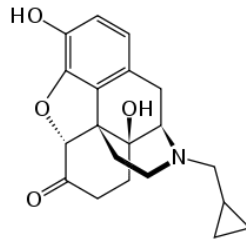
الوريدية معالجة الاثباط التنفسي خلال 30 ثانية ، حيث ان فعله سريع ويستمر 45 دقيقة او اكثر ولان المورفينات غالبا ماتكون طويلة المفعول لذا يتطلب حقن النالوكزون عدة مرات وربما يتطلب التسريب الوريدي . غالبا يعطى حقنا، ويتأىض في الكبد وتقترن مؤيضاته بحامض الكلوكورنك . في الولادة فان الام التي اخذت احدى المورفينات ربما تحتاج اعطاء جرعة من النالوكزون قبل الولادة لعكس الاثباط التنفسي لدى الجنين ومن الممكن ان يحقن النالوكزون الى الجنين عبر الحبل السري .



نالوكزون

نالترىكزون naltrexone

وله فعل مشابه للنالوكزون وله فترة فعل أطول منه ثلاث مرات ، كما ان من الممكن اعطائه فميا . ان جرعة فمية مفردة منه تستطيع غلق تأثيرات الهيرويين لمدة 48 ساعة ويعطى مع الكلوندين clonidine وأحيانا مع بروبرينورفين buprenorphine للعلاج السريع للتسمم بالمورفينات . كما انه جيد لعلاج الكحولية بالآلية غير معروفة ولكن تفضل عليه البنزوزيبينات . من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء وآلام المفاصل وآلام وتشنجات بطنية وقد سجلت عليه سمية على الكبد ويحذر اعطائه لمرضى التهاب الكبد الحاد او مرضى الفشل الكبدى .



نالترىكزون

الفصل الثالث

أدوية الجهاز الهضمي

Pharmacology of Digestive system

علاج القرحة الهضمية Treatment of Peptic Ulcer Disease

إن العديد من الحالات المرضية التي تصيب الجهاز الهضمي العلوي تحدث نتيجة زيادة إفراز الحامض المعدي والببسين وتشفى هذه الحالات عندما يثبط إفراز الحامض المعدي والببسين ومن هذه الحالات التهاب المريء الارتجاعي gastroesophageal reflux والتهاب المريء esophagitis , قرحة المعدة والاثني عشر وكذلك القرحة المصاحبة للاورام المنتجة للكاسترين مثل متلازمة زولينجر الياسن -Zollinger- Ellison syndrome , والقرحة الاجهاد stress ulcer .
العلاج في هذه الحالات يتركز على :

- تعديل neutralize الحامض واثباط افرازه واثباط نشاط الببسين .
- زيادة مقاومة الظهارة الهضمية او حماية القرع الهضمية من فعل الحامض والببسين .
- الحد من نشاط جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري H. pylori .

ان ظهارة المعدة تقسم الى ثلاث مناطق افراز وهي :-

1- Cardiac gland area: التي تفرز المخاط والببسينوجين .

2- Oxyntic parietal gland area: التي تفرز ايونات الهايدروجين والببسينوجين والبايكاربونات .

3- Parietal gland area منطقة الغدد الجدارية : التي تفرز الكاسترين والمخاط .

ان الخلايا الجدارية parietal cell تفرز (H⁺) بالاستجابة الى الكاسترين والتحفيز الكولين والهيستاميني. ان كل من الكاسترين والاسيتيل كولين يحفز افراز الحامض من خلال مستقبلات يتضمن تحفيزها تنشيط البروتين كينيز proten kinases الخلوية وازدياد نشاط مضخة الهيدروجين – البوتاسيوم H⁺-K⁺ مؤدية الى زيادة افراز الحامض في التجويف المعدي . اما عند تحفيز الحامض بالهيستامين فأن البروتين المرتبط بالكوانين نيوكليوتيد Guanine nucleotide – binding protein فيثبط إنزيم الكوانيليت سايكليز الذي يؤدي الى زيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي الذي يحفز مضخة الهيدروجين – البوتاسيوم H⁺-K⁺ .

مضادات الحموضة Antacids

مضادات الحموضة الجهازية Systemic antacids

- بيكاربونات الصوديوم Sodium bicarbonate

وهي من المستحضرات شائعة الاستخدام اما بمفردها (backing soda) او مع سترات الصوديوم (ملح اندروس او ملح اينو Andrew's or Eno's salt) . كل غرام واحد من البيكاربونات يعدل 120 مل من HCl عياريته 0.1M



والبيكاربونات سريعة الذوبان وسريعة الامتصاص من الجهاز الهضمي لهذا فأنها قد تحدث القلوية الجهازية systemic alkalosis التي تتميز بارتفاع ثاني اوكسيد الكربون وارتفاع الاس الحامض PH للبلازما وفقدان الشهية والضعف والتداخل الذهني ونادراً التركز وعدم الكفاية الكلوية لهذا لاينصح بأستخدام بيكاربونات الصوديوم لفترة طويلة .

- سترات الصوديوم sodiam citrate

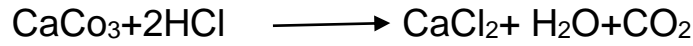
وهي أيضاً ذائبة وممتصة من الجهاز الهضمي وتحمل نفس خطر القلوية الجهازية التي وصفت لبيكربونات الصوديوم عند استخدامها لفترات طويلة وغالباً ما تستخدم سترات الصوديوم وبيكربونات الصوديوم معاً في مستحضر واحد .

مضادات الحموضة غير الجهازية non systemic antacids

وهذه المركبات اما انها لا تمتص من الجهاز الهضمي او تمتص بمدى محدود ، لذا فأنها لا تحدث قلوية جهازية ، ومن مضادات الحموضة غير الجهازية :

- كاربونات الكالسيوم **calcium carbonate**

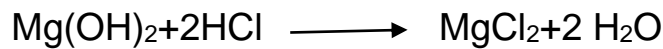
كاربونات الكالسيوم تتفاعل مع حامض الهيدروكلوريك ببطء اكثر



كل غرام يعدل 175 مل من حامض الهيدروكلوريك عياريته 0.1M وتحدث كاربونات الكالسيوم معاودة الحموضة rebound بالاضافة الى ان 40% من كلوريد الكالسيوم المنتج نتيجة معادلة الحامض يمتص ويزيد احتمالية فرط الكالسيوم في الدم وحدث متلازمة Milk alkali لذا فان كاربونات الكالسيوم لايفضل اعطائها لفترة طويلة .

- هيدروكسيد المغنسيوم **Magnesium hydroxide**

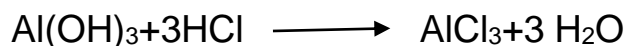
ويعتبر واحدا من اكثر مضادات الحموضة فعالية , ان عدم الذوبان النسبية لهيدروكسيد المغنسيوم يبطن افراغه من المعده ويطيل فترة فعله المعدل للحامض المعدي



إن اغلب المغنسيوم يتفاعل مع الفوسفات او البايكاربونات وينتج املاح ضعيفة الامتصاص وهذه الاملاح هي المسؤولة عن الفعل الملين لهيدروكسيد المغنسيوم حيث يعتبر واحداً من محددات استخدامه هو حدوث الاسهال الذي يؤدي الى عدم توازن الماء والشوارد ، على اي حال ان المغنسيوم الممتص يطرح سريعاً عن طريق الكلى . ويجب الحذر من استخدامه عند مرضى عدم الكفاية او العجز الكلوي لزيادة سميته .

- هيدروكسيد الالمنيوم **Aluminum hydroxide**

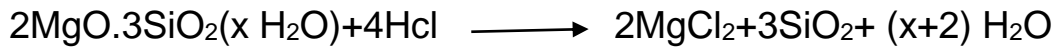
وهو محلول غروي محضر كمستحضرات سائلة او حبوب يتفاعل مع الحامض في المعدة ويكون كلوريد الالمنيوم



ولكن في الوسط القاعدي في الامعاء يعاد تشكيل هيدروكسيد الألمنيوم ، لا يحدث هيدروكسيد الألمنيوم تأثيراً على حموضة الدم . على اي حال ان كلوريد الألمنيوم المتكون غير ممتص ويحدث الامساك . كما انه يرتبط ببعض الادوية (مثل النتراتاسايكلينات) والفوسفات ويمنع امتصاصها ، كل غرام من هيدروكسيد الألمنيوم يعدل حوالي 250 مل من حامض الهيدروكلوريك عياريته 0.1M ، والدواء فعال في خفض تركيز الحامض ولكن لايرفع حامضية المعدة الى اكثر من 6 . كما انه فعال في اثباط الببسين بالامدصاص adsorption والترسيب precipitation . الجرعة التي ينصح بها من المستحضرات السائلة للدواء هي 15-30 مل بعد ساعة وثلاث ساعات من الاكل .

- ثلاثي سليكات المغنسيوم magnesium trisilicate

تتفاعل هذه المادة مع حامض الهيدروكلوريك



يتحول الدواء في المعدة الى كلوريد المغنسيوم وثنائي اوكسيد السكيلون . وفي الامعاء يرتبط المغنسيوم بالكاربونات ويمتص الكلوريد . ثلاثي سليكات المغنسيوم بالجرع العالية ربما تحدث الاسهال لهذا فأنها تستخدم مع هيدروكسيد الألمنيوم . ربما تمتص بعض السليكا وفي حالات نادرة تحدث حصى الكلى الحاوية على مركبات سليكونية .

الاستخدام السريري لمضادات الحموضة

- تستخدم مضادات الحموضة لازالة الالم في التهابات المرئ وقرح المعدة والاثني عشر , وهي فعالة في التعجيل بشفاء القرح الهضمية خصوصاً قرحة الاثني عشر . وفي الدراسات السريرية فأن 140 ملي مكافئ من مضادات الحموضة تعطى بعد ساعة وثلاث ساعات من وجبات الاكل ووقت النوم تؤدي الى التعجيل بشفاء القرح الهضمية ، ان مضادات الحموضة حينما تعطى بجرع كافية بعد ساعة من الاكل فأن تأثيرها قد يستمر لاربع ساعات واذا اعطيت جرعة اخرى بعد 3 ساعات فأن تأثيرها سيكون اطول ، ويظهر ان رفع حامضية المعدة من 1 الى 3,5 يعدل 99% من ايونات الهيدروجين في المعدة ، كما ان رفع حامضية المعدة الى ما فوق 4,5 يؤدي وبشكل ملحوظ الى خفض فعالية الببسين ، وتتنشط فعاليته تماماً عندما ترتفع حامضية المعدة الى 6 .

- من الممكن اعطاء مضادات الحموضة مع حامض ألجنيك alginic acid لتسهيل التصاق المزيج الى

الظهارة المبطنه للجهاز الهضمي (مثل التهاب المريض الارتجاعي Reflux esophagitis)

- الدايميثكون dimethcone يضاف احياناً الى مضادات الحموضة كمادة مانعة لحصول الرغوة او الفقاعات foaming لكي يقلل الانتفاخ flatulence . وهو عبارة عن بوليمر سيليكوني يقلل الشد السطحي

مؤدياً الى انجماع الفقعات مع بعضها وسهولة مرورها الى الاعلى او الى القولون . ويستثناء اقلاله للشد السطحي فأن الداي ميثكون حامل دوائيا ولا يمتص من الجهاز الهضمي .

- الاعراض الجانبية لمضادات الحموضة

- مضادات الحموضة تقلل امتصاص بعض الادوية مثل الكلوريرومازين , التتراسايكلين , البنسيلينات , الايزونيازيد , الفنيل بيوتازون , الدجوكسين , كما انها تؤثر على طرح بعض الادوية مثل الساليسليت , الكنين , الافمفيتامين نتيجة تغيرها لحمضية البول

- قد تحصل متلازمة Milk alkali في المرضى الذين يتعاطون مضادات الحموضة الجهازية مع كميات كبيرة من الحليب وتتضمن المتلازمة , الصداع , عدم الارتياح , الضعف , الغثيان , القيء , فرط الكالسيوم في الدم , قلوية الدم والعجز الكلوي المزمن .

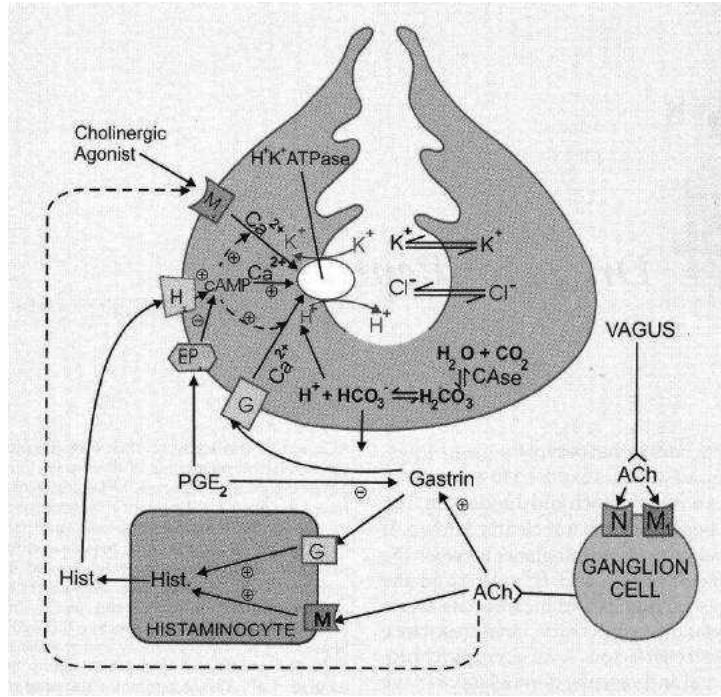
- مضادات الحموضة التي تحوي املاح المغنسيوم تسبب الاسهال والتي تحوي املاح الالمنيوم تسبب الامساك .

- مضادات الحموضة الحاوية على املاح الالمنيوم سجلت معها حالات اعتلال الدماغ encephalopathy خصوصاً في مرضى العجز الكلوي .

- حالات فرط الكالسيوم وحصى الجهاز البولي ولين وتخر العظام سجلت مع مضادات الحموضة الحاوية على املاح الالمنيوم .

مضادات الكولين

الادوية المضادة للكولين تغلق النقل الكوليني في النسيج الهدف ما بعد العقدة العصبية بعلقتها للمستقبلات الكولينية في العضلات الملساء والعنبات الغدية glandular acini (شكل رقم 15). ان هذه الادوية عند اعطائها بالجرع العادية عن طريق الفم ليس لها تأثيراً فعالاً على افراز الحامض المعدي . لذا فأن استخدامها في علاج القرحة الهضمية ليس لتأثيرها على افراز الحامض بل لتأخير افراغ المعدة وتسهيل عمل مضادات الحموضة . كما انها مفيدة في المرضى الذين يعانون الأم القرحة ليلاً ويجب على المريض انتظار 1-2 ساعة بعد الاكل لكي تفرغ المعدة قبل تعاطي مضادات الكولين . كما انها لا تستخدم في قرحة المعدة لان تأخير الافراغ يطيل من فترة بقاء الحامض على تماس مع ظهارة المعدة . كما ان استخدامها في القرحة الهضمية مصحوب بامراض جانبية منها انها ترخي المصرة المعدية المرئية مؤدية الى حصول التهاب المريء الارتجاعي كما ان استخدامها يصاحبه جميع الاعراضالجانبية المصاحبه لاستخدام مضادات الكولين .



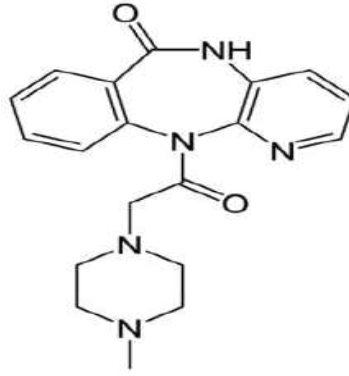
شكل رقم 15 : العوامل المؤثرة على افراز الحامض المعدي وآلية الافراز

ومن الادوية المضادة للكولين التي تستخدم

- المركبات الطبيعية : الاتروبين , قلويدات البلادونا , السكوبلامين .
 - المركبات المصنعة ونصف المصنعة : الميثان كولين , بروبانثلين , كلايكوبايروليت.
 - البايرنزيبين **pirenzepine**
- ويكاد يقتصر استخدام مضادات الكولين الان على البايرنزيبين في علاج قرح الجهاز الهضمي .

- بايرنزيبين **pirenzepine**

وهو من مضادات الكولين ، وهو مركب ثلاثي الحلقة ، تركيباً يشابه مضادات الكأبة ثلاثية الحلقة ، يقلل افراز الحامض المعدي المنشط بأغلب المحفزات مثل الاستيل كولين ، والهستامين ، والكاسترين . وهو مركب ضعيف الامتصاص من المسلك المعدي المعوي ، عمر النصف له 11 ساعة . له ألفة شديدة لاغلاق المستقبلات المسكرينة نوع M1 التي توجد في العقد العصبية الذاتية وألفته قليلة ضد المستقبلات المسكرينية نوع M2 في العضلات الملساء . كما ان به حسنة اخرى ان عبوره حاجز الدم الدماغ ضعيفاً فلا يحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي . يستخدم لعلاج قرحة المعدة والاثنى عشر ، الجرعة 50 ملغم مرتين الى ثلاث مرات يومياً لمدة 4-6 اسابيع وربما يقتضي استخدامه 3 شهور في الحالات ضعيفة الاستجابة



بايرنزين

Enhancement of mucosal resistance تحسين مقاومة ظهارة الجهاز الهضمي

تستخدم العديد من الادوية لتحسين مقاومة ظهارة الجهاز الهضمي عند علاج قرح الجهاز الهضمي ومن هذه الادوية :

- مستخلصات عرق السوس liquorice
- الخوالب البزموتية Bismuth chelate
- سكرلفيت sucralfate
- البروستوكلاندينات prostaglandines

- مستخلصات عرق سوس

الخلاصة الخام لعرق السوس تحوي مواد الكلسريزين glycyrrhizin (كلوكوروناييد حامض الكليسيريتيك او الاينوزولون enoxolone) لها فعالية في القرحة الهضمية . الكاربيينوزولون carbenoxolone هو ملح ثنائي الصوديوم لهيموسيكسينات الاينوزولون يستخلص من عرق السوس ويستخدم في علاج القرحة الهضمية حيث لوحظ انه يزيد فترة حياة life span الخلايا الظهارية 50% ويزيد كمية ونوعية المخاط وقدرته الوقائية كما انه يقلل انتشار H^+ من تجاويف المعدة الى الظهارة المعوية .

لقد استخدم الكاربيينوزولون carbinolone لعلاج قرحة المعدة ولوحظ ان 40-70 % من القرحة تشفى بعد 6 اسابيع . يمتص الكاربيينوزولون من المعدة ويعود ليدخل الامعاء عن طريق الصفراء . لقد حضرت مستحضرات تحوي الكاربيينوزولون مع حامض الألجنيك alginic لتسهيل التصاقه الى الظهارة ، ويستخدم مع مضادات الحموضة لعلاج التهابات وقرح المريء الارتجاعي .

لم يحتل الكاربيينوزولون الخط الاول في العلاج بسبب اعراضه الجانبية حيث ان له تأثيرات مشابهة للتأثيرات المعدنية لقرحة الغدة الكظرية mineralo corticoid تتضمن ارتداد الصوديوم sod. retention ونقص

البوتاسيوم لذا لا يقتضي استخدامه من قبل مرضى ارتفاع ضغط الدم وامراض القلب الاختناقية والعجز الكلوي .

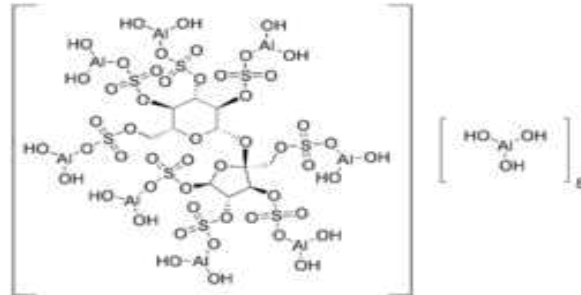
الخوالب او اللواقط البزموتية Bismuth chelate

وبستخدم البزموت الغروي (tripotassium dicitrate bismuthate) ، ان هذا الدواء لا يؤثر على الافراز الحامضي للمعدة لكنه يخلب chelate البروتينات في نسيج القرحة ويكون طبقة وقائية مغطية ويمنع وصول الحامض والبيسين واملاح الصفراء الى القرحة , يستخدم في القرحة المعدية والاثني عشرية وله فعالية تقترب من فعالية غالقات مستقبلات H₂ الهستامينية . قد يسبب هذا الدواء تلف عصبي واسوداد اللسان والاسنان والبراز . وقد حضرت منه حبوب اكثر تقبلاً من الشراب ، الجرعة 240ملغم مرتين يومياً .

سكروز اوكتاسلفيت (سكرلفيت) sucralfate

وهو عبارة عن هيدروكسيد الالمنيوم للسكروز ، حينما يدخل هذا الدواء في البيئة الحامضية (المعدة) فإن بعض جذوره $\{Al_2(OH)_5\}^+$ تنفصل من السكروز ليكون مركباً يرتبط بالبروتينات المشحونة موجباً في منطقة التقرح مكوناً طبقة واقية . السكرلفيت ايضاً يرتبط بجزيئات البيسين حيث يحتوي البيسين شحنة موجبة وبهذا فإنه يثبط نشاط البيسين . ان السكرلفيت غير ذي جدوى في علاج التهاب المريء الارتجاعي لانه لا يتحول الى شكله الفعال الا بعد ان يصل الى المعدة (المحيط الحامضي) ، ان فعاليته تكافئ فعاليته مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية في علاج التهاب وقرحة المعدة والاثني عشر . كما ينبغي عدم استخدام مضادات الحموضة معه ويجب ان لاتعطى 30 دقيقة قبل وبعد اعطائه .

يعطى السكرلفيت بجرعة غرام واحد اربع مرات يومياً ساعة قبل الاكل وللدواء فترة فعل حوالي 9 ساعات ويجب اعطائه لفترة 4-6 اسابيع لعلاج قرح المعدة والاثني عشر وربما تحتاج بعض الحالات المقاومة الى 12 اسبوع من العلاج .



سكروز اوكتاسلفيت (سكرلفيت)

البروستوكلاندينات

هذه المواد هي مواد واقية للظهارة وآليه الوقاية تتضمن

- 1- انها تحفز افراز المخاط المعدي والبايكاربونات ويعتبر حاجز المحاط- البايكاربونات ضروري لوقاية الظهارة.
- 2- انها تزيد من الجريان الدموي (الاوكسجين والتجهيز الغذائي) وتزيل ايونات H التي تنتشر من التجويف الى الظهارة .
- 3- انها تقلل من افراز الحامض وتزيد من سرعة التكاثر الخلوي في الظهارة لتسريع اصلاح التلف الخلوي ويستخدم الميزوبروستول (PGE₂) Misoprostol) لتسريع شفاء قرحة الاثنى عشر بجرعة 200 مايكروغرام اربع مرات يوميا .

مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية

الهستامين يحفز افراز الحامض المعدي من خلال مستقبلات H₂ (شكل رقم 15). ان غالقات مستقبلات H₂ تغلق افراز الحامض المحفز بالهستامين والكاسترين والادوية الكولينية وتنبيه العصب الحائر vagus ، ان هذه الادوية تقلل افراز الحامض والبيبسين ولكن ليس لها تأثير على المصرة المريئية المعدية او العضل الاملس . كما ان سمية هذه الادوية واعراضها الجانبية قليلة مما جعلها ذات فائدة كبيرة في علاج قرحة المعدة والاثنى عشر ومتلازمة زولنجر الياسن Zollinger – Ellison syndrome وقرح الاجهاد الحادة والتهاب المريء الارتجاعي .

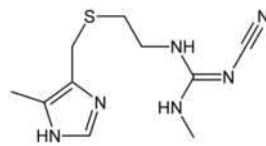
جدول رقم 20 كبعض مواصفات غالقات مستقبلات H₂ الهستامينية

الدواء	التوافر الحيوي (عن طريق الفم)	حجم التوزيع الظاهري	عمر النصف	الايض والطرح
السيميتدين	70%	2لتر/كغم	2 ساعة ويزداد في العجز الكلوي	يطرح اقله عن طريق الكلى , المؤيض الرئيسي s-oxide
الرانيتدين	50%	2لتر/كغم	3 ساعة ويزداد في العجز الكلوي	يطرح اقله عن طريق الكلى المؤيضات N- oxide ، S-oxide ، N- tesmethyl

سيميتدين Cimetidine

السيميتدين من مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية يثبط افراز حامض المعدة القاعدي والمحفز basal and stimulated كما انه يقلل افراز الببسين ، حوالي 30% من الجرعة المعطاة تؤيض بالانزيمات المايكروسوية للكبد بتحويل السلسلة الجانبية للمركب من ثايوايثر الى سلفوكسايد ، اما الـ 70% الاخرى فانها تطرح غير متأيضة في البول (جدول رقم 20) .

الاعراض الجانبية :- تحدث الاعراض الجانبية في عدد قليل من المرضى وهي قليلة عند استخدامه لفترة قصيرة ومن الاعراض الجانبية الشائعة هي الصداع والدوار والاسهال والألم العضلي , على اي حال قد يحدث السيميتدين تأثيراً على الوظائف الجنسية حيث ان له فعالية مضادة للاندروجين وقد يقلل عدد النطف ويؤثر على الوظائف الجنسية . وقد يحدث السيميتدين كبر الاثداء وتورم وألم في حلمة واحدة او الحلمتين في بعض المرضى وهذا التأثير قد يكون ناجم عن زيادة مستوى البرولاكتين نتيجة لغلغ السيميتدين لمستقبلات الدوبامين في الفص الامامي من الغدة النخامية او غلق المستقبلات التي تتوسط الفعل المثبط للاندروجين على استجابة نسيج الثدي للهرمونات المحفزة للغند gonads والايستروجين والبرولاكتين. كما يحدث السيميتدين اضطراب في وظائف نخاع العظم وانخفاض كريات الدم البيض الحبيبية وهي حالة معكوسة وتخفي عند العلاج وتحدث بشكل خفيف ، ومع ذلك فهي نادرة الحدوث . قد يحدث السيميتدين تغيرات كبدية في عدد قليل من المرضى مؤدياً الى ارتفاع انزيم SGOT و/ او SGPT, وارتفاع انزيمات الترانس امينيز والتي غالباً ما تعود الى مستواها الطبيعي عند قطع العلاج . كما لوحظ حدوث حالات اختلالات ذهنية منها الهلوسة والاختلاط الذهني وعدم الارتياح وحالات نادرة من الصرع البؤري والعام خصوصاً في المرضى الذين يعانون من امراض الكبد والعجز الكلوي او المرضى كبار السن ، كما لوحظ ازدياد كرياتتين المصل واليوريا في اعداد قليلة من المرضى ، السيميتدين ايضاً يتداخل في الايض المايكروسومي لبعض الادوية مؤدياً الى تعطيل ايضها ورفع منسوبها في الدم مثل الدياتيبام والثايوفلين والوارفرين والانتني بايرين والبروبرانولول , والميبريديين والبنتبوباربتنال والكلور ميثازول والامينوباييرين .

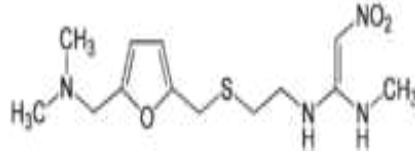


سيميتدين

رانيتدين Ranitidine

يختلف عن السيميتدين انه 8مرات اكثر فعالية من السيميتدين واطول فترة فعل لذا يستخدم مرتين يومياً ويعد بديل افضل خصوصاً وانه خال من التأثير المضاد للاندروجين واقل سمية على الكبد والكلى ولا يثبط انزيمات

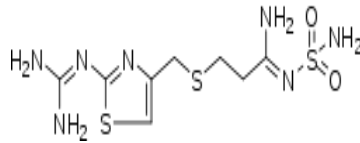
الكبد المايكروسومية ولا يرفع مستوى الكرياتنين , (50%) منه تؤيض بالايض الكبدي وتطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية (جدول رقم 20) , يعطى بجرعة 300ملغم وقت النوم ا 150 ملغم مرتين يومياً .



رانيتدين

Famotidine فاموتدين

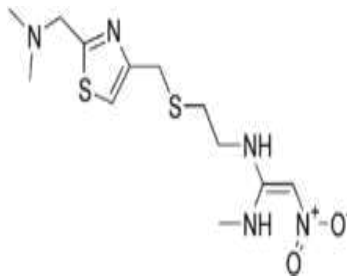
يشابه الرانيتدين من حيث الفعل الدوائي لكنه 20-50 مرة اكثر فعالية من السيميتدين و3-20مرة اكثر فعالية من الرانيتدين يعطي فعله بعد ساعة من اعطائه ويثبط الافراز المعوي لمدة 10-12 ساعة ويعد من مضادات مستقبلات H₂ الاكثر فعالية ، يطرح عن طريق الكلى (65-70%) والكبد (30-35%) .



فاموتدين

Nizatidine نيزاتدين

وهو مشابه للرانيتدين في الفعل الدوائي وقوة الفعاليه وعلى عكس السيميتدين والرانيتدين والفاموتدين التي يؤيض في الكبد فأن النيزاتدين يؤيض في الكلى وذلك لانه لا يحصل له ايض المرور الاول (90%) من الجرعة الفمية تمتص ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 0,5-3 ساعات ويثبط افراز الحامض المعدي لمدة 10 ساعات عمر النصف 1-2 ساعة واكثر من 90% من الجرعة الفمية تطرح في البول (جدول رقم 20) ، ان كل من الرانيتدين والفاموتدين والنيزاتدين لا تؤثر على نظام الايض المايكروسومي ولا تؤثر على بعض الادوية كما انها لا تحدث تضخم الاثداء . وعموماً ان انقاص الجرعة لجميع مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية يعد مطلوباً عند مرضى عدم الكفاية الكلوية .



نيزاتدين

جدول رقم 20: الحركية الدوائية لغالقات مستقبلات H2 الهستامينيه

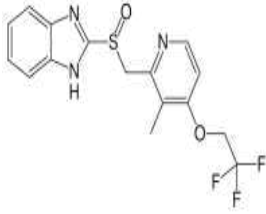
الادوية	الجرعة لعلاج قرحة المعدة والاثني عشر الحادة (يوم)	جرعة علاج المريء الارتجاعي (يوم)	جرعة الوقاية من النزف المحدث بالاجهاد
السميتدين	800ملغم او 400 ملغم مرتين يومياً	800 ملغم مرتين يومياً 150 ملغم مرتين يومياً	50 ملغم / ساعة التسريب المستمر
الرانتيدين	700ملغم او 150 ملغم مرتين يومياً	20 ملغم مرتين يومياً	6,25 ملغم / ساعة بالتسريب المستمر او 50 ملغم وريدياً كل 6-8 ساعة
الفاموتدين	40 ملغم او 20 ملغم مرتين يومياً	150 ملغم مرتين يومياً	20 ملغم بالوريد كل 12 ساعة
النيزاتدين	300 ملغم او 150 ملغم		غير متوفر

الادوية المثبطة لمضخة البروتون proton pump inhibitors

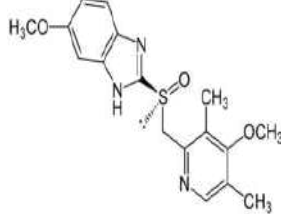
منذ دخولها الى الاستخدام في الثمانينات احييت الادوية المثبطة لمضخة البروتون بمزيد من الاهتمام لدورها في علاج القرحة الهضمية . وهذه المجموعة من الادوية كيميائياً هي بنزوايميدوزولات حضرت جميع افرادها للاستخدام الفمي ما عدا بنتابرازول حيث حضر للاستخدام الوريدي . كل هذه الادوية تمثل طلائع دوائية prodrugs ولحمايتها من التحطم في الوسط الحامضي فقد تم احاطتها بغلاف مقاوم للحموضة حيث انها تصل الى الوسط القاعدي للامعاء فيذوب غلافها المقاوم للحامض ويمتص الدواء . وينتشر الدواء عبر الاغشية الدهنية ليصل بعدها قنويات الخلايا الجدارية parietal cell ويحدث له تحول جزئي molecular conversion فيتحول الى شكله الفعال الذي يتفاعل مع هيدروجين - بوتاسيوم ايتسباز (H-K Atpase) مكوناً معه اصره سلفايدية ثنائيه disulfide مؤدية الى اثباط الانزيم بشكل غير معكوس (شكل رقم 15). وبالتالي اثباط افراز الحامض المعدي القاعدي والمحفز ، ان هذه الادوية يقل توفرها الحيوي 50% عند اعطائها مع الغذاء لذلك يجب ان تعطى على معدة فارغة . ويجب اعطائها ساعة واحدة قبل الاكل , وعموماً فان هذه الادوية لها عمر نصف قصير 1,5 ساعة ، على اي حال ان تأثيرها الدولي يستمر 24 ساعة بسبب الاثباط غير المعكوس لمضخة البروتون حيث يتطلب 18 ساعة لتصنع هايدروجين - بوتاسيوم ايتسباز جديد ، ولان ليس جميع مضخات الهيدروجين - البوتاسيوم تنتشط بالجرعة الاولى فان 3-4 ايام من العلاج بالدواء ضرورية للوصول الى افضل تأثير . وبنفس الوقت فانه عند قطع العلاج فان الافراز الحامض يتطلب 3-4 ايام للعودة الى مستواه غير المثبط ان مثبطات مضخات البروتون يحدث لها ايض المرور الاول على الكبد وليس لها تصفية كلوية لذا فان عدم الكفاية الكلوية لا يقتضي انقاص الجرعة , التي يتطلب انقاصها عند عدم الكفاية الكبدية (الحركية الدوائية لمثبطات مضخة البروتون جدول رقم 21).

جدول رقم 21 : خصائص الحركية الدوائية لمثبطات مضخة البروتون

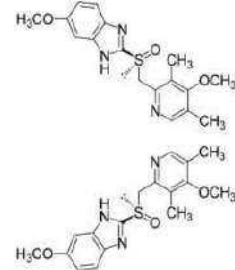
الادوية	التوافر الحيوي	وقت ذروة التركيز(ساعة)	عمر النصف (ساعة)	الجرعة اليومية لقرح الجهاز الهضمي والتهاب المرئ الارتجاعي	جرعة لمتلاقي الانتكاس وعودة المرض
اومبرازول	40-95%	1-3,5	0,5-1	20-40 ملغم	20 ملغم
ايسومبرازول	50-89%	1,5	1,2	30 ملغم	15 ملغم
لانسوبرازول	80-90%	1-1,7	1,5	20 ملغم	10 ملغم
بنتابرازول	77%	2-4	1,9	40 ملغم	40 ملغم
راببيرازول	52%	2-5	0,7-2	20 ملغم	20 ملغم



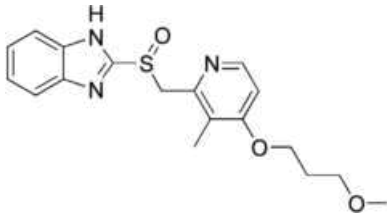
لانسوبرازول



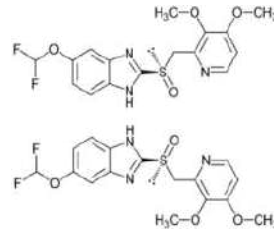
ايسومبرازول



اومبرازول



راببيرازول



بنتابرازول

دواعي استخدام مثبطات مضخة البروتون

تفضل مثبطات مضخة البروتون على مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية في قدرتها على اثبات افراز الحامض المعدي وشفاء القرحة الهضمية لذا فإنها مفضلة في علاج التهاب المريء المتآكل erosive وقرحة ألاثني عشر، وبمدى أقل قرحة المعدة وحالات فرط الافراز المرضية مثل متلازمة زولينجر الياسن . كما انها تفضل في علاج التهاب المريء الارتجاعي . ان الدراسات السريرية اظهرت ان هذه الادوية تقلل من خطر نزف الجهاز الهضمي المحدث بمضادات الالتهابات غير الستيرويدية . كما انها تستخدم بنجاح مع المضادات الحيوية لعلاج جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري .

الاعراض الجانبية: مثبتات مضخة البروتون قليلة الاعراض الجانبية . الاومبرازول يتدخل مع اكسدة الوارفارين , الفينيتوين , الديازيبام , والسايكلوسبورين ولم يسجل ذلك مع مثبتات مضخة البروتون الاخرى،ربما يحدث هذه الادوية نقص فيتامينB12 لان البيئة الحامضية مطلوبة لامتصاصه.

العلاج بالمضادات الحيوية لجرثومة الهاليكوبكتر بايلوري

ان العلاج المثالي لمريض القرحة الهضمية الذي يثبت الفحص وجود جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري H.pybri هو اعطاء المضادات الحيوية , حيث لوحظ ان استخدام المضادات الحيوية يسرع كثيراً في شفاء القرحة مع خفض نسبة معاودة المرض (اقل من 15%) مقارنة بـ(60-100%) مع الادوية المضادة لافراز الحامض . ان علاج جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري (80-90%) بالامكان الوصول اليه بالعديد من خلطات المضادات الحيوية , ويستخدم الان اما علاج ثلاثي يتضمن استخدام مثبتات مضخة البروتون مع اما(الميترونيدازول او الاموكسسلين) مع الكلثرامايسن , او استخدام العلاج الرباعي ، مركبات البزموت bismuth subsalicylate مع المتريناديزول مع التتراسايكلين مع مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية او مثبتات مضخة البروتون لمدة اسبوعين . حيث ان العلاج بمضاد حيوي واحد ليس مؤثراً كثيراً . علماً ان هناك الكثير من الخلطات الدوائية التي تتضمن استخدام اثنين من المضادات الحيوية مع مضادات مستقبلات H₂ الهستامينية او مثبتات مضخة البروتون غير ان مجمل الاستقصاءات السريرية تعطي نتائج متقاربة لهذه الخلطات الدوائية.

علاج الاسهال Treatment of diarrhea

يطرح يومياً 100-200 مل من السوائل في البراز والاسهال غالباً ما ينتج عن خلل في حركة السوائل والشوارد عبر ظهارة الامعاء . ويحصل الاسهال اما بسبب خلل في امتصاص السوائل والشوارد او فرط افرازها او بسبب كلتا الحالتين لذا فأن علاج الاسهال يتركز على

1- تعريض السوائل والشوارد المفقودة

2- واقلال خسارتها بأقلال طرحها او زيادة امتصاصها .

واغلب مضادات الاسهال تعمل لتحقيق الهدف الثاني ومن هذه الادوية :

1- الادوية التي تقلل حركة الامعاء : مثل المورفينات

2- الممدصات adsorbent مثل البكتين والكائولين

3- الادوية التي تتداخل مع طرح السوائل مثل املاح البزموت

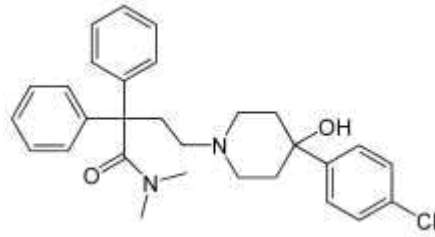
الادوية التي تقلل حركة الامعاء

- المورفينات :

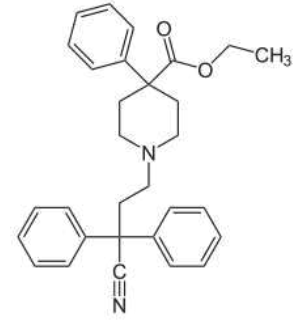
لها فعالية على الجهاز الهضمي حيث انها ترتبط بالمستقبلات المورفينية ما قبل الاشتباك في اعصاب الامعاء مثبتة تحرر الاستيل كولين وبالتالي التقليل من حركة الامعاء . كما ان المورفينات تزيد من شد العضلات العاصرة وتقلل النشاط الافرازي للمسلك الهضمي , وان اثباط حركة الامعاء يزيد اعادة امتصاص السوائل ، تستخدم لهذا الغرض الدايفينوكسيليت diphenoxylate والتي لها تأثير مسكن في الجرعة المستخدمة لعلاج الاسهال , لكن الجرع العالية او الاستخدام المطول ربما يحدث التعود على المورفينات , ان الدايفينوكسيليت قد تستخدم بمفردها ولكن في الكثير من المستحضرات تجمع مع الاترونين (2,5 ملغم دايفينوكسيليت و 0,025 اتروبين) للافادة مع الاتروبين لغلق المستقبلات الكولينية

كما يستخدم اللوبيراميد Loperamid الذي لا يعبر حاجز الدم الدماغ وليس له تأثير مسكن وليس في استخدامه احتمالية للادمان ، ويعطى بجرعة 2 ملغم مرة الى اربع مرات يومياً .

عموماً ان هذه الادوية قد تحدث دوار ، تشنج cramps , كما ولانها قد تحدث ضخامة القولون megacolon فيجب عدم استخدامها في الاطفال او المرضى الذين لديهم التهاب القولون .



لوبيرمايد



دايفينوكسيليت

- الممدصات adsorbents

هي الادوية التي تبطن المسلك الهضمي وتمرص البكتريا والمنتجات السامة لها ومن هذه الادوية الكائولين kaolin وسليكات الالمنيوم والمغنسيوم hydrated magnesium aluminua silicate والبكتين وهو السكريات غير المهضومة للتفاح يعمل الاثنان كمواد ممدصة للبكتريا والسموم كما انهما يغطيان ويحميان الامعاء وهما اقل فعالية من الادوية المثبطة لحركة الامعاء (المورفينات) . يستخدم البكتين والكائولين في مستحضر واحد هو كاؤبكتين Kaopectate جرعته 1,2-1,5 غم بعد كل مرة اسهال (اقصى جرعة 9 غرام / يوم) وعموماً ان مستحضرات الكائولين والبكتين غير ممتصة وليس لها اعراض جانبية ماعدا الامساك كما انها تؤثر على امتصاص العديد من الادوية ويجب ان لاتؤخذ خلال ساعتين من اعطاء الادوية الاخرى .

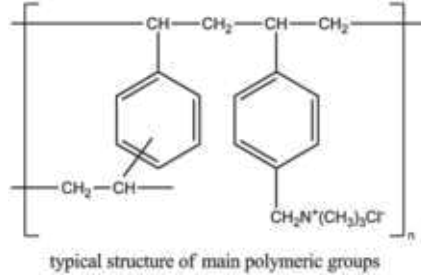
- املاح البزموت :-

يستخدم bismuth subsalicylate لهذا الغرض حيث يرتبط بسموم البكتريا مثل سموم الاشيريشيا القولونية وسموم ضمات الكوليرا كما اشير الى انه يقلل حركة والتهابات الامعاء , فضلاً عن ذلك فقد لوحظ انه يقلل افراز السوائل من الامعاء وربما يكون فعله هذا يعود الى الساليسليت واثباطها للبروستوكلاندينات , على اي حال ان bismuth subsalicylate فعال في علاج اسهال السفر traveler's diarrhea ويفضل استخدام المضادات الحيوية لهذا الغرض .

- كوليسترامين cholestyramine

وهو ريسين يرتبط باملاح الصفراء , حيث ان املاح الصفراء المقترنة conjugated تمتص طبيعياً من نهاية المعى لذا فان امراض نهاية المعى مثل مرض كرونز Crohn's disease او التداخلات الجراحية في المنطقة تؤدي الى سوء امتصاص املاح الصفراء مما يؤدي الى حدوث الاسهال . لذا فان الكوليسترامين يقلل من الاسهال المحدث بفرط املاح الصفراء في البراز . الجرعة العلاجية من الكوليسترامين هي 4-5 غم

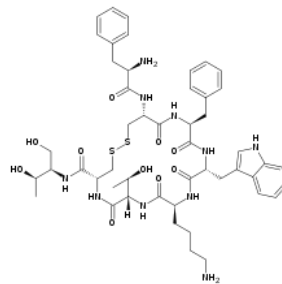
مرة الى ثلاث مرات يومياً قبل الطعام . الاعراض الجانبية تشمل الانتفاخ والامساك كما انه يعيق امتصاص العديد من الادوية والفيتامينات ويفضل عدم استخدامه خلال ساعتين من اعطاء ادوية اخرى .



كوليسترامين

- اوكتريوتايد octreotid

- ان السوماتوستاتين somatostatin البروتين الذي يتكون من 14 حامض اميني والذي يفرز في المسلك المعدي والبنكرياس والغدة تحت المهاد له ادوار فسلجة عديدة منها :-
- انه يثبط افراز العديد من الهرمونات مثل الكاسترين , كوليستوتوكاينين , كلوكاكون , هرمون النمو , الانسولين , السكريتين , متعددات الببتيدات البنكرياسية , الببتيد المعوي الفعال وعائياً vasoactive intestinal peptide والسيروتونين .
- كما انه يقلل حركة القناة المعوية ويثبط التقلص المراري
- يقبض الشبكة الشعرية للعضلات الملساء ويقلل جريان الدم البابي
- يثبط افراز بعض هرمونات النخامية الامامية
- غير ان السوماتوستاتين له عمر قصير (3 دقائق) عندما يحقن وريدياً , لذا فقد حضر اوكتريوتايد تصنيعياً وله فعل يشابه السوماتوستاتين وحينما يحقن وريدياً فان عمر النصف له 1,5 ساعة . كما انه يحقن تحت الجلد ويعطى فعلاً لمدة شهر ، ويستخدم لعلاج الاورام العصبية الصماوية neuroendocrine tumors مثل كارسينويد carcinoid , VIPoma , VIPoma الذاان يسببان اسهال افرازي secretory diarrhea كما انه فعال في علاج الاسهال الناجم عن التداخل الجراحي مع العصب التائه vagotomy .



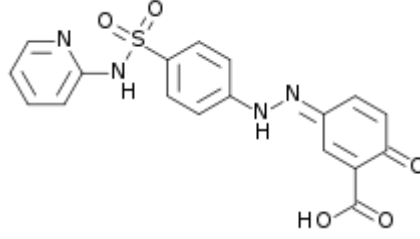
اوكتريوتايد

علاج امراض المعى الالتهابية inflammatory bowel disease

امراض المعى الالتهابية غالباً ما يشار بها الى تقرح القولون ulcerative colitis ومرض كرونز Crohn's disease . تقرح القولون يتميز بحالة التهابية تشمل الظهارة القولونية ينجم عنها النزف والاسهال والزحير اما مرض كروتز فربما يشمل المسلك الهضمي من المرئ حتى المخرج .
يتضمن العلاج استخدام 5 - امينو ساليسلت (5-ASA) وربما يحتاج المريض علاجات اضافية مثل الستيرويدات القشرية وبعض الادوية المناعية مثل الازوثايوبرين azothioprine , و6- ميركابتوبورين 6- mercaptopurine او الميثوتركسيث methotrexate . وفي مرض كرونز ربما تقتضي الحاجة لاستخدام الاضداد المناعية كمضاد عامل التثخير الورمي anti-tumor necrosis factor - , antibody (TNF ∞) تستخدم ايضاً .

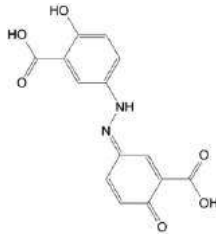
- 5- امينوساليسيلت 5- Aminosalicylate

لقد ادخل هذا الدواء في الاربعينات لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي وقد لوحظ انه يفيد المرضى الذين لديهم امراض المعى الالتهابي عندما يتعاطونه لعلاج التهابات المفاصل الروماتيزميه لديهم .
سلفا سالزين sulfasalazine : هو دواء يتكون من سلفابايردين sulfapyridine و 5- امينوساليسيلت مرتبطين برابطه ازوتيه . بعد اعطائه فمياً فان 30% من السلفاسالازين يمتص من الامعاء الدقيقة وان الدواء الممتص يفرز في الامعاء , عموماً 75-85 من الجرعة الفميه المعطاة تصل الى القولون غير متأيضة وان بكتريا القولون تفصم الرابطه الازونية وتحرر السلفابايردين و 5 -امينوساليسيلت . حيث تمتص السلفابايردين وتؤسئل وتقترن بحامض الكلوكوريورنيك في الكبد وتطرح اغلبها في البول اما 5- امينوساليسيلت ومؤيضاته فإنه يبقى في القولون ويؤدي فعله من خلال اثباطه تخليق البروستوكلانديت ، ان عاللاج بالسلفاسالازين يخفف اعراض 85% من الحالات البسيطة والمتوسطة من تقرح القولون . وفي مرض كرونز فان السلفاسالازين ذو تأثير جيد حينما يشمل هذا المرض القولون ايضاً اما في النوع الذي يشمل الامعاء الدقيقة فان تأثير السلفاسالازين فيه قليلاً . يوصف السلفاسالازين بجرعة 500ملغم 4 مرات يومياً وربما تصل الحاجة الى 1 غرام 4 مرات يومياً في بعض الحالات .
من الاعراض الجانبية المسجلة مع استخدام السلفاسالازين هي فقدان الشهية والغثيان التي قد تتطلب انقاص الجرعة. وقد يحصل معه تفاعلات الحساسية وهرش جلدي ويجب متابعة عدد كريات الدم الحمراء والبيضاء كل اسبوعين عند استخدام العلاج ولعدة اسابيع لتفادي حصول الحالات النادرة من التأثيرات على مكونات الدم .

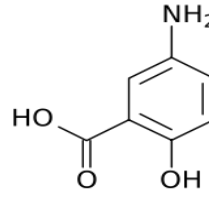


سلفا سالزين

ومن الجدير بالذكر ان المكون الفعال للدواء 5- amino salicylic acid ظهر انه فعالاً حين اعطائه كحقنة شرجية حيث يعطى 4 غرامات في الليل ، وقد وجد ان فعاليته مشابهة للحقنة الشرجية للسترويدات (100 ملغم هايدروكورتزون). ولتفادي الاعراض الجانبية للسلفابايردين فان مستحضرات اخرى من 5-امينوساليسليت حضرت لتصل الى منطقة الاصابة ، منها ميسسلامين mesalamine ، كما حضر 5-امينوساليسليت على شكل مستحضر فمي بطيء التحرر في المسلك الهضمي (مثل pentasa) او مستحضر يعتمد تحرره على حامضية الوسط (مثل Asacol) وقد لوحظ ان استجابة تفرح القولون لهذه المستحضرات مشابهة لاستجابته للسلفاسالازين . كما حضر الميسلامين على شكل تحاميل وحقنة شرجية. كما حضر مركب اولسالازين olsalazine الذي يحتوي جزئيتن من 5-امينوساليسليت مرتبطين بأصرة ازونية وبعد انفصام هذه الاصرة في القولون تتحرر جزئيتي 5-امينوساليسست (جدول رقم 22) .



اولسالازين



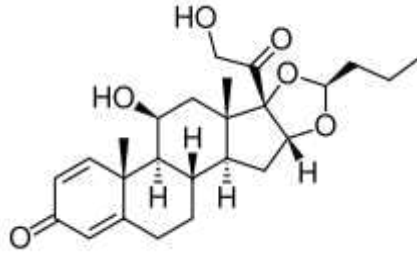
ميسسلامين

- انفليكسيماب Infliximab

يعتبر TNF- ∞ سايتوكاين التهابي يحدث التهابات مزمنة في العديد من الامراض منها مرض كرونز، ويعتبر انفليكسيماب مضاد مناعي TNF- ∞ antibody ويستخدم الدواء لعلاج الحالات المتوسطة والشديدة لمرض كرونز ، تحصل الاستجابة خلال اسبوعين وقد سجلت استجابة سريرية في 50-80% من الحالات ومن الاعراض الجانبية التي سجلت على الدواء هي الهرش الجلدي ، انخفاض ضغط الدم ، ألم الصدر ، القشعريرة ، وهذه الاعراض وقتية وتختفي سريعاً .

- بديسونايد Budesonide

وهو دواء ادخل حديثاً لعلاج الحالات البسيطة والمتوسطة لمرض كرونز الذي يشمل الامعاء الدقيقة والقولون الصاعد . وهو عبارة عن ستيرويد مصنع له فعلاً ستيرويدياً قشرياً glucocorticoid قوياً وله فعلاً قشرياً معدنياً mineralocorticoid ضعيفاً وقد لوحظ ان له 200 ضعف الألفه للارتباط بالمستقبلات الستيرويدية القشرية و1000 ضعف الفعالية المضادة للالتهابات مقارنة بالكورتيزول . يمتص بشكل جيد من المسلك الهضمي غير ان توافره الحيوي بعد الاستخدام الفمي قليلة (10%) بسبب أيض المرور الاول على الكبد ، يتأيض الدواء الى مؤيذين رئيسيين هما 6 B- و 16 a- hydroxyprednisolone و hydroxyprednisolone بواسطة الساييتوكروم ب 450 وان هذين المؤيذين قليلي الفعالية مقارنة بالدواء الاصلي .



بديسونايد

الاعتبارات السريرية :

على اي حال ان العلاج الاول للحالات الخفيفة والمتوسطة من تقرح القولون هو السلفاسالازين او ميسلامين عن طريق الفم فيما يفضل علاج الحالات الشديدة من تقرح القولون بأستخدام الحقنة الشرجية للستيرويدات او الميسلامين . السلفاسالازين يعطي بجرعة 500 ملغم / يوم عن طريق الفم ويزداد كل بضعة ايام لغاية 4 مرات يومياً ، الجرعة القصوى يجب ان لا تتعدى 8 غرام/ يوم . اما الميسلامين ومستحضراته فكما يظهر في جدول (22) . الستيرويدات تستخدم في الحالات المتوسطة والشديدة . ويعطى البردنيوزولون بجرعة 40-60 ملغم / يومياً ويظهر ان الستيرويدات والسلفاسالازين متساوين من حيث الفعالية ولكن الستيرويدات اسرع فعلاً . وفي الحالات الشديدة من تقرح القولون فيجب ان يدخل المريض المستشفى ولا يعطى اي شيء عن طريق الفم ويعطى تغذية وريدية و الستيرويدات عن طريق الوريد حيث لا جدوى من استخدام السلفاسالازين والميسلامين في الحالات الشديدة من تقرح القولون ، كما وان السايكلوسبورين cyclosporine عن طريق التسريب الوريدي 4 ملغم / كغم / يوم يوصى به في حالات تقرح القولون الشديدة التي لا تستجيب للستيرويدات.

اما مرض كرونز فانه في اغلب الحالات يعالج بالسلفاسالازين , ميسلامين او الستيرويدات . كما يستخدم ازوثايوبرين *azothioprine* , ميركابتوبورين *mercaptopurine* او ميترانيدازول .

السلفاسالازين اكثر فعالية حين يشمل مرض كرونز القولون وتعد مستحضرات الميسلامين بطيئة التحرر اكثر فعالية من السلفاسالازين في مرض كرونز الذي يتركز في الامعاء الدقيقة . الستيرويدات تستخدم في علاج المرض خصوصاً الحالات الشديدة وتكون الاستجابة سريعة . الميترونيدازول مفيد في بعض المرضى خصوصاً الذين يشمل مرض كرونز لديهم القولون ، وعموماً يقتصر اعطاء الادوية المثبطة للمناعة مثل الازوثايوبرين والميركابتوبورين على المرضى الذين لا يستجيبون للعلاجات الاخرى . الجرعة الاعتيادية للازوثايوبرين 2-2,5 ملغم /كغم / يوم والميركابتوبورين 1-1,5 ملغم /كغم / يوم.

السايكوسبورين فعال في مرض كرونز النشط *active* يعطى بجرعة فمية 7,9 ملغم / كغم / يوم ، غير ان اعراضه الجانبية تحد كثيراً من استخدامه . تعطى الميثوتريكسيت بجرعة 25 ملغم / اسبوع عن طريق الفم او العضل كما يعطى انفلكسيماب بجرعة 5 ملغم / كغم لبعض الحالات التي تعتصي على العلاج .

جدول رقم 22: مستحضرات وجرع بعض الادوية التي تستخدم في علاج أمراض المعى الالتهابية

الدواء	المستحضر	الجرعة/يوم	مكان العمل
سلفاسالازين	حبوب	4-6 غرام	القولون
ميسلازين	ميسلازين (حقنة)	1-4 غرام	المستقيم ونهاية القولون
	Asacol (حبوب بطيئة التحرر)	2,4-4,8 غرام	النهاية القاصيه للامعاء والقولون
	Pentasa كبسول محفوظة في حبيبات دقيقة من الاثيل سليلوز	2-4 غرام	المعي الدقيق والقولون
اولسلازين	كبسول	1,5-3 غرام	القولون
بالسلازيد	كبسول	6,75 غرام	القولون

علاج الإمساك treatment of constipation

فسلجة التغوط

ان اتساع القولون السيني sigmoid colon والمستقيم يعطي ايعازاً بالحاجة الى التغوط , ان وجود البراز في المستقيم يؤدي الى ارتخاء انعكاسي للمصرة الشرجية الداخلية وهي عضلات ملساء مما يعطي شعوراً بالتغوط . ويبقى التغوط من الممكن السيطرة عليه بواسطة المحافظة الواعية على المصرّة الشرجية الخارجية التي تتكون من العضلات المخططة . ان التغوط المسيطر عليه الذي يساعد على تفرّغ البراز يحدث بشكل واعي ومسيطر عليه عند ارتخاء المصرّة الشرجية الخارجية وتنقلص rectus muscle البطنية وحبس الشهيق. ان عدد مرات التغوط تعتمد على التعود والغذاء فقد يتراوح من ثلاث مرات يومياً الى مرة اسبوعين .

الملينات laxatives

ان الإمساك يعني صعوبة مرور البراز الجاف الصلب الذي يحدث اما نتيجة زيادة امتصاص السوائل من المعى او قلة تحفيز البراز للتغوط ، ان الملينات تستخدم بكثرة وبدون وصفة طبية . تصنف الملينات عادة بناءً على الية فعلها الى :

الغرويات الحجمية Bulk colloids

الغرويات المحبة للماء Hydrophilic colloids

وهي ادوية تحضر من الاجزاء غير المهضومة للفواكه والخضار والبدور . ان هذه الادوية تكون هلام gel في الامعاء الغليظة بقدرتها على حمل الماء ، كما ان تكون حجماً ضخماً Bulk يحفز الحركة الدودية المعوية ويؤدي الى طرح البراز خلال 3 ايام .

ان الملينات المكونة للحجوم الضخمة تتضمن متعدد السكريات الطبيعي ونصف المصنع والسليولوز المأخوذ من الحبوب والبدور وقشورها ، والبزرقطونا (psyllium) palantago ، مثيل السليولوز وكاربوكسي مثيل سيلليوز و الريسينات المصنعة ،

يجب ان تؤخذ هذه الملينات مع الماء حيث ان تعاطيها دون ماء ربما يؤدي الى حدوث انسداد المرئ ، وانحشار البراز ، وانتقاب الامعاء الدقيقة .

الملينات الملحية Saline laxatives

الملينات الملحية هي ادوية تحتوي على ايونات بطيئة الامتصاص مثل ايونات مغنيزيوم Mg^{2+} ، كبريتات So_4^{2-} وفوسفات PO_4^{3-} . هذه الايونات تحمل الماء في الامعاء بالقوة الاوزوموزية وتؤدي الى حدوث تفرّغ مائي watery evacuation خلال 1-3 ساعات بسبب دخول كميات كبيره من الماء الى تجويف القولون

فتحفزه ، تتضمن المليينات الملحبه هايدروكسيد المغنيسيوم وترترات البوتاسيوم الصوديوم وكبريتات الصوديوم وكاربونات المغنيسيوم .

ان السكر الثنائي نصف المصنع , لاكتيولوز lactulose ايضاً تم تحضيره كشراب ومستحضر مستقيمي ليستخدم كملين . ان الجرعة الفميه اليومية من لاكتيولوز متفاوتة من 7-40 غرام على شكل عدة جرع .

المليينات المحفزة stimulant laxatives

هذه الادوية تحفز تجمع الماء والالكتروليونات (الشوارد) في تجويف القولون فتحفز الحركة المعوية . المليينات المحفزة يجب ان تستخدم في حالات الامساك التي لا تستجيب للادوية الاخرى . ومن المليينات المحفزة:

-زيت الخروع castor oil

زيت الخروع يتم الحصول عليه من بذور نبات الخروع Ricinus communis حيث يتحلل الزيت مائياً في الامعاء الدقيقة الى حامض ريسينولييك ricinoleic الذي يعمل كمخرش موضعي فيؤدي الى تحفيز الحركة المعوية . الجرعة الفميه من زيت الخروع 5-20 مل وتعطي تأثيرها خلال 2-6 ساعات .

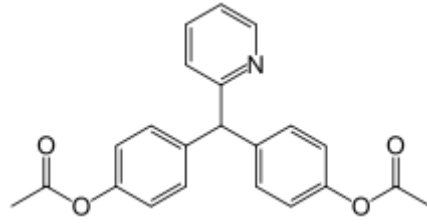
-الانثراكوينون anthraquinon وكسكرا سكرادا cascara sagrada التي يتم الحصول عليها من لحاء الضفירים bark of barkthrom (Rhamus purshiana) وكذلك من السنا senna الذي يتم الحصول عليه من الاوراق او البراعم الجافة لنبات السنا مكى cassia autifolia او السنا الهندي cassia augustifolia وتحتوي على 1،8- داي هايدروكسي انثراكوينون (danthran) والذي يستخدم لاحداث تفرغ الامعاء لانه يحفز الحركة المعوية نتيجة تحفيز ظفيرة ايرباخ Auerbach's plexus ويظهر تأثير الانثراكوينون المفرغ للامعاء بعد 6 ساعات او اكثر من الجرعة الفميه .

مشتقات الداى فنيل ميثان

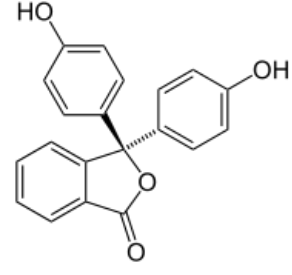
تتضمن هذه المجموعة الفينالفتالين phenalpthalein و بيساكوديل bisacodyl

ان الفعالية المفرغة للامعاء لهذه الادوية تعود لتحفيز الحركة الدودية للقولون colon peristalsis . حضر الفينالفتالين على شكل حبوب وشراب . الجرعة الفعالة 30-125 ملغم للبالغين و15-60 ملغم للاطفال . اما البيساكوديل فقد حضر على شكل حبوب مغلفة وتحاميل ومحلول للحقن المستقيمي ، الجرعة الفميه للبالغين 5-10 ملغم .

ان التأثير الملين للامعاء لمشتقات الداى فنيل ميثان يحدث بعد اكثر من 6 ساعات . وان من اعراضها الجانبية اضطراب توازن الشوارد ، كما ان الفينالفتالين قد يساء استخدامه abused لذا فأن هذه الادوية ينصح بعدم اعطائها بأكثر من 10 جرع.



بيساكوديل



فينالفاالين

دوكسيت Docusates

وتسمى أيضاً بمليينات البراز Stool Softeners. لأن فائدتها في علاج الامساك تتم من خلال تليين البراز Softening of Stool والتي تؤدي الى استعادة الوظيفة الطبيعية للأمعاء من حيث محتوى البراز وعدد مرات التبرز . هذه المواد غير مخرشة وأكثر ملائمة لعلاج الامساك التشنجي spastic . من ادوية هذه المجموعة التي تستخدم طبيياً هي دايوكتيك صوديوم سلفوسكسنيث dioctyl sodium sulfosuccinate و دايوكتيل كالسيوم سلفوسكسنيث dioctyl calcium sulfosuccinate ، ان هذه الادوية خاملة دوائياً عندما تؤخذ طريق الفم وتحفز اختلاط الماء بالمواد الدهنية في البراز بسبب اقلال الشد السطحي . هذه الآلية تجعل البراز ناعم القوام . هذه الخاصية تجعلها اكثر ملائمة لمرضى الامساك التشنجي او مرض الفطر الشرجي anal fissure ومرض انتفاخ القولون impactin ، الجرعة الفمية للبالغين من دايوكتيل صوديوم سلفوسكسنيث هي 100-480 ملغم يومياً على عدة جرعات وتأثيرها يظهر بعد عدة ايام ، اما جرعة البالغين لدايوكتيل كالسيوم سلفوسكسنيث فهي 50-40 ملغم يومياً على عدة جرعات .

المليينات المزيتة lubricants

- الزيوت المعدنية

الزيوت المعدنية هي زيوت غير ممتصة نسبياً تؤدي الى تزييت البراز وربما تثبط اعادة امتصاص الماء بتغليفها جدار المسلك المعوي، ومنها .

- البرفين السائل liquid paraffin

وهو احد الزيوت المعدنية الشائعة الاستخدام ، يزيد من سرعة مرور البراز في الامعاء الدقيقة بأقلال اعادة امتصاص الماء وقدرته الملينة softening ، الجرعة من 10-30 مل يومياً 2-4 جرعات متساوية . البرافين السائل لا ينبغي ان يستخدم لفترة طويلة ، ويجب ان يستخدم بحذر عندما يكون هناك زحير مؤلم عند التبرز كما في الجراحات الشرجية ، كما سجل انه يتداخل مع التئام الجروح الشرجية . كما انه يتسرب من العصارة

الشرجية الى الخارج كما ويجب تحاشيه في مرضى مشاكل البلع خوفاً من حصول الالتهاب الرئوي الاستنشاقى
aspirated pneumonia

- تحاميل الكلسرين glycerine suppositories

تستخدم تحاميل الكلسرين لتحفيز تفرغ القولون بقدرتها التزييتية لمسلك التبرز وغالباً ما تكون فعاله بعد 30 دقيقة من ادخالها الى المستقيم .

الاستخدامات السريرية للملينات

- ان الامسك من الممكن تصحيحه احياناً بالاغذية التي تحوي منسوب عالي من الالياف , والنشاط الرياضي وتحاشي الاجهادات النفسية , ويبقى استخدام الملينات كخط ثان في العلاج .

- يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار الامراض والادوية التي تقف خلف الامسك مثل المسكنات , مضادات الحموضة , المضادات الكولينية , مضادات الاسهال , مضادات الهستامين , مضادات مرض الباركنسون ,

سلفات الباريوم , الكوندين , المدررات (التي تحدث نقص البوتاسيوم), مثبطات خميرة الاوكسيديز احادي الامين (مضادات الكابة) , المرخيات العضلية , المورفينات , الفينوثيرينات , مضادات الكابة ثلاثية الحلقة .

- الملينات تستخدم قبل وبعد الجراحة لتليين البراز خصوصاً جراحات الفطر الشرجي او البواسير والجراحات الشرجية المستقيمىة الاخرى (يفضل الملينات الحجميه) .

- تستخدم الملينات الحاوية على الالياف في علاج تهيج القولون والردب القولوني diverticular

- في الفحوص الشعاعية للمسلك المعوي او الكلى والتراكيب البطنية الاخرى تستخدم الملينات الملحية قبل الفحص الشعاعي لتفريغ الامعاء .

- المسهلات الملحية ايضاً تستخدم عند التسمم عن طريق الفم لتسهيل الخروج السريع للسموم من الامعاء .

- ان الاستخدام المطول للمسهلات يؤدي الى فقدان الماء والشوارد , اضطراب وظائف المعدة والامعاء , فرط طرح الكالسيوم في البراز ولين العظام , تمزق الزوائد الدودية الملتهبة المتورمة , الزحير .

المقيئات ومضادات القيء Emetics and antiemetics

فسلجة التقيء

يتكون منعكس القيء من ثلاث اقسام

1- تحفيز مستقبلات الاعصاب الحسية الطرفية المتواجدة في العديد من الانسجة مثل المخيخ (مثل القيء نفسي المنشأ) القنوات الدهليزية و تيه الاذن labyrinth , (مثل قيء دوار البحر) , البلعوم , المعدة والامعاء (مثل القيء المصاحب لالتهاب المعدة والامعاء) , المساريق والبريتون (مثل القيء المصاحب لالتهاب البريتون) , البطن والحوض (مثل القيء المصاحب للدورة الشهرية) , الصدر(مثل القيء المصاحب للعضلة القلبية)0000الخ

2- مناطق القيء المركزية

وتشمل منطقة قدام المستقبل الكيماوي CTZ ومركز القيء, ان منطقة قدام المستقبل الكيماوي تحفز وترسل اشارات عصبية الى مركز القيء vomiting centre الذي يتواجد في النخاع medulla . ان مركز القيء يحتوي اعصاب كولينية وهستامينيه اما منطقة قدام المستقبل الكيماوي فيحتوي على اعصاب دوبامينية

3- منعكس القيء الذي ينتهي بالعديد من الأحداث تتضمن ارتخاء عضل المعدة مصحوباً بالغثيان nausea واللعب salivation والتدمع lacrimation وتنفس عميق وفي النهاية يغلق لسان المزمار المسلك التنفسي ويرتفع الحنك الرخو soft palate مصحوب بتقلص الحجاب الحاجز والعضل البطني .

الادوية المقيئة emetic drugs

تستخدم المقيئات بشكل محدود مثل حالات التسمم الحاد بالأدوية او الكيماويات المأخوذة عن طريق الفم , واضطرابات الهضم الحادة acute indigestion الناجمة عن تعاطي كميات كبيرة من الغذاء . على اي حال ان المقيئات يجب تحاشيها عند مرضى القلب او الضغط لأنها ترفع الضغط , وفي الحمل والمرضى أصحاب الفتوق والقرح الهضمية المتقدمة advance peptic ulcers لان المقيئات ترفع الضغط داخل البطن .

- عرق الذهب (ايبكاك ipecac)

عرق الذهب هو الجذور او الرايبوزامات لنبات ينمو في البرازيل ووسط أمريكا . يعود تأثيره المقيئ الى التأثير الموضعي لنوعين من القلويدات التي يحتويها جذور ورايزومات النبات وهما أمتين emetine و سيفالين cephaeline وفضلاً عن تأثيرهما الموضعي في الجهاز الهضمي فانهما يمتصان ويحدثان فعلاً مقيئاً مركزياً . يوصف الايبكاك بجرعة 1-2 غم على شكل كبسول او 15-20 مل صيغة tincture واذا لم تحدث الجرعة الواحدة القيء خلال عشرين دقيقة فمن الممكن إعطاء جرعة ثانية , وان لم يحدث القيء فيجب اجراء

غسل المعدة ذلك لان الالبيكاك مخرش للغشاء المخاطي وربما يحدث التهاب معدي معوي . كما ان له سمية على القلب بعد الامتصاص .

- سلفات النحاس cupric sulfate

سلفات النحاس مقيئ سريع الفعل مقارنة بالالبيكاك , وهي متوفرة على شكل حبيبات بلورية زرقاء او على شكل مسحوق , تعطى بجرعة 0,3 غم مذابة في 100مل من الماء . ويجب الحذر اذ ان سلفات النحاس مادة آكلة corrosive لبطانة المعدة والأمعاء كما انها تحدث سمية على الكلى والكبد , لهذا فان الالبيكاك وابو مورفين أكثر اماناً منها

- ابومورفين apomorphine

ابومورفين يتم الحصول عليه من المورفين بفعل الاحماض القوية (مثل HCl) وهو مقيئ مركزي حيث ان حقنه بجرعة 2-8 ملغم تحت الجلد يحدث القيء خلال 5-10 دقائق , وبالإمكان اعادة الحقن اذا لم يحدث القيئ خلال 15 دقيقة . غير ان المرضى الذين يحدث لهم القيء بواسطة ابومورفين غالباً ما يتنبط لديهم الجهاز العصبي المركزي ويشعرون بالنعاس او النوم . لهذا فان ابومورفين لا يستخدم في المرضى المغمى عليهم او متعاطي الأدوية المسدرة sedatives للجهاز العصبي المركزي.

وعادة لعكس التأثير المثبط للجهاز العصبي للابومورفين يعطى نالوكزون Naloxone بجرعة 0,01 ملغم / كلغم في الوريد او العضل او تحت الجلد .

الادوية المضادة للقيء Antiemetic drugs

ان القيء هو وظيفة دفاعية لاجراج المواد المخدشة المؤذية والسموم من الجهاز الهضمي . ولكن في احيان اخرى لا يكون للقيء اية فائدة ومن ثم فإنه يؤدي الى اثار خطيرة مثل اذى او تمزق المريء وحتى في الشخص السليم فقد يؤدي القيء الى اختلال السوائل والشوارد كما ان استمراره يتداخل مع تغذية الشخص واعطائه الادوية الفمية وعموماً في علاج القيء من المفترض البحث عن السبب وعلاجه اولاً .

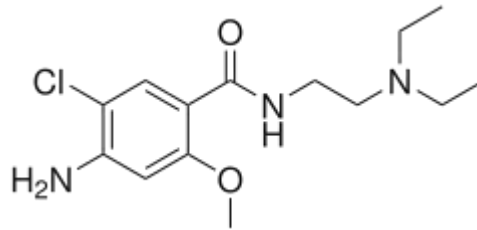
تستخدم العديد من الادوية لعلاج القيء ومنها

- **مضادات الكولين** مثل سكوبلامين scopolamine , ومضادات الهستامين على مستقبلات H₁ مثل سايكلزين cyclizine , دايمين هايدرين dimenhydrinate , دايفين هايدريمين diphenhydramine , مكلوزين meclizine ومبيرامين mepyramine . تحدث فعلاً مضاداً للقيء من خلال عملها على مركز القيء .

- مضادات الدوبامين dopamine antagonist وتتضمن هذه المجموعة دومبريدون domperidone , ميتوكلوبرمايد metoclopramide وهالوبريدول haloperidol وهذه الادوية تعمل على منطقة قدام المستقبل الكيماوي CTZ والمسلك الهضمي , وكذلك مجموعة الفينوثيازينات مثل كلوبرومازين chlorpromazine و بروكلوربيرازين prochlorperazine وثاي اثيل بيرازين thiethyl perazine حيث تعمل هذه الادوية على منطقة قدام المستقبل الكيماوي CTZ ومركز القيء vomiting centre.

- ميتوكلوبرمايد metoclopramide

وهو مضاد للدوبامين على مستقبلات D₂ ويستخدم بكثرة كمضاد للقيء مركزي العمل , ان للدواء العديد من الفعاليات على الجهاز الهضمي فإنه يزيد شد المصرة المعدية المريئية ويزيد من حركة المريء ويزيد من سرعة افراغ المعدة دون ان يؤثر على افراز الحامض المعدي , وقد لوحظ انه يقلل حدوث التهاب المريء الارتجاعي وفعال في علاج الغثيان والقيء المصاحب لاضطرابات المسلك المعدي المعوي , والقيء الحاصل بعد التداخلات الجراحية او القئ الناجم عن استخدام علاجات السرطان الاشعاعية و الكيماوية , كما انه يستخدم للاسراع في افراغ المعدة قبل التخدير الجراحي للحالات الطارئة , يوصف الدواء 10 ملغم ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم او الحقن العضلي او الوريدي . يمتص الدواء بسرعة من المعدة الفارغة ويعطي ذروة تركيزه خلال 40-120 دقيقة , عمر النصف البلازمي له 4 ساعات , وحوالي 20% من الجرعة تطرح غير متأيضة في البول و60% تؤيض على شكل مقترنات كبريتية وكلوكورونيدية , ان اشيع الاعراض الجانبية التي يحدثها الدواء هي اعراض الجهاز خارج الهرمي extrapyramidal effects



ميتوكلوبرمايد

الاستخدامات السريرية لمضادات القيء

- دوار السفر motion sickness

يعالج بمضادات الكولين خصوصاً السكوبلمين scopolamine او مايسمى بهايوسين hyoscine . حيث يعطي بجرعة 0,6 ملغم وبالإمكان اعطائه ثلاث مرات يومياً . كما يعالج دوار السفر بمضادات الهستامين مثل سايكلزين cyclizine 50 ملغم عن طريق الفم وبالإمكان اعطائه ثلاث مرات يومياً او المكلوزين meclizine 50 ملغم مرة واحدة يومياً عن طريق الفم .

الادوية التي تعطي لدوار السفر يجب ان تعطي قبل 30-60 دقيقة من السفر خصوصاً المستحضرات الفمية التي سيصبح تعاطيها وامتصاصها غير ممكن لحصول القيء .

- الغثيان والقيء المصاحب للحمل

والذي غالباً يحصل في الفصل **trimester** الاول من الحمل وغالباً يختفي لحاله بعد 14 اسبوع من الحمل ولكن في الكثر من الحالات يحتاج الى علاج . تعطي مضادات الهستامين الغالقة لمستقبل H_1 مثل مكلوزين , سايكليزين و دايفين هايدرامين ودايمين هايدرنيت استخدمت بنجاح في القيء المصاحب للحمل ويعد ميكلوزين الافضل لطوله فعله . وربما اعطيت الفينوثيرازينات مثل بروميثازين بجرعة 25 ملغم مرة واحدة يومياً ان لم

تنفع مضادات الهستامين

- القيء ما بعد التخدير

تعالج الحالة باعطاء ميتوكلوبراميد , حيث ان اعطاء الفينوثيرازينات او غالقات مستقبلات H_1 الهستامينيه قد تؤدي الى تنشيط فعل المخدرات واستطالة فترة الافاقة .

- القيء المتسبب عن الادوية والعلاج الاشعاعي .

قيء العلاج الاشعاعي وكيمياويات السرطان يعالج بنجاح بالفينوثيرازينات مثل بروكلوربيرازين وكذلك ميتوكلوبراميد.

- القيء المصاحب لاعطاء ابومورفين يعالج بالفينوثيرازينات.

- القيء المصاحب لاعطاء المورفينات يعالج بمضادات مستقبلات H_1 الهستامينية .

الفصل الرابع

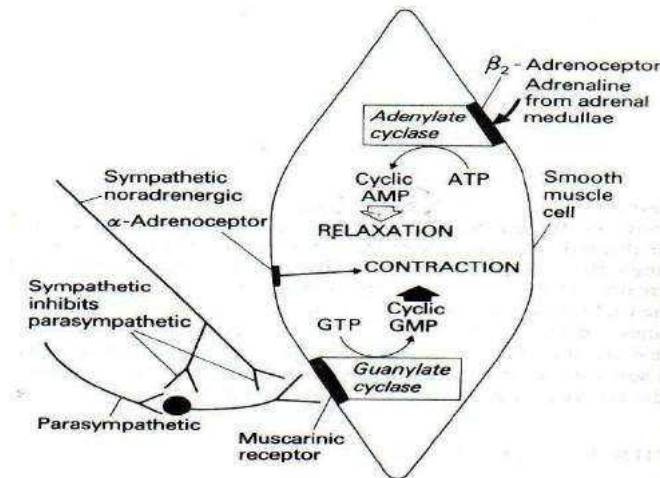
أدوية الجهاز التنفسي

Drugs of Respiratory system

مرخيات القصبات الهوائية bronchodilators

أن العضل الأملس للجهاز التنفسي يصله تجهيزا عصبيا وديا ولا وديا ، اللاودي يأتي من العصب التائه حيث تحرر الألياف اللاودية ناقل الأستيل كولين الذي يعمل على المستقبلات المسكرينية في العضل الأملس مؤديا الى تقلصها (انقباض قصبي) إن هذا التقلص يتوسطه إنزيم الكوانليل سايكليز *guanylyl cyclase* حيث ينتشط هذا الإنزيم عند ارتباط الأستيل كولين بمستقبله المسكريني في العضل الأملس ، ويؤدي الكوانليل سايكليز الى تكون الكوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) من الكوانوسين ثلاثي الفوسفات . ان الكوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي يحرر الكالسيوم ويسهل عملية التقلص حيث يعمل الكالسيوم كأيون للتهيج – التقلص *excitation contraction coupling ion* . كما أن العضل الأملس مجهز بألياف ودية وتحوي العضلات الملساء على مستقبلات ألفا (α) ومستقبلات بيتا 2 (β_2) وان ارتباط النورادرينالين بمستقبلات بيتا 2 يؤدي الى تنشيط الادنليل سايكليز *adenylyl cyclase* وينتج عن ذلك تكون الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي (cAMP) من الادنوسين ثلاثي الفوسفات ، ان تكون الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي يؤدي الى الإقلال من توافر الكالسيوم كأيون أساسي للتقلص مما يؤدي الى ارتخاء العضل الأملس (انبساط قصبي) ، على أية حال ان cAMP يتأبض سريعا الى شكله غير الفعال بواسطة إنزيم فوسفو داي استيريز (شكل رقم 16) وبناءا على ذلك فان مرخيات القصبات هي :

- 1- الأدوية الادرينالية خصوصا الشادة *agonist* لمستقبلات بيتا 2 .
- 2- الأدوية المضادة للكولين الغالقة لمستقبلات المسكرين .
- 3- الأدوية المثبطة لإنزيم الفوسفوداي استيريز (مثل زانثينات *methylxanthines*) حيث انها تمنع أيضا وتطيل من فترة بقاء cAMP وبالتالي فترة فعله المرخي للعضل الأملس .



شكل رقم 16: آلية العمل الكولينيه والنورادريناليه على العضلات الملساء في القصبات الهوائية

1- الأدوية الودية sympathomimetic drugs

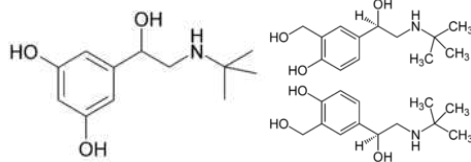
استخدمت الكثير من الأدوية الودية العمل غير النوعية الفعل nonspecific لإحداث ارتخاء القصبات الهوائية مثل الأدرينالين و ايزوبروترنول وافدرين . غير ان الأدرينالين يعمل على مستقبلات β_2 و β_1 و α لذا فان استخدامه كمرخي قصبي يتزامن مع العديد من الأعراض الجانبية مثل ارتفاع ضغط الدم وتسارع القلب ولانظامية القلب ، لذا فهو يستخدم فقط في علاج نوبات الربو الحادة ويعطى بجرعة 0.5 – 1 ملغم تحت الجلد ويستخدم أيضا بطريقة الاستنشاق Inhalation ولكن استخدامه بهذه الطريقة استبدل بالأدوية الشادة لمستقبلات β_2 ، كما استخدم ايزوبروترنول كمرخي قصبي غير انه غير نوعي أيضا إذ يعمل على مستقبلات β_2 و β_1 ولعمله على β_1 فإنه يحدث تسارع القلب. الافدرين أيضا يعمل على مستقبلات β_2 و β_1 و α ولكن أفضليته جاءت من طول فترة فعله بالرغم من ان له نفس الأعراض الجانبية للادرينالين وبغية الحصول على ادوية خصوصية تعمل على مستقبلات β_2 فقط فقد دخلت الاستخدام مجموعة من هذه الادوية التي تحاكي فعل الادرينالين على مستقبلات β_2 حصرا ومنها :

شادات مستقبلات بيتا 2 الادريناليه قصيرة المفعول

سالبيوتامول salbutamol

يعمل هذا الدواء كدواء شاد agonist للمستقبلات الادرينالية نوع β_2 ويستخدم كذاذ aerosol و عن طريق الوريد وعلى شكل حبوب وعن طريق الفم على شكل حبوب وشراب . ان استخدام الرذاذ يقلل من الأعراض الجانبية لان الدواء يطبق مباشرة في منطقة عمله كما ان ذلك لا يتطلب سوى جرعة قليلة ، لذا فقد اصبح الطريقة المثلى لعلاج تشنج القصبات في الربو المزمن والمرض الرئوي الانسدادي المزمن COPD . الجرعة التي يعطيها رذاذ السالبيوتامول هي 200 مايكروغرام وفعله سريع جدا ، اما عند اعطاء الدواء عن طريق الفم (5 ملغم) فان فعله يبدأ خلال نصف ساعة ويعطي ذروة الفعل بين 2-4 ساعات ، قد يسبب الدواء سرعة في معدل النبض وارتعاش عضلي .

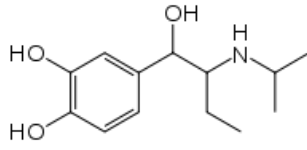
حضرت ادوية خصوصية اخرى منها التربيوتالين terbutalin و البيوتيرول albuterol وميتاوبروترنول metaproternol و اورسيبرينالين orciprenaline وايزوايثارين isoetharine وبعض هذه الادوية لا يؤيض بانزيم كتيكول أمين اورثو مثيل ترانسفيريز COMT لذا فان لها فعلا أطول مقارنة بالادرينالين . ان الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 الادرينالية اصبحت ادوية الخط الاول لعلاج حالات التشنج القسبي وقد تستخدم مع المثيل زانثينات والسترويدات في علاج الحالة الربويه status asthmaticus .



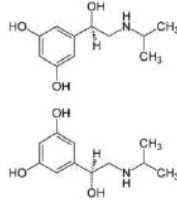
ألبوتيرول

تربيوتالين

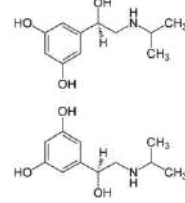
سالبيوتامول



إيزوايثارين



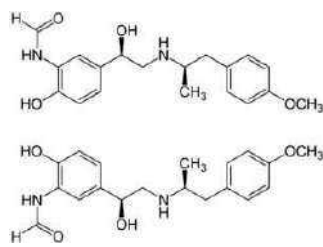
أورسيبرينالين



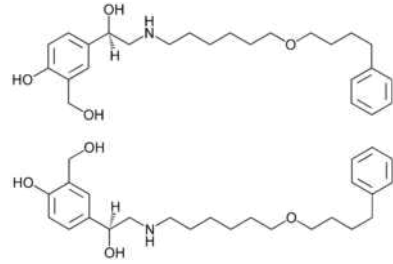
ميتابروترونول

شادات مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية طويلة المفعول

سالميترونول salmetrol و فارموتيرول farmoterol هما شادين خصوصيين specific طويلي المفعول وهما نظيران كيميائيان لدواء ألبوتيرول albuterol ولكن لهما سلاسل جانبية محبة للدهون تزيد من ألفة الدواء لمستقبلات بيتا 2 ، انهما يحدثان ارتخاءا قصبيا لمدة 12 ساعة ، سالميترونول له بداية فعل بطيئه ولاينبغي ان يستخدم لنوبات الربو الحاده ويوصف فقط للاعطاء لفترة منتظمة بعد انتهاء النوبه الحاده. ان اعطاء شادات مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية طويلة المفعول مع بخاخات الستيرويدات يعطي نتائج افضل من مضاعفة جرعة الستيرويدات او اضافة الثايوفلين او مضادات الليكوترينات الى الستيرويدات.



فارموتيرول



سالميترونول

2- الادوية المضادة للكولين

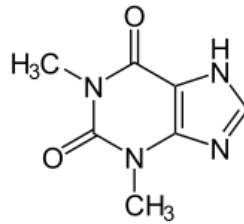
استخدمت مضادات الكولين لاحداث الارتخاء القصي غير ان سعة عملها خصوصا تلك الادوية التي تعبر حاجز الدم الدماغ تجعل استخدامها مصحوبا بالعديد من الاعراض الجانبية التي تحد من استخدامها لفترة طويلة ، حضر ابراتروبيم برومايد الذي ليس له تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وله خصوصية العمل على القصبات الهوائية خصوصا عند استخدامه كبخاخ . وقد حضر لهذا الغرض حيث تحوي كل بخة على 20 مايكروغرام وقد افرز هذا الدواء لنفسه محلا في علاج الربو غير انه لا يحتوي ميزات افضل من الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 الأدرينالية .

3- المثل زانثينات : ان فعالية المثل زانثينات تعتمد على تحولها الى الثايوفلين .

الثايوفلين theophylline وهو (3،1 ثنائي مثل زانثين) وهو قلويد نباتي . ان الثايوفلين فعالا كمرخي في علاج الربو ومن الممكن اعطائه حقنا وعن طريق الوريد وبعض المستحضرات عن طريق الفم وعن طريق

المستقيم . آلية عمله تتم من خلال اثباطه لانزيم الفوسفو داي استريز معطلا ايض الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي . كما يعتقد ان الثايوفلين يغلق مستقبلات الادينوسين ويزيد من مستوى الكالسيوم في العضلات الملساء كما انه يثبط تأثيرات البروستوكلاندينات على العضلات الملساء ويثبط تحرر الهستامين والليوكوترينات .

الحركية الدوائية : لوحظ ان هناك تفاوت كبير بين الافراد في ايض الثايوفلين وان التركيز البلازمي الذي يعطي التأثير الدوائي المثالي يتفاوت من 27-55 مايكرومول / لتر او 5-10 ملغم / لتر وان تصفية الدواء في الذكور 20-30 % اكثر من الاناث . كما يقل ايض الثايوفلين في التليف الكبدي وعجز القلب الاحتقاني والامراض الرئوية المزمنة ، سمية الثايوفلين ترتبط ارتباطاً مباشراً بالجرعة وتركيز الدواء في البلازما وقد تحصل تأثيرات صحية خطيرة بتركيز اقل من 20 ملغم / لتر، وعموماً بعض المرضى يحصل لديهم اعراض جانبية شديدة حتى بتركيز اقل من 20 ملغم / لتر ومنها لا نظامية القلب والاختلاجات والتوقف القلبي وتوقف التنفس، لذا فعند اعطائه يجب التأكد من عدم اخذ جرعة منذ 12 ساعة ، ويفضل تحديد الجرعة بعد مقايسة تركيزه في الدم ، ويجب اعطاء الدواء وريديا بالتسريب البطيء لان الحقن السريع قد سجلت معه حالات خطيرة منها توقف القلب . وقد تحصل معه اعراض جانبية خفيفة منها فقدان الشهية والغثيان والقيء والشد العصبي .



ثايوفلين

حالات المخاط والمقشعات Mucolytics and Expectorants

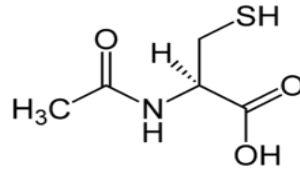
ان المسلك التنفسي يفرز طبيعياً حوالي 100 مل من السوائل يومياً يبتلع اغلبها، وتتكون سوائل الجهاز التنفسي من الماء وبروتينات سكرية glycoproteins مترابطة مع بعضها بأصرة سلفيدية ثنائية مكونة بوليمرات . وفي الحالات المرضية فان الافراز يزداد كما ان النضحات الالتهابية التي تحوي البروتينات البلازمية تكون رابطة مع البروتينات السكرية في المخاط مؤدية الى تكون بوليمرات اكبر مما يؤدي الى زيادة كثافة المخاط ويجد المريض صعوبة في اخراجه بواسطة السعال خصوصا وان الاهداب القصبية bronchial cilia تصبح غير فعالة .

المقشعات Expectorant هي الادوية التي تزيد في افراز القصبات وتقلل من كثافة الافراز التنفسي وتزيد من جريان المخاط الذي بالامكان اخراجه بسهولة . اما حالات المخاط Mucolytics فهي الادوية التي تكسر محتويات وجزيئات المخاط او الافراز التنفسي لتجعل المخاط خفيفا وبالامكان اخراجه بالسعال .

حالات المخاط :Mucolytics

- أستيل سسيتين Acetyl cystein ومثيل سسيتين methylcystein

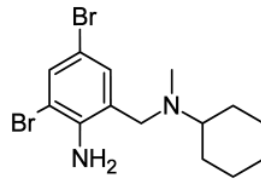
ان هذه الادوية تحوي على مجاميع سلفدريل sulphdryl التي تقوم بفتح الاصرة السلفيدية الثنائية بين البروتينات السكرية في المخاط مؤدية الى الاقلال من لزوجة المخاط وتسهل اخراجه . تعطى هذه الادوية بواسطة الاستنشاق وهي مفيدة جدا في المخاط اللزج . الاستيل سسيتين عند ابتلاعه قد يحدث تخريشاً في الجهاز الهضمي وتفاعلات حساسية .



أستيل سسيت

- برومهكسين Bromhexine

برومهكسين ايضا من الادوية الحالة للمخاط ، انه يزيد الفعالية اللايزوزومية مؤديا بذلك الى افراز الانزيمات القادرة على احداث الحل المائي للسكريات المتعددة المخاطية في السائل التنفسي حيث انه يزيد من حجم الافراز التنفسي ويقلل من كثافته عند اعطائه بجرعة 16 ملغم ثلاث مرات يوميا عن طريق الفم .



برومهكسين

دورنيز البنكرياس pancreatic dornase

وهو انزيم دي اوكسي رايبونوكليبيز deoxyribonuclease يستخدم كدازا وهو فعال في علاج المخاط القيجي الذي تأتي لزوجته من احتوائه على الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA .

المقشعات Expectorants

تشمل المقشعات : عرق الذهب Ipecacuanha وكويفنسين (كلسريل كويكوليت) ، يوديد البوتاسيوم ، الكريزوت creosot ، الزيوت الطيارة مثل (زيت المنثول ، menthol ، اليوكالبتوس eucalyptus

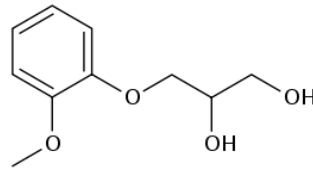
، التربينتين turpentine ، الينسون anise) وتستخدم كمستنشقات لتحفيز الافراز التنفسي بالفعل المباشر على خلايا القصبات .)

- شراب عرق الذهب syrup of ipecac

يحتوي شراب عرق الذهب على قلويدات اميتين emetin وسفالين cephaeline ولهما تأثيراً مقيتاً ، ويشار الى ان عرق الذهب يحدث منعكساً معدياً ينتج عنه زيادة افراز الغدد القصبية المحفز بالعصب التائه ، كما اشير الى انه يرخي العضلات الملساء للقصبات الهوائية ، لوحظ ان اعطائه بجرعة 5 و 2-0 مل كل 2-3 ساعات يؤدي الى تسهيل اخراج المخاط التخين من المسلك التنفسي .

- كويفنسين guaiphenesin (كلسريل كوياكوليت glyceryl guaiacolate)

وهو من الادوية المقشعة والحالة للمخاط وفي الجرعة الكبيرة يعمل مرخيا للعضلات الهيكلية (تأثيراً مركزياً على الجهاز العصبي المركزي) ، يستخدم كحال للمخاط ومقشع بمفرده على شكل شراب او مع ادوية السعال الاخرى مثل مضادات السعال ومرخيات القصبات الهوائية ومضادا الهستامين ، لوحظ ان كثافة المخاط تنخفض عند استخدامه بجرعة فمية مقدارها 300-600 ملغم 4 مرات يومياً .



كويفنسين

- اليوديدات

اليود يحفز انتاج افراز قصبي غير كثيف عن طريق فعله المباشر على الخلايا القصبية الافرازية ، انه يطرح سريعاً في الافراز القصي خلال 15-25 دقيقة بعد الاعطاء الفمي والوريدي . الجرعة الفمية من المحلول المشبع ليوديد اليوتاسيوم 5 و 0 مل اربع مرات يوميا بعد كل وجبة أكل ووقت النوم تزداد الى 1-2 مل اربع مرات يوميا . اليود يحدث طعم معدني غير طيب في الفم وربما يحدث تورم مؤلم في الغدد اللعابية والدمعية بعد جرع قليلة منه ، كما ان استخدامه لفترة طويلة يحدث مشاكل وتخريش في الجهاز الهضمي ويحدث تضخم الغدة الدرقية.

مثبطات السعال (antitussives (cough suppressants)

ان منعكس السعال يتم عن طريق مستقبلات في الظهرارة والتراكيب الداخلية مابعد الظهرارة في الحنجرة والقصبة الهوائية والقصبات الرئيسية وكذلك بواسطة مستقبلات ميكانيكية تتحسس للتغيرات في الضغط داخل القصبة الهوائية . ان التحفيز ينتقل من المستقبلات عبر العصب التائه الى مركز القيء في النخاع . الاستجابة الصادرة من مركز القيء تنتقل عبر المسالك الكولينية الى العضلات الصدرية والبطنية والحجاب الحاجز محدثة شهيق عميق يتبعه زفير قوي متقطع سريع . يكون دور السعال هو اخراج الاشياء الغريبة التي تدخل القصبات الهوائية ولاخراج المخاط من تجاويف القصبات وان هذا مفيدا للمريض لاجراج الاجسام الغريبة او الجراثيم فضلا عن تنظيف المسلك التنفسي غير ان السعال غير المنتج للبلغم الطويل الامد قد يكون مجهدا للمريض وربما يؤدي الى تحطم الانسجة المرنة في الرئة او احداث تلف لظهارة القصيبات والقصبة الهوائية كما ان السعال قد يحدث مع الالام الحادة غير المسيطر عليها على الالام الأورام ، التهاب البلورا ، كسور الأضلاع ، وقد يحدث لدى مرضى عجز القلب ومرضى الاصابات التنفسية الحادة الشديدة والمرضى كبار السن مما يتطلب اثباطه او ايقافه.

تشمل مثبطات السعال نوعين من الأدوية

- مثبطات السعال المخدره Narcotic antitussives

- كودائين codeine

تشمل مثبطات السعال المخدره كل المورفينات تقريبا وتعد هذه الادوية هي اكثر الأدوية فعالية في اثباط السعال . ومن بين المورفينات يعد الكودائين اكثرها استخداما خصوصا وانه مثبط للسعال بجرعة اقل من جرعه المسكنة كما انه يحدث ربع تأثير المورفين المثبط لمركز التنفس ، فضلا من انه يحدث تجفيفا لظهارة المسلك التنفسي وسيكون ذلك مطلوبا في الحالات المرضية المصحوبة بزيادة افراز المخاط التنفسي . عموما الجرعة المثبطة للسعال للكودائين منخفضة نوعا ما . الجرعة المعتادة هي 15-20 ملغم ثلاث مرات يوميا ، غير ان الكودائين لا يفضل في مرضى الربو او نفاخ الرئة emphysema فقد يؤدي الى عدم الكفاية التنفسية الناجحة عن اثباطه مركز التنفس والجرعة التي يوصى بها للاطفال واليافين 1-5 و1 ملغم /كغم /يوم .

- مثبطات السعال غير المخدره Nonnarcotic

- ليفوبروبوكسيفين levopropoxyphane

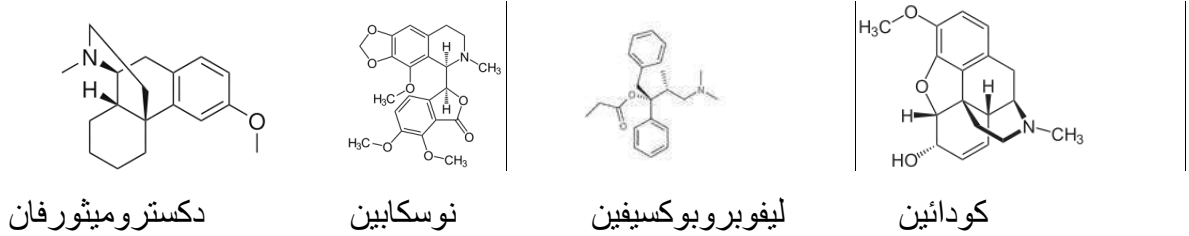
ويعد مثبط للسعال ذو تأثير مسكن ، عندما يعطى بجرعة 50-100 ملغم فان فعاليته في اثباط السعال متوسطة – جيدة ولا يحدث له تحمل tolerance ولا يؤثر على الافراز التنفسي ولا يثبط مركز التنفس . اعراضه الجانبية الغثيان والدوار ، وحضر كسائل للاستخدام الفمي كما حضر على شكل محافظ (كبسول) .

- نوسكابين Noscapine

وهو بنزويل ايزوكوينولين طبيعي ليس له تأثير مسكن او اي تأثيرات اخرى على الجهاز العصبي المركزي ، تأثيره المثبط للسعال ضعيف ويستخدم غالبا مع الادوية الاخرى وجرعته 5-90 ملغم اربع مرات يوميا .

- دكستروميثورفان dextromethorphan

هو ايسومير للمثيل ايثر ليفورفانول levorphanol ليس له تأثير مسكن وليس له تأثير مثبط على مركز التنفس ولا يحدث الادمان لكنه يعمل كمثبط للسعال بفعله المركزي على مركز السعال لوحظ ان اعطائه بجرعة 30 ملغم في البالغين يثبط السعال لفترة 8-12 ساعة .



الملطفات demulsant

وقد تستخدم الملطفات لاثبات السعال الذي ينشأ من منطقة البلعوم حيث ان الملطفات تعمل طبقة واقية للظهارة البلعومية تستخدم لهذا الغرض acacia ، الكلسرين ، عرق السوس ، العسل ومواد اخرى ويعتقد ان جزء من عملها بسبب احداثها للتسكين الموضعي . كما قد تستخدم المخدرات الموضعية لهذا الغرض مثل رذاذ الليدوكاين 10 % او بنزونيتيت benzonotat .

كما يستخدم الترطيب humidification للمسلك التنفسي حيث ان الترطيب له فعل ملطف من جانب كما انه يزيد الافراز التنفسي مقللا كثافة المخاط من جانب اخر ، مثل استخدام بخار الماء ، كما تستخدم الرذاذات المرطبة لترطيب المسلك التنفسي والتي قد يضاف لها ادوية اخرى مثل المرخيات القصبية و حالات المخاط والمضادات الحيوية .

علاج الربو (جدول رقم 23) :

ان العوامل التي تؤدي الى انسداد المسلك التنفسي في الربو تتضمن

- 1- تقلص العضلات الملساء في القصبات الهوائية .
- 2- زيادة افراز المخاط الكثيف الذي يلتصق بجدران المسلك التنفسي .
- 3- استسقاء ظهارة الجهاز التنفسي .

ان العديد من الوسائط تشترك في الامراضيات المذكورة اعلاه , فحينما يرتبط الالرجين المحسس allergen بالاميونوكلوبيولين نوع E (IgE) وان تفاعل الالرجين المحسس مع الاميونوكلوبيولين المناعي في الخلايا الجزعية cell stem في الجهاز التنفسي يؤدي الى تحرر الهستامين وسيستينيل ليكوترينات التي تحدث التقلص القسبي وافراز المخاط واستسقاء ظهارة الجهاز التنفسي ، كما ان الخلايا الجذعية ايضاً تحرر العديد من وسائط الجذب الكيمياوي mediators chemotactic مثل ليكوترين B₄ والسايوتوكاينات cytokines وان هذه الوسائط تؤدي الى تنشيط الخلايا الالتهابية خصوصاً الخلايا الحمضة eosinophils وخلايا البلعم الحويصلية alveolar macrophage وان الاثنين مصدرين لتحرير الليكوترينات والسايوتوكاينات .

الادوية المستخدمة في علاج الربو

تعد المرخيات العضلية (شادات مستقبلات بيتا 2) والسترويدات هي ادوية الخط الاول لعلاج الربو .

- المرخيات العضلية : كما مر وصفها
- الستيرويدات القشرية : ان الستيرويدات التي تم تحضيرها على شكل بخاخات اصبحت ادوية الخط الاول في مرض الربو المتوسط و الشديد ، كما ان الربو الشديد قد يتطلب اعطاء الستيرويدات وريدياً ، غالباً لفترة قصيرة . وليس هنالك ادوية اكثر فعالية من بخاخات الستيرويدات للسيطرة الطويلة الامد في الاطفال والبالغين .
- ان الستيرويدات ليس لها تأثير مباشر على عضل الجهاز التنفسي لكنها تقلل عدد ونشاط الخلايا التي تشترك في امراضية الربو كما انها تقلل فرط حساسية العضلات الملساء في القصبات الهوائية للعديد من العوامل التي تحدث التشنج القسبي bronchoconstriction مثل المحسسات allergens , المخرشات irritants , الهواء البارد , التمرين exercise . كما انها تقلل الالتهابات واستسقاءات ظهارة الجهاز التنفسي وتقلل نفاذية الاوعية الشعرية من خلال اثباطها تخليق الليكوترينات .

وبصدد الحركية الدوائية لبخاخ الستيرويدات فان جزء كبير من جرعة الستيرويدات المأخوذه عن طريق البخاخ (80-90) يستقر في الفم والبلعوم او يبتلع وان ذلك يمتص ويدخل الدورة الدموية . اي ان فقط 10-20% من الجرعة المعطاة بالبخاخ تستقر في المسلك التنفسي .

المريض بالنوبة الربوية يحتاج حقن الستيرويدات جهازياً مثل الحقن الوريدي لمثيل بردنيزولون . وعندما تتحسن حالة المريض يجب انقاص الجرعة تدريجياً ثم قطع العلاج الستيرويدي خلال 1-2 اسبوع (ينظر الستيرويدات للمزيد من المعلومات حول الجرع والاعراض الجانبية والفعاليات الدوائية) .

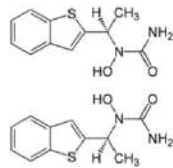
الستيرويدات المستخدمة في علاج الربو تتضمن الستيرويدات الفمية ، بردنيزون ، مثيل بردنيزولون ، وعن طريق الوريد هايديروكورتزون، وعن طريق البخاخات ترايمسينلون ، بلكوميثازون فلونيسولد ، فلوتيكازون .

الادوية الاخرى

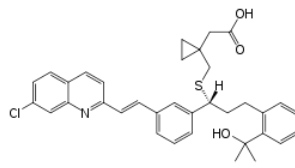
الادوية المؤثرة على الليكوترينات :

العديد من انزيمات لايوكسجينيز lipoxygenases تعمل على حامض الاراكدونك arachidonic acide لتكون الليكوترينات leukotrienes او اللايوكسينات lipoxins في الانسجة المختلفة .
العديد من مضادات الليكوترينات قد دخلت الاستخدام الطبي ومنها زافرلوكاست zafirlukast ،
مونتيلوكاست montelukast وهي غالقة لمستقبلات الليكوترينات ودواء زليوتون zileuton المثبط
لتخليق الليكوترينات. ان الليكوترينات C4, D4, E4 وهي سيستينيل ليكوترينات cysteinyl
leukotriens تسمى إجمالاً المادة التأقية بطيئة التفاعل SRS-A وهي تنتج في الخلايا الجذعية mast
والخلايا القعدة basophil وخلايا البلعمة macrophage وان هذه الليكوترينات تعد الان من العوامل
المهمة في امراضية مرض الربو ، كعوامل قابضة للمعضلات الملساء للقصبة الهوائية (يشار الى انها
1000 مره اقوى من الهستامين كقابضه للمعضلات الملساء في القصبات الهوائيه) ، فضلا عما تحدثه من
تشنج القصبات فانها تؤدي الى تحفيز افراز المخاط ونضوح السوائل من الاوعية الشعرية والاثنان يؤديان الى
انسداد المسالك التنفسية الشعبية ان افعال الليكوترينات اعلاه يتوسطها مستقبل سيستينيل ليكوترينات Cyst
Lts ، ويعد دوائي مونتيلوكاست وزافرلوكاست ضادين تنافسين على هذا المستقبل اما دواء زليوتون فانه
يثبط تخليق الليكوترينات باثباط انزيم 5- لايوكسجينيز ، كما ان زليوتون ايضا يمنع تخليق ليكوترابين B4
المسؤول عن احداث الالتهابات .

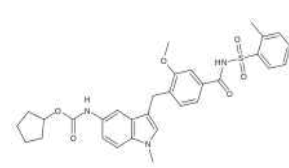
ان الادوية الثلاث اعلاه تعطى عن طريق الفم في علاج الربو المزمن ولا تستخدم في علاج نوبات الربو
الحادة. ويتأثر امتصاصها بوجود الغذاء في المعدة ، حوالي 90% منها ترتبط ببروتينات البلازما ويؤيض
الزليوتون في الكبد ومؤيضة يطرح في البول ، اما زافرلوكاست ومونتيلوكاست فيطرحان عن طريق الصفراء.
الزليوتين يؤثر على انزيمات الترانسميناز الكبدية لذا يجب ان تقاس هذه الانزيمات في الدم بشكل دوري عند
العلاج ، كما انه يثبط ايض الثايوفلين ويجب اقلال جرعة الثايوفلين عندما يعطيان معاً واخذ الحذر عند اعطاء
زليوتين مع الوافرين وترفنادين terfenadine وبروبرانولول حيث ان زليوتين يثبط ايض هذه الادوية .
كما ان زليوتين لا يستخدم مع امراض الكبد الحادة ويستخدم بحذر في المرضى الذين يتعاطون كميات كبيرة
من الكحول . زافرلوكاست ومونتيلوكاست غالبا يتحملهم المرضى بشكل جيد . زافرلوكاست يزيد تركيز
الوارفرين في البلازما ويقلل تركيز الثايوفلين والارثرومايسين .



زليوتون



مونتيلوكاست

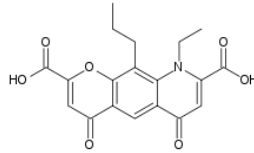


زافرلوكاست

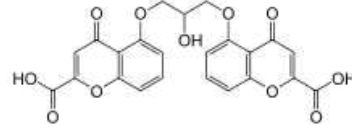
كرومولين ونيدوكروميل cromolyn and Nedocromil

يستخدم هذين الدوائين كعلاجات وقائية في الربو الخفيف والمتوسط الشدة ويتمتعان بهامش امان عالي يجعل استخدامها آمناً خصوصاً في الاطفال . والدوائين يعطيان عن طريق الاستنشاق inhalation ، يعترض كثير من الاخصائيين في ان تكون آلية عمل هذين الدوائين تتم من خلال تثبيتهم stabilization للخلايا الجذعية ومنع تحرر الوسائط المقلصة للقصبات الهوائية عند اتحاد المحسس او الالرجين مع الاميونوكلوبيولين E على الخلايا الجذعية ، وان سبب هذا الاعتراض وجود الكثير من الادوية التي تؤدي هذا الفعل ولكن ليس لها اي جدوى في علاج الربو .

ومن الجدير بالذكر انه قد وجد ان هذين الدوائين يثبطان نشاط الخلايا الالتهابية والنشاط الجذب الكيمياوي chemotactic وفرط التحسس الناجم عن ارتباط الانتيجين بالامينوكلوبيولين E ، يستخدم الدوائين استخداماً فعالياً prophylactic وهما فعالان في منع حصول النوبة الربوية في 60-70% من الاطفال واليافعين غير انهم اقل فعالية في المرضى البالغين والاعمار الكبيرة الذين يعانون من الربو الشديد . وتقتضي الحاجة استخدام الكرومولين لمدة 4-6 اسابيع ليكون فعالاً في الربو المزمن ، غير انه فعالاً بجرعة واحدة في منع حدوث نوبة الربو المستحدثة بالتمرين exercise – induced asthma .



نيدوكروميل



كرومولين

ان الاعراض الجانبية للدوائين قليلة وتحدث في 1 من كل 10,000 مريض وتشمل السعال ، تشنج القصبات الوقتي ، ازيز الصدر ، جفاف الحلق ، استسقاء الحنجرة ، الدوار ، القيء ، الصداع ، احتقان الانف ، الطفح الجلدي والشري urticaria

علاج الحالة الربوية status asthmaticus

الحالة الربوية : هي تعاضم اعراض الربو المهدد للحياة والتي لا تستجيب للعلاج المعتاد لمرض الربو ، وتقتضي علاجاً سريعاً وربما تقتضي ادخال المريض الى المستشفى ويتضمن علاجها استخدام الاوكسجين ، استنشاق شادات بيتا 2 ، الحقن تحت الجلد ربما يكون مطلوباً في المرضى الذين لا يستجيبون لاعطائها عن طريق الاستنشاق . كما ان استنشاق ابراتروبيم ربما يكون فعالاً في بعض الحالات .

جدول رقم 23 : الادويه المستخدمه في علاج الربو

اعراض الحالة	ازالة الاعراض سريعاً	العلاج طويل الامد
الحالة الخفيفة المقطعة	اعطاء شادات B ₂ قصيرة الفعل	لا يحتاج
الحالة الخفيفة المستمرة	اعطاء شادات B ₂ قصيرة الفعل	جرعة خفيفة من بخاخ الشيرويد
الحالة المتوسطة المستمرة	اعطاء شادات B ₂ قصيرة الفعل	جرعة خفيفة - متوسطة من بخاخات الشيرويد وشادات B ₂ طويلة المفعول
الحالة الشديدة المستمرة	اعطاء شادات B ₂ قصيرة الفعل	جرعة عالية بخاخات الشيرويد وشادات B ₂ طويلة المفعول

الفصل الخامس

ادوية الجهاز البولي

Pharmacology of Urinary System

المدرات Diuretics

تحتوي كل كلية في الانسان حوالي مليون من النفرونات nephron ويتكون كل نفرون من مكونين رئيسيين هما الكبيبة glomerulus التي يترشح فيها كميات كبيرة من السائل من الدم ، والنبيبات الكلوية التي يحول فيها السائل المرشح الى بول وهو في طريقة الى حوض الكلية، ويقسم النبيب الكلوي الى النبيب الداني proximal الذي يجري السائل فيه الى عروة هنلي loop of henle وتتالف كل عروة من ذراع نازل descending limb وذراع صاعد ascending limb حيث يرتبط الذراع الصاعد بالجزء القاصي من النبيب distal الذي يوصل الى القناة الجامعة collecting duct . ويكون البول المنتج حصيلة لثلاث عمليات كلوية هي الترشيح الكبيبي واعادة الامتصاص من النبيبات وافراز المواد من النبيبات أي ان معدل الافراغ البولي = معدل الترشيح - معدل اعادة الامتصاص + معدل الافراز .

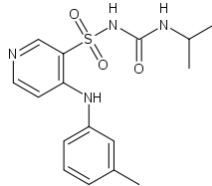
ان الراشح الكبيبي في الانسان يصل الى 180 لتر ونتيجة اعادة الامتصاص في النبيبات الكلوية يطرح منه فقط 1 و5 لتر يوميا لهذا فان المدررات هي ادوية تزيد طرح الماء والاملاح ومن الجدير بالذكر ان خفض اعادة الامتصاص بنسبة 1 % فقط يؤدي الى مضاعفة حجم البول .

وان المدررات تختلف في فعاليتها بناءً على اختلافها في قدرتها على منع امتصاص الماء والصوديوم (جدول رقم 24) شكل رقم 17).

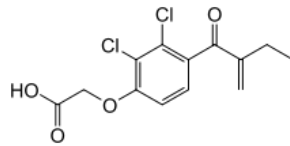
تصنيف المدررات واستخدامها

مدرات العروة Loop diuretics :

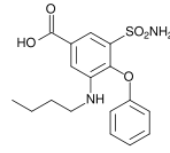
وتضم هذه المجموعة دواء الفروسمايد furosemide وبميتنايد bumetanide وتورسمايد torsemide وحامض الايثيكرنك ethacrynic acid وتعد هذه المجموعة من اقوى المدررات حيث تعمل على الذراع الصاعد لعروة هنلي وتؤدي هذه المدررات عملها حتى عند انخفاض



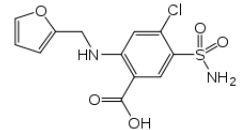
تورسمايد



حامض الايثيكرنك



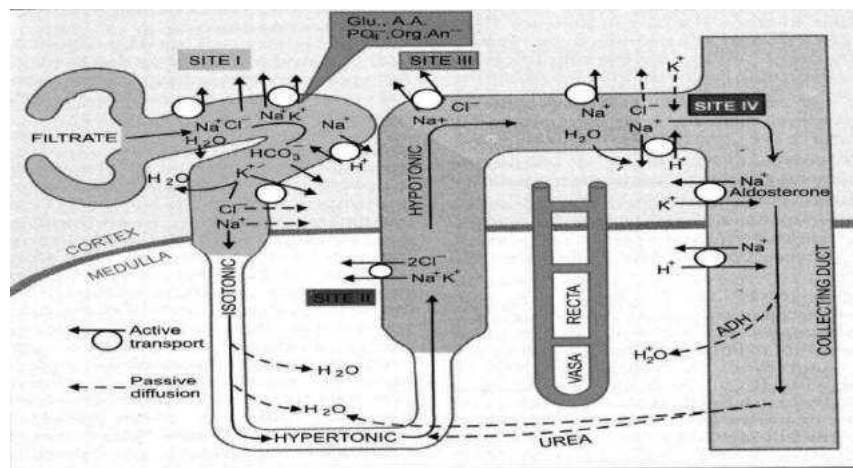
بميتنايد



فروسمايد

جدول رقم 24: القدره النسبيه ومكان العمل ودواعي الاستخدام والاعراض الجانبيه للمدرات

المجموعة الدوائية	القدرة النسبية على منع امتصاص الصوديوم	مكان العمل الرئيسي للمجموعة	دواعي الاستخدام المهمة	الاعراض الجانبيه الرئيسية
مدرات العروة loop dinrefics	عالي 20-25%	الذراع الصاعد لعروة هنلي (خصوصا جزء الذراع في منطقة اللب)	الاستسقاء الرئوي ، وحالات الاستسقاء المقاومة	وهط وعائي collapse ، نقص البوتاسيوم ، القلوية الايضية
السلفنميدات thiazides وغير الثيازيد nonthiazides	متوسط 5%	الذراع الصاعد لعروة هنلي (خصوصا جزء الذراع في منطقة القشرة)	حالات الاستسقاء ، ارتفاع ضغط الدم	نقص البوتاسيوم ، قلوية ، خلل في فحص تحمل الكربوهيدات carbohydrate intolerance
المجموعة المثبطة لانزيم الكريونك انهايديرز	ضعيف 1-3%	النيبيب الداني	قلوية البول ، زرق العين (كلوكوما)	نقص البوتاسيوم ، حماض ايضي
المجموعة المقصدية بالبوتاسيوم sparing diuretics	ضعيف 1-3%	النيبيب القاصي	الاستسقاء ، للحفاظ على مستوى البوتاسيوم في الدم	زيادة البوتاسيوم
المدرات الازموزية	يعتمد على الجرعة	النيبيب الداني وعروة هنلي	استسقاء الدماغ	زيادة حجم الدورة الدموية ، نقص البوتاسيوم



شكل رقم 17: مواقع عمل المدررات للمقارنه مع العمود الثالث في الجدول

الوظيفة الكلوية . يعد الفروسمايد اشيع المجموعة استخداما ، الاعراض الجانبية لحامض الايثيكرنك حددت من استخدامه . البيميتنايد اكثر فعالية من الفروسمايد (40 مرة تقريبا) حيث اصبح استخدام هذين الدوائين (البيمتينايد والفروسمايد وهما من مشتقات السلفنميدات) اكثر شيوعا .

آلية عمل مدررات العروة : تثبط مدررات العروة الانتقال الفعال لايونات الكلور والانتقال المصاحب لايونات الصوديوم في الذراع الصاعد من عروة هنلي .

الحركية الدوائية : الفروسمايد يمتص سريعا ولكن بشكل غير كامل من الجهاز الهضمي ، قليل الذوبان في الدهون ، التوافر الحيوي 60% يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 91-99% . يطرح عن طريق الكلية ، عن طريق النبيبات الدانية ، حامض الايثيكرنك يمتص بشكل جيد من المسلك الهضمي ، ويرتبط بالبروتينات بنسبة 97% يتعرض لايض كبدي جزئي وتقتزن المؤيضات بحامض الكلوكورونيك وتطرح عبر النبيبات ، النسبة الاكبر منه بشكل غير متأين ، عمر النصف 1-2 ساعة ، البيميتنايد يمتص بشكل كامل من المسلك الهضمي وذوبانيته في الدهون اعلى من الفروسمايد ارتباطه بالبروتينات 90% يتأين الدواء جزئيا في الكبد و50% يطرح غير متأين في البول خلال 6 ساعات من الاعطاء ، عمر النصف 1 ساعة، (ينظر جدول 25) بصدد بداية فعل وذروة تأثير وطول فترة فعل المستحضرات الفمية والوريدية لمدررات العروة .

دواعي استخدام مدررات العروة : تعد هذه المجموعة هي ادوية الاختيار الاول لعلاج الاستسقاء الرئوي الناجم عن فشل القلب بسبب سرعة فعلها ، وعموما فان المستحضرات الوريدية تعتبر الخيار الاول في الكثير من حالات الطوارئ مثل الاستسقاء الرئوي الحاد ، وجميع حالات الاستسقاء المقاومة ، فرط الكالسيوم لانها تحفز طرح الكالسيوم وحالات فرط البوتاسيوم ، كما تعطى لاحداث الادرار الاجباري forced diuresis لعلاج حالات التسمم لتسريع طرح السموم ، كما ان الفروسمايد له فعلا مرخيا للاوعية الدموية خفيفا.

الاعراض الجانبية :

- لهذه المجموعة سمية على السمع ototoxicity خصوصا عندما تستخدم مع المضادات الحيوية من نوع الامينوكلوكوسيدات حيث يتأثر السمع سلبيا ، وان استخدامها مع الامينوكلوكوسيدات يؤثر على الوظائف الدهليزية ايضا وقد يحصل تأثيرا على السمع بشكل ثابت وغير معكوس عند الاستخدام الطويل . حامض الايثيكرنك اكثرهم تأثيرا على السمع وقد يحدث الطرش .

- زيادة حامض البول (حامض اليوريك) الفروسمايد وحامض الايثيكرنك ينافسان على طرح حامض البول عن طريق الكلية والصفراء مما يؤدي الى غلق افراز حامض البول والى تعاضم اعراض النقرس لدى المصابين به .

- نقص حجم الدورة الدموية الحاد : تسبب مدررات العروة نقص سريع وحاد في حجم الدورة الدموية وربما يحدث انخفاض ضغط الدم والصدمة shock ولا نظامية القلب .
- نضوب البوتاسيوم : ان زيادة كمية الصوديوم الواصلة الى النبيب القاصي على اثر منع اعادة امتصاصها نتيجة استخدام مدررات العروة يؤدي الى زيادة تبادل الصوديوم بالبوتاسيوم في النبيب القاصي مما يؤدي الى نقص بوتاسيوم الدم .
- نقص المغنسيوم : ان تزامن الاستخدام الطويل لمدررات العروة مع قلة تعاطي المغنسيوم في العلاج ربما يؤدي الى نقص مغنسيوم الدم خصوصا لدى الشيوخ .
- المستحضرات : يحضر الفروسمايد على شكل حبوب تحوي 20 ، 40 ، 50 ، 100 ملغم وامبولات تحوي 20 ، 250 ملغم / 2 مل . البميتنايد يحضر على شكل حبوب تحوي 1 ملغم وامبولات تحوي 25ر0 ملغم / مل .

جدول 25 : مدررات العروه استخداماتها وخصائصها

الادوية	طريقة الاستخدام	بداية الفعل	ذروة التأثير	فترة الفعل
الفروسمايد	عن طريق الفم	15 دقيقة	1-2 ساعة	4-6 ساعات
	عن طريق الوريد	5 دقائق	30 دقيقة	2 ساعة
حامض الايثاكرنك	عن طريق الفم	20 دقيقة	2 ساعة	6-8 ساعات
	عن طريق الوريد	15 دقيقة	45 دقيقة	3 ساعة
بميتنايد	عن طريق الفم	30 دقيقة	1-2 ساعة	5ر4 - 6 ساعة
	عن طريق الوريد	10 دقائق	45 دقيقة	3 ساعة

السلفاتيمنادات

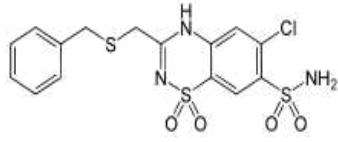
الثيازيد ونظائرها

الثيازيد هي من اكثر المدررات استخداما وهي مشتقات سلفنمايدية وفي تركيبها الكيماوي، فهي قريبة الشبه بمثبطات انزيم الكربونك انهايديرز ، على أي حال ان الفعل المدرر للثيازيد اقوى كثيرا من مثبطات انزيم الكربونك انهايديرز مثل الاستيازولمايد ، كما ان آلية عملها مختلفة عنها. ان كل الثيازيد تعمل على النبيبات وحينما تزداد الثيازيد flat response القاصية والذراع الصاعد لعروة هنلي، وتتميز الثيازيد بالاستجابة المسطحة بما هو اعلى من الجرعة الاعتيادية فانها لا تعطي فحينما تعطي بجرعه اعلى فلا يزداد تأثيرها المدرر .

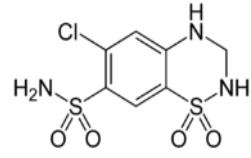
آلية العمل : ان الثيازويد تعمل بشكل رئيسي على النبيبات القاصية مثبتة اعادة امتصاص الصوديوم باثباط اعادة الامتصاص المتصاحب Na^+/Cl^- كما ان لها تأثيرا قليلا على النبيبات الدانية ، كتأثير لهذه الآلية فان الثيازويد تزيد من الصوديوم والكلور في السائل النبيبي لكنها لا تؤثر على التوازن الحامضي - القاعدي ، ولكي تؤدي عملها فيجب ان تطرح في النبيبات لذا فان فعلها ينخفض عند تردي الوظائف الكلوية . كما ان الثيازويد تزيد من فقدان البوتاسيوم حيث ان زيادة بقاء الصوديوم في النبيبات الكلوية يحفز آلية تبادل الصوديوم / البوتاسيوم ، كما ان الثيازويد تزيد من فقدان المغنسيوم ويتطلب تعويض المغنسيوم غذائيا عند استخدام الثيازويد لفترة طويلة خصوصا في الشيوخ ، كما انها تقلل طرح الكالسيوم وتقلل محتوى البول منه ، ومن التأثيرات الدوائية للثيازويد انها تقلل المقاومة الوعائية المحيطة حيث يشار ان فعلها الاولي الخافض لضغط الدم يعود الى اقلها للمقاومة الوعائية المحيطة لان هذا التأثير يحصل قبل تأثيرها المدرر .



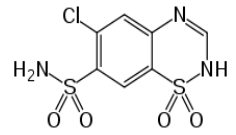
هايدروفلوميثيازيد



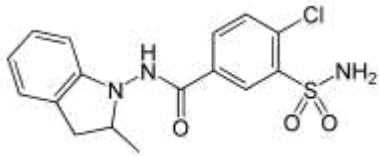
بنز ثيازيد



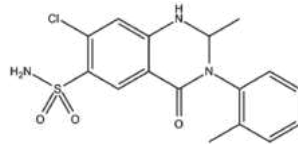
هايدروكلوروثيازيد



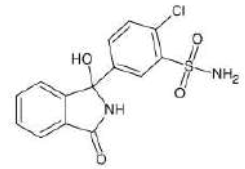
كلوروثيازيد



اندابمايد



ميتولازون



كلورثاليدون

جدول رقم 26 : الحركية الدوائية للثيازيد ونظائرها

الادوية	الجرعة اليومية ملغم	اثبات كاربونك انهايدريز	فترة الفعل (ساعة)	المستحضرات
كلوروثيازيد chlorothiazide	2000-500	++	12-6	حبوب 250 ، 500ملغم ، محلول 250 ملغم/ 5مل
هايدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide	100-25	+	12-8	حبوب 100-25 ملغم ، محلول 50 ملغم /مل
بنز ثيازيد benzthiazide	100-25	++	18-12	حبوب 50 ملغم
هايدروفلوميثيازيد hydroflumethiazide	100-25	—+	12	حبوب 50 ملغم
كلورثاليدون chlorthalidone	100-50	++	48	حبوب 100-25 ملغم
ميثولازون metolazone	20-5	+	18	حبوب 5ر0- 10 ملغم
انداپاميد indapamide	5-2ر5	-	36-24	حبوب 5ر2 ملغم

الاستخدامات السريرية

1- حالات الاستسقاء : في الكثير من الحالات المرضية تكون اعادة امتصاص الصوديوم والكلور من النبيبات الكلوية عالية وهذا يؤدي الى ارتداد السوائل والاملاح الى الدورة الدموية مؤديا الى زيادة حجم الدورة الدموية وخروج السوائل الى الخارج مكونة الاستسقاء مثل :

أ – فشل القلب : ان قلة النتاج القلبي يؤدي الى قلة كمية الدم الواصلة الى الكلى حيث يجعل الكلية تتصرف كما لو كانت الحالة حالة نقص حجم الدورة الدموية وهذا يؤدي الى اعادة امتصاص السوائل والاملاح كآلية تعويضية مما يؤدي الى زيادة اكثر في الراجع الوريدي الى القلب الذي ليس بوسعه ضخه مما يؤدي الى خروج السوائل خارج الدورة الدموية مؤديا الى حدوث الاستسقاءات ويفضل استخدام مدررات العروة في هذه الحالات وقد تستخدم الثيازيد في الحالات الخفيفة والمعتدلة لفشل القلب .

ب- ارتفاع ضغط الدم : تعد الثيازيد من ادوية الاختيار الاول لارتفاع ضغط الدم خصوصا مع الاستخدام الفمي لها وقلة الاعراض الجانبية ، انها فعالة في خفض الضغط الانقباضي والانبساطي في اغلب مرضى ارتفاع الضغط الخفيف والمتوسط وعموما ان العديد من المرضى يستطيعون المحافظة على مستوى طبيعي لضغط الدم بالثيازيد لوحدها لمدة سنتين ، فيما يحتاج مرضى اخرون الى ادوية اضافية اخرى مثل غالقات

مستقبلات بيتا الأدرينالية ، كما ان فعل الادوية المثبطة للانزيمات المحولة للانجيوتنسينوجين ACE-inhibitors يزداد عند اعطائها مع الثيازاييد.

ج - ارتفاع الكالسيوم في البول : الثيازاييد مفيدة في علاج فرط كالسيوم البول لانها تثبط طرح الكالسيوم في البول وقد يكون هذا مفيدا جدا لدى مرضى حصى الجهاز البولي المتكون من الكالسيوم – او كزالات .

د – البوال التفه diabetes insipidus : ان للثيازاييد قدرة متفردة لانتاج بول عالي الكثافة او عالي الازمولية ، (للمستحضرات والجرع ينظر جدول رقم 26) .

الاعراض الجانبية : تشمل الاعراض الجانبية لاستخدام الثيازاييد :نضوب مستوى البوتاسيوم في الدم ، انخفاض حجم الدورة الدموية وانخفاض ضغط الدم الموقعي orthostatic ، فرط الكالسيوم في الدم ، زيادة حامض اليوريك (حامض البول) وزيادة الكوليسترول والدهون في الدم ، التي غالبا ماتعود الى حالتها الطبيعية مع استمرار العلاج.

النظائر المشابهة للثيازاييد

هذه النظائر ليس لها تركيب الثيازاييد ولكن تحوي مجموعة سلفانمايدية في تركيبها ولها نفس آلية فعل الثيازاييد ، ومن هذه المجموعة الكلورثاليدون الذي يتميز بفعل طويل جدا ويستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم كجرعة مفردة يوميا . كما تضم هذه المجموعة الميتولازون وهو اكثر فعالية من الثيازاييد ويختلف عن الثيازاييد انه يزيد طرح الصوديوم حتى في الفشل الكلوي المتقدم . كما تضم هذه المجموعة الانداباميد والذي يتميز بفترة فعل طويلة ، و يحدث انخفاض ضغط الدم بجرعة قليلة ، يتأيس الدواء ويطرح عن طريق الكلى والجهاز الهضمي ويستخدم في مرضى الفشل الكلوي لانه اقل تراكما عند اختلال الوظائف الكلوية .

المدرات المقتصدة بالبوتاسيوم Potassium sparing diuretics

وتضم هذه المدررات الادوية التي تمنع اعادة امتصاص الصوديوم بشكل مباشر او الادوية التي تعمل كمضادات للالدستيرون في النبيبات القاصيه والقنوات الجامعة .

- مضادات الالدستيرون aldosterone antagonists

- سبايرونولاكتون spironolactone

الالدستيرون يعمل على النبيبات القاصيه والقنوات الجامعة بالارتباط بمتسقبل الستيرويدات المعدنية mineralocorticoids مؤديا الى اعادة امتصاص الصوديوم بالتبادل مع البوتاسيوم ، السبايرونولاكتون

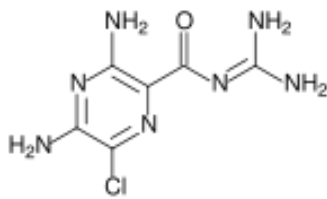
يرتبط بهذه المستقبلات ايضا غالقا فعل الالدوستيرون ، السبايرونولاكوتون ذو فعالية واطئة كمدرر ذلك لان معظم الصوديوم يتم اعادة امتصاصه قبل وصوله الى النبيبات القاصية ، منطقة فعل السبايرونولاكوتون .

يستخدم السبايرونولاكوتون على شكل حبوب ، التوافر الحيوي للدواء عن اعطائه فميا 75% يرتبط بنسبة عالية بيروتينات البلازم ويتأبض بشكل كامل في الكبد متحولا الى مؤيضات فعالة هما كانرينون **canrenone** المسؤل عن نصف الى ثلثي فعالية الدواء .

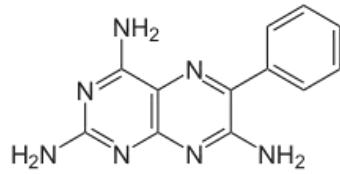
الاستخدامات : ان السبايرونولاكوتون مدرر ضعيف ويستخدم فقط مع المدررات الاخرى خصوصا تلك التي تحدث نقص البوتاسيوم في الدم مثل الثيازيد ومدررات العروة . يستخدم مع الثيازيد لعلاج ارتفاع ضغط الدم حيث يعطي بجرعة قليلة لتفادي احداث الثيازيد لنقص البوتاسيوم . كما يستخدم السبايرونولاكوتون لعلاج الاستسقاء خصوصا الناجم عن تليف الكبد او الخلل الكلوي **cirrhotic and nephrotic** ، والاستسقاء المقاوم حيث انه يكسر مقاومة الاستسقاء للثيازيد ، كما يستخدم كدواء اضافي في فشل القلب الاحتقاني حيث لوحظ انه يشارك في ايقاف تقدم المرضى ويقلل الوفيات .

المستحضرات : حبوب تضم خليط السبايرونولاكوتون 25 ملغم وهايديرولوميثيازيد 25 ملغم ، وحبوب تضم السبايرونولاكوتون وانواع اخرى من الثيازيد وحبوب تضم السبايرونولاكوتون 50 ملغم والفروسمايد 20 ملغم .

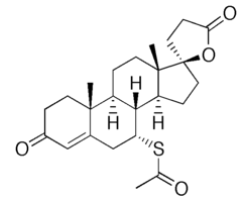
الاعراض الجانبية : الدوار والاختلال الذهني واضطرابات معدية معوية ، والشعرانية وتورم الاثداء والعنة واضطرابات الدورة الشهرية ، والعرض الجانبي الاكثر خطورة هو زيادة مستوى البوتاسيوم في الدم خصوصا عند وجود خلل في الوظائف الكلوية وقد يحصل الحمض الجهازي خصوصا عند مرضى التليف الكبدى .



اميلورايد



تريايمترين



سبايرونولاكوتون

الادوية العاملة بشكل مباشر

- الادوية المثبطة لأقنية الصوديوم الظهارية الكلوية

تضم هذه المجموعة دوائي تريامترين triamterene وامييلورايد amiloride اللذان يثبطان اعادة امتصاص الصوديوم وافراز البوتاسيوم في النبيب القاصي . انهما يترشحان من النبيبات الدانية ، الاميلورايد اكثر فعالية من التريامترين والاثنان يعطيان مع الثيازيد ومدرات العروة لمنع حصول نقص البوتاسيوم .

التريامترين يمتص بشكل كامل عن طريق الفم ويرتبط جزئيا بروتينات البلازم ويتأبض في الكبد لمؤبض غير فعال يطرح في البول ، عمر النصف البلازمي 4 ساعات ، فترة فعل الجرعة المفردة 6-8 ساعات .

الامييلورايد تقريبا 10 مرات اقوى من التريامترين ، فضلا عن اعاقته امتصاص الصوديوم وافراز البوتاسيوم فانه يعيق طرح البوتاسيوم ويزيد طرح اليوريا لذا فانه يزيد من فعل الثيازيد الرافع لمستوى الكالسيوم في الدم ، ربع الجرعة المعطاة فميا يتم امتصاصها فقط ، لا يرتبط الدواء ببروتينات البلازما ولا يتأبض ، عمر النصف 10-20 ساعة وفترة فعله اطول من التريامترين .

الاستخدامات : يستخدمان خليطا مع الثيازيد او مدررات العروة لعلاج ارتفاع ضغط الدم ، لاينبغي ان يعطي معهم دواء يدعم مستوى البوتاسيوم في الدم كما يجب ان لا يعطون للمرضى الذين يتعاطون مثبطات الانزيمات المحولة للانجيوتنسين ACE – inhibitor لان احتمالية زيادة البوتاسيوم تزداد ، كما يجب تحاشيهم في مرضى اختلال وظائف الكلى .

المستحضرات : حبوب تحوي تريامترين 50 ملغم وبنزوثيرايد 25 ملغم ، حبوب تحوي تريامترين 50 ملغم وفروسمايد 20 ملغم . حبوب تحوي اميلورايد 5 ملغم وهيدروكلوروثيازيد 50 ملغم ، حبوب تحوي اميلورايد 5 ملغم وفروسمايد 40 ملغم

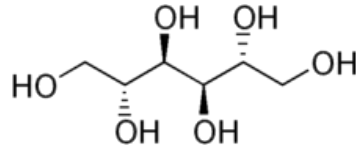
الاعراض الجانبية : الغثيان والاسهال والصداع قد تحدث مع الاميلورايد . كما يحدث الغثيان والدوار وتشنج العضلات وارتفاع يوريا الدم واختلال فحوص تحمل الكلوكوز مع التريامترين .

المدرات الازموزية Osmotic diuretics

يستخدم كل من المانيتول mannitol واليوريا urea كمدرات ازموزية عن طريق الوريد . ان هذه الادوية تترشح بشكل حر وسريع من الكبيبات الكلوية ان تأثيرها المدرر ناجم عن قدرتها على حمل الماء معها الى النبيبات الكلوية ولانها لا يعاد امتصاصها فانها تسبب زيادة طرح البول.

كما يعاق امتصاص الصوديوم من نبيبات الكلية نتيجة التخفيف العالي للصوديوم داخل النبيبات وزيادة سرعة جريان السوائل فيها ومع انها تحدث زيادة الادرار غير انها تعطى وريديا مع كميات كبيرة من الماء لذا فهي غير فعالة في علاج حالات الاستسقاء او الخبز ، وتعطى للمحافظة على جريان البول خصوصا عند التسمم الحاد بالمواد التي تحدث الفشل الكلوي الحاد كما انها تستخدم في علاج مرضى ارتفاع الضغط داخل القحف وحالات الفشل الكلوي الحاد الناجم عن الصدمة shock والتسمم بالادوية عموما لتسريع طرحها .الأعراض الجانبية التي قد تحدثها المدررات الازمورية خصوصا المانيتول ، تتضمن نقص البوتاسيوم وفرط حجم الدورة الدموية الذي قد ينجم عن سحب الماء من الانسجة وزيادة حجم السوائل خارج الخلية .

المانيتول لا يمتص من الجهاز الهضمي ويعطى وريديا على شكل محاليل تحوي 10 و 20 % منه ، يطرح يعمر نصف 0.5-1.5 ساعة ، المستحضرات : 10 و 20 % مانيتول في 100 و 350 و 500 مل .



المانيتول

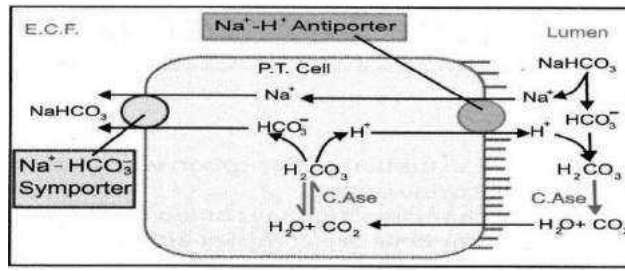
مثبطات انزيم كاربونك انهيدريز carbonic anhydrase inhibitor

- الاسيتازولاميد acetazolamide

يثبط الاسيتازولاميد انزيم الكاربونك انهيدريز في النبيبات الكلوية الدانية proximal وفي تجويف النبيبات ، ان هذا الانزيم يتوسط تفاعل ثاني اوكسيد الكربون مع الماء لتوليد حامض الكاربونيك الذي يتأين الى ايونات الهيدروجين والبايكاربونات (شكل رقم 18).



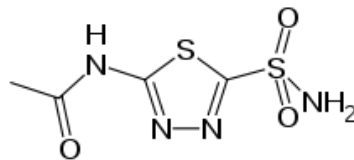
وان اثباط هذا التفاعل يؤدي الى قلة ايونات الهيدروجين الي تتبادل مع الصوديوم كواحدة من الآليات الكلوية لاعادة امتصاص الصوديوم .



شكل رقم 18 : آلية عمل مثبطات انزيم الكربونك انهايديريز

ان الاسيتازولامايد يمتص من الجهاز الهضمي بشكل جيد ويطرح عبر النبيبات الكلوية الدانية خلال 24 ساعة ، ويعد الاسيتوزولامايد مدرر خفيف ، وعند بداية الاستخدام فانه يزيد طرح البايكورونات وربما يحدث الحمض الجهازى systemic acidosis ولكن فيما بعد يقل تركيز البايكارونات المترشحة . كما ان الاسيتوزولامايد عند اثباطه اعاده امتصاص الصوديوم في النبيبات فانه يؤدي الى زيادة الصوديوم الواصل الى النبيبات القاصية والذي يعاد امتصاصه بالتبادل مع البوتاسيوم (مضخة الصوديوم - البوتاسيوم) مما قد يؤدي الى قلة بوتاسيوم الدم .

من الاعراض الجانبية التي يحدثها الاسيتازولامايد : الحمض الجهازى ، نقص تركيز البوتاسيوم في الدم ، تكون حصى الجهاز البولي (الاسيتازولامايد يتبلور في البول الحامضى) ، الخدر في الاطراف ، كما يجب تحاشيه في مرضى التليف الكبدى لانه يقلل طرح NH_4^+ .



اسيتازولامايد

الاستخدامات السريرية

علاج زرق العين glaucoma

ان اشيع استخدامات الاسيتازولامايد هو استخدامه للاقلال من ارتفاع الضغط داخل العين intraocular pressure في الزرق مفتوح الزاوية open angle glaucoma حيث انه يثبط انزيم الكربونك انهايديريز في الجسم الهدبي للعين ciliary body ويقلل انتاج السائل الزجاجي aqueous humor ، انه مفيد لعلاج الحالات المزمنة ويجب ان لا يستخدم لعلاج النوبات الحادة حيث يفضل البايوكاربيين

pilocarpine بسبب فعله السريع ، كما ان استخدام مثبطات الكربونك انهايدريرز الموضعية مثل دورزولمايد dorzolamide وبرينزولامايد brinzolamide مفضل لعدم احداثها اعراض جانبية جهازية.

متلازمة صعود الجبال Mountain sickness

يعطى الالستيتوزولامايد للأشخاص الاصحاء الذين يصعدون الجبال ذات الارتفاع اكثر من 10000 قدم وبشكل سريع حيث يعانون من الضعف وصعوبة التنفس والدوار والغثيان واستسقاء دماغي ورئوي . يعطون الالستيتوزولامايد ليلا لمدة 5 ايام قبل الصعود لتقادي حصول الاعراض اعلاه .

الأدوية التي تزيد حموضة البول Urinary acidifiers

ان الادوية الي تزيد حموضة البول لها استخدامين الاول انها تعطي بمعية مطهرات الجهاز البولي والثانية انها تستخدم كعلاج وقائي في بعض انواع حصى الجهاز البولي.

صوديوم اسيد فوسفات Sodium acid phosphate

يعد هذا الدواء هو دواء الاختبار الاول في المرضى الذين يعانون حصى الجهاز البولي الحاوي على الكالسيوم calicium containing . يحدث الدواء زيادة معتدلة في حامضية البول كما انه يقلل طرح الكالسيوم في البول لانه يخفض مستوى الكالسيوم في المصل . ان هذا الدواء لا يحدث حماض جهازي ولا انحلال الاملاح العظمية ، يستخدم بجرعة 0و6 غرام 4 مرات يوميا ويفضل استخدام الحبوب .

امونيوم كلورايد Ammonium chloriede

وهو دواء يزيد حموضة البول واكثر كفاءة من الصوديوم اسيد فوسفات ويفيد عند اعطائه مع المضادات الحيوية . استخدامه الطويل يحدث حماض جهازي وانحلال املاح العظام . يعطى بجرعة 0و6 غم 4 مرات يوميا .

الميثيونين methionine

وهو احد الاحماض الامينية الاساسية ، يحدث زيادة حموضة البول بشكل يرتبط بالجرعة . يطرح 70-80 % منه على شكل سلفات في البول ، يعطى مع المضادات الحيوية . باستخدام الميثيونين من الممكن المحافظة على حامضية البول بحدود (5) او اقل لعدة اشهر ، قد يحدث حماض جهازي واضطراب وظائف الكلى .

حامض الاسكوريك (فيتامين سي)

وهو دواء فعال في زيادة حموضة البول يعطى بجرعة 500 ملغم 4 مرات يوميا ولكن قد تتطلب بعض الحالات جرعة تصل الى 6 غرام يوميا ، وبالامكان استخدام الدواء يوميا بدون اعراض جانبية .

Urinary alkalinizers الادوية التي تزيد قاعدية البول

وتستخدم هذه الادوية لعدة اهداف منها

- للاقلال من تهيج المثانة اثناء الالتهابات .
 - لمنع ترسب وتكون الحصى من انواع محددة من المواد .
 - لزيادة فعالية بعض الادوية .
 - لمعادلة الحموضة التي تتزايد مع الفشل الكلوي .
- بيكاربونات الصوديوم هي المادة القلوية الاكثر استخداما ، على أي حال قد تستخدم الاستات ، الاسترات واللاكتات. ان سترات واستات البوتاسيوم تزيد قلوية البول ولا يؤثران على حموضة المعدة ولا يتداخلون مع الهضم ، لاكتات الصوديوم ربما تحقن وريديا كما تحقن تحت الجلد دون ان تحدث انسلاخ الانسجة كما يحدث مع بيكاربونات الصوديوم . السترات لا تحقن وريديا لانها تتداخل مع عمليات تخثر الدم .
- سترات الصوديوم : هي الخيار الاول خصوصا اذا اريد منع تكون حصى حامض البول (حامض اليوريك) او السستين .

لاكتات الصوديوم : تحقن وريديا لمعادلة حمض ارتفاع يوريا الدم او حمض المرض السكري ، ان لاکتات الصوديوم غير مضره للانسجة ولها هامش امان جيد ، ولكن لا ينبغي ان تستخدم في الامراض الكبدية الشديدة .

الفصل السادس

أدوية القلب والأوعية الدموية

Cardiovascular drugs

علاج الذبحة الصدرية Antianginal drugs

الذبحة الصدرية هي مظهر سريري ينتج عن عدم التوازن بين حاجة القلب للاوكسجين ومقدار مايجهز منه للقلب على اثر تضيق الشريان التاجي . وعموما تستخدم ثلاث مجاميع من الادوية هي النايتريت التي تقلل العبأ

مقابل التقلص cardiac preload وغالقات مستقبلات بيتا التي تقلل العمل القلبي cardiac work وغالقات
أقنية الكالسيوم التي توسع الشريان التاجي وتقلل العبأ بعد التقلص cardiac after .

تصنف ادوية الذبحة الصدرية

1- النترات

- قصيرة المفعول : كلسرين ثلاثي النايترت (نايروكلسرين) nitroglycerine .
- طويلة المفعول : ايزوسوربيد ثنائي النايترت isosorbid dinitrate (قصير المفعول ان استخدم تحت اللسان) و ايزوسوربيد احادي النايترت isosorbide mononitrate و ايرثرنيتل رباعي النايترت erythryl tetranitrate و بنتا ايرثرنيتل رباعي النايترت penta erythryl tertranitrate .
- 2- غالقات مستقبلات بيتا الادريالية : بروبرانولول propranolol ميتوبرولول metoprolol ، اتينولول atenolol .
- 3- غالقات أقنية الكالسيوم : فيراباميل verapamil ، دلتيازيم diltiazepam ، نفيديبين nifedipine ، فيلوديبين felodine ، اميلوديبين amilodipine ، نايترنديبين nitrendipine ، 00 الخ .

النايترت Nitrates

النايترت استخدمت في علاج الذبحة الصدرية منذ اكثر من 140 سنة (حيث استخدم الاميل نايتريت عام 1867 واستخدمت النايتروكلسرين عام 879)، وان استخدامها يزيد ويتوسع لعلاج حالات اخرى مثل عجز القلب الاحتقاني واحتشاء العضلة القلبية ويعتبر النايتروكلسرين (الكلسريل ثلاثي النايترت) glyceryl trinitrate نموذجا لهذه المجموعة حيث انها تتشابه في فعلها ولكن تختلف في بداية وطول فترة الفعل .

آلية عمل مركبات النايترت : يعتقد ان آلية عملها تتم من خلال ارتباطها بمستقبل النايترت nitrate receptor وان مستقبل النايترت به مجموعة sulphhydryl التي تحتزل النايترت الى نايترايت لا عضوي واوكسيد النتريك No ، ان تكون النايترت اللاعضوي و No ينشط الكوانليت سايكليز guanylate cyclase داخل الخلايا الذي يؤدي الى زيادة الكوانوسين احادي الفوسفات الحلقي cGMP الذي يؤدي الى ازالة الفسفور من كاينيز السلسلة الخفيفة للمايوسين myosin light chain kinase (MLCK) بواسطة انزيمات البروتين كاينيز المعتمدة على الكوانوسين احادي الفوسفات الحلقي cGMP dependent protein kinases حيث يفشل المايوسين للارتباط باللاكتين مما يؤدي الى ارتخاء العضلات الملساء . كما يعتقد ان آلية عمل الكوانوسين احادي الفوسفات الحلقي تتم من خلال منعه دخول الكالسيوم وتحرره من الشبكة الاندوبلازمية الداخلية كأيون ضروري لحصول التقلص في العضلة مما يؤدي الى ثباتها في حالة ارتخاء . لوحظ ان

الوريدات فيها منسوب عالي من الانزيمات التي تحرر No من النايترت وهذا ربما يفسر غلبة فعل النايترت على الوريدات مقارنة بالشريينات . ان فعل النايترت في الذبحة الصدرية يتأني من توسيعها الوريدات مقللة العبا او الحمل قبل التقلص القلبي preload او الراجع الوريدي مؤدية الى اقلال عمل القلب وحاجته الى الاوكسجين ، كما ان النايترت ايضا تؤدي الى توسع الشريينات مقللة المقاومة المحيطة او العبا او الحمل بعد التقلص القلبي afterload ، وتخفف ضغط الدم وان ذلك يقلل عمل القلب Cardiac work واستهلاكه للاوكسجين .

التأثيرات الدوائية والحركية الدوائية للنايترت

تختلف النايترت في طبيعتها فان الاميل نايرت مادة طيارة والنايتروكلسرين مادة طيارة معتدلة moderate volatile اما الايزوسوربيد احادي وثنائي النايترت فانها مواد صلبة في درجة حرارة الغرفة . الحركة الدوائية : النترت مواد ذائبة في الدهون ، النايتروكلسرين تمتص سريعا من الاغشية المخاطية عند اعطائها تحت اللسان او على الظهارة الشدقية buccal حيث يبدأ فعلها خلال 2-5 و ذروة فعلها تحصل من 3-10 دقائق لتنتهي خلال نصف ساعة من الاعطاء تحت اللسان . عمر نصف النايتروكلسرين عند اعطائها تحت اللسان او على شكل رذاذ 3-1 spray دقائق . الايزوسوربيد ثنائي النايترت والبنتا ايرترتيل رباعي النايترت ايضا من الممكن اعطائها تحت اللسان او على الشدق وهذه الادوية لها بداية فعل ابطأ ومفعول اطول من النايتروكلسرين المعطاة تحت اللسان . النايتروكلسرين واسترات النايترت العضوية الاخرى تمر بأبيض المرر الاول وتؤيض سريعا بانزيم glutathione organic nitrate reductase ان مؤيضات النايتروكلسرين غير فعالة كموسعة للاوعية ولكن اثنين من مؤيضات الايزوسوربيد ثنائي النايترت وهما ايزوسوربيد 2-احادي النايترت ، والايزوسوربيد 5- احادي النايترت لها فعل موسع للاوعية . الايزوسوربيد احادي النايترت من الممكن اعطائه عن طريق الفم ولا يمر بأبيض المرور الاول . والدواء ومؤيضاته تطرح عن طريق البول .

يستخدم النايتروكلسرين تحت اللسان او على الشدق buccal لانهاء نوبة الذبحة الصدرية الحادة او لمنع حدوثها . كما انها تستخدم لازالة تشنج الشريان التاجي الحاد بسبب فعلها السريع . حيث ان فعلها يبدأ خلال 2-5 دقائق عندما تؤخذ مع بداية الم الصدر . ان الايزوسوربيد ثنائي النايترت وبنتا ايرترتيل رباعي النايترت ايضا بالامكان اعطائهما تحت اللسان بعد تطور النوبة لاجهاضها .

مرهم النايتروكلسرين ايضا يطبق على الجلد ويعمل خلال 15 دقيقة ويستمر فعله 2-6 ساعات ، الرقع الجلدية بطيئة التحرر sustained – release – transdermal للنايتروكلسرين تعطي فعالية موسعة لمدة 2-4 ساعات في الرقع ذات الجرعة الصغيرة ولمدة 24 ساعة مع رقع الجرعة الكبيرة .

الاعطاء الفمي للنايتريت طويلة المفعول مثل النايتروكلسرين والنايتريت الاخرى وكذلك مرهم النايتروكلسرين والمستحضرات الجلدية تم تطويرها بهدف اعطاء تأثير دوائي مطول لاستخدامها وقائياً prophylactic في الذبحة الصدرية (ينظر الى جدول رقم 27 لملاحظة جرعة وبداية فعل وفترة مفعول مستحضرات النايتريت) ، واجمالاً تستخدم النايتريت لعلاج الذبحة الصدرية ، عجز القلب الاحتقاني ، احتشاء العضلة القلبية ، لارخاء العضلات الملساء في المغص الصفراوي ، التشنج المريئي ، التسمم بالسيانيد . ان تكرار التعرض للنايتريت ربما يؤدي الى تطور التحمل النسيجي tissue tolerance والاعتیاد dependence وقد يتولد التحمل سريعاً مع المستحضرات الجلدية والمستحضرات بطيئة التحرر ويعتقد ان التحمل يتطور لان النايتريت تؤدي الى تأكسد مجاميع sulphhydryl من خلال تكون الجذور الحرة كما تقل حساسية انزيم الكوناليت سايكليز الخلوي وربما يحصل تحفيز لنظام الرنين - انجيوتنسين .

جدول رقم 27: استخدامات النايتريت وجرعها وبداية وفترة تأثيرها

الدواء	طريقة الاستخدام	الجرعة المعتادة (ملغم)	بداية التأثير (دقيقة)	فترة التأثير (ساعة)
نايتروكلسرين nitroglycerine	تحت اللسان	0.3-0.6	2-5	16-0 و 5-0
	عبر الاغشية المخاطية (buccal)	1-3	2-5	3-6
	عن طريق الفم	3-20	20-45	2-8
	مرهم 2%	1-5 (0.5-2 انج)	15-60	3-8
	عبر الجلد	5-30 (خلال 24 ساعة)	30-60	12-24
	في الوريد	5-300 ملي مكافئ/دقيقة	حالا	وقتي قليل
ايزوسوربيد ثنائي النايتريت isosorbid dinitrate	تحت اللسان	5-20	3-20	5-1 و 1-1
	عن طريق الفم	5-60	30-60	2-4
	عن طريق الفم: بطى التحرر sustained release	40	30-60	6-10
ايزوسوربيد احادي النايتريت iso sorbid mononitrate	عن طريق الفم	20	15-30	6-12
ايرثريتيل رباعي النايتريت erythrityl tetra nitrate	تحت اللسان	5-10	5-15	2-3
	عن طريق الفم	10-30	30	2-6
	عن طريق الفم	10-20	30	2-6
بنتاايرثريتيل رباعي النايتريت penta erythrityl tetra nitrate	عن طريق الفم : بطى التحرر	30-80	30-60	4-12

كما لوحظ ان التعرض الصناعي لمركبات النايتريت او تعاطيها الطويل الامد يحدث التحمل والاعتیاد حيث ان العاملين او المتعاطين المعتادين يتعرضون لنوبات ذبحة صدرية واحتشاء العضلة القلبية عند ايقاف تعاطيهم او ايقاف تعرضهم لذلك فان اولئك ينبغي ان يراقبون بحذر عندما يسحبون من العلاج او يوقف تعرضهم .

الاعراض الجانبية

الصداع الوعائي وانخفاض الضغط عند تبدل الوضع postural وتسارع القلب الانعكاسي reflex هي الاعراض الجانبية الشائعة للنايتريت غير ان تحمل الصداع المحدث بالنايتريت يحصل بعد ايام قليلة من العلاج. كما ان انخفاض الضغط عند تبدل الوضع postural وتسارع القلب الانعكاسي reflex من الممكن اقلاله بتنظيم الجرعة مع نصح المريض بالجلوس بعد تعاطي النايتريت سريعة المفعول . ان الجرعة الفعالة من النايتريت تخفض الضغط الانبساطي بمقدار 10 ملم زئبق وتزداد سرعة القلب بمقدار 10 نبضة / دقيقة . ويجب تحاشي تغيرات اكثر من هذه لانها تزيد من حاجة القلب للأوكسجين وتقل وصوله اليه ، كما ان النايتريت تؤكسد ذرة الحديد في الهيموكلوبين وتحوله الى ميثيموكلوبين methemoglobine مما يؤدي الى الاقلال من الأوكسجين المحمول الى الانسجة غير ان الميثيموكلوبين لا يلاحظ عادة مع الجرع العلاجية وربما يلاحظ مع الجرع العالية او التسمم العرضي بالنايتريت . ان النايتريت ترفع الضغط داخل القحف ويجب اخذها بحذر في فرط النزف الدماغي والكلم trauma في الرأس .

2-غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية :

تستخدم غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية لأقلال عمل القلب cardiac work وبالتالي احتياجه للأوكسجين . كل غالقات بيتا تؤدي الى اقلال عدد مرات (تكرار) نوبات الذبحة الصدرية . عموما ان استجابة القلب للعمل او الاجهاد تستلزم زيادة سرعة القلب وتقلصه تلك التأثيرات التي تتوسطها الكتيكولمينات ، وان غالقات مستقبلات بيتا تغلق فعل الكتيكولمينات على القلب لذا تقلل الاستجابة القلبية للاجهاد والعمل . كما تقل سرعة القلب عند الراحة عند استخدام البروبرانولول ولكن ليس مثل قلتها اثناء العمل ، تقلل غالقات بيتا ضغط الدم الشرياني (العبأ بعد التقلص القلبي after load) ويعتقد ان ذلك يحصل نتيجة لقلّة الضخ القلبي واثباط فعالية الرنين فضلا عن التأثير على المستقبلات الضغطية baroreceptors ، لذا فان غالقات مستقبلات بيتا تقلل عمل القلب وقوة تقلص العضلة القلبية وقلّة الشد الانقباضي . كما لوحظ ان هذه الادوية ايضا تزيد من التزود بالاكسجين لمنطقة الاختناق او الاقفار ischemia لانها تقلل سرعة القلب عند الراحة وتزيد من الفترة الانبساطية والتزود بالاكسجين . كما ان هناك ادلة تشير الى ان غالقات مستقبلات بيتا تؤدي الى منع تجمع الصفيحات الدموية platelet aggregation . الخصائص والحركية الدوائية لغالقات مستقبلات بيتا بنظر الجهاز العصبي الذاتي و (جدول رقم 28)

جدول رقم 28: الخصائص والحركية الدوائية لغالقات مستقبلات بيتا

الدواء	الجرعة اليومية (ملغم)	التوافر الحيوي	عمر النصف البلازمي (ساعة)	ايض المرور الاول first pass %
بروبرانولول propranolol	40-80	25-30	3-6	90
نادولول nadolol	40	30-40	12-24	صفر
ميثوبرولول metoprolol	50-100	40-45	3-4	50
اتينولول atenolol	50	50-55	5-10	صفر

الاعراض الجانبية : لقد تم مناقشة ذلك في عدة اماكن من هذا الكتاب (الجهاز العصبي الودي ، ادوية لانظامية القلب ، ادوية ارتفاع الضغط) ، وعموما ان فقدان هذه الادوية لعملها او الانسحاب منها يؤدي الى عودة ظهور الذبحة الصدرية وربما احتشاء العضلة القلبية والموت على اثر زيادة تأثير الجهاز الودي على القلب وهذه واحدة من الأعراض الجانبية الخطيرة لهذه الأدوية في هذا الباب ، يعتقد ان آلية حصول ذلك تتضمن تصاعد اعداد مستقبلات بيتا عند الاستخدام المطول للغالقات لذا عند قطع غالقات بيتا يجب ان يكون القطع تدريجياً على مدى 2-3 اسابيع .

4- غالقات أقتية الكالسيوم calcium channel blockers

غالقات اقتية الكالسيوم هي مجموعة من الادوية غير متشابهة كيميائياً ولكن افرادها يشتركون في صفة غلق أقتية الكالسيوم وقد عرف دور الكالسيوم كأيون يزواج بين التهيج و التقلص - excitation contraction coupling ion

لقد تم وصف ثلاث انواع من أقتية الكالسيوم وهي :

1- القنوات الحساسة للشحنة voltage sensitive channel

وهذه القنوات تنتشط عندما يهبط جهد الفعل الى -40 ملي فولت او اقل وتقسم هذه القنوات الى عدة انواع R , P/Q , N , T , L وهي بروتينات سكرية تشبه الاقماع في غشاء الخلية تعمل كصمامات انتقائية للأيونات، ان النوع L فقط يغلق بغالقات أقتية الكالسيوم .

2- القنوات العاملة بواسطة المستقبل وهذه تنتشط بالأدرينالين والأدوية المشابهة له في الفعل .

3- القنوات المسربة leak channel : حيث تتسرب كمية قليلة من الكالسيوم الى الخلية عند الراحة ويخرج بواسطة Ca - ATPase .

ان غالقات اقتية الكالسيوم تغلق فقط النوع (L) من القنوات الحساسة للشحنة وتعمل على ثلاث انواع من المستقبلات ، كما ان لكل منهما ألفة مختلفة لها الامر الذي يفسر التفاوت في الفعالية الدوائية بين الأدوية الغالقة لأقتية الكالسيوم . فعلى سبيل المثال فان الفيراباميل والدلتيازيم لهما نفس الفعالية تقريبا على العضل القلبي وعضل الاوعية الدموية ولكن النيفيدبين والادوية الاخرى من مجموعة 1، 4 داي هيدروبايردين لها خصوصية على عضل الاوعية الدموية بدرجات متفاوتة كما ان غالقات أقتية الكالسيوم يختلفون في تأثيراتهم الدوائية

الآخري فمثلا الفيراباميل وبدرجة اقل الدلتيازيم لهما تأثير غالق لاقنية الصوديوم والبوتاسيوم لكن النيفيديين والادوية الآخري من مجموعة 1 ، 4 داي هايديروبايردين اكثر انتقائية على اقنية الكالسيوم .

التأثيرات الدوائية : تضم مجموعة غالقات مستقبلات الكالسيوم

- مجموعة الفنيل الكيل امين ، الفيراباميل
- مجموعة البنزوثيرابين ، دلتيازيم
- مجموعة داي هايديروبايردين ، نيفيديين ، اميلوديين ، ازراديين ، نايكاردين ، نيموديين .

التأثير على الاوعية الدموية : ان تقلص العضل الاملس في الاوعية الدموية يعتمد على دخول الكالسيوم من خارج الخلية وتحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية الداخلية وان غالقات اقنية الكالسيوم تقلل مستوى الكالسيوم داخل الخلية الذي يعتبر الايون الضروري لعملية التقلص مما يؤدي الى ارتخاء العضل الاملس . تعتبر الشرايين والشريينات اكثر حساسية من الاوردة ، كما ان بعض الشرايين مثل الشريان التاجي والشرايين الدماغية تظهر حساسية اكثر من بقية الشرايين ، ونتيجة الارتخاء العضلي للعضل الاملس للاوعية الدموية فان غالقات مستقبلات الكالسيوم تحدث هبوط ضغط الدم ، وعلى خلاف الدلتيازيم والفيراباميل الذين يثبطون عمل القلب فضلا عن ارخائهم للاوعية الدموية فان النيفيديين وبعض ادوية مجموعة الهايديروبايرزين تحدث تسارع القلب الانعكاسي *retlex tachycardia*

- التأثير على القلب : ان الكالسيوم في القلب يخدم وظائف عدة منها الاينوتروبي *inotropy* وفعالية ناظمة *pace maker* (العقدة الجيبية الاذينية) والتوصيل في العقدة الاذينية البطينية (AV-node) لذا فان غلق اقنية الكالسيوم يؤدي الى اقلال الوظيفة في هذه الاماكن ، على أي حال عند الاستخدام السريري يلاحظ ان هذه التأثيرات تحصل مع الدلتيازيم والفيراباميل وليس النيفيديين الامر الذي يعكس حركية وديناميكية متفاوتة في طبيعة تداخلهم مع اقنية الكالسيوم .

وعموما ان تأثيرات غالقات اقنية الكالسيوم على القلب تتضمن ابطاء النبض ، اثباط التوصيلية في العقدة الاذينية البطينية واثباط قوة تقلص القلب .

الاستخدامات الدوائية لغالقات اقنية الكالسيوم

- علاج ارتفاع ضغط الدم *hypertension* : لفعاليتها السالفة الذكر
- علاج امراض القلب الاختناقية او الاقفارية *ischemic heart disease* : بزيادة تزويد القلب بالاكسجين لتوسيع الشريان التاجي واقلال العبأ بعد التقلص القلبي *after load* مقالة بذلك حاجة القلب للاوكسجين .

- لانظامية القلب cardiac arrhythmias : حيث ان للفيراباميل والدلتيازيم فعالية مثبطة على العقدة الجيبية الاذينية والعقدة الاذينية البطينية فقد ثبتت فعاليتها في العلاج الحاد او طويل الامد للتسارع فوق البطيني الانتيابي paroxysmal supraventricular tachycardia ، كما وفعاليتها في اثباط التوصيل في العقدة الاذينية البطينية تستخدم لحماية البطين من التسارع الاذيني بمفردها او مع الديجيتالس او البروبرانولول .
الحركية الدوائية : يظهر الجدول رقم 30 ، التفاوت في الحركية الدوائية بين النيفيديبين والدلتيازيم والفيراباميل ، وعموما جميعهم يمتصون بشكل جيد بعد اعطائهم فميا . يعاني كل من الفيراباميل والدلتيازيم أيض المرور الاول على الكبد مما يؤدي الى قلة التوافر الحيوي لهما مقارنة بالنيفيديبين . يتأبض النيفيديبين في الكبد الى مؤيضاات غير فعالة اما مؤيضاات الدلتيازيم والفيراباميل فهي مؤيضاات فعالة دوائيا .
الاعراض الجانبية : ان الاعراض الجانبية التي تظهر في الاستخدام الطويل لهذه الادوية ترتبط بالارتخاء الوعائي وتتمثل بالصداع والدوار واحمرار الوجه وانخفاض الضغط . الجرعة العالية للفيراباميل في الشيوخ قد تحدث الامساك . كما ان اعطاء الفيراباميل عن طريق الوريد قد يحدث اعراض اثباط ووهط قلبي وعائي .

جدول رقم 30 : الخصائص الحركية الدوائية لغالقات اقنية الكالسيوم المستخدمة في علاج لانظامية القلب.

الخصائص	فيراباميل verapamil	نيفيديبين nifedipine	دلتيازيم diltiazem
الامتصاص (الاعطاء الفمي) %	اكثر من 90	اكثر من 90	اكثر من 90
التوافر الحيوي %	20	80-60	40
بداية الفعل/دقيقة (الاعطاء الفمي)	120-90	اقل من 20	اقل من 30
ذروة التأثير(ساعة)	5	2-1	5-3
الارتباط بروتينات البلازما %	90	90	90
عمر النصف البلازمي (ساعة)	8-4	5	5
الايض	80% (مؤيضاات)	مؤيضاات غير فعالة	60% (مؤيضاات فعالة)
الطرح	البول %	90	30
	البراز %	15	70

أدوية لانظامية القلب Antiarrhythmic drugs

إن لانظامية القلب واحدة من أكثر إمراض القلب وطئه ، فقد يحدث ان تكون سرعة القلب عالية جدا او واطئة جدا بحيث لا يتمكن القلب من ضخ كميات مناسبة من الدم ، وقد تكون الفترة بين نبضات القلب قصيرة جدا فلا يتمكن البطينان من الامتلاء وقد تكون نبضات الأذنين غير متوافقة مع نبضات البطينين فلا يبرمج الأذنان نبضات البطينين عند ذلك . إن أهم الأسباب الشائعة لانظامية القلب هي :

- خلل التوليد التلقائي في العقدة الجيبية الأذينية A-V- node .

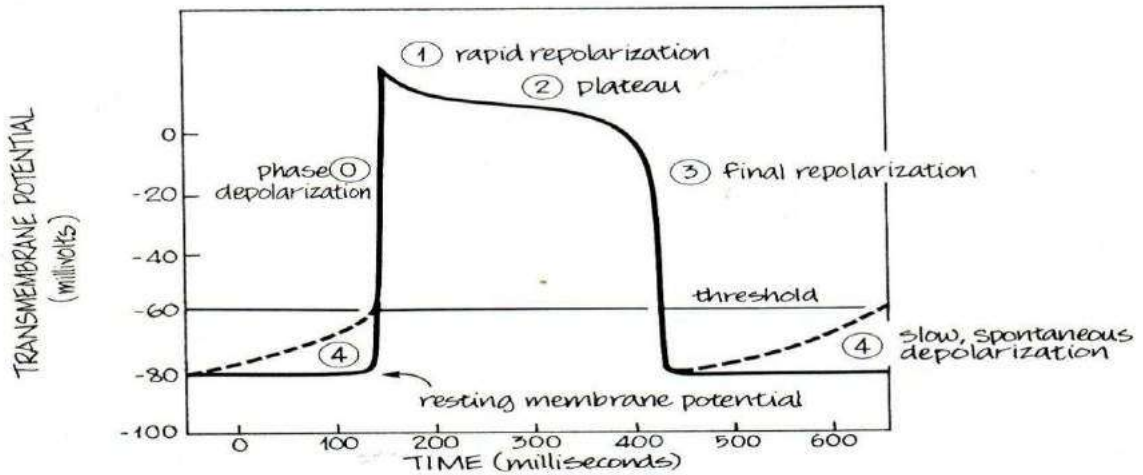
- انزياح التوليد التلقائي من العقدة الجيبية الأذينية إلى أقسام القلب الأخرى .

- غلق انتقال الإشارة في عدة نقاط في القلب .

- ظهور طرق شاذة لانتقال الإشارة .

لقد بات واضحا ان في العضل القلبي يوجد فرق جهد على طرفي غشاء الخلية العضلية هذا الفرق ينجم عن التوزيع المتفاوت للصوديوم والبوتاسيوم بين التجويف داخل الخلية وخارجها فعند الراحة يكون الجهد -80 إلى -90 ملي فولت حيث يكون سالبا داخل الخلية وموجبا خارجها . وعند تهيج الخلية فأنها تفقد سالبيتها حيث ان الصوديوم يبدأ بالجريان إلى داخل الخلية هذا الجريان يتحفز بزيادة نفاذية الغشاء للصوديوم ، و يؤدي إلى إزالة الاستقطاب depolarization وحصول جهد الفعل action potential . وبالإضافة إلى الجريان السريع لايونات الصوديوم إلى داخل الخلية يحصل جريان للكالسيوم أيضا في الجزء الأخير من مرحلة إزالة الاستقطاب (مرحلة 0 من جهد الفعل) ، ويعتقد إن دخول الصوديوم إلى الخلية يؤدي إلى إقلال فرق الجهد حتى يصل إلى عتبة انفتاح اقنية الكالسيوم ، وعلى عكس الدخول السريع للصوديوم فأن دخول البوتاسيوم يستمر على طول مرحلة الاستقرار plateau (مرحلة 2) ، ان مرحلة الاستقرار يعقبها مرحلة اعادة الاستقطاب repolarization بطئ (مرحلة 3) حتى الوصول إلى جهد الراحة (-80 إلى -90 ملي فولت) حيث إن إعادة جهد الراحة الذي يعني سالبية داخل الخلية ، يتطلب خروج الأيونات الموجبة . إن مضخة $Na^+ K^+ ATP ase$ تعيد تراكيز الأيونات الموجبة داخل وخارج الخلية إلى مستوياتها عند الراحة قبل تهيج الخلية . إن الخلايا الضابطة لإيقاع القلب pacemaker تتميز بتلقائية automaticity التحفيز أو القدرة على إنشاء جهود الفعل ذاتيا وتختلف عن خلايا البطين والأذنين بأنها تحدث إزالة استقطاب ذاتي بطيء (مرحلة 4) . إن (مرحلة 4) أو مرحلة إزالة الاستقطاب الذاتية ناجمة عن دخول الصوديوم .

عند بدأ إزالة الاستقطاب فإن الخلية تصبح عضية refractory على أي تحفيز آخر . ابتداءا تكون الخلية عضية على أي محفز مهما كانت قوته وتسمى هذه الفترة فترة العصيان المطلق absolute refractory period ولكن خلال الفترة الأخيرة من جهد الفعل فإن الخلية من الممكن إن تستجيب إذا كان المحفز قويا وتسمى هذه الفترة فترة العصيان النسبي relative refractory period ، ولأن التهيج والعودة إلى جهد الراحة لا يحصل في وقت واحد في جميع الخلايا القلبية فإن هذا اللاتزامن يمنح فرصة لحصول اللانظامية ، حيث ان بعض الخلايا تأخذ التحفيز وتوصل الإشارة فيما لا تستطيع ذلك خلايا أخرى (شكل رقم 19) .



شكل رقم 19: جهد الفعل في الخلية القلبية

كما إن هناك العديد من الحالات تسمح بظاهرة عودة الدخول re-entry phenomena ، من المعروف عندما تسري الإشارة القلبية السوية وتخترق كل البطين لن تجد امامها مكانا آخر تذهب اليه لأن كل العضلة البطينية تكون في حالة عصيان لذلك تموت الإشارة وينتظر القلب اشارة جديدة من العقدة الجيبية ، غير ان هناك عدة حالات قد تسبب استمرار سريان الإشارة الى العضلة التي سبق استنارتها ومن هذه الأسباب:

- يحدث ان يطول السبيل في القلب المتوسع .
- غالبا ما تقل سرعة التوصيل بسبب غلق في منطقة من جهاز التوصيل block او اختناق عضلة القلب او ارتفاع البوتاسيوم في الدم .
- ارتفاع البوتاسيوم في الدم .
- غالبا ما تقصر فترة العصيان استجابة للعديد من العوامل ومنها الأدوية مثل دواء الأبنفرين او التنبيه الكهربائي المتكرر .

ان عودة دخول الاشارة تولد اضطرابات قلبية وانماطا شاذة من التقلصات وانواعا شاذة من لانظامية القلب .

المجاميع	الادوية	التوافر الحيوي %	بداية الفعل	ذروة الفعل	فترة المفعول	عمر النصف البلازمي	طريقة الايض الرئيسي	التركيز العلاجي في المصل	طريقة طرح الدواء الرئيسي
المجموعة الأولى : أ	الكويدين quinidine	يتمص بشكل كامل	3-1 ساعة	2-1 ساعة	8-6 ساعة	6 ساعة	: الكبد مؤيضاات فعالة	4-2 مايكروغرام/مل	10-50% عن طريق الكلى(غير مؤيضا)
	بروكايناميد procainamide	95-75%	10-5 دقائق	90-60 دقيقة	10-4 ساعة	4.5-2.5 ساعة	: الكبد مؤيضاات	10-4 مايكروغرام/مل	60-50 عن طريق الكلى(غير مؤيضا)
	ديسوبايرمايد disopyramide	95-87%	30 دقيقة - 3.5 ساعة	30 دقيقة-3 ساعة	8.5-1.5 ساعة	10-4 ساعات	الكبد مؤيضاات فعالة	5-1 مايكروغرام/مل	80% عن طريق الكلى 50% غير مؤيضا 15% عن طريق الصفراء
المجموعة الأولى : ب	موريسيزين moricizine	غير معروفة	خلال ساعتين	6 ساعات	24-10 ساعة	3.5-1.5 ساعة	الكبد	غير محدد	56% عن طريق الصفراء و 19% الكلى
	ليدوكاين lidocaine	40-30%	15-5 عن طريق العضل وحالا عن طريق الوريد	غير معروف	90-60 دقيقة عن طريق العضل 20-10 دقيقة عن طريق	2-1 ساعة	90% عن طريق الكبد	5-1.5 مايكروغرام/مل	10% عن طريق الكلى غير مؤيضا والباقي غير مؤيضا

جدول رقم 31 : خصائص المجموعة الأولى من ادوية لانظامية القلب

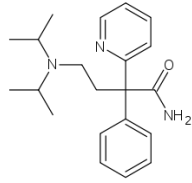
				الوريد					
عن طريق الكلى 5% مؤيض والباقي غير مؤيض	18-10 مايكروغرام/مل	الكبد	22 ساعة	متغير	6-1.5 ساعة	2-1 ساعة	بطيئ ومتغير	فينيتوين phenytoin	
عن طريق الكلى 40% غير مؤيض	11-3 مايكروغرام/مل	الكبد	15 ساعة	8 ساعة	2-0.5 ساعة	غير معروف	100%	توكاينيد tocainide	
عن طريق الصفراء بشكل رئيسي و10% عن طريق الكلى	2-0.5 مايكروغرام/مل	الكبد	12-10 ساعة	12-8 ساعة	3-2 ساعة	2- 0.5 ساعة	90%	مكسلتين mexiletine	
عن طريق الكلى 10-50% عن طريق الصفراء 5%	1-0.2 مايكروغرام/مل	الكبد	30-12 ساعة	2-1 يوم	6-1.5 ساعة	2-1 ساعة	90-85%	فليكانيد flecainide	المجموعة الأولى : ج
عن طريق الكلى 20-38 غير مؤيض	1 مايكروغرام/مل	الكبد	10-2 ساعة	12-8 ساعة	3-2 ساعة	1 ساعة	بشکل يمتص كامل	بروبافينون propafenone	

وعموما من الممكن القول ان لانظامية القلب قد تحصل نتيجة تغيرات في نشوء الأشارات مؤدية الى تلقائية زائدة ، وتغيرات في توصيل الأشارة مؤدية الى ظاهرة عودة الدخول re-entry .
تصنيف أدوية لانظامية القلب

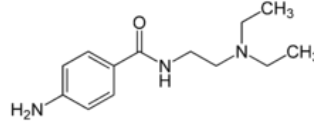
لقد تم تصنيف ادوية لانظامية القلب عام 1969 من قبل William and Singh الى اربعة مجاميع آخذا بنظر الاعتبار الخصائص المهمة للأدوية المسؤولة عن فعاليتها في علاج لانظامية القلب ولكن Harrison عام 1979 قسم المجموعة الأولى الى عدة مجاميع اعتمادا على الفعاليات الكهرباوظيفية Electrophysiological ، ومن اشكالات هذا التصنيف ان الأدوية قد يكون لها افعال متعددة يصعب معها تصنيفها على مجموعة معينة ، ولكن اصبح هذا التصنيف شائعا ومقبولا :

- المجموعة الأولى أ : كونيدين quinidine ، بروكايناميد procainamide ديسبايرمايد dispyramide ، موريسيزين moricizine .
- المجموعة الأولى ب : ليدوكاين lidocaine ، مكسلتين mexiletine وفينيتوين phenytoin .
- المجموعة الأولى ج : بروفاينون propafenone ، فليكانيد flecainide .
- المجموعة الثانية : غالقات بيتا الأدرينالية بروبرانولول propanolol ، اسمولول esmolol ، اسيبيوتولول acebutolol ، سوتالول sotalol ، ميتوبرولول metoprolol .
- المجموعة الثالثة : المجموعة المطولة لجهد الفعل (مطولة لإعادة الاستقطاب وفترة العصيان) اميودارون amiodarone ، بريتيليم bretylium ، دوفيتلايد dofetilide .
- المجموعة الرابعة : غالقات أينية الكالسيوم فيراباميل verapamil ، دلتيازيم diltiazem .
- ادوية لانظامية القلب الاخرى ديجيتوكسين digitoxine ، (ينظر في ادوية عجز القلب) .

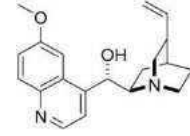
ان المجموعة الاولى أ ايضا لها خصائص المجموعة الثالثة والبروبرانولول ايضا له خصائص المجموعة الاولى ، السوتالول والبريتيليم لها فعالية المجموعة الثانية والثالثة .



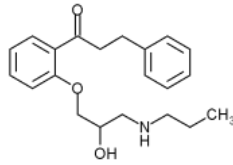
ديسوبيرمايد



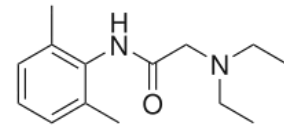
بروكايناميد



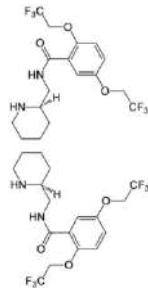
كونيدين



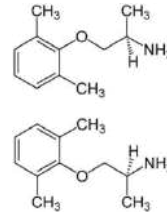
بروبافينون



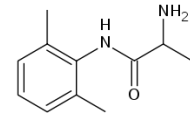
موريسيزين



فليكنايد



مكسلتين



توكاينيد

المجموعة الأولى أ :

الكونيدين quinidine

وهو قلويد يستخلص من جذور نبات الكينيا cinchona وهو ايسومير للكينين، انه يغلق أفنية الصوديوم كما ان له فعلا ضد العصب التائه مؤديا الى اثباط التحفيز الذاتي automaticity ويقلل معدل ارتفاع مرحلة (0) ويقلل ميل slop المرحلة (4) . كما انه يطيل فترة جهد الفعل APD نتيجة غلقه لأفنية البوتاسيوم ويطيل فترة العصيان . وبتراكيز عالية فإنه يثبط افنية الكالسيوم نوع (L) . ولأنه يغلق او يبطئ جريان الصوديوم ويقلل سرعة ارتفاع المرحلة (0) من جهد الفعل ويقلل ميل المرحلة (4) فإنه يثبط الضربات الهاجرة كما انه يثبط اللانظامية البطينية الناجمة عن زيادة التحفيز الذاتي ، كما انه يمنع اللانظاميات الناجمة عن اعادة دخول الإشارة re-entry لأنه يعمل غلق ثنائي الأتجاه من خلال تأثيره المثبط على استجابة غشاء الخلية واطالته لفترة العصيان. الكونيدين يحدث تغيرا طفيفا على فترة جهد الفعل . قد يحدث الكونيدين تسارعا اما انعكاسيا بسبب ازديادالفعالیه الودية للجهاز العصبي الذاتي او نتيجة اثباط فعالية العصب التائه antivagal effect .

يحدث الكونيديين تغيرات على تخطيط القلب بالتركيز العلاجي تتمثل بتغيرات طفيفة على فترة P-R ولكن يطيل معقد QRS و QTc وهذه التأثيرات تصبح اكثر وضوحا عند ارتفاع تركيزه في البلازما . ان الكونيديين يقلل من التقلص القلبي (تأثير اينوتروبي سالب) على اي حال ان الجرعة العلاجية من الدواء لا تؤثر على الكفاءة القلبية . اذا ما حقن الدواء وريديا (وهذا نادرا) فإنه يحدث ارتخاءا وعائيا وانخفاضا في ضغط الدم وغثيان . الحركية الدوائية له كما تظهر في الجدول (31) .

الأعراض الجانبية والسمية : اذا ما اعطي الكونيديين بجرع عالية فإن ارتفاع منسوبه في البلازما قد يكون مصحوبا بخطر غلق جيبي اذيني sino-atrial او اذيني بطيني atrio-ventricular وتسارع بطيني . ان الكونيديين يزيد من مستوى الديجيتوكسين في الدم لأزاحته من ارتباطه ببروتينات الأنسجة .

قد يحدث الكونيديين الغثيان والاسهال ، والجرع الكبيرة تحدث اعراضا تشبه التسمم بنبات الكينيا cinchonism (اضطراب الرؤية ، طنين الأذن ، صداع ، اضطرابات معدية معوية الخ) .

الدواء يستخدم عن طريق الفم وهو محضر على شكل حبوب تحتوي 100 و200 و300 ملغم ومستحضر وريدي يحتوي 600 ملغم/2مل (نادر الاستخدام) .

بروكايناميد procainamide

وهو مشتق اميدي للمخدر الموضعي البروكاين procaine يتشابه في فعله الدوائي مع الكونيديين لكنه اقل فعالية واكل تأثيرا على قوة التقلص القلبي والتوصيل الأذيني البطيني وتأثيره المثبط للعصب التائه antivagal اقل ويحدث انخفاضاً في ضغط الدم اقل . الحركية الدوائية له كما تظهر في جدول (31). يستخدم الدواء لنفس اغراض استخدام الكونيديين و يتشابه معه في بعض التأثيرات التي يحدثها على مخطط القلب.

الأعراض الجانبية والسمية : ان تركيزه العالي يعيق التوصيل ويحدث لانظمة بطينية . يحدث الدواء اعراض عصبية منها الكآبة والهلوسة والذهان . الأعراض الجانبية في الجهاز الهضمي اقل من الكونيديين حيث ان تحمله من قبل المرضى افضل ، ربما يحدث الدواء تفاعلات فرط حساسية مؤديا الى الطفح الجلدي والحمى والاستسقاءات . اكثر من نصف المرضى الذين يعالجون بشكل مزمن بالبروكايناميد يظهرون antinuclear antibody ومنها يظهر لديهم داء الذأب الاحمراري وهو اكثر حدوثا في المرضى الذين يتميزون بقدرة واطنة على الأستلة acetylation . يستخدم الدواء عن طريق الفم ، كما ان أستخدامه وريديا اكثر أمانا من الكونيديين . يحضر الدواء على شكل حبوب 250 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 1000 ملغم / 10 مل .

ديسوبايرمايد disopyramide

ديسوبايرمايد يشابه الكونيديين حيث انه يبطل معدل ارتفاع المرحلة (0) من جهد الفعل كما يحدث قلة في ميل المرحلة (4) كما انه يقلل معدل الأشارات المحفزة الصادره من العقدة الجيبية الأذينية وربما يحدث تباطؤ

القلب . تأثيراته على مخطط القلب مشابهة للكونيديين . مقارنة مع الكونيديين والبروكايناميد فإن الديسوبيرمايد له فعل انتروبي سالب اكثر وربما يحدث قلة واضحة في قوة التقلص القلبي وربما يؤدي ذلك الى عدم جدوى الدواء في مرضى عجز القلب الأحتقاني . اغلب الأعراض الجانبية التي تلاحظ مع الدواء تعود الى فعاليته المضادة للكولين وتتمثل في جفاف الفم ، ارتداد بولي ، اضطراب الرؤية ، امسك . كما انه مثل الكونيديين ربما يحدث لانظامية بطينية لأطالته فترة QT ، كما انه حين يستخدم في الأرتجاف الأذيني فربما يحدث زيادة في سرعة البطين . الحركية الدوائية كما في الجدول (31) . الدواء محضر على شكل حبوب 100 تحتوي ملغم وكبسول 100 و 150 ملغم .

المجموعة الأولى ب :

ليدوكاين (لكنوكاين) (Lidocaine (Lignocaine)

يستخدم هذا الدواء غالبا عن طريق الوريد لأن الأخطاء الفمي يحدث اضطرابا معديا معوي فضلا عن ايض المرور الأول first pass metabolism .

الدواء يبطل معدل ارتفاع المرحلة (0) من جهد الفعل ، كما انه يقصر فترة جهد الفعل وفترة العصيان لكل من الياف بركنجي والعضل القلبي . ان تأثيره على جهد الفعل اكثر من تأثيره على فترة العصيان لذا فإن فترة العصيان تطول مقارنة بفترة جهد الفعل . وعلى عكس الكونيديين فإن الليدوكاين يقلل التحفيز الذاتي غير الأعتيادي abnormal automaticity الذي يحصل في بعض الحالات مثل اخذ جرعة زائدة من الديجيتوكسين . الليدوكاين يثبط عودة دخول re-entry الأشارة ، انه يحول الغلق احادي الأتجاه الى ثنائي الأتجاه في امراض القلب الافقارية (الأختناقية) ischemic . الليدوكاين له تأثيرات طفيفة على مخطط القلب ، وربما يلاحظ احيانا تقصيره لفترة QT . وهو لا يؤثر على وظيفة البطين وله تأثير اينوتروبي سالب قليل كما انه لا تأثير له على الجهاز العصبي الذاتي . قد يحدث الدواء اعراضا عصبية تشمل الدوار والخدر والتداخل الذهني والتي ربما تتطور الى اختلاجات وتوقف التنفس في الجرعة العالية . الحركية الدوائية كما في جدول (31) . الدواء محضر على شكل حقن تحتوي 20 ملغم من الدواء/ مل (فيالات 5 و 50 مل) .

الفينيتوين

تم مناقشة الدواء في الأدوية المضادة للصرع . تأثيره في لانظامية القلب مشابهة لليدوكاين ومن النادر ان يستخدم اليوم لهذا الغرض ويكاد يقتصر استخدامه على اضطراب النظم عند التسمم بالديجيتوكسين . الحركية الدوائية كما في جدول (31) .

ميكسليتئين Mexiletine و توكاينيد Tocainide

وهما من المجموعة الثانية – ب يشابهان في فعلهما لليدوكايين ولكن بالأمكان اعطائهم عن طريق الفم . ميكسيلاتين يستخدم في علاج لانظامية البطين المصاحبة لأحتشاء العضلة القلبية ،فيما يستخدم التوكاينايد لعلاج التسارع البطيني. الحركة الدوائية لهما كما في جدول (31).

الميكسيلاتين قد يحدث بطئ القلب وانخفاض الضغط واعراض عصبية مثل الأرتعاش والغثيان والقيء والدوار واضطراب الرؤية والترنح والتداخل الذهني . الدواء محضر على شكل كبسول 50 و 150 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 250ملغم / 10 مل . التوكاينايد له سمية على الرئة وقد يحدث تليف رئوي .

المجموعة الأولى ج :

فليكانيد flecanide

وهو عبارة عن هايدروكاربون اروماتي مفلور ، يثبط هذا الدواء اقنية الصوديوم مؤديا الى ابطاء التوصيل في كل أجزاء القلب خصوصا في ألياف بركنجي وعضل البطين كما انه يثبط التحفيز الذاتي غير الطبيعي Abnormal automaticity يحدث فليكانيد زيادة في فترة PR و PRS وأقل في QTc ، للدواء فعالية انتروبية سالبة . يستخدم في علاج أغلب لانظاميات الأذين وكذلك في بعض الحالات القاتلة من لانظاميات البطين . الحركة الدوائية للدواء كما في الجدول (31).

الدواء يعبر المشيمة ويصل الى الجنين بتركيز 70% من تركيزه في دم الأم . الأعراض الجانبية تحصل اغلبها في الأيام الأولى من العلاج وتشتمل الدوار والتعب وعدم الاستقرار واضطراب الرؤية وصعوبة التركيز .

بروبافينون propafenone

الدواء من المجموعة الأولى - ج ، عمله يتم من خلال غلقه لأقنية الصوديوم ، كما انه غالق لمستقبلات بيتا وربما يحدث عجز القلب الأحتقاني وتشنج القصبات وغلق العقدة الجيبية الأذينية . يستخدم الدواء في علاج لانظاميات البطين ، لانظاميات عودة دخول الأشارة . الدواء محضر للأستخدام الفمي على شكل حبوب تحوي 150 ملغم . الحركة الدوائية للدواء كما في الجدول (31).

اعراضه الجانبية تشمل الدوار ، الطعم المعدني في الفم ، الغثيان ، القيء ، لانظامية القلب .

المجموعة الثانية : غالقات مستقبلات بيتا الأدرينالية

ادوية هذه المجموعة تقلل من ميل المرحلة (4) لذلك فأنها تقلل التحفيز الذاتي automaticity ، كما انها تطيل التوصيل الأذيني البطيني وتقلل سرعة القلب . تستخدم هذه الدوية في علاج التسارع الناجم عن فرط التحفيز الودي والررفة والأرتجاف الأذيني وتسارع القلب الناجم عن عودة الدخول في العقدة الأذينية البطينية

re-entry . البروبرانولول يقلل حصول الموت بلانظامية القلب والتي تحصل بعد احتشاء العضلة القلبية بسبب قدرته على منع لانظامية البطين .

الميتوبرولول الذي يتميز بخصوصية على مستقبلات بيتا1 هو بديل جيد لايصاحبه حصول التشنج القصي . الأيسمولول هو غالق لمستقبلات بيتا قصير المفعول جدا يعطى وريديا في اللانظامية الحادة التي تحصل خلال الجراحة او الحالات الطارئة. اسيبوتولول فعال في علاج ارتفاع الضغط والذبحة الصدرية واللانظاميات البطينية. الساتولول فعال في مدى واسع من لانظامية القلب خصوصا اللانظاميات البطينية وفوق البطينية supraventricular، يستخدم في علاج لانظامية فوق البطين الأنتيابي ، ولانظاميات اعادة الدخول في العقدة الأذينية البطينية وان له فعلا غالقا لمستقبلات بيتا ويتميز بخصائص المجموعة الثالثة من ادوية لانظامية القلب ايضا.

تأثير غالقات بيتا على سرعة التوصيل في مختلف اقسام القلب كما في جدول (33) . وحركتها الدوائية كما في الجدول (32). تم تغطية هذه المجموعة من الأدوية بشكل واسع في اماكن منها الجهاز العصبي الذاتي ، علاجات الذبحة الصدرية ، ارتفاع ضغط الدم وعجز القلب .

الأعراض الجانبية : البروبرانولول يحدث تباطئ القلب وانخفاض الضغط وربما تشنج القصبات ، انه يعبر المشيمة الى الجنين وله تأثيرات على قلب الجنين كما انه يعبر حاجز دم الدماغ وربما يحدث تغيرات المزاج والكآبة وربما يحدث انخفاض سكر الدم خصوصا في الصغار .

اسيبوتولول يحدث تباطئ القلب واضطرابات معدية معوية ودوار وصداع .

جدول رقم 32: الحركية الدوائية لبعض غالقات مستقبلات بيتا المستخدمة لعلاج لانظامية القلب

الدواء	التوافر الحيوي	بداية الفعل	ذروة الفعل	فترة المفعول	عمر النصف البلازمي	طريقة الايض الرئيسي	طريقة الطرح الرئيسي	التركيز العلاجي
اسيبوتولول Acebutolol	70%	1-3 ساعة	3-8 ساعة	12-24 ساعة	3-4 ساعة	كبد	الكلى 30-40% الصفراء 50-60%	غير محدد
بروبرانولول Propranolol	30-40%	1-2 ساعة	1.5-1 ساعة	6-24 ساعة	3-5 ساعة	كبد	الكلى	(1-0.02) مايكروغرام/مل
ايسمولول Esmolol	100%	15-30 دقيقة	2-5 دقائق	20-30 دقيقة	3.7 ساعة	كبد	الكلى	(1.2-0.4) مايكروغرام/مل
سوتالول Sotalol	50%	0.5 ساعة	1-2 ساعة	12-24 ساعة	4 ساعة	كبد 80%	الكلى 20% غير مويض و 40% مويضات	1-4 مايكروغرام/مل

جدول رقم 33 : التأثيرات على سرعة التوصيل conduction velocity لأدوية لانظامية القلب المجاميع 2 و 3 و 4

التأثيرات على التوصيل فسي							المجموعة	الأدوية
فترة العصيان الأذين/البطين	جهد الفعل الأدين/البطين	عضلة البطين	الياف بركنجي	العقدة الأذينية البطينية	الأذين	العقدة الجيبية الأذينية		
-	-	-	-	يقل	يقل	يقل	2	بروبرانولول
-	-	-	-	يقل	يقل	يقل	2	اسيبيوتولول
-	-	-	-	يقل	يقل	يقل	2	ايسمولول
تزيد	يزيد	-	-	يقل	-	يقل	2 و 3	سوتالول
تقل	يزيد	-	-	يقل/يزيد	-	يقل/يزيد	3	بريتيليم
تزيد	يزيد	-	-	-	-	-	3	دوفيتلايد
تزيد	يزيد	-	-	يقل	يقل	يقل	3	امبودارون
-	يقل	-	-	يقل	-	يقل	4	فيرباميل
-	يقل	-	-	يقل	-	يقل	4	دلتيازيم

- : تعني لا يوجد تأثير مهم في الجرعة الدوائية التي تستخدم سريريا .

المجموعة الثالثة : المجموعة المطولة لجهد الفعل (مطولة لإعادة الأستقطاب وفترة العصيان)

المجموعة الثالثة تغلق أقتية البوتاسيوم مؤدية الى اطالة فترة جهد الفعل دون ان تغير المرحلة (0) او جهد الغشاء عند الراحة ، انها تطيل فترة العصيان .

بريتيليم bretylium

البريتيليم لا يعطى عن طريق الفم ويستخدم حقنا ، انه يختلف عن بقية الأدوية في انه لا يقلل ميل المرحلة (4) ولا يغير حساسية الغشاء الخلوي لكنه يزيد فترة جهد الفعل وفترة العصيان في ألياف بركنجي غير انه يزيد فترة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية ويخفض وظيفة العقدة الجيبية ، كما انه مضاد لمستقبلات بيتا ، لانتافسي ضعيف . انه فعال في اللانظاميات البطينية . الحركية الدوائية للدواء كما في جدول (34). وتأثيراته على التوصيل في جدول (33). الأعراض الجانبية والسمية تتضمن حساسية وتلون جلدي رمادي مزرق يتداخل مع وظيفة الغدة الدرقية وقد سجلت حالات نقص وفرط افراز الدرقية في بعض الحالات المعالجة به كما انه يحدث تليف رئوي .

أمبودارون amiodarone

الأمبودارون يتميز ان له خصائص ادوية لانظامية القلب المجموعة 1 ، 2 ، 3 ، 4 ، تأثيره المتغلب هو اطالته لجهد الفعل وفترة العصيان ، ان للأمبودارون فائدة في مرضى الذبحة الصدرية كما انه يفضل في علاج اللانظامية في مرضى عجز القلب ، وهو فعال في علاج اللانظامية فوق البطينية والتسارع البطيني ، ان

الأميودارون يختلف عن ادوية المجموعة الأولى انه يطيل فترة QT ، غير ان سميته تحد من استخدامه حيث لوحظ بعد استخدامه المطول فان نصف المرضى يوقفون العلاج ، منها تليف رئوي ، اضطرابات معدية معوية ، ارتعاش ، ترنح ، دوار، ضعف عضلي، تلون جلدي ازرق يتسبب عن تجمع اليود في الجلد حيث يحتوي الدواء على اليود في تركيبه . الحركية الدوائية ينظر جدول (34). وتأثيراته على التوصيل ينظر جدول (33).

دوفيتلايد dofetilide

وهو من المجموعة الثالثة من ادوية لانظامية القلب يطيل جهد الفعل وفترة العصيان ، يغلق اقنية البوتاسيوم . يعد من ادوية الخط الأول في علاج الرجفان الأذيني في مرضى عجز القلب او مرضى الشريان التاجي الذين يعانون من خلل الوظائف البطينية. الحركية الدوائية للدواء تظهر في جدول (34) وتأثيره على التوصيل تظهر في جدول (33). يستخدم الدواء في علاج الأرتجاف والررفة الأذينية، يفضل اعطائه في المستشفى فقط .

المجموعة الرابعة : غالقات اقنية البوتاسيوم

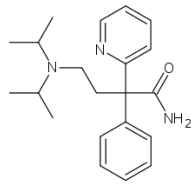
لقد تم التحدث عن هذه المجموعة في علاجات عجز القلب ، الذبحة الصدرية ، ارتفاع الضغط . ان هذه الادوية ونتيجة غلقها لاقنية الكالسيوم فأنها تؤدي الى اقلال سرعة المرحلة (4) مرحلة ازالة الأستقطاب الذاتي كما انها تبطئ التوصيل في الانسجة التي تعتمد على الكالسيوم مثل العقدة الاذينية البطينية ، وبالرغم من ان اقنية الكالسيوم الحساسة للشحنة موجودة في العديد من الأنسجة ولكن لهذه الأدوية تأثيرا مهما على الاوعية الدموية والقلب .

يستخدم الفيراباميل والدلتيازيم في علاج اضطرابات نظم القلب . الفيراباميل يظهر فعلا أكثر على القلب مقارنة بالأوعية الدموية اما النفيديين فأن فعله متغلبا في الأوعية الدموية . الدلتيازيم يقع وسطا بين الأثنين . الفيراباميل والدلتيازيم أكثر فعالية في اضطرابات الأذين مقارنة بالبطين وهما مفيدان في علاج تسارع فوق البطين *supraventricular tachycardia* الناجمة عن اعادة دخول الإشارة ، كما انهما مفيدان في السيطرة على سرعة البطين في حالات الرجفان والررفة الأذينية . فضلا عن ذلك فأنهما يستخدمان في علاجات ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية .

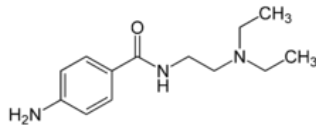
الحركية الدوائية لغالقات اقنية الكالسيوم تظهر في جدول (30) والأعراض الجانبية تظهر في جدول (35).

جدول رقم 34: الحركية الدوائية للمجموعة الثالثة من ادوية لانظامية القلب .

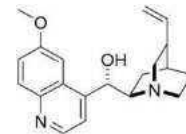
الدواء	التوافر الحيوي عن طريق الفم	بداية الفعل	ذروة الفعل	فترة المفعول	عمر النصف البلازمي	طريقة الأيض الرئيسي	طريقة الطرح الرئيسي	التركيز العلاجي
بريتيليم Bretylum	لا يستخدم	10-5	9-6 ساعات	24-6 ساعة	7-8 ساعات	لا يتأيض	الكلى (غير مؤيض)	2.5-0.5 مايكروغرام/مل
اميودارون Amiodarone	65-35 %	3-2 يوم ولغاية 3-2 اشهر	7-3 ساعات بعد الاعطاء الوريدي	مختلف اسابيع - اشهر	10-2 ايام واطول في المزمّن	الكبد مؤيضات	الصفراء	2-0.5 مايكروغرام/مل
دوفيتلايد dofetilide	اكثر من 90 %	0.5 ساعة	23 ساعة	10-8 ساعات	10-7 ساعات	الكبد	الكلى 80% غير مؤيض و 20% مؤيضات	غير محدد



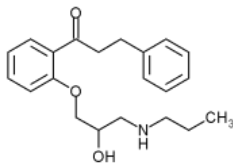
ديسوبايرمايد



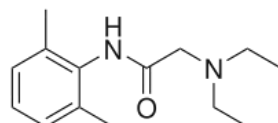
بروكاينأمايد



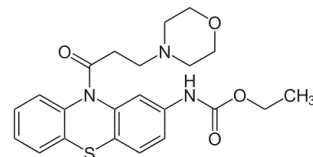
كونيدين



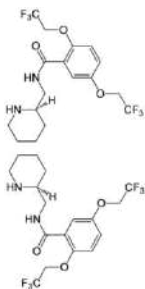
بروبافينون



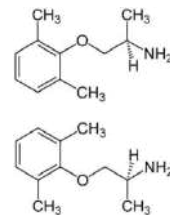
ليدوكاين



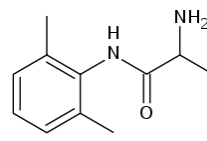
موريسيزين



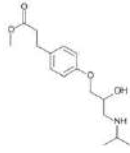
فليكنايد



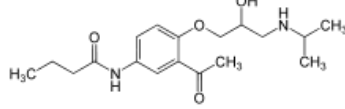
مكسلتين



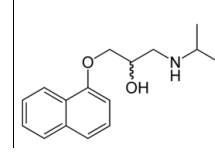
توكاينيد



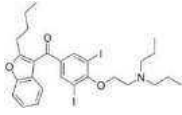
ايسمولول



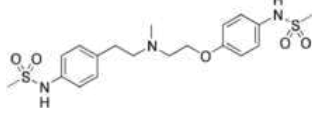
اسيبيوتولول



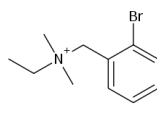
بروبرانولول



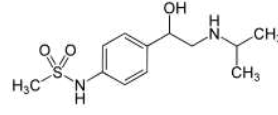
اميودارون



دوفيتلايد



بريتيليم



سوتولول

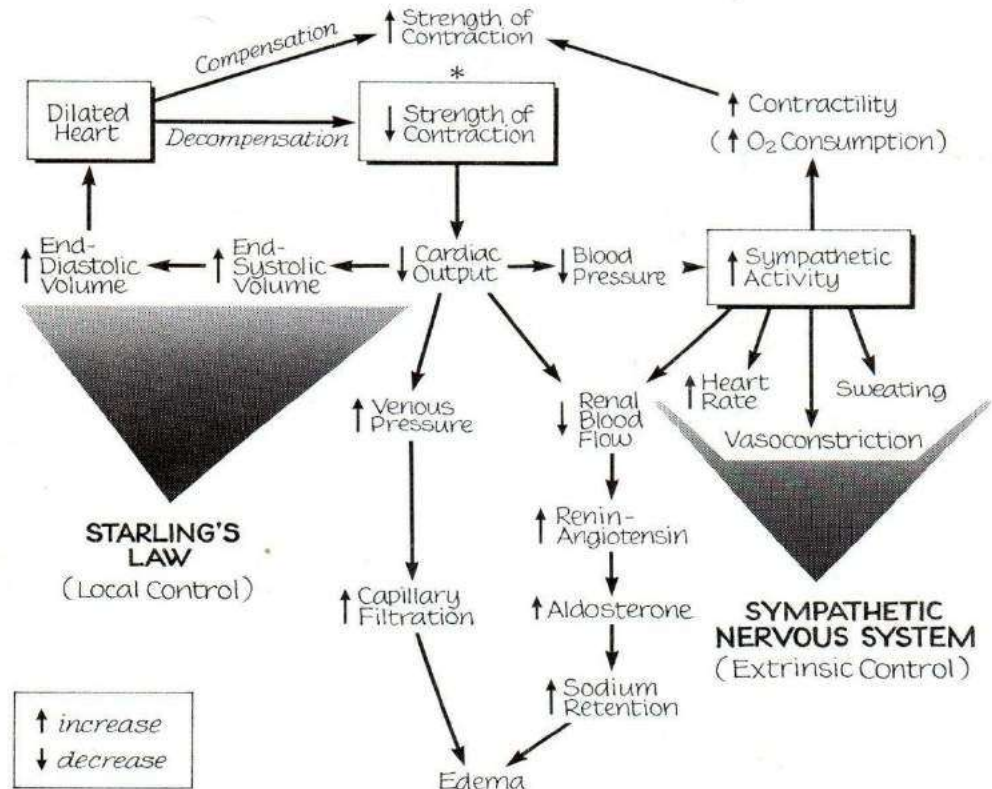
جدول رقم 35: التأثيرات والاعراض الجانبية لغالقات اقنية الكالسيوم .

دلتيازيم	نفيديبين	فيراباميل	الاعراض الجانبية
0	+	0	تسارع القلب
+	0	+	ابطاء القلب
++	0	+++	اقلال توصيل العقدة الجيبية الاذينية AV-nod conduction
+	0	++	الانثروبي السالب (-ve) inotropy
0/+	+++	+	توسع وعائي (استسقاء، انخفاض الضغط، الصداع، احمرار الوجه)
+	0/+	++	امسك ، غثيان

. تعني لا يؤثر .

علاج عجز القلب Treatment of heart failure

ان السبب الأساسي لعجز القلب هو قلة قوة تقلص العضل القلبي ، وان قلة قوة تقلص القلب تؤدي الى قلة النتاج القلبي وان ذلك يؤدي الى قلة تجهيز الكلى بالدم وارتفاع الضغط الوريدي venous pressuer . حيث يؤدي قلة تجهيز الكلى بالدم الى تحفيز نظام الرنين انجيوتنسين وزيادة افراز الالديستيرون وزيادة ارتداد الماء والملاح ، كما ان زيادة الضغط الوريدي يؤدي الى زيادة الارتشاح الشعيري وان كل من ارتداد الماء والأملاح وزيادة الارتشاح الشعيري تؤدي الى حصول الاستسقاء edema ، كما ان قلة النتاج القلبي تؤدي الى زيادة الفعالية الادرينالية للجهاز العصبي الودي محدثة انقباض وعائي وزيادة سرعة القلب . انظر الشكل (20) تسلسل الاحداث في حال عجز القلب



شكل رقم 20: تسلسل الاحداث في حال عجز القلب

الادوية المستخدمة لعلاج عجز القلب

1- مثبطات نظام الرنين - انجيوتنسين inhibitors of rennin-angioensin system

ان عجز القلب يؤدي الى تحفيز نظام الرنين انجيوتنسين عبر آليتين الأولى: هي زيادة إفراز الرنين من خلال Juxta glomerular area الذي يحصل استجابة الى قلة التجهيز الدموي للكلية نتيجة انخفاض التقلص القلبي ونتاج القلب . والثانية : تحفيز افراز الرنين بالتحفيز الودي sympathetic . ان تحفيز هذا النظام يؤدي الى إنتاج الانجيوستين II الذي يعتبر قابضاً شديداً للأوعية الدموية كما انه يحفز إفراز الألدستيرون الذي يؤدي الى ارتداد الماء والأملاح مؤدياً الى زيادة العبء ما قبل التقلص preload .

أ- تستخدم الأدوية المثبطة لأنزيم تحويل الانجيوتنسين angiotensin-converting enzyme لهذا الغرض , ان هذه الأدوية تغلق فعل الأنزيم الذي يحول الانجيوتنسين I الى الانجيوتنسين II . كما انها تقلل سرعة تثبيط البريديكاينينات bradykinin لذا فأنها تحدث ارتخاء في العضل الوعائي بمنعها تكون الانجيوتنسين II وكذلك بإدامة الفعل الموسع للأدوية للبريديكاينينات . كما ان الأدوية المثبطة لتحويل الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II ايضاً تقلل افراز الألدستيرون مؤدية الى زيادة طرح الماء والأملاح.

وبهذه الآليات فإن مثبطات تحول الانجيوتنسين | الى انجيوتنسين II تزيد من الضخ القلبي وتقلل الراجع الوريدي . وبذا فإنها تمنع التحفيز الودي الناجم عن قلة الضخ القلبي .

ب- الأدوية الفعالة لمستقبلات الانجيوتنسين

ان كفاءة غالقات مستقبلات الانجيوتنسين اقل من كفاءة الأدوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين | الى اجيوتنسين II , ان غالقات مستقبلات الانجيوتنسين تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم ولها فعالية جيدة غير ان استخدامها في علاج عجز القلب يقتصر على المرضى الذين يظهر لديهم سعال شديد مع استخدام مثبطات تحول الانجيوتنسين | ، يعتبر اللوسارتان ممثلاً لهذه المجموعة losartan .

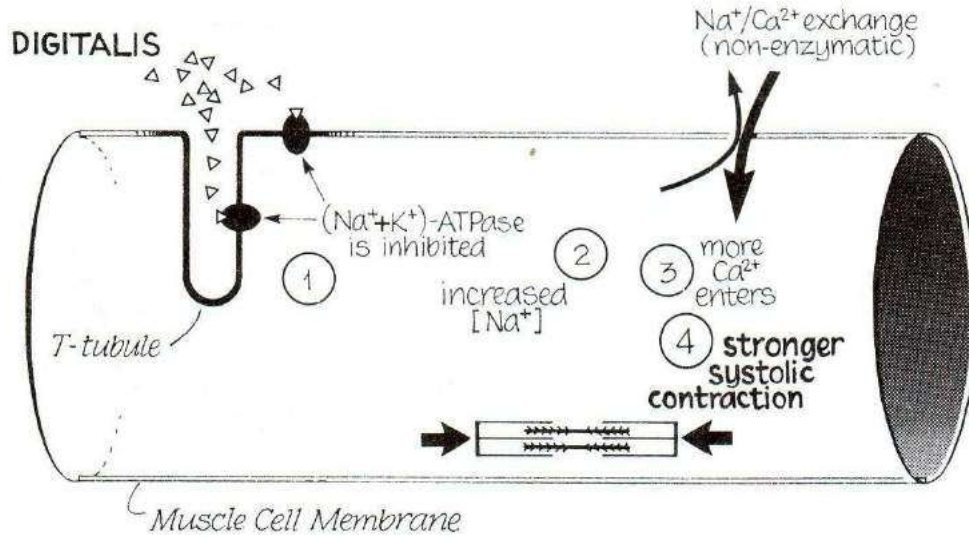
2- كلوكسيدات الديجيتالس او الكلوكسيدات القلبية digitalis glycosides

كانت التأثيرات الدوائية لنقيع أوراق نبات قفاز الثعلب قد لوحظت من قبل William withering في بداية القرن العشرين وقد أشير الى فعاليتها في عجز القلب من قبل Cushney and Mackenzie . تستخلص الكلوكوسيدات القلبية من أوراق نبات قفاز الثعلب (Digitailis purpurea) fox glove ويتشابهون في التركيب الكيميائي , حيث انهم يتكونون من نواة ستيرويدية steroid nucleus تحوي على سكر في الموقع C₃ وحلقة لآكتون خماسية او سداسية في الموقع C₁₇ . ان نواة الستيرويد وحلقة اللاكتون معاً يطلق عليهما جينين Genin او اكلايكون Aglycone . وهذا الاكلايكون هو الذي يمتلك الخصائص المقوية للقلب , على اي حال ، ان التفاوت فيما بينهم في الامتصاص وبداية الفعل وفترة المفعول يعود للجزء السكري من جزيئة الدواء .

تأثير الديجيتالس على القلب :-

- الديجيتالس يثبط مضخة Na⁺-K⁺ATase مؤدياً الى زيادة الصوديوم داخل الخلية العضلية حيث ستخرج بالتبادل مع الكالسيوم Na⁺-Ca²⁺-exchange الامر الذي سيزيد منسوب الكالسيوم في الخلية العضلية والذي سيؤدي الى زيادة قوة التقلص القلبي من خلال عمله كأيون مزوج للتهيج - التقلص excitaon contraction coupling ion . ان زيادة التقلص القلبي يؤدي الى اقلال الراجع الوريدي او العباً ما قبل التقلص . كما ان من نتائج تحسين الضغط القلبي انه يقلل النشاط الودي sympathetic ومن ثم المقاومة المحيطية . فضلاً من ان هذه التأثيرات تؤدي الى اقلال سرعة القلب فان اثباط او اقلال نشاط العصب التائه vagus يؤدي الى خفض سرعة القلب ايضاً وان مجمل ذلك يؤدي الى اقلال الحاجة الى الأوكسجين (شكل رقم 21) .

- كما ان الديجيتالس يقصر فترة العصيان refractory period في العضل القلبي في الأذين والبطين لكنه يزيد فترة العصيان المطلق ويقلل سرعة التوصيل في ألياف بركنجي . لذا فإنه يستخدم لعلاج بعض حالات لانظامية القلب للسيطرة على سرعة البطين عند الارتجاج الأذيني atrial fibrillation والررفة الاذينية flutter . وفي التراكيز السامة فأن الديجوكسين يحدث ضربات بطينية هاجرة ectopic والتي ربما تؤدي الى تسارع وارتجاج بطيني tachycardia and fibrillation حيث تعالج بالليدوكاين او الفينيتوين .



شكل رقم 21: آلية عمل الديجيتالس

- تأثير الديجيتالس على الاوعية الدموية : لوحظ ان الديجيتالس يؤدي الى زيادة المقاومة المحيطة قليلاً في الأشخاص الطبيعيين اما في مرضى عجز القلب فأن المقاومة المحيطة تقل قليلاً لان الديجيتالس يقلل الفعل الودي sympathetic . لوحظ ان ليس للديجيتالس تأثيراً كبيراً على ضغط الدم او على الجريان الدموي في الشرايين التاجية عند إعطائه بالجرع العلاجية لذا فمن الممكن استخدامه في مرضى ارتفاع الضغط ومرضى عدم الكفاية التاجية .

- تأثير الديجيتالس على الكلى : يلاحظ ان الديجيتالس يؤدي الى زيادة الإدرار نتيجة زيادة النتاج القلبي والتغذية الدموية للكلى في مرضى عجز القلب وليس له مثل هذا التأثير في الأشخاص الطبيعيين .

- تأثير الديجيتالس على الجهاز العصبي : للديجيتالس تأثيرات على الجهاز العصبي في الجرع العلاجية ولكن في الجرع العالية يؤدي الى تحفيز منطقة قدام المتقبل الكيماوي CTZ محدثاً الغثيان والقيء , والجرع العالية تحدث تحفيز ودي مركزي واختلاطات ذهنية واضطرابات الرؤية .

- الحركة الدوائية لقلويدات الديجيتالس : الديجيتوكسين digitoxin اكثر ذوباناً في الدهون اما الديجوكسين digoxin فهو نسبياً اكثر قطبية حجه التوزيع الظاهري للكلوكوسيدات القلبية كبيراً وتتركز في القلب ,

العضلات الهيكلية , الكبد , والكلية . خصائص الحركية الدوائية تظهر في جدول (36) الديجيتوكسين يتأيض بشكل رئيسي في الكبد . الديجوكسين فيطرح بشكل رئيسي غير متأيض عن طريق الكلى . سرعة طرحهما متغيرة وتتناسب مع تصفية الكرياتين . عمر النصف يزداد في المرضى الكبار في السن والذين يعانون من عدم الكفاية الكلوية , ويتطلب انقاص الجرعة في مرضى العجز الكلوي .

جدول رقم 36: خصائص الكلوكوسيدات القلبية

المعايير	ديجيتوكسين digitoxin	ديجوكسين digoxin
الامتصاص عن طريق الفم	90-100%	60-80%
نسبة الارتباط ببروتينات البلازما	95%	25%
بداية الفعل	30-120 دقيقة	15-30 دقيقة
ذروة الفعل	6-12 ساعة	2-5 ساعة
فترة المفعول	2-3 اسابيع	2-6 ايام
عمر النصف البلازمي	5-7 ايام	40 ساعة
التركيز العلاجي	15-30 نانوغرام/ مل	0,8-2 نانوغرام/ مل
التركيز السام	اكثر من 35 نانوغرام / مل	اكثر من 2,5 نانوغرام / مل
قوة الفعل	قليل	قليل
جرعة المحافظة اليومية maintenance	0,2-0,05 ملغم	0,5-0,125 ملغم
طريقة الازالة للدواء	الايض الكبدى (طريق متغلب)	الطرح عن طريق الكلى (طريق متغلب)
طريقة الاعطاء	الفم	الفم والوريد
الاستخدام العام	المحافظة على التأثير maintenance	علاج عجز القلب وعلاج طوارئ emergency

المستحضرات : ديغوكسين : حبوب 0,25 ملغم , شراب اطفال 0,05 ملغم / مل , حقن 0,5 ملغم / 2مل .
ديجيتوكسين : حبوب 0,1 ملغم .

الأعراض الجانبية :

سمية الديجيتاليس عالية, وهامش الأمان ضعيف (الدليل العلاجي 1,5 - 3) وحوالي 25% من المعالجين به يظهرون واحد او أكثر من الأعراض الجانبية ومنها :-

- غير القلبية : فقدان الشهية , الغثيان القيء , ألم البطن والتي تحصل بسبب التخرش المعدي , انقباض الأوعية المساريقية وتحفيز قدام المستقبل الكيمياوي CTZ والقيء , كما يحصل التعب وعدم الرغبة في العمل وصداع والتداخل الذهني وعدم الارتياح وبهر التنفس وفقدان التركيز واضطرابات الرؤية (طغيان اللون الأصفر) وقد يحصل الإسهال أحيانا .

- القلبية : يشار الى ان كل انواع لانظامية القلب ربما تحصل مع العلاج بالديجيتالس , تتراوح من اقلال او غلق التوصيل في العقدة الاذينية البطينية الى تسارع فوق البطين الانتياي وازالة الاستقطاب غير الناضج للبطين , ارتجاف بطيني و اخيراً غلق قلبي heart block .

العوامل التي تزيد من سمية الديجيتالس :-

- اضطراب توازن الشوارد : ان نقص البوتاسيوم في الدم يزيد من احتمالية حدوث وخطورة لانظامية القلب . ان هذه الحالة قد تحدث مع استخدام الممرات مثل مدررات العروة والثيازيد وبالامكان منعها باستخدام الأدوية المقتصدة بالبوتاسيوم potassium sparing مثل السبايرونولاكوتون او اعطاء البوتاسيوم للمريض . كما ان نقص البوتاسيوم او زيادة الكالسيوم تزيد من سمية الديجيتالس .

- الأدوية والأمراض :- إعطاء الديجيتالس مع أدوية أخرى مثل الكونيدين , الفيراباميل والامبودارون بعضها تؤدي الى ازاحة الديجيتالس من ارتباطه ببروتينات البلازما مما يؤدي الى ارتفاع تركيزه في الدم كما ان بعض الادوية تنافس الدجوكسين على الطرح عن طريق الكلى . المدررات التي تزيد من طرح البوتاسيوم والستيرويدات القشرية كما ان نقص الدرقية وأمراض الرئة والفشل الكلوي تزيد من سمية الديجيتالس .

3- المدررات diuretics

من النادر ان يتم التحدث عن عجز القلب دون التطرق الى استخدام المدررات التي تعمل على :

- اقلال العبا قبل التقلص القلبي preload وتقلل حجم الدورة الدموية .

- تزيل الاستسقاءات المحيطية والاحتقان والاستسقاء الرئوي .

وتعد مدررات العروة من ادوية الخط الادوية في علاج عجز القلب (الفروسمايد والبميتنايد) ، ومن ثم من الممكن اقلال جرعتها او استبدالها باليثازايد (ينظر الى المدررات في فصل الجهاز البولي) .

4- مرخيات الأوعية الدموية :- تستخدم مرخيات الأوعية الدموية وريدياً لعلاج الحالات الحادة من عجز القلب مثل الحالات التي تتسبب عن احتشاء العضل القلبي او الصدمة القلبية . كما تستخدم عن طريق الفم للعلاج الطويل لعجز القلب لأحتقاني المزمن ومن المرخيات ما يقلل العبا قبل التقلص القلبي مثل النايتريت حيث ان الكلسرين نايتريت بالتسرب الوريدي تستخدم لعلاج عجز الجانب الايسر الحاد . ومنها ما يقلل العبا بعد التقلص مثل الهايدرلازين hydralazine ومنها ما يقلل الاثنين معاً مثل مثبطات انزيم تحول الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II ولوسارتان losartan وبرازوسين prazosin التي تعطي عن طريق الفم ونايتروبروسايد صوديوم عن طريق الوريد .

5- **غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية :-** ان فائدة غالقات بيتا في مرضى عجز القلب متأتية عن قدرتها لمنع التأثيرات الناجمة عن تحفيز الجانب الودي من الجهاز العصبي الذاتي المرافقة لعجز القلب مؤدية الى تحسين كفاءة البطين واثباط تحرر الرنين . تستخدم اثنين من غالقات مستقبلات بيتا لهذا الغرض وهي كارفيدايولول carvedilol وميتوبرولول metoprolol . كارنيديلول دواء غير خصوصي او انتقائي ويغلق كل من مستقبلات بيتا والفا غير ان ميتوبرولول هو غالق لمستقبلات بيتا1 . ان مرضى عجز القلب مع ارتفاع الضغط اكثر استفادة من استخدام غالقات بيتا . غير ان هذه الادوية لا تفضل في الحالات الحادة (ينظر الى غالقات بيتا في فصل الجهاز العصبي الذاتي) .

6- سبايرونولاكتون spironolactone

عودة الى الحثيات الامراضية لمرضى عجز القلب فان هؤلاء المرضى يحصل لديهم ارتفاع مستوى الألدوستيرون اثر تحفيز الانجيوتنسين II , فضلاً عن اثباط التصفية الكبدية لبعض الهرمونات . ان السبايرونولاكتون هو مضاد مباشر للألدوستيرون لذا فانه يمنع ارتداد السوائل والأملاح كما انه يمنع حصول نقص البوتاسيوم (ينظر المدررات) وعند إعطاء السبايرونولاكتون لا يعطى المريض البوتاسيوم كما يجب مقايسة مستوى البوتاسيوم في الدم لتفادي حصول اضطرابات خطيرة في نظم القلب . يعتقد البعض الى ان السبايرونولاكتون له فعل مباشر على القلب من خلال وجود مستقبلاته في العضل القلب .

7- الأدوية الرافعة لمنسوب الادنوسين أحادي الفوسفات الحلقي CAMP شادات مستقبلات بيتا ومثبطات أنزيم الفوسفوداي استيريز :

ان الأدوية التي ترفع منسوب الادنوسين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP في العضل القلبي تزيد تقلص القلب بشكل سريع . حيث ان إعطاء الأدوية الشادة لمستقبلات بيتا B-agonist مثل الدوبيوتامين dobutamine الذي يزيد cAMP ويتنشط البروتين كائيز protein kinase حيث انه يفسر أقتية الكالسيوم البطيئة slow calcium channels مؤدياً الى زيادة دخول الكالسيوم وزيادة قوة تقلص العضل القلبي , لذا فان الدوبيوتامين يعطى وريدياً في الحالات الحادة . كما ان امرينون amrinone يثبط أنزيم فوسفوداي استير phosphodiesterase ويزيد من منسوب cAMP مؤدياً الى زيادة دخول الكالسيوم وزيادة قوة تقلص العضل القلبي , ويعطى هذا الدواء لفترة قصيرة عن طريق الوريد لبعض الحالات الحادة من عجز القلب .

علاج ارتفاع ضغط الدم Treatment of Hypertension

ان ضغط الدم يتم التحكم به من خلال عدة آليات تحكمية تشترك بها عدة اجهزة تؤدي علاقات متبادلة ، ومن الممكن تقسيم هذه الاليات الى ثلاث اليات :-

- اليات التحكم السريع في الضغط (خلال ثوان او دقائق)

وتمثل هذه الاليات منعكسات عصبية تولد استجابات سريعة ومنها آلية المستقبلات الضغطية baroreceptors , والمستقبلات الكيمياوية chemoreceptors , وآلية اختناق او اقفار الجهاز العصبي المركزي CNS ischemia , وآليات مستقبلات الضغط بالتغذية الراجعة .

وتستجيب هذه الآليات لتصحيح ضغط الدم خلال ثوان فأذا ما انخفض الضغط فإن هذه الآليات تتعاون لتضييق الاوعية الدموية لتزيد تحول الدم الى القلب كما تزيد من سرعة القلب وتقلصه ليجهز قدرة ضغطية اعلى , كما يقل الترشيح الكلوي , وتعمل العكس في حالة ارتفاع ضغط الدم .

- آليات التحكم المتوسط في الضغط (دقائق – ساعات)

وتنشط هذه الآليات خلال 30 دقيقة ومن الممكن ان تدوم لأيام ومن هذه الآليات , آلية نظام الرنين انجيوتنسين المضيقه للاوعية الدموية والتي تزيد في طرح السوائل والاملاح , آلية ارتخاء الاجهاد في الاوعية , آلية تحرك السوائل من خلال جدران الشعيرات الدموية من جهاز الدوران الى الخارج ومن الخارج الى جهاز الدوران .

- آليات التحكم الطويلة الأمد في الضغط

وتلعب هذا الدور الكلى التي تمثل السيطرة طويلة الأمد على الضغط وتظهر الاستجابة بعد بضع ساعات وتتم السيطرة من خلال التحكم بطرح السوائل والأملاح للحفاظ على ضغط الدم بحالته السوية .

ان ضغط الدم يعتمد على

1- المقاومة المحيطية الكلية للاوعية TPR .

2- الضخ القلبي cardiac out put .

3- حجم وكثافة الدورة الدموية volume and viscosity .

وغالباً ما يتأثر ضغط الدم بالمقاومة المحيطية والضخ القلبي حيث يرمز لضغط الدم بمعادلة مبسطة

ضغط الدم = المقاومة المحيطية × الضخ القلبي (BP= CO × TPR)

ولكن المقاومة المحيطية تعتبر العامل الاكثر تأثيراً حيث ان ازدياد المقاومة المحيطية يؤدي الى ارتفاع الضغط مع ان سرعة القلب والضخ القلبي غير مرتفعة كثيراً . ويصنف ارتفاع ضغط الدم الى ارتفاع الضغط الخفيف mild حينما يكون الضغط الانبساطي 90-99 ملم زئبق او الضغط الانقباضي 140-159 , وارتفاع الضغط المتوسط intermediate حينما يكون الضغط الانبساطي 100-109 ملم زئبق او الضغط الانقباضي 160-179 ملم زئبق , وارتفاع الضغط الشديد او الخطير sever حينما يكون الضغط الانبساطي 110 فأكثر او الضغط الانقباضي 180 فأكثر . وتعتبر الكثير من المدارس الطبية ان ضغط الدم يصبح بحاجة الى علاج اذا كان الضغط الانبساطي اكثر من 90 او الضغط الانقباضي اكثر من 140 ملم زئبق .

الادوية التي تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم

المدرات diuretics

توصف المدررات اليوم كجزء من الخط الاول في علاج ارتفاع ضغط الدم . ان آلية عملها تتم من خلال زيادة طرح الماء والأملاح التي تؤدي الى اقلال حجم الدورة الدموية ومن ثم النتاج القلبي cardiac output , كما انها تثبط المنعكسات القلبية الوعائية cardiovascular reflexes . تستخدم الثيازايدي ومدرات العروة loop diuretics في علاج ضغط الدم , وتضاف الادوية المقتصدة بالبوتاسيوم potassium sparing diuretics لمنع حصول نقص البوتاسيوم ، الثيازايدي اكثر المدررات استخداماً في علاج ارتفاع ضغط الدم . انها بداية تزيد طرح الماء والاملاح وتخفف حجم الدورة الدموية وتقلل النتاج القلبي ولكن مع الاستخدام

المطول لوحظ ان حجم الدورة الدموية يعود الى الحالة الطبيعية وان فعلها المنخفض للضغط ينجم عن اقلها للمقاومة المحيطية ، يضاف لها الادوية او المدررات المقتصدة بالبوتاسيوم لمنع حصول نقص البوتاسيوم . تستخدم الثيازيد بمفردها لعلاج ارتفاع الضغط الخفيف mild ولكن تستخدم مع بقية خافضات ضغط الدم مثل الأدوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية والأدوية المثبطة لتحويل الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II . وتفضل الثيازيد في علاج المرضى السود والمرضى الكبار السن . والثيازيد غير فعالة في مرضى عدم الكفاية الكلوية حيث يتطلب استخدام مدررات العروة التي تتسم بالفعالية حتى في مرضى ضعف الوظائف الكلوية هذه المدررات تقلل المقاومة الوعائية الكلوية renal vascular resistance وتزيد الجريان الدموي الكلوي . (ينظر فصل المدررات لمعلومات إضافية بصدد دواعي الاستعمال والحركية الدوائية والأعراض الجانبية) .

الأدوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية

غالقات مستقبلات بيتا هي أدوية تعلق أفعال الكتيكولمينات عبر مستقبلات بيتا وقد تم التطرق إليها في أدوية الذبحة الصدرية وأدوية لا نظامية القلب وأدوية عجز القلب كما تم مناقشتها بتفصيل أكثر في الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي . إن هذه الأدوية تستخدم أيضا في علاج ارتفاع ضغط الدم . يعتقد ان آلية عملها تتضمن اثباطها تحرر الرنين وما يعقب ذلك من اثباط نظام الرنين – انجيوتنسين – الدستيرون . كما أنها تعلق مستقبلات بيتا في القلب لذا فإن التأثير الواضح لهذه الأدوية أنها تخفض سرعة القلب والنتاج القلبي. ويشار الى أنها في بداية استخدامها لا تخفض الضغط كثيرا إذ أن سرعة القلب والنتاج القلبي تنخفض ولكن تزداد المقاومة المحيطية انعكاسياً ولكن مع الاستمرار في استخدامها تنخفض المقاومة المحيطية ويصبح مقدار الانخفاض في الضغط مرتباً بانخفاض المقاومة أكثر من ارتباطه بانخفاض سرعة القلب .

يشار الى ان غالقات بيتا أكثر فعالية في المرضى البيض مقارنة بالمرضى السود وفي الشباب مقارنة بكبار السن . كما ينبغي عدم استخدامها في مرضى الانسداد الرئوي المزمن COPD و عجز القلب الاحتقاني المزمن وبعض أمراض الأوعية الدموية في كبار السن ومرضى السكري . غير أنها مفيدة في علاج ضغط الدم المقترن بأمراض تسارع فوق بطيني أو احتشاء العضل القلبي أو الذبحة الصدرية أو الشقيقة .

يفضل استخدام الأدوية التي تتمتع بخصوصية الفعل على مستقبلات بيتا 1 لتفادي الكثير من الأعراض الجانبية (ينظر الى خصائصها الحركية ودواعي استخدامها وأعراضها الجانبية في الجهاز العصبي الودي وأدوية الذبحة الصدرية ولا نظامية القلب) .

غالقات أقتية الكالسيوم calcium channel blockers

وهذه الأدوية تمثل الخط الثاني من العلاج حيث تفضل حينما لا تكون أدوية الخط الأول فعالة, كما أنها تفضل في مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من الربو و الأمراض الوعائية الطرفية و الذبحة الصدرية و مرض

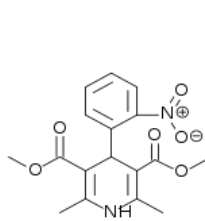
السكري . ولان هذه الأدوية تزيد من طرق الصوديوم فغالباً لا تقتضي الحاجة استخدام المدررات معها وينصح بتفادي الجرع العالية من غالقات أقتية الكالسيوم قصيرة المفعول لزيادتها لخطر احتشاء العضلة القلبية تصنف هذه الادوية الى ثلاث مجاميع :-

المجموعة الاولى : هي مجموعة داي فنيل ألكيل أمين diphenylalkyl amine وتضم الفيراباميل verapamil الذي يمتلك تأثيراً على القلب والاعوية الدموية ويستخدم لعلاج الذبحة الصدرية وتسارع مافوق البطين supraventricular والشقيقة .

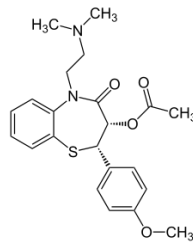
المجموعة الثانية : هي مجموعة بنزو ثيازيبين benzothiazepines وتضم الدلتيازيم diltiazem وهو مثل الفيراباميل له تأثيراً على القلب والاعوية الدموية غير ان له تأثير اينوتروبي سالب اقل من الفيراباميل .

المجموعة الثالثة : هي مجموعة داي هايديروبايردين dihydropyridines وتضم أدوية الجيل الاول : نايفديبين nifedipine وادوية الجيل الثاني : الاملوديبين amlodipine , فيلوديبين felodipine , ازراديبين isradipine , نايكارديبين nicardipine , ونيسولدبين nisoldine , حيث تتميز كل مجموعة الداي هايديروبايردين بأن لها ألفه وتأثير أكبر على أقتية الكالسيوم في الاعوية الدموية مقارنة بتلك التي في القلب . لذا فأنها تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم , كما ان الاملوديبين والنايكارديبين تتميز انها لا تتداخل مع ادوية القلب الاخرى مثل الديجوكسين والوارفرين حيث قد يتطلب العلاج استخدامهم معاً .

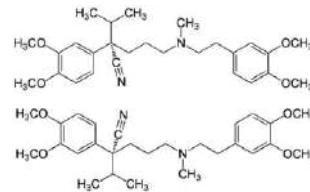
للاطلاع على آلية الارتداء العضلي للعضل الاملس للاعوية الدموية الذي تحدثه غالقات أقتية الكالسيوم والحركية الدوائية والاعراض الجانبية لهذه المجموعة من الادوية (ينظر علاجات عجز القلب , الذبحة الصدرية , ادوية لا نظامية القلب) .



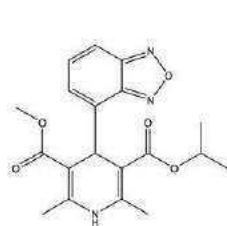
نايفديبين



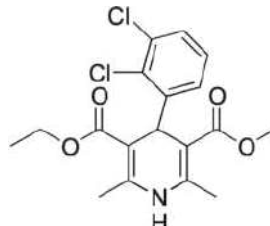
دلتيازيم



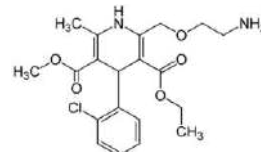
فيراباميل



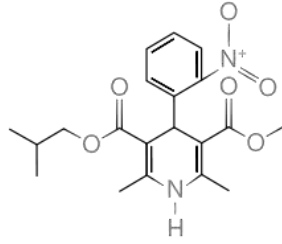
ازراديبين



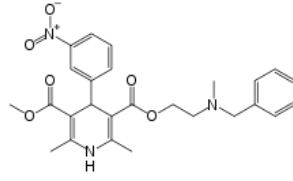
فيلوديبين



املوديبين



نيسولدابين



نايكارديبين

الادوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين | الى انجوتنسين ||

تستخدم هذه المجموعة حينما تفشل ادوية الخيار الاول (غالقات مستقبلات بيتا والمدررات) في اعادة الضغط الى الحالة السوية ويشار الى ان هذه المجموعة مع غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية تفضل في المرضى البيض والشباب وحينما تستخدم مع المدررات يتساوي فعلها في البيض والسود . لقد تم التطرق الى هذه المجموعة في فصل علاج عجز القلب . ان تثبيط تحول الانجيوتنسين | الى انجيوتنسين || يؤدي الى اثباط التقلص الوعائي المحدث بالانجيوتنسين || كما يؤدي الى اثباط تحفيز الالدوسترون واعداد امتصاص السوائل والاملاح (ينظر علاجات عجز القلب لمزيد من المعلومات) .

الاعراض الجانبية الشائعة : تتضمن السعال الجاف, الطفح الجلدي , تغير طعم الفم , انخفاض الضغط . يعتقد ان السعال الجاف الذي يحصل في 10% من المرضى ينجم عن زيادة مستوى البراديكينينات bradykinin في الشعب الرئوية , ويؤدي زيادة البراديكينينات الى حصول استسقاء , قد تحدث هذه الادوية اغمائه الجرعة الاولى ويفضل ان تعطى الجرعة الاولى في عيادة الطبيب مع المراقبة . كما يجب عدم اعطائها للحوامل لسميتها على الجنين .

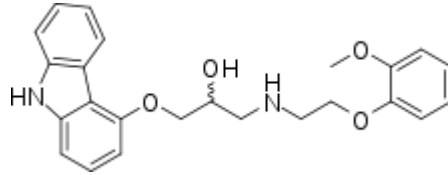
- الادوية الغالقة لمستقبل الانجيوتنسين || Angiotensin II- receptor blockers

وهي ادوية بديلة للادوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين | الى انجيوتنسين || . وتتكون من مجموعة من الادوية يمثلهم دواء اللوسارتان losartan . فعاليتهم الدوائية مشابهة للادوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين | الى انجيوتنسين || ، حيث يحدثون ارتخاء وعائي ويغلقون افراز الالدوستيرون ويخفضون ضغط الدم بهذه الآلية. ولانهم يقللون تأثيرات مرض السكري على الكلية فأنهم يفضلون في علاج ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السكري ، لهم نفس الاعراض الجانبية لمثبطات تحول الانجيوتنسين | ، غير ان السعال الجاف والاستسقاء اقل حدوثاً بكثير . كما ان لهم سمية على الجنين (نوقشت هذه المجموعة في فصول اخرى في ادوية القلب والاووعية الدموية) .

- المجموعة الغالقة لمستقبلات بيتا والفا : α and β blockers

وتضم هذه المجموعة لابيتالول labetalol والذي يتميز بتأثيرات غالقة لمستقبلات بيتا ألفا , انه يقلل المقاومة المحيطية اسرع من غالقات بيتا الانتقائية , في العلاج الطويل الأمد تكون فعاليته مشابهة لليفادوبا. يستخدم فمياً في حالات ارتفاع الضغط المتوسط والعالي الشدة التي لا تستجيب لغالقات مستقبلات بيتا . يعطى الدواء وريدياً للحالات التي تتطلب خفض ضغط الدم سريعاً . الدواء يتميز بالاعراض الجانبية لكل من غالقات مستقبلات بيتا وغالقات مستقبلات ألفا .

كما تضم هذه المجموعة دواء كارفيدايولول carvedilol وهو غالق لمستقبلات بيتا غير انتقائي لكنه غالق انتقائي لمستقبلات ألفا 1. يحدث ارتخاءا وعائياً كما انه يعمل كمضاد للاكسدة , نازحاً للجذور الحرة . يستخدم الدواء في علاج ارتفاع ضغط الدم وعجز القلب الاحتقاني . اعراضه الجانبية تشمل الاعراض الجانبية لغالقات مستقبلات ألفا وغالقات مستقبلات بيتا (ينظر الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي لمعلومات اضافيه) .



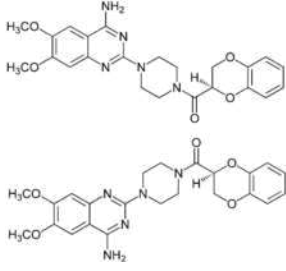
كارفيدايولول

- المجموعة الغالقة لمستقبلات ألفا α - blockers

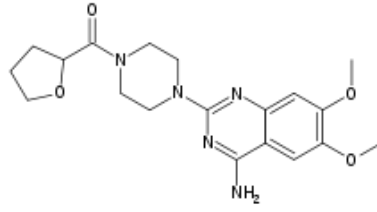
- برازوسين prazosin

ان هذه مجموعة الادوية الغالقة لمستقبلات ألفا توسع الاوردة والشرايين مؤدية الى اقلال المقاومة المحيطية واقلال ضغط الدم يصاحبها تحفيز قلبي انعكاسي قليل وزيادة في افراز الرنين في العلاج الطويل الامد . الدواء يحدث انخفاض ضغط بتحول الوضع postural وقد تخور القوى مع الجرعة الاولى لذا ينصح باعطاء جرعة قليلة (0,5 ملغم) في الليل تزداد تدريجياً حتى الوصول الى الاستجابة المطلوبة ، بعد الاعطاء الفمي فان ذروة التأثير على ضغط الدم تحصل بعد 4-5 ساعات ويستمر التأثير لمدة 12 ساعة تقريباً . عمر النصف البلازمي 3 ساعات . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 1,2 و 2,5 و 5 ملغم من الدواء .

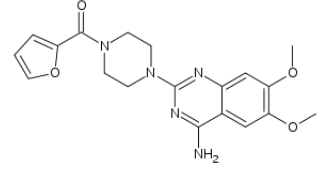
الدواء يتم تحمله بسهولة ، يحدث انخفاض ضغط تبدل الوضع , الدوار , جفاف الفم , الضعف , الخفقان , اضطراب الرؤية , انسداد الانف , الطفح الجلدي , صعوبة القذف في الذكور ويعد الدواء خافض ضغط معتدل التأثير , لا يستخدم كدواء خط اول فقد يحدث عجز القلب الاحتقاني كما ان التحمل للدواء يحصل تدريجياً وربما يضاف الى المدررات او الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا , كما يعتبر تيرازوسين ternzosin و دوكسازوسين doxazosin غالقات لمستقبلات ألفا طويلة المفعول بخصائص مشابهة للبرازوسين من الممكن اعطائهما مرة واحدة يومياً (ينظر الجزء الودي من الجهاز العصبي لمعلومات أكثر) .



دوكسازوسين



تيرازوسين



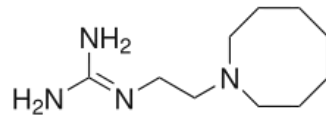
برازوسين

الادوية الغالقة للأعصاب الودية (الأدرينالية)

الادوية الغالقة للأعصاب الودية تستخدم كخافضات للضغط ذلك لأنها تمنع تحرر النورادرينالين من الليف العصبي ما بعد العقدة العصبية postganglionic . لذا يقل انقباض الاوعية الدموية المحدث بالنورادرينالين وتنخفض المقاومة المحيطية فيقل ضغط الدم .

- الكوانيثدين Guanethidine

وهو دواء فعال في علاج ارتفاع ضغط الدم المتوسط الشدة والشديد . يحدث فعله على الاعصاب الودية حيث يدخل الليف العصبي بواسطة النقل الفعال للأمينات active amine transport وهذا نفس نظام النقل الذي يدخل به النورابنفرين مما يؤدي الى ازاحة النورابنفرين من الخزن في الحويصلات , ويثبط اقتران النبضات العصبية بتحرر الناقل العصبي , كما انه يمنع اعادة اخذ النورادرينالين من قبل المحاور العصبية . عادة يستخدم عن طريق الفم , امتصاصه عن طريق الجهاز الهضمي متغير variable , عمر النصف البلازمي له 5 ايام , وحوالي 7/1 من الجرعة تزال/يوم . وان الازالة البطيئة له تؤدي الى تراكمه واطالة فعله . يحدث معه انخفاض الضغط تبدل الوضع pastoral والاسهال ويحدث ارتداد السوائل والاملاح ربما يحدث الاستسقاء وعجز القلب الاحتقاني في بعض الحالات , يثبط قذف المنى .

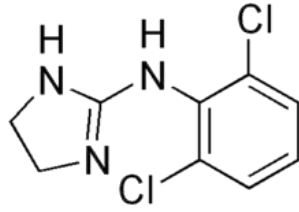


كوانيثدين

الادوية الادرينالية العملة مركزياً centrally acting adrenergic drugs

الكلوندين clonidine

وهو مشتق اميدازولي شاد جزئي partial agonist له ألفه شديدة لمستقبلات الفا 2 الادرينالية خصوصاً الفا2 – أ (α 2A) . التي توجد في المركز المحرك الوعائي vasomotor center وان ارتباطه بهذا المستقبل يؤدي الى اقلال التحفيز الودي مؤدياً الى انخفاض ضغط الدم وتباطئ القلب .



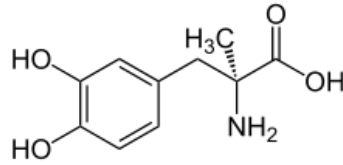
كلوندين

وعموماً ان حقن الكلوندين وريدياً يؤدي ابتداءً الى ارتفاع وقتي في ضغط الدم نتيجة تنشيط مستقبلات الفا 2- ب ($\alpha 2B$) مابعد الاشتباك العصبي في الجهاز العصبي الذاتي المقلصة للاوعية الدموية . ولا يحدث ذلك مع الاستخدام الفمي للدواء , كما لوحظ ان انخفاض ضغط الدم مع الاستخدام المزمن للدواء يحصل نتيجة انخفاض الضخ القلبي وليس انخفاض المقاومة المحيطية . يعتبر الدواء خافض للضغط متوسط الفعالية . يمتص بشكل جيد عند اعطائه فمياً ويعطي ذروة التركيز بعد 2-4 ساعة . نصف الى ثلثي الجرعة الفمية تطرح في البول غير متأيضة والجزء المتبقي يطرح على شكل مؤيضات . عمر النصف البلازمي 8-12 ساعة. وان تأثير الجرعة المفردة يستمر 6-24 ساعة . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 100 و150 مايكروغرام . اعراضه الجانبية تشمل النعاس , التداخل الذهني , اضطراب النوم , الامساك , فقدان الرغبة الجنسية , ارتداد الماء والاملاح , بطئ القلب , انخفاض الضغط عند تبدل الوضع . وان هذه الاعراض قد حدثت من استخدام الدواء كثيراً .

مثيل دوبا Methyldopa

وهو نظير للدوبا dopa طليعة precursor الدوبامين والنورادرينالين , يتحول مركزياً الى الفا مثيل نورابنفرين في الجهاز العصبي حيث يعمل شاداً لمستقبلات الفا 2 ($\alpha 2$) ما قبل الاشتباك العصبي , مؤدياً الى اقلال التحفيز الودي . ان المثيل دوبا تقلل المقاومة المحيطية اكثر من تأثيرها على سرعة القلب والضخ القلبي مما يعتقد انها تعمل على مجاميع عصبية تختلف عن تلك التي يعمل عليها الكلوندين في المركز المحرك الوعائي vasomotor center ، يعد المثيل دوبا دواء معتدل الفعالية في علاج ارتفاع ضغط الدم . الدواء يمتص من الامعاء بالتنقل الفعال للامراض الامينة حيث تمتص اقل من ثلث الجرعة الفمية , يتأيض الدواء جزئياً ويطرح جزئياً بشكل غير متأيض في البول . يتطور تأثيره الخافض للضغط على مدى 4-6 ساعات وينتهي بعد 12-24 ساعة . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 250 ملغم .

الدواء ذو فائدة ممتازة في علاج ارتفاع الضغط في مرضى عدم الكفاية الكلوية لانه لا يقلل التغذية الدموية الكلوية . اعراضه الجانبية تتضمن النعاس , هبوط القابليات الذهنية مما يفضل اعطاء الجزء الاكبر من الجرعة قبل النوم . يحدث الدواء جفاف الفم والانف والصداع وارتداد السوائل وزيادة الوزن وانخفاض الرغبة الجنسية , كما يحدث بعض تفاعلات الحساسية مثل الحمى والطفح وقد يحدث فقر دم تحللي والتهاب الكبد .



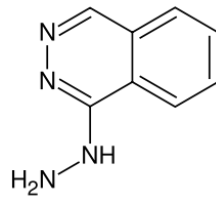
ميتل دوبا

موسعات الاوعية الدموية Vasodilators

هايذرالازين hydralazine

وهو دواء موسع للاوعية الدموية يعمل بشكل رئيسي على الشرايين والشريينات مؤدياً الى اقلال المقاومة المحيطية وهذا قد يؤدي الى زيادة سرعة القلب والضخ القلبي انعكاسياً ، الدواء يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم المتوسط الشدة وان الدواء يخفض الضغط الانبساطي اكثر من الانقباضي . غالباً يعطى مع غالقات مستقبلات بيتا مثل البروبرانولول لمنع تسارع القلب الانعكاسي ، ومع المدررات لاقبال ارتداد الصوديوم . ويستخدم بوحدة في ارتفاع الضغط اثناء الحمل . يمتص الدواء في المسلك الهضمي عند اعطائه فمياً ويتعرض لايض المرور الاول ، يعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 1-2 ساعة . طريق الأيض الرئيسي له بواسطة الأستلة في الكبد والبلازما ، المؤيضات تطرح في البول ، عمر النصف له 1-2 ساعة وتأثيره الخافض للضغط يستمر لاكثر من 12 ساعة . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 25 ملغم .

الاعراض الجانبية تشمل احمرار الوجه ، صداع نبضي ، دوار ، خفقان ، جفاف الانف ، ارتداد السوائل وربما يؤدي الى نوبات ذبحة صدرية واحتشاء في المرضى المعرضين لذلك ، ولايعطى الدواء لمرضى امراض القلب الاختناقية او الافقارية يحدث الدواء الخدر والارتعاش والتشنج العضلي في بعض الحالات.

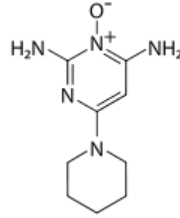


هايذرالازين

ماينوكسديل minoxidil

يحدث الماينوكسديل ارتخاءً وعائياً في الشريينات وليس الاوردة ، يعطى الدواء فمياً لعلاج الحالات الشديدة والخبيثة من ارتفاع الضغط sever and malignant التي تعصي على العلاج بالادوية الاخرى . ربما يحدث تسارع قلبي انعكاسي خطر ، ويحدث الدواء ارتداد كبير للاملاح والماء مؤدياً الى زيادة حجم الدورة الدموية والراجع الوريدي وربما يحدث الاستسقاء وقصور القلب الاحتقاني ، يحدث الدواء زيادة نمو شعر الجسم hypertrichosis ويستخدم موضعياً لعلاج الصلع حيث انه يزيد الدورة الدموية حول بصيلات الشعر

. ان الماينوكسيديل هو طليعة دواء pro-drug ويتحول الى مؤيض فعال بالاقتران بالسلفات حيث يفتح اقنية الصوديوم ويعمل فرط استقطاب في العضل الاملس للاوعية الدموية .
الاعراض الجانبية له تتضمن الصداع , والدوار والخفقان حتى مع المستحضرات الجلدية التي تستخدم لزيادة نمو الشعر .



ماينوكسيديل

نايتروبروسايد الصوديوم Sodium nitroprusside

وهو موسع فعال (خلال ثوان) عند اعطائه وريدياً . له فترة فعل قصيرة يرخي الشرايين والاوردة ويقلل الذي يؤدي NO المقاومة المحيطية , والضخ القلبي (بإقلال الراجع الوريدي) . الدواء يحرر اوكسيد النتريك الى ارخاء العضل الاملس في الاوعية الدموية . يستخدم لعلاج ارتفاع الضغط الطارئ حيث تضاف 50 ملغم الى 900 مل سائل وريدي ويسرب 0,02 ملغم / دقيقة مع مقايسة سرعة التسريب مع الاستجابة ، ولان الدواء يتحلل بالوسط القاعدي وبالتعرض للضوء فيجب ان يغطي محلول الحقن بورق اسود . النايتروبروسايد يتأيض سريعاً وعمر النصف له عدة دقائق . يتأيض الدواء الى سيانيد ومن النادر ان يحدث التسمم بالسيانيد لأنتاج الثايسيانيت Sodium thiosulfate عند اعطائه ومن الممكن علاجه بحقن ثايسلفات الصوديوم الأقل سمية والذي يطرح عن طريق الكلى . كما لا يمكن ان يعطي النايتروبروسايد عن thiocyanate طريق الفم لانه يحصل له تحلل مائي الى سيانيد . الاعراض الجانبية تشمل الخفقان وعدم الارتياح والقيء , ألم جهازي , الدواء محضر على شكل مستحضر للحقن acidosis البطن , الضعف , فقدان التركيز وحماض يحتوي 50 ملغم من النايتروبروسايد / 5 مل .

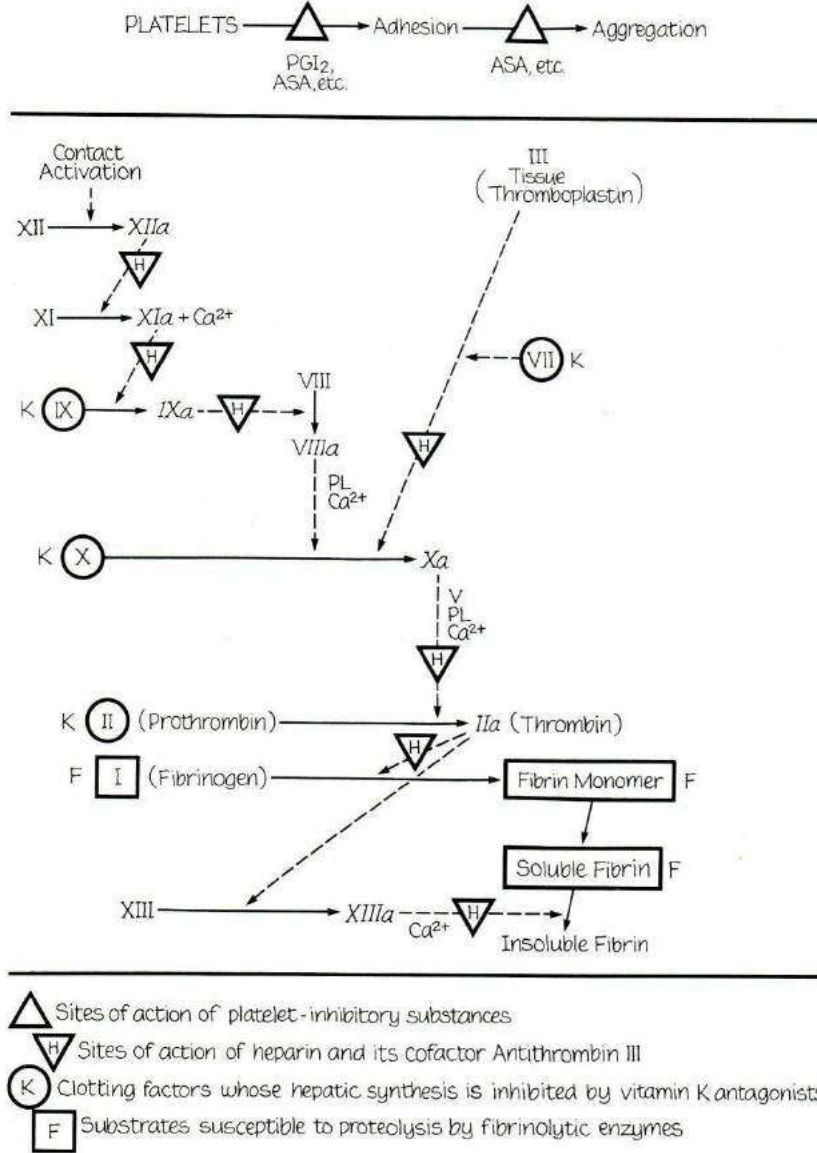
الادوية المثبطة لتجمع الصفائح الدموية ، المانعة للتخثر والحالة للخثر الدموية

Drugs inhibit platelet aggregation , anticoagulants and fibrinolytics

ان بطانة الاوعية الدموية تحافظ على منع تكون الخثرة داخل الوعاء الدموي بعدة آليات منها :

- المحافظة على الشحنة السالبة التي تمنع التصاق الصفائح الدموية .
- تحرير منشطات البلازمينوجين الذي ينشط مسلك حل الخثرة الدموية fibrinolytic pathway .
- تنشيط البروتين سي (protein C) الذي يثبط عوامل التخثر ، وهذه العملية تحتاج الثرومبين وعامله المصاحب من البطانة الوعائية ، الثرمبوموديلين thrombomodulin .
- انتاج مواد مشابهة للهيبارين التي تثبط عملية التخثر .
- تحرر البروستوسايكلين (PGI₂) الموسع للوعاء الدموي والمانع لتجمع الصفائح الدموية .

الصفائح الدموية تعمل مثل كاشف داخل الاوعية الدموية تستكشف سلامة البطانة الوعائية . ومع سلامة البطانة الوعائية فأنها تدور بحرية في الدوره الدمويه ذلك لان التوازن بين الاشارات الكيميائية يشير الى عدم وجود تخريب في البطانة الوعائية وعندما يحصل تلف في بطانة الاوعية الدموية فأن الصفائح الدموية تلتصق الى الكولاجين في الطبقة تحت البطانة والذي تعرض الى الخارج بسبب تلف البطانة . ان هذا الالتصاق يحدث سلسلة من التفاعلات الكيميائية التي تنتهي بتنشيط الصفائح الدموية . ان المستقبلات على سطح الصفائح الدموية تنتشط بكولاجين الانسجة الرابطة تحت البطانة ويؤدي ذلك الى تحرر حبيبات الصفائح الدموية الحاوية على الوسائط الكيميائية مثل الاديونوسين ثنائي الفوسفات والثرمبوكسان A_2 ، هذه الوسائط ترتبط على مستقبلات في الصفائح الدموية الاخرى في الدورة الدموية حيث تعمل هذه الوسائط كمحسسات لايصال الاشارة الى الصفائح الاخرى لذا فأن الصفائح تأخذ بالتجمع في منطقة التلف الوعائي ، ويشار الى ان العديد من الوسائط الكيميائية مثل البروستاسايكلين (PGI_2) واوكسيد النتريك تصنع من قبل خلايا البطانة السليمة وتعمل كمثبطات لتجمع الصفائح الدموية ، حيث ان البروستوسايكلين يعمل من خلال ارتباطه بمستقبلات في غشاء الصفائح الدموية وتنشيط الرسول الثاني ، الاديونوسين احادي الفوسفات الحلقي $cAMP$ الذي يتزامن ارتفاعه مع اقلال تحرر ايونات الكالسيوم داخل الخلية مما يؤدي الى اثباط تحرر محتويات حبيبات الصفائح الدموية . وان تلف البطانة الوعائية يؤدي الى اقلال تصنيع البروستاسايكلين ، ومن ثم يؤدي الى تجمع الصفائح الدموية . ان محتويات حبيبات الصفائح الدموية تضم فضلا عن الثرمبوكسان A_2 ، الاديونوسين ثنائي الفوسفات والسيروتونين الذان يحفران تجمع الصفائح ايضا. كما ان تحفيز الصفائح الدموية يؤدي الى تنشيط مستقبلات الكلايكوبرتين / IIb ($glycoprotein IIb / IIIa$) التي ترتبط بالفايبرينوجين وتنظم تفاعلات الصفائح الدموية فيما بينها وتكوين الخثر الدموية . وان تنشيط مستقبلات الكلايكوبروتين سيشارك به الثرمبوكسان A_2 ، السيروتونين ، الاديونوسين ثنائي الفوسفات والثرومبين وكولاجين الانسجة التالفة .



شكل رقم 22: تفاعلات التخثر

يشار الى ان تفاعلات التخثر تحصل بثلاث مراحل ، تتضمن المرحلة الاولى تكون معقد من مواد تسمى منشط البروثرومبين prothrombin activator في الدم الذي يتضمن اكثر من 12 عاملا مخثرا وذلك استجابة للتخريب في الوعاء او في الدم نفسه ، اما المرحلة الثانية فأن منشط البروثرومبين يحفز تحول البروثرومبين الى ثرومبين ، وفي المرحلة الثالثة يعمل الثرومبين كإنزيم يحول الفايبرينوجين الى خيوط الفايبرين التي تصطاد الصفائح الدموية وخلايا الدم والبلازما لتكوين الجلطة . ولتكون التخثر آليتين ، الاولى الآلية الخارجية المنشأ: وفي هذه الآلية يتحرر الثرومبلاستين من النسيج المخرب ويرتبط بالعامل VII بوجود ايونات الكالسيوم حيث يعمل انزيميا على تنشيط العامل X ، يتحد العامل X المنشط مع الدهون الفسفورية للأنسجة التي تحرر من الصفائح ، ويتحد كذلك مع العامل V لتكوين معقد يسمى منشط البروثرومبين الذي يقود العملية . اما الآلية

الثانية وهي الآلية الداخلية المنشأ : ففيها يبدأ التخثر مع تخريب الدم نفسه او لدى تعرض الصفائح الدموية للكولاجين في جدار الوعاء المخرب . وهذا ينشط العامل XII ثم تبدأ بعد ذلك سلسلة التنشيطات كما يظهر في الشكل (22) . ان نعومة بطانة الاوعية smoothness وطبقة glycoalyx (متعدد السكريات المخاطي) على السطح الداخلي للبطانة ، وبروتين الثرمبومودلين thrombomodulin على الغشاء المخاطي كلها تشارك في منع حصول التخثر الداخلي وتحرر عوامل التخثر.

الادوية المثبطة لتجمع الصفائح الدموية platelet aggregation inhibitors

ان هذه الادوية تثبط تكوين او التأثير البيولوجي للأشارات الكيماوية التي تحفز تجمع الصفائح الدموية . فمنها ما يثبط انزيم السايكلوواوكسيجيناز (COX-1) مانعا تكوين الثرمبوكسان A₂ ومنها ما يغلق مستقبلات الكلايكوبروتينات خصوصا الكلايكوبروتين IIb/IIIa ومنها ما يغلق مستقبلات الاديونوسين ثنائي الفوسفات ADP مما يؤدي الى التداخل مع الاشارات التي تحفز تجمع الصفائح الدموية .

- الاسبرين Aspirin

ان تحفيز الصفائح الدموية بواسطة الثرومبين والكولاجين والاديونوسين ثنائي الفوسفات يؤدي الى تنشيط انزيم الفوسفولايبيز في غشاء الصفائح الدموية phospholipase الذي يؤدي الى تحرير حامض الراكيدونك من الدهون الفسفورية ، ان حامض الراكيدونك يتحول اولا الى بروتوكلاندين H₂ (PG H₂) بواسطة السايكلوواوكسيجيناز-1 (COX-1) الذي يتحول الى الثرمبوكسان A₂ الذي يتحرر في البلازما . ان الثرمبوكسان A₂ المتحرر من قبل الصفائح الدموية يؤدي الى تجمع الصفائح ، لذا فان اثباط تصنيع الثرمبوكسان يزيح (معادلة التوازن بين الوسائط المؤدية الى تجمع الصفائح/الوسائط المانعة لتجمع الصفائح) الى جانب البروستوسايكلين المانع لتجمع الصفائح . وهذا ما يفعله الاسبرين ، ولهذا فإنه يستخدم كعلاج وقائي لحالات اختناق او اقفار الدماغ الوقي transient cerebral ischemia ، وعلاج وقائي لتفادي حصول مزيد من الجلطات في امراض القلب الاختناقية وخرثرات الاوردة العميقة ، لاقبال حدوث احتشاء العضلة القلبية في الذبحة الصدرية غير المستقره unstable angina ، ولاقبال معاودة احتشاء العضلة القلبية ، ولاقبال الوفيات قبل وبعد احتشاء العضلة القلبية . ان جرعة تحميل loading من الاسبرين مقدارها 325 ملغم يليها جرعة يومية من 80-160 ملغم ينصح بها لتلك الحالات . الاعراض الجانبية تتضمن زيادة احتمالات النزف ، وتقرحات ونزوفات الجهاز الهضمي خصوصا مع الجرعة الكبيرة.الاسبرين قد يستخدم مع الادوية المانعة للتخثر مثل الهيبارين او كلوبايدوكريل clopidogrel.

- تكلوبدين ticlopidine وكلوبايدوكريل clopidogrel

ان هذين الدوائين يتداخلان مع ارتباط الاديونوسين ثنائي الفوسفات مع مستقبلاتها على الصفائح الدموية ويمنعان تنشيط مستقبلات الكلايكوبروتين IIb/IIIa الضرورية للصفائح الدموية للأرتباط بالفايبرينوجين .

تستخدم هذه الادوية وقائيا في الامراض الوعائية الدماغية والامراض الوعائية القلبية وامراض الاوعية الدموية المحيطية وتداخلات القلب القسطارية .

يتداخل الغذاء مع امتصاص التكلويدين ولايتداخل مع امتصاص الكلوبايدوكريل . بعد الاعطاء الفمي فإن كلا الدوائين يرتبطان ببروتينات البلازما بنسبة عالية ، يتأيسون الى مؤيضاات فعالة ، اقصى فعالية لهما تظهر بعد 3-5 ايام ، يزال الدوائيين ومؤيضااتهما عن طريق الجهاز البولي والصفراوي . كلا الدوائين يحدثان زيادة في زمن النزف bleeding time ولايوجد لديهما درياق antidote . الكلوبايدوكريل اكثر امانا وأقل أعراضا جانبية وان أخطر الأعراض الجانبية للتكلويدين هو قلة عدد العدلات neutrophils ، يتداخل الدواءان مع أيض العديد من الادوية مثل الفينيتوين ، التوليبيومايد ، الوارفرين ، فلوفازاتين ، تاموكسفين اذا اعطيت معه . التكلويدين محضر بمفرده على شكل حبوب 250 ملغم ، او خليط مع الاسبرين في حبوب تحوي 250 ملغم تكلويدين و100 ملغم اسبرين . اما الكلوبايدوكريل فمحضر على شكل حبوب تحوي 75 ملغم .

- ابيكسيماب abciximab

وهو جزيئة Fab لمضاد حيوي احادي النسيلة monoclonal غالقا لمستقبل الكلايكوبروتين (Gp IIb/IIIa) IIb/IIIa . ان غلق مستقبل الكلايكوبروتين IIb/IIIa يمنع ارتباط الفايبرونوجين ويمنع تجمع الصفائح الدموية . حيث يقلل تكرار عودة التضيق بعد احتشاء العضلة القلبية . ان الجرعة الواحدة منه تثبت تجمع الصفائح الدموية لمدة 12-24 ساعة ، اما الدواء الباقي في الدورة الدموية فيصفي من الدم بعمر نصف 10-30 دقيقة . ليس للدواء تفاعلات انتيجينية ، وأهم أعراضه احتمالية حدوث النزف ، وقد يحدث الامساك ولانظامية القلب . ان هذا الدواء غالي جدا . لقد تم تجريبه في الذبحة الصدرية غير المستقرة ومع الادوية الحالة للتخثر thrombolytics في امراض الشريان التاجي الاختناقية وقد يعطى مع الاسبرين . الدواء محضر على شكل مستحضر للحقن يحتوي 2 ملغم/مل ، كما حضر ابتيفيباتايد eptifibatide وتايروفايبان tirofiban كبائل للابسيكسيماب . ان ابتيفيباتايد هو ببتيدي حلقي اما التايروفايبان فهو مركب غير ببتيدي ولكن الاثنان يرتبطان مع مستقبل الكلايكوبروتين IIb/IIIa في مكان ارتباط سلسلة الارجنين-الكلايسين-حامض الاسبارتك للفايبرونوجين . يستخدمان لنفس استخدامات الابسيكسيماب ويعطى الدواءان عن طريق الوريد ، يصفيان سريعا من الدم بعد قطع الاعطاء الوريدي ، ولكن تأثيرهما يستمر لمدة 4 ساعات . الابتيفيباتايد يؤيض عن طريق الكبد ويطرح هو ومؤيضااتة في البول ، اما التايروفايبان فيطرح غير متأيض في البول . أهم أعراضهم الجانبية النزف .

- داي بايريدامول dipyridamol

وهو موسع للشريان التاجي ، يعطى وقائياً في علاج الذبحة الصدرية ، وهو غير فعال عندما يستخدم بمفرده وغالبا ما يعطى مع الاسبرين لمنع حدوث الخثر الدموية ، كما انه يزيد فعل الوارفارين في منع حدوث الخثر في مرضى استبدال الصمامات .

الداي بايريدامول يثبط انزيم الفوسفوداي استريز ويؤدي الى زيادة مستوى الاديونوسين احادي الفوسفات الحلقي في الصفائح الدموية مما يؤدي الى اقلال تصنيع الثرمبوكسان A₂ ، انه يؤازر فعل البرستوسايكلين ويقلل تجمع الصفائح الدموية . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 25 ، 75 ، 100 ملغم ، وكذلك حبوب تحوي 75 ملغم داي بايريدامول و100 ملغم اسبرين .

- الادوية المضادة للتخثر anticoagulants drugs

- الهيبارين Heparin

الهيبارين هو مزيج غير متجانس لسلسلة طويلة من السكريات المتعددة المخاطية mucopolysaccharides لها وزن جزيئي 10000-20000 . الهيبارين يتكون طبيعياً مع الهستامين في الخلايا الجذعية يستخلص للأستخدام من امعاء الخنزير او رئة الابقار ، يطلق عليه الهيبارين الغير مجزء unfractionated انه حامضي بشدة بسبب احتوائه على مجاميع حامض الكاربوكسيلك .

ان الهيبارين مضاد قوي للتخثر انه يثبط الانتي ثرومبين III (Antithrombin III) (مثبط السيرين بروتينيز) وربما انزيمات مصاحبة اخرى مؤديا الى تثبيط عوامل التخثر (Xa , IIa , IXa , XIa , XIIa , XIIIa) . ان الفعل المضاد للتخثر يحدث بشكل رئيسي بأثباط عامل Xa والثرومبين (IIa) التي تتوسط تحويل الفايبرينوجين الى فايبرين . كما يشار الى ان الهيبارين بالجرع العالية يثبط تجمع الصفائح الدموية ويزيد وقت النزف bleeding time ، كما ان حقن الهيبارين يؤدي الى تحرير لايوبروتين لايبيز lipoprotein lipase من جدران الاوعية الدموية الذي يحلل الكليسيريدات الثلاثية و LDL الى احماض دهنية تدخل الانسجة ، ويسمى هذا التأثير بتصفية البلازما من الدهون lipid clearing .

الحركية الدوائية : الهيبارين جزيئة شديدة التأين لذلك لا تمتص عن طريق الفم وتعطى وريديا ، الهيبارين لا يعبر حاجز الدم - الدماغ ولا الدم - المشيمة وهو مضاد التخثر المفضل اثناء الحمل . الهيبارين يؤيض في الكبد بأنزيم الهيبارينيز heparinase وتطرح مؤيضاته في البول . بعد اعطائه وريديا بجرعة اقل من 100 وحدة/كغم فأن معدل نصف العمر له 1 ساعة . ويزداد عمر النصف في مرضى تليف الكبد والعجز الكلوي ويكون اقصر في مرضى خثر الشريان الرئوي .

الهيبارين لا ينبغي ان يمزج مع البنسلين ، التتراسايكلين ، الهيدروكورتيزون ، النورادرينالين بنفس المحقنة .
كما ان المريض المعطى الهيبارين غير ملائم لعد كريات الدم الحمر والبيض (الهيبارين يغير شكل كريات الدم الحمر والبيض) وفحص الهشاشة fragility وفحوصات تثبيت المتمم.
يستخدم الهيبارين

- علاجاً وقائياً لخرثرات الاوردة العميقة وخرثرات الشرايين الرئوية .
- وقائياً لمنع حصول الخثر الوريدية بعد العمليات الجراحية .
- المرضى في المراحل الحادة من احتشاء العضلة القلبية .
- يقلل من عودة الجلطات التاجية في المرضى الذين عولجوا بالادوية الحالة للخثرة thrombolytic drugs

الاعراض الجانبية تتضمن :

- احتمالات النزف وهنا يجب معايرة الجرعة مع وقت النزف bleeding time وربما يقتضي اعطاء سلفات البروتامين لعلاج النزف .
- تفاعلات فرط الحساسية كون الهيبارين من مصدر حيواني ، وتشمل اعراض تفاعلات فرط الحساسية القشعريرة والحمى والشري والصدمة التأقية .
- نقص الصفائح الدموية قد يكون غير مناعي في الايام الخمس الاولى ومناعيا في الاستخدام المطول للهيبارين

- الهيبارين قليل الوزن الجزيئي low molecular weight heparine

يتم الحصول عليه بالتجزئة الكيماوية للهيبارين ، يتكون من سلسلة من السكريات المتعددة وزنه الجزيئي 2000-9000 وهو يحتوي على سلسلة من 5 سكريات الضرورية للأرتباط بالانتي ثرومبين III ولكن لا يحتوي سلسلة ال18 سكر الضرورية للأرتباط بالثرومبين لذا فإنه يثبط Xa وله تأثير طفيف جدا على الثرومبين IIa ، كما ان له تأثير قليل على تجمع الصفائح الدموية ، وان النزف اقل حدوثا مع استخدامه غير ان من ايجابياته ان بالامكان اعطائه تحت الجلد ، والتوافر الحيوي له عند حقنه تحت الجلد يصل 70-90% وعمر النصف له اطول . يستخدم

- وقائياً لخرثرات الاوردة العميقة وخرثرات الشرايين الرئوية .
- وقائياً في الجلطة القلبية غير المستقرة .
- لمنع التخثر عند الديلزة .
- وقائياً لمنع الخثر الوريدية بعد العمليات الجراحية .
- مضادات التخثر الفمية : مضادات فيتامين K

تضم هذه المجموعة الكومارينات coumarins التي تضم الوارفارين warfarin و داي كومارول dicumarol (bishydroxy coumarin) ، ان العديد من عوامل التخثر (II ، VII ، IX ، X) تحتاج فيتامين K كعامل مصاحب cofactor لتصنيعها في الكبد . حيث ان حوامض الكلوتاميك glutamic acids في السلاسل الجانبية يجب ان يضاف لها مجموعة كربوكسيل carboxylation لتكوين كما كربوكسي حامض الكلوتاميك γ -carboxy glutamic acid ، وان كما كربوكسي حامض الكلوتاميك يرتبط بالكالسيوم ليصبح بوسع عامل التخثر الارتباط بغشاء الصفائح الدموية ، وان عملية اضافة مجاميع الكربوكسيل تحدث بواسطة الكربوكسليز المعتمد على فيتامين K Vitamin-K dependent carboxylase ان فيتامين K يتكون من الابوكسايد بواسطة انزيم فيتامين K ابوكسايد رديكتيز Vit-K epoxide reductase وهذا الانزيم يثبطه الوارفارين والداي كومارول مؤديا الى انتاج عوامل تخثر غير فعالة inactive لانها تنتقص سلسلة الكاما - كربوكسي حامض الكلوتاميك .

الوارفارين يمتص سريعا وبشكل كامل بعد الاعطاء الفمي ، وان اعطائه مع الغذاء يؤدي الى تأخير امتصاصه ، يرتبط الوارفارين ببروتينات البلازما بنسبة 99% الذي يحد من توزيعه ، عمر النصف له 45 ساعة ، والدواء يعطي ذروة التأثير بعد 36-72 ساعة (جدول رقم 37) . على اية حال ان الادوية التي لها ألفة شديدة للارتباط ببروتينات البلازما مثل السلفنميدات تؤدي الى ازاحة الوارفارين وتزيد تركيزه الحر في البلازما . الوارفارين يعبر حاجز الدم المشيمة . يؤيض بالساييتوكروم ب450 ويقترن بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول والبراز . يختلف الوارفارين عن الهيبارين في ان الوارفارين يعمل في الجسم الحي ولايمنع تخثر الدم في الزجاج in vitro كما يعمل الهيبارين .

جدول رقم 37: الحركية الدوائية لمضادات التخثر الفميه

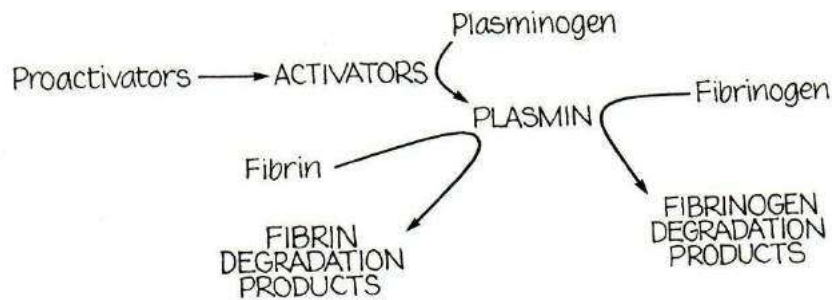
الدواء	الامتصاص عند الاعطاء الفمي	نسبة الارتباط ببروتينات البلازما	عمر النصف البلازمي	الجرعة اليومية	ذروة التأثير	بعد ايقاف العلاج استمرار التأثير
داي كومارول	بطيء ومتغير	99%	10-30 ساعة ويزداد مع الجرعة	25-150 ملغم	36-48 ساعة	5-6 ايام
وارفارين	سريع وكامل	99%	45 ساعة	2-15 ملغم	36-72 ساعة	4-5 ايام

تستخدم مضادات التخثر في حالات خثر الاوردة العميقة وخثر الشرايين الرئوية ، واحتشاء العضلة القلبية ، الذبحة القلبية غير المستقرة ، الامراض الروماتزمية ، الارتجاج الاذيني ، امراض الجهاز العصبي الاختناقية او الاقفارية ، الجراحة القلبية الوعائية .

الاعراض الجانبية للوارفرين تتضمن النزف (الجلد، الاغشية المخاطية ، الجهاز البولي ، الجهاز الهضمي ، الرحم ، الجهاز التنفسي الخ) ان استخدام الوارفارين لفترة طويلة لاتحدث معه اعراض جانبية كبيرة وقد سجلت اعراض جانبية مثل الاسهال وتنخر الامعاء الدقيقة والشري ، سقوط الشعر ، وتنخر الجلد وازرقاق الاصابع والتهابات جلدية . يحضر الوارفارين على شكل حبوب تحوي 1 ، 2 ، 5 ملغم ويحضر الداى كيومارول على شكل حبوب تحوي 50 ملغم .

الادوية الحالة للخثرة fibrinolytic drugs

ان واحدة من الآليات الفسلجية لمنع حصول التخثر داخل الوعاء الدموي هو آلية حل الخثرة fibrinolysis ، هذه الآلية تتم بعمليات انزيمية تتضمن تحويل الطليعة الانزيمية enzyme precursor (البلازمينوجين plasminogen) الى انزيم البلازمين plasmin هذا التحويل او التنشيط تتوسطه العديد من منشطات الكاينيز kinase activators . منشطات البلازمينوجين موجودة في البلازما وفي البول وفي الانسجة المختلفة بما فيها الاوعية الدموية وكذلك افرازات الجسم . لذا فإن اعطاء منشطات البلازمينوجين علاجاً يؤدي الى تحويله الى بلازمين الذي يؤدي الى حل واذابة الخثر الدموية ، وكذلك بأعطاء الادوية التي تعطي فعل البلازمين ، حيث ان البلازمين يكسر كل من الفايبيرين والفايبيرنوجين وكما يظهر في الشكل (23) .



شكل رقم 23 : دور منشطات اليلازميينوجين في حل الخثرات الدمويه

تستخدم الادوية الحالة للخثر الدموية لعلاج الخثرات الدموية وخثرات الاوردة العميقة وخثرات الشرايين وهي ذات اهمية خاصة بعد احتشاء العضلة القلبية والسكتات الاختناقية الحادة . وينبغي ان تعطى بسرعة بعد احتشاء القلب او الدماغ لان الخثرة يصبح من الصعوبة حلها كلما مر عليها الوقت حيث ان اعطائها في الساعات الستة

الاولى يوفر افضل فائدة لمنطقة الاحشاء ، ان العلاج المتزامن مع الهيبارين ثم الوارفارين فضلا عن الادوية المانعة لتجمع الصفائح يقلل عودة التخثر.

- ستربتوكاينيز Streptokinase

وهو بروتين غير انزيمي يستخلص من المجموعة سي للمكورات السبحية الحالة للدم نوع بيتا-β group C (hemolytic streptococci) يتفاعل ويكون معقد 1 : 1 مع البلازمنوجين هذا المعقد يحول البلازمنوجين الى بلازمين وبالأضافة الى ان ذلك يؤدي الى حل الخثر الدموية فإنه يؤدي الى تكسير الفايبرنوجين ويثبط عوامل التخثر V ، VII ، يستخدم الستربتوكاينيز في الخثر الرئوية الحادة وخثر الاوردة العميقة واحتشاء القلب الحاد والخثر الشريانية . افضل نتائج سجلت للستربتوكاينيز كانت حينما يعطى بشكل مبكر خلال اربع ساعات من حصول الحالة . العوارض التي تصاحب اعطائه هي النزف والحمى واعراض الحساسية و التفاعلات التأقية ، الستربتوكاينيز له عمري نصف ، الاسرع 11-13 دقيقة وناجم عن توزيع الدواء والابطئ (23-29) دقيقة وهو ناجم عن الأيض الأنزيمي للدواء .

- يوروكاينيز Urokinase :

وهو عبارة عن انزيم يستخلص من بول الانسان او من الزرع النسيجي لخلايا كلية الانسان . او بالهندسة الوراثية بتقنية الحامض النووي DNA (DNA recombinant) . استخداماته مشابهة للستربتوكاينيز لتنشيط البلازمنوجين . ويتميز ان ليس به خصائص انتيجينية . عمر النصف له من 10-20 دقيقة .

- ألتبليس alteplase :

وهو دواء منشط للبلازمنوجين النسيجي ، سيرين بروتيز serin protease يؤخذ من زرع خلايا ميلانوما الانسان . وحاليا ينتج بالهندسة الوراثية وبتقنية الحامض النووي DNA . الدواء له ألفة قليلة للبلازمنوجين الحر في البلازما ولكن ينشط وبسرعة البلازمنوجين المرتبط بالفايبرين لذا يوصف انه انتقائي للفايبرين fibrin selective . وبالجرع القليلة فإنه يحل الفايبرين فقط دون ان يكون له تأثير على البروتينات الاخرى على خلاف الستربتوكاينيز الذي له تأثير حال للفايبرين عام . يستخدم الألتبليس في حالات الخثر الرئوية واحتشاء العضلة القلبية والسكتات الاختناقية الحادة . كما يشار الى انه افضل من الستربتوكاينيز في حل الخثرات الاقدم عمرا . ولكن غالبا ما يعطى الدواء خلال 3 ساعات من حصول الحالة لأعطاء افضل النتائج ، عمر النصف للدواء 5 دقائق ، يعطى الدواء بجرعة 100 ملغم ، وتعطى على شكل كمي اولية 10 ملغم ثم تعطى بقية الجرعه كدفعات على مدى 90 دقيقة . اعراضه الجانبية تقتصر على النزف ، وقد سجلت حالات نزف الجهاز الهضمي ونزوفات دماغية .

الادوية التي تستخدم في علاج النزف Drugs used in treatment of bleeding

قد يحدث النزف نتيجة حالة مرضية كما في نزف الدم الوراثي او نتيجة اختلال عمليات التخثر . كما ان استخدام مانعات التخثر قد تؤدي الى حصول النزف . تستخدم العديد من الادوية لعلاج النزف ومنها بعض البروتينات الطبيعية ، فيتامين K وبعض المضادات المصنعة ، كما بالامكان المعالجة بنقل الدم .

في نزف الدم الوراثي الذي يصاحبه نقصان في عوامل التخثر خصوصا العامل VIII والعامل IX فان هذه العوامل تم تحضيرها لاعطائها لهؤلاء المرضى .

- حامض الامينوكابروييك aminocaproic acid وحامض التراناكزامك tranexamic acid :

ان كلا الدوائيين مصنعين وهما يثبطان تنشيط البلازمينوجين ، حيث يرتبطان باللايسين lysine في البلازمينوجين والبلازمين فلايستطيع بعدها الارتباط بالفايبرين ، ويستخدم الدواءان غالبا عن طريق الفم ويطرحان في البول . يستخدم حامض الامينوكابروييك في علاج النزف الناجم عن الجرعة الفائضة من الادوية الحالة للتخثر الدموية ، ولمنع معاودة النزف الدماغي ونزف الجهاز الهضمي ، ونزف الجروح والعمليات الجراحية والنزوفات الرحمية . ويستخدم التراناكزامك في علاج نزف الجرعة الفائضة من الادوية الحالة للتخثرات الدموية والنزف بعد عمليات ازالة اللوزتين وجراحة البروستات وقلع السن في مرضى نزف الدم الوراثي ، والرعاف المتكرر ونزف القرحة الهضمية والنزوفات الرحمية . اهم الاعراض الجانبية هي احتمالية حصول خثرات الاوعية الدموية .

- سلفات البروتامين

سلفات البروتامين تضاد الفعل المضاد للتخثر للهيبارين ان هذا البروتين يؤخذ من خصى او حيامن الاسماك وغني بالارجنين . ان البروتامين المشحون موجبا يتفاعل مع الهيبارين المشحون سالبا ويكونا معقد ثابت لايمتلك فعلا مضاد للتخثر . الاعراض الجانبية تتضمن فرط الحساسية ، ضيق التنفس ، تباطؤ القلب ، انخفاض الضغط خصوصا عندما يحقن سريعا .

- فيتامين K

يعطى فيتامين K لعلاج النزف الناجم عن استخدام مضادات التخثر الفمية ، عموما الاستجابة لفيتامين K بطيئة تتطلب 24 ساعة . لذا ففي الحالات التي تتطلب فعلا سريعا يعطى البلازما .

- ابروتين Aprotinin

وهو متعدد ببتيدي يستخلص من انسجة الابقار له فعالية تثبيط البروتيز والتريسين والكاياموتريسين ، والكالكرين والبلازمين والستربتوكاينيز وبالامكان اعطائه عن طريق الوريد وله عمر نصف 2 ساعة . وقد استخدم في بعض الحالات لايقاف النزف من الجروح . ويعطى وقائيا لاقبال النزف في عمليات استبدال الشرايين او اجراء التوصيلات الشريانية . كما ان الدواء يقلل الالتهابات ، والاعراض الجانبية له قليلة .

الادوية المخفضة للدهون Hypolipidemic drugs

دهون البلازما تتكون من البروتينات الشحمية ، وهي معقدات من الدهون وبروتينات خاصة apolipoproteins . ان امراض القلب التاجية أكثر حدوثا مع ارتفاع الكوليسترول الكلي خصوصا مع ارتفاع الكوليستيرول واطى الكثافة LDL في الدم . وعلى الجانب الاخر فان ارتفاع الكوليستيرول عالي الكثافة HDL يقلل نسبة حدوث امراض القلب والدماغ الاختناقية او الاقفارية (جدول رقم 38) . ان اقلال الدهون خصوصا LDL هو الهدف الرئيسي في استخدام الادوية المخفضة للدهون .

جدول رقم 38 : تصنيف فرط الدهون الشحمية الاولي واسباب حدوثه وعواقبه وعلاجه

الاضطراب	النوع	اللايبوبروتينات المرتفعة	الدهون المرتفعة	الآلية	العواقب	العلاج
Familial hyperchylomicronemia فرط الكايلومايكرون العائلي	I	كايلومايكرون	الكليسيريدات الثلاثية	نقص نشاط اللايبوبروتين لايبوز او نقص APO CII (نادرا)	لا تحدث معه امراض الشريان التاجي	العلاج بالغذاء
Familial hypercholesterolemia فرط الكوليستيرول العائلي	IIa	LDL	الكوليستيرول	قلة فعالية مستقبلات LDL ، غذاء عالي الدهون APO B ₁₀₀ غير طبيعي	امراض القلب التاجية والسكتة الدماغية	اقبال الدهون في الغذاء والعلاج بكوليستيرامين ونياسين او ستاتين
Familial combined (mixed) hyperlipidemia فرط الدهون المختلط العائلي	IIb	LDL VLDL	الكوليستيرول والكليسيريدات الثلاثية	زيادة انتاج VLDL ، زيادة تحول LDL الى VLDL	امراض القلب التاجية والسكتة الدماغية	اقبال الدهون في الغذاء والعلاج بالكوليستيرامين ونياسين ، او ستاتين
Familial dys beta lipoproteinemia خلل البيتا لايبوبروتين العائلي	III	IDL (β-VLDL)	الكوليستيرول والكليسيريدات الثلاثية	قلة تصفية البلازما من VLDL والكايلومايكرون	امراض القلب التاجية والسكتة الدماغية	اقبال الدهون في الغذاء والعلاج بالنياسين ، فينوفايبريت او ستاتين
Familial hypertriglyceridemia فرط الكليسيريدات الثلاثية العائلي	IV	VLDL	الكليسيريدات الثلاثية	فرط انتاج VLDL وقلة نشاط لايبوبروتين لايبوز	التهاب البنكرياس وامراض القلب التاجية	اقبال الدهون في الغذاء والعلاج بالنياسين ، فينوفايبريت
Familial mixed hypertriglyceridemia فرط الكليسيريدات الثلاثية المختلط العائلي	V	VLDL	الكليسيريدات الثلاثية والكايلومايكرون و الكوليستيرول	نقص نشاط اللايبوبروتين لايبوز	اما زيادة انتاج او قلة تصفية VLDL والكايلومايكرون	اقبال الدهون في الغذاء والعلاج بالنياسين مع او ، فينوفايبريت او ستاتين

ستاتين statins

ان مجموعة الستاتين هي عبارة عن مثبطات تنافسية قوية لانزيم (HMG Co A reductase) مختزل 3-هايدروكسي-3-مثيل كلوتريل-كو انزيم أ . 3-hydroxy-3-methyl glutaryl Co A الانزيم الذي يصنع الكوليستيرول ، ان اثباط تصنيع الكوليستيرول في الكبد يؤدي الى ازالة LDL من الدورة الدموية . ان استخدام

هذه الادوية سريريا قد اثبت ان خفض كولستيرول الدم يؤدي الى اقلال مخاطر امراض القلب التاجية ، ثبات الصفائح الدهنية المترسبة على بطانة الاوعية الدموية plaque stabilization ، تحسين وظائف بطانة الشريان التاجي ، اثباط تكون الخثر الدموية فضلا عن فعالية مضادة للالتهابات . لقد ثبت ان هذه المجموعة ذات فعالية ممتازة في فرط الدهون الشحمية الاولى مع ارتفاع LDL والكوليسترول الكلي سواء أكانت الكليسيريدات الثلاثية مرتفعة او لا كما انها فعالة في ارتفاع الدهون الشحمية الثانوي (جدول رقم 39).

ان كل من لوفاستاتين Lovastatin ، سمفاستاتين Simvastatin ، برفاستاتين Pravastatin ، فلوفستاتين fluvastatin ، روسوفاستاتين Rosuvastatin ، هم عبارة عن نظائر لانزيم 3-هاييدروكسي-3-مثيل كلوتريت ، طليعة precursor الكولستيرول ويتنافسون مع هذه المادة على انزيم HMG co A reductase ولهم ألفة شديدة له . لوفاستاتين Lorastatin و سمفاستاتين Simvastatin هما لاكتونات يتحللون مائيا الى الشكل الفعال اما برفاستاتين Pravastatin و فلوفستاتين fluvastatin فهما فعالان كما هما ولألفتهم الشديدة لانزيم HMG Co A reductase فأتهما يعيقان تصنيع الكولستيرول ويعد روسوفاستاتين Rosuvastatin واتورفاستاتين atorvastatin أكثرهما فعالية يليهما برفاستاتين Pravastatin و فلوفستاتين fluvastatin ثم لوفاستاتين Lovastatin وسمفاستاتين Simvastatin .

ان نضوب الكولستيرول يؤدي بالخلايا الى زيادة اعداد مستقبل LDL على سطوحها الذي يؤدي الى زيادة ازالة جزيئات LDL من الدورة الدموية الى الكبد الذي يؤدي الى ابطاء التصلب العصيدي ويقلل مخاطر النوبات القلبية الاختناقية . ان هذه المجموعة تستطيع ان تخفض مستوى الكولستيرول في البلازما في جميع انواع فرط الدهون . وبالامكان اعطائها مع بقية الادوية الخافضة للدهون ، هذه الادوية تمتص بشكل كامل تقريبا عند اعطائها عن طريق الفم ، على اية حال عند اعطاء Lovastatin و Simvastatin فإن 30-50 % من الجرعة المعطاة تمتص فقط ، واغلبها تؤيض الى مركبات فعالة وتطرح اغلبها عن طريق الصفراء ، وبعضها تطرح نسبة قليلة منها عن طريق البول .

جدول رقم 39 : بعض خصائص الحركية الدوائية لافراد هذه المجموعة .

الادوية	عمر النصف/ ساعة	الاختراق الى الجهاز العصبي المركزي	الطرح عن طريق الكلي % من الجرعة الممتصة
اتورفاستاتين	14	لا	2
فلوفستاتين	2-1	لا	اقل من 6
لوفاستاتين	2	نعم	10
برافستاتين	2-1	لا	20
روسوفاستاتين	19	لا	10
سمفاستاتين	2-1	نعم	13

الاعراض الجانبية

الكبد : سجلت تغيرات كيموحيوية في الكبد مما يقتضي استمرار اجراء الفحوصات طيلة فترة العلاج .

العضل : حالات اعتلال عضلي (نادرة) .

وهذه الادوية يجب عدم اعطائها للحوامل والمرضعات والاطفال قبل البلوغ .

لوفاستاتين محضر على شكل حبوب 10 ، 20 ملغم ، سمفاستاتين محضر على شكل حبوب 5 ، 10 ، 20 ، ملغم ، برافاستاتين محضر على شكل حبوب 10 ، 20 ملغم ، اتورفاستاتين محضر على شكل حبوب 10 ، 20 ملغم .

النياسين Niacin

النياسين يخفض LDL 20% ويعد الاكثر فعالية في رفع HDL . النياسين بالامكان استخدامه مع الستاتين وقد حضر خليطا مع اللوفاستاتين . النياسين يثبط انحلال الدهون lipolysis في الانسجة الشحمية . ان الكبد يستخدم الاحماض الشحمية الناجمة عن انحلال الدهون كطليعة precursor لتصنيع تراي اسيل كليسرول . لذا فان النياسين يقلل انتاج التراي اسيل كليسرول في الكبد المطلوب لتصنيع VLDL فيقل VLDL ، ويتبعه LDL . بالاضافة الى ذلك فان النياسين يزيد HDL ، وبتعزيزه افراز منشط البلازمينوجين النسيجي وقلاله فايبرنوجين البلازما فانه يقلل التخثر الذي يصاحب ارتفاع الكوليسترول .

النياسين يستخدم في علاج فرط الدهون العائلي familial hyperlipidemia لخفضه الكوليسترول والكليسيريدات الثلاثية . كما انه يستخدم في علاج حالات فرط الكوليسترول بمفرده او مع مخفضات الدهون الاخرى . كما انه من افضل مخفضات الدهون في رفع HDL وخفض خطر امراض القلب الاختناقية . النياسين يعطى عن طريق الفم ، يتأبض في الجسم الى نيكوتيناميد ادنين ثنائي النيوكليوتايد nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) ويطرح النياسين و نيكوتيناميد ادنين ثنائي النيوكليوتايد ومؤيضاتهما في البول .

الاعراض الجانبية : احمرار تحت جلدي مع شعور بالحرارة والحكة . وان حقن الاسبرين قبله يقلل هذه الاعراض . وقد حضر النياسين على شكل مستحضرات بطيئة التحرر للأستخدام مرة واحدة يوميا وهي اقل اعراضا جانبية . على أي حال بعض المرضى يظهرون غثيان وقيء وآلام بطنية عند تعاطي النياسين . النياسين يثبط الافراز النيببي لحمض اليوريك ويؤدي الى ارتفاعه في البلازما وحدوث النقرس gout ، كما سجلت حالات تغيرات انزيمية كبدية واختلال في فحص تحمل الكلوكوز .

الريسينات التي ترتبط بأحماض الصفراء bile salt binding resins

قبل دخول الستاتين للأستخدام في منتصف الثمانينات فإن الراتنجات او عازلات احماض الصفراء bile salt sequestering مثل كوليسترامين cholestyramine و كوليستبول cholestipol استخدمت لخفض كوليسترول الدم . اما اليوم فأنها تعتبر ادوية الخط الثاني وبالأمكان استخدامها بأمان مع الستاتين لزيادة خفض الكوليسترول او كبديل في المرضى الذين لايتحملون استخدام الستاتين .

بأستخدام الراتنجات بمفردها فأنها تخفض LDL 20-25% ولكن حينما تستخدم مع الستاتين مثل لوفوستاتين فإن انخفاض الكوليسترول يصل الى 50% .

هذه الادوية هي ريسينات تبادل الشوارد السالبة anion exchange resins تبقى في الامعاء وترتبط بأحماض الصفراء وتزيد من طرحها في البراز وهذا يؤدي الى تحويل المزيد من الكوليسترول الى احماض الصفراء كما انها تؤدي الى زيادة مستقبلات LDL ومن ثم خفض مستوى LDL .

ولان الريسينات تخفض LDL فأنها مفيدة في علاج فرط اللايبوبروتينات (نوع IIa) غير انها قد ترفع VLDL في بعض المرضى لذا فأنها لاتصلح لعلاج فرط الدهون (نوع IIIb) . التأثيرات الجانبية للريسينات تتضمن اعاقا امتصاص الفيتامينات الذائبة في الدهون عند استخدامها لفترة طويلة . كما انها قد تحدث اضطرابات الجهاز الهضمي مثل الانتفاخ والغازات .

الفايبريت Fibrates

الفايبريت تقلل VLDL triglyceride بنسبة 40% او اكثر وتزيد HDL بنسبة 10-15% . ان خفض الكليسيريدات الثلاثية يبدو انه يحدث بسبب تنشيط الفايبريت لمستقبل نووي nuclear receptor يدعى (PPAR) peroxisomal proliferation activated receptor . ان PPAR يزيد استنساخ جين اللايبوبروتين لايبيلز (LPL) ويقلل استنساخ جين الابوبروتين CIII (APO CIII) ، حيث ان انزيم LDL مسؤول عن تقويض VLDL triglyceride ، كما ان (APO CIII) مثبط لنشاط انزيم LDL ، وهذه التأثيرات تؤدي الى زيادة نشاط LPL فتزيد من ازالة الكليسيريدات الثلاثية من الدم . كما ان زيادة HDL عند استخدام الفايبريت ربما يكون بسبب تحفيز تصنيع APO-A₂ ، وزيادة تركيب HDL في الدورة الدموية ، كما ان تقويض VLDL يؤدي الى زيادة تركيب HDL .

الفايبرات تستخدم بشكل رئيسي في علاج فرط الكليسيريدات الثلاثية العائلي (نوع IV) كما انها مفيدة في خلل البيتا لايبوبروتين العائلي familial dysbeta lipoproteinemia (نوع III) ، وهي مفيدة في علاج فرط الكليسيريدات الثلاثية المصاحب لمرضى السكري غير المعتمد على الانسولين . وعموما تعتبر دواء الخيار الاول لعلاج فرط الكليسيريدات الثلاثية مع انخفاض HDL .

استخدمت كلوفايبريت clofibrate ولكن عدم جدواها في منع التصلب العصيدي جعلها خارج الاستخدام .

- جمفبروزيل Gemfibrozil

يعتبر دواء فعالا ويتم تحمله بسهولة يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم . يتأيىض ويقترن بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول ، عمر النصف 1-8 ساعات اعراضه الجانبية : آلام بطنية واسهال ، طفح جلدي وآلم جسمي ، ارتفاع كريات الدم البيض الحامضية وفقدان الرغبة الجنسية والصداع واضطرابات الرؤية وعند اعطائه مع الستاتين يزداد حدوث الاعتلال العضلي . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 300 ، 600 ، 900 ملغم .

- بنزافايبريت benzafibrate

ويعد من الجيل الثاني للفايبريت وهو بديل للجيمفبروزيل في فرط الدهون المختلط (الانواع III , IV , V) كما انه يوصف في فرط الكوليسترول (نوع II) انه يقلل LDL افضل من الستاتين كما انه يقلل الفايبرنوجين اعراضه الجانبية مشابهة للجيمفبروزول ، الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 200 و400 ملغم .

- فينوفايبريت Fenfibrate

وهو ايضا من الجيل الثاني للفايبريت له فعالية اكبر في خفض LDL مقارنة بالفايبريت الاخرى وهو الاكثر ملائمة في المرضى الذين يرتفع لديهم LDL مع الكليسيريدات الثلاثية . عمر نصف الدواء 20 ساعة . أعراضه الجانبية : الألم العضلي ، التهاب الكبد ، والطفح الجلدي . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 200 ملغم .

- اثباط امتصاص الكوليسترول

ازيتيميب Ezetimibe

ازيتيميب يثبط انتقائيا امتصاص الكوليسترول الغذائي وكوليسترول الصفراء من الامعاء ، وان اقلال الكوليسترول الممتص يؤدي الى اقلال خزين الكبد من الكوليسترول وزيادة تصفية الكوليسترول من الدم . ان الدواء يخفض LDL 7% ويزيد HDL 1,3% . يتأيىض الدواء بشكل رئيسي في الامعاء والكبد ويقترن بحامض الكلوكورونيك ويطرح في الصفراء والبول بشكل بطيء ، عمر النصف للدواء 22 ساعة .

عند اعطاء الدواء مع الستاتين يعطي فعلا تآزريا في اقلال LDL . يجب تحاشي اعطاء الدواء في أمراض الكبد ، ولم تسجل على الدواء تأثيرات على امتصاص ومستوى فيتامينات E , D , A في الدم.

علاج فقر الدم Treatment of anemia

يعني فقر الدم نقص كريات الدم الحمر او نقص الخضاب (الهيموكلوبين) وله انواع عديدة :-

- فقر دم ناجم عن فقدان الدم : غالباً ما يعوض الجسم البلازما بعد النزف خلال يوم الى ثلاث ايام لكن ذلك يؤدي الى انخفاض اعداد كريات الدم الحمر التي لا تعود الى مستواها الطبيعي الا بعد 3-6 اسابيع مالم يحدث استمرار للنزف . وفي النزف المزمن عادةً لا يتمكن الشخص من امتصاص كميات كافية من الحديد مما يؤدي الى فقر دم صغير الخلايا قليل الصباغ microcytic hypochromic anemia كما يحدث هذا النوع في العوز الغذائي .

- فقر الدم لا تنسجي aplastic anemia : وهذا يعني قلة التنسج في نخاع العظم وقد يتولد فقر الدم هذا نتيجة تعرض الأشخاص للأدوية والكيميائيات والأشعة .

- فقر الدم ضخم الارومات megaloblastic anemia : ان نقص كل من فيتامينات B12 وحامض الفوليك يؤديان الى بطئ انتاج ارومات كريات الدم الحمر في نخاع العظم . فيكبر حجم الارومات ويتشوه شكلها وعموماً فإن اية اسباب تؤدي الى ضعف امتصاص هذه العوامل من الجهاز الهضمي كأعراض الغشاء المخاطي للمعدة وامراض الامعاء التي تعيق الامتصاص . وكذلك استئصال المعدة او جزء منها يؤدي الى حصول هذا النوع من فقر الدم .

- فقر الدم التحليلي hemolytic anemia

قد يتسبب هذا النوع من فقر الدم نتيجة خلل وراثي يجعل كريات الدم الحمر هشّة وتنفجر بسهولة عند مرورها في الاوعية الدموية . ويحصل هذا النوع في فقر الدم المنحلي sickle cell anemia ومرضى فقر الدم التكريسي spherocytosis anemia الذي تكون فيه كريات الدم الحمر مكورة وتفقد شكلها القرصي . وكذلك في تنافر الزمر الدموية (ارام الحمر الجنيني erythroblastosis fetalis) حيث تهاجم كريات الدم الحمر موجبة العامل الريصي RH في الجنين بالاضداد من ام سالبة العامل الريصي فتولد هشاشة خلايا الدم الحمر في الدم وحدوث فقر دم تحلي .

الحديد عنصر اساسي لتشكيل كريات الدم الحمر . الحاجة اليومية للحديد تقدر ب 10-15 ملغم وتزداد الحاجة اليه خلال النمو وعند الحيض والحمل والتبرع بالدم والكثير من الحالات المرضية فمثلاً ان الحيض يولد حاجة اضافية مقدارها 1 ملغم يومياً فيما يولد الحمل حاجة اضافية مقدارها 4 ملغم يومياً .

عموماً يحتوي الجسم على 4-5 غم حديد 65% منه على شكل هيموكلوبين و4% بشكل ميوكلوبين و10% في الانزيمات التي تحوي الحديد ، وعلى شكل مركبات مختلفة تعزز الاكسدة داخل الخلايا . و1,0% متحد مع بروتين الترانسفيرين في بلازما الدم و 15-30% مخزوناً في خلايا الشبكة البطانية في الكبد اقله بشكل

فريتين ferritin

يوجد الحديد في البلازما بشكلين :

الحديد الحر يقدر بـ 50-150 ميكرو غرام / 100 مل من البلازما وان انخفاض مستواه عن 50 ميكرو غرام / 100 مل من البلازما يدل على فقر الدم بنقص الحديد .

اما النوع الثاني فهو الحديد المقترن بالترانسفيرين وهذا الارتباط يدعى السعة الاجمالية لارتباط الحديد Iron binding capacity .

وتتراوح قيمتها 300-350 ميكرو غرام / 100 مل .

ان الحديد المأخوذ بالغذاء او المأخوذ دوائياً اما ان يكون ثنائي التكافؤ (حديدوز Ferrous) Fe^{+2} , او ثلاثي التكافؤ (حديدك Ferric) Fe^{+3} , وان الحديد ثلاثي التكافؤ يحول الى ثنائي التكافؤ في الجهاز الهضمي بوجود الحامض المعدي وفيتامين C ومجاميع الثايول والمجاميع المختزلة الاخرى في الجهاز الهضمي . يمتص الحديد من جميع الامعاء ولكن غالباً من الجزء العلوي حيث يتحد مع ترانسفيرين transferrin وهو (بيتا 1 كلوبيولين يرتبط بذرتين حديد لكل جزيئة) , ينتقل الترانسفيرين الى بلازما الدم حيث يكون الحديد مرتبطاً ارتباطاً غير قوياً مع الكلوبيولين ولذلك يمكن تحريره الى أي من الخلايا النسيجية , ويرسب الحديد الفائض في الدم في كل خلايا الجسم ولكن بصورة خاصة في الشبكة البطانية Reticuloendothelial وفي نسيج متن الكبد حيث يتحد في سايتوبلازم هذه الخلايا مع بروتين الابوفيريتين apoferritin الذي بإمكانه ان يحمل كميات مختلفة من الحديد ويسمى الحديد الذي يخزن في الفيريتين بحديد الخزن storage iron . كما تخزن كميات من الحديد على شكل هيموسيدرين hemosiderin في الخلايا عندما لا تستطيع مخازن الفيريتين استيعابه .

ان الترانسفيرين له خاصية متميزة وهي ارتباطه بالمستقبلات الموجودة في اغشية خلايا ارومات كريات الدم الحمر في نخاع العظام ثم يلتقم endocytosis لكي يقوم بأيصال الحديد مباشرة الى مايتوكوندريا هذه الخلايا حيث يركب منه الهيم . وحينما ينتهي عمر كريات الدم الحمراء وتدمر بيتلع الحديد الذي يتحرر منها من قبل المونوسايت وخلايا البلعمة حيث من الممكن ان يخزن مع الفيريتين او يعاد استعماله لتكوين الهيموكلوبين . وعموماً يطرح يومياً كمية مساوية للكمية التي يمتصها الجسم 1-1,5 ملغم وبذلك يوجد توازن بين الممتص والمطروح من الحديد يومياً .

الادوية التي تستخدم في علاج فقر الدم

مركبات الحديد :-

1- مركبات الحديد التي تستخدم عن طريق الفم ومنها :-

- سلفات الحديدوز Ferrous sul fate

- سلفات الحديدوز منزوع الماء anhydrous Ferrous sulfat

- فيومارات الحديدوز Ferrous fumarate

- كلوكونات الحديدوز Ferrous gluconate

- سترات الحديدك ferric citrate

- هايدروكسيد الحديدك الغروي colloidal ferric hydroxide

- كما تستخدم مركبات اخرى مثل

سكسنتات الحديدوز ferrous succinate

iron choline citrate

معقد الحديد - الكالسيوم iron calcium complex

ferric ammonium citrate

. iron hydroxyl polymaltose

ان املاح الحديدوز افضل امتصاصاً من املاح الحديدك . كما ان تهيج المعدة والامساك واصطبغ الاسنان والطعم المعدني في الفم هي اشيع الأعراض الجانبية لمركبات الحديد الفمية وترتبط بكمية الحديد المأخوذة ، ان هذه المستحضرات قد تستخدم مع ادوية اخرى منها الفيتامينات, الأحماض الأمينية والمعادن الاخرى .

2- مركبات الحديد التي تستخدم عن طريق الحقن

وتستخدم هذه المركبات حينما لا يستطيع المريض تعاطي المستحضرات الفمية او حينما تحدث له المستحضرات الفمية تهيجاً معدياً وقيناً شديداً، او حينما يكون مستوى الانخفاض في الحديد شديداً ومن مركبات الحديد التي تعطي حقناً :-

- Dextran iron 250 ملغم/5مل

- Iron sorbitol citric acid 250 ملغم / 5مل

عند الإعطاء العضلي يجب ان يحقن الدواء عميقاً في كتلة عضليه كبيرة لتفادي تسرب الدواء تحت الجلد لانه يؤدي الى ظهور بقع سوداء قد لا تزول .

الأعراض الجانبية تشمل الألم وتلون الجلد في منطقة الحقن وربما تكون خراجات . وقد تحدث مركبات الحديد التي تعطى عن طريق الحقن اعراضاً جهازية منها الحمى والصداع والام المفاصل وخفقان وألم صدر وضيق نفس وتورم بعض الغدد اللمفية وطعم معدني في الفم ويجب تجنب Iron-sorbitol في المرضى الذين يعانون من أمراض كلوية ، وان التفاعلات التأقية معه أكثر منها مع الـ Iron dextran ، كما ان الاعراض الجانبية اكثر حدوثاً عند الإعطاء الوريدي مقارنة بالإعطاء العضلي .

التسمم بالحديد

التأثيرات الحادة الناجمة عن تعاطي كميات سامة من الحديد (أي جرعة اكثر من 1 غم ، وعادة ما تكون جرعة 5-10 غرام قاتلة) تظهر خلال 30-60 دقيقة وتتضمن ألم بطني ، غثيان ، قيء ، حماض ورهط قلبي وعائي collapse ، يليها الاغماء والموت في حال عدم العلاج ، يصاحب الحالة تلف نسيجي شديد في المسلك المعدي المعوي والكبد والكلى (تقرح الامعاء ، وتتنخر خلايا متن الكبد واحتقان وعائي كلوي وتنكس

نبيبات الكلية) ، يتضمن العلاج غسل المعدة والحقن الوريدي للمواد الخالبة (اللاقطه) للحديد chelating مثل ديفروكسامين deferoxamine , وعلاج وهط collapse الدورة الدموية وتعويض السوائل والاملاح وتعديل حموضة الدم ، اما التعاطي المزمّن لكميات فائضة عن الحاجة فيؤدي الى ترسب الحديد في الانسجة وحصول تلف نبيبي يتطور الى تليف فضلاً عن تلون الجلد وحصول الداء السكري ربما لما يحصل من تلف وتليف في البنكرياس .

حامض الفوليك Folic acid

ان نقص الفوليت ربما يحدث بسبب:

- زيادة الحاجة اليه كما في حالات الحمل والإرضاع
 - قلة امتصاصه بسبب وجود حالات مرضية في الأمعاء
 - الإدمان على الكحول
 - العلاج بالادوية المثبطة لانزيم داي هايدروفوليت رديكتيز مثل الميثوتريكسيت والترايميثوبريم .
- ينتج عن نقص حامض الفوليك megaloblastic anemia التي تتسبب عن نقص تصنع البيورينات والبايرامدينات والتي تؤدي الى عدم قدرة النسيج المولد لكريات الدم الحمر لان يصنع الحامض النووي DNA ليتكاثر . وان نفس الحالة قد تحدث عن نقص فيتامين B₁₂ .
- عموماً ان الحاجة اليومية لحامض الفوليك هي 50 مايكوغرام / يوم وان خزين الجسم من حامض الفوليك هو 5-10 غرام ، نصفه في الكبد . حامض الفوليك يمتص بشكل جيد من منطقة الصائم jejunum في الامعاء , ويطرح في البول والغائط ولم تسجل أعراضاً جانبية عند استخدامه فمياً .

فيتامين B₁₂ (سيانوكوبلمين Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin

ان نقص فيتامين B₁₂ ينجم اما عن نقصه في الغذاء او ضعف امتصاصه لفشل الخلايا الجدارية المعديه parietal cell من انتاج العامل الداخلي (مثل فقر الدم الخبيث) او فقدان فعالية المستقبلات الضرورية لاخذ الفيتامين من الامعاء . كما ان متلازمة سوء الامتصاص او ازالة جزء من المعدة يؤدي الى نقص الفيتامين .

بالإمكان إعطاء فيتامين B₁₂ عن طريق الفم او العضل او الحقن تحت الجلدي العميق (لفقر الدم الخبيث pernicious) . ان اعطاء حامض الفوليك بمفرده في علاج megaloblastic anemia ربما يؤدي الى إخفاء الحاجة الى فيتامين B₁₂ وذلك يؤدي الى اضطرابات عصبية شديدة لذا فأن هذا النوع من فقر الدم يجب ان يعالج بخليط من الاثنين . لم تسجل اعراضاً جانبية لهذا الفيتامين .

ايرثروبويتين Erythropoietin

الايثروروبويوتين هو بروتين سكري ينتج طبيعاً من قبل الكلية و ينظم تكاثر الخلايا الحمر وتمايزها في نخاع العظم . لقد حضر الدواء بالهندسة الوراثية بتقنية الحامض النووي recombinant DNA ويستخدم بفعالية في علاج فقر الدم الذي يحدث في المراحل الأخيرة من امراض الكلية او فقر الدم المصاحب لمرض نقص المناعة المكتسب وكذلك فقر الدم في بعض مرضى السرطان , وربما يتطلب إعطائه مع مستحضرات الحديد . الايثروروبويوتين يعطى عن طريق الوريد في مرضى الديليزة الكلوية ولكن يعطى تحت الجلد في الحالات الأخرى . الاعراض الجانبية : تتضمن ارتفاع ضغط الدم الذي ربما ينجم عن زيادة المقاومة المحيطة او زيادة لزوجة الدم .

الفصل السابع

أدوية الغدد الصماء

Endocrine Pharmacology

أدوية الغدد الصماء Endocrine pharmacology

مقدمه :

تتم السيطرة على إفراز الغدة النخامية pituitary بإشارات عصبية وهرمونية . حيث تتم السيطرة على الإفراز من الفص الخلفي للنخامية بإشارات عصبية من تحت المهاد hypothalamus ، أي أن ارتباط الفص الخلفي من النخامية بتحت المهاد هو ارتباط عصبى ، أما الفص الأمامي للغدة النخامية فتتم السيطرة عليه بواسطة هرمونات أو عوامل محررة أو مثبطة تفرز من الغدة تحت المهاد وتنتقل عبر أوعية دموية تسمى الأوعية البابية المهادية – النخامية ، ومن هرمونات تحت المهاد .

1- الهرمون المحرر لموجه الغدة الدرقية thyrotropin – releasing hormone (TRH) الذي يحفز تحرر الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH من الغدة النخامية

- 2- الهرمون المحرر لموجه قشرة الغدة الكظرية corticotrophin – releasing hormone الذي يحفز تحرر الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكظرية (ACTH) من النخامية
 - 3- الهرمون المحرر لهرمون النمو growth hormone releasing hormone (GH-RH) الذي يحفز تحرر هرمون النمو .
 - 4- الهرمون المثبط لهرمون النمو growth hormone inhibition hormone (GH-IH) وهو نفس هرمون السوماتوستاتين somatostatin الذي يثبط إفراز هرمون النمو .
 - 5- الهرمون المحرر لموجة غدد القند (المبايض والخصى) gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) الذي يحفز تحرر الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH من النخامية .
 - 6- الهرمون المثبط للبرولاكتين prolactin inhibitory hormone الذي يثبط إفراز هرمون البرولاكتين.
- هرمونات الغدة النخامية

هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية

- 1- هرمون النمو growth hormone الذي يحفز نمو كل خلايا وأنسجة الجسم تقريبا.
- 2- هرمون المنبه لقشرة الغدة الكظرية (ACTH) ويحفز إفراز هرمونات قشرة الغدة الكظرية .
- 3- الهرمون المنبه للغدة الدرقية thyroid stimulating hormone (TSH) ويحفز إفراز هرمونات الغدة الدرقية .
- 4- الهرمون المنبه للجريبات (FSH) follicle stimulating hormone الذي يحفز نمو الجريبات في المبيضين قبل الإباضة ويحفز تكوين النطف في الخصيتين وقد يسمى نفس الهرمون في الذكور الهرمون المحفز لتكوين النطف spermatogenesis stimulating hormone (TSH)
- 5- الهرمون اللوتيني أو الملوتن luteinizing hormone يقوم بدور مهم في إحداث الإباضة وإفراز الهرمونات الجنسية في الإناث وإفراز التستستيرون من الخلايا بين النبببات في الذكور ويسمى نفس الهرمون في الذكور بالهرمون المحفز للخلايا البينية interstitial cell stimulating hormone (ICSH) .
- 6- البرولاكتين prolactin وهو الهرمون الذي يحفز نمو الثديين وإفراز الحليب .

هرمونات الفص الخلفي للغدة النخامية

- 1- فازوبرسين vasopressin او الهرمون المانع للابالة Antidiuretic hormone (ADH) يحفز إعادة امتصاص الماء من الكلتيين للاحتفاظ بماء الجسم وفي تراكيزه العالية يسبب تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم .

2- اوكسيتوسين oxytocin يقلص هذا الهرمون عضل الرحم عند الولادة ويساعد على خروج الجنين كما انه يقلص الخلايا العضلية الظهارية في الأثناء مؤديا الى طرح الحليب .

الهرمونات المعوضة والادويه المحفزة والمثبطة للإفراز النخامي

هرمون النمو (GH)Growth hormone

ان فرط إفراز هرمون النمو يؤدي الى الضخامة gigantism في الأطفال ومرض ضخامة الأطراف acromegaly في البالغين, اما نقص إفرازه فإنه يؤدي الى التقزم النخامي pituitary dwarfism.

المستحضرات والاستخدامات السريرية :

ان أهم استخدامات هرمون النمو هو علاج حالة التقزم النخامي حيث يعطى بجرعة 0,03 – 0,07 ملغم/ كغم (0,06-0,16 وحدة / كغم) عن طريق العضل أو تحت الجلد 3 مرات أسبوعيا حتى عمر 20-25 سنة . ان هرمون النمو يتمتع بخصوصية عالية حيث ان هرمون النمو للحيوانات ضعيف الفعل في الإنسان , كما ان اخذ هرمون النمو من الغدد النخامية لجثث الموتى قد منع استخدامه بسبب احتمال انتقال العديد من الإصابات الفايروسية المميتة . لقد صنع هرمون النمو بتقنية الحامض النووي recombinant DNA technique ويستخدم الآن. يحضر هرمون النمو على شكل فيالات للحقن تحت الجلد او في العضل تحوي 4,12,16,36 وحدة .

سوماتوستاتين

هو ببتيد يتكون من 14 حامض أميني يثبط إفراز هرمون النمو GH والهرمون المحفز للدرقية TSH والبرولاكتين من النخامية كما انه يثبط الأنسولين والكلوكاكون وإفرازات المسلك المعدي المعوي بما فيها الكاسترين وحامض الهيدروكلوريك كما انه يقبض أوعية الطحال والكبد والجهاز البولي . ان إقلاله للجريان الدموي في ظهارة الجهاز الهضمي دفع لاستخدامه للسيطرة على نزف دوالي المريء ونزف القرحة الهضمية كما ان له فائدة في منع الحماض الكيتوني لمرض السكري باثباط إفراز الكلوكاكون وهرمون النمو ، لقد تحدد استخدامه في مرض ضخامة الأطراف بسبب قصر فترة فعله وقلة خصوصيته Specificity ،السوماتوستاتين محضر كحقن بحجم 3 مل تحوي 250 مايكروغرام سوماتوستاتين , يستخدم لنزوفات الجهاز الهضمي بجرعة 250 مايكروغرام حقنة وريدية يعقبها 3 ملغم بالتسريب الوريدي على مدى 12 ساعة .

اوكتريوتايد

ان هذا الدواء أقوى أربعين مرة من السوماتوستاتين في اثباط إفراز هرمون النمو كما انه أطول فعلاً ويفضل استخدامه في ضخامة الأطراف والإسهال الإفرازي الذي يصاحب السرطانات ومرض نقص المناعة المكتسب والسكري وعلاجات السرطانات الكيماوية ، وفائدته في الإسهال تأتي من خلال اثباطه إفراز الهرمونات التي تزيد إفرازات الظهارة المعوية .

يستخدم الاكثريوتايد بداية بجرعة 50-100 مايكروغرام تحت الجلد مرتين يومياً تزداد حتى 500 مايكروغرام ثلاث مرات يومياً ، ويستخدم بجرعة 100 مايكروغرام يليه 25 مايكروغرام / ساعة لإيقاف النزف الكبدي ونزف الدوالي المريئية .

المستحضرات : امبولات للحقن بحجم 1 مل تحوي 50 و 100 مايكروغرام

الأدوية المستخدمة للسيطرة على إفراز البرولاكتين

البروموكربتئين Bromocriptine

انه احد مشتقات الاركوت المصنعة (2- برومو - الفا - اركوكربتئين) , وهو شاد قوي للدوبامين وان اغلب خصائصه تعود الى هذه الفعالية , البروموكربتئين له فعل شاد لمستقبل الدوبامين 2 (D2) ولكن في مناطق معينة من الدماغ يعمل كشاد جزئي أو ضاد لمستقبلات الدوبامين 1 (D1) كما انه أيضا غالق ضعيف لمستقبلات ألفا الادرينالية .

الفعاليات الدوائية للبروموكربتئين : البروموكربتئين

- يقلل إفراز البرولاكتين من الغدة النخامية .
- يزيد إفراز هرمون النمو في الأشخاص الأصحاء ولكن يقلل إفراز هرمون النمو لدى المصابين بتضخم الأطراف نتيجة الأورام النخامية.
- له فعل مشابه الى الليفادوبا على الجهاز العصبي المركزي (مضاد للباركنسون) .
- يحدث الغثيان والقيء نتيجة تحفيز المستقبلات الدوبامينية في مستقبل القداح الكيماوي CTZ .
- يحدث انخفاض ضغط الدم نتيجة الاثباط المركزي لمنعكسات الوضع فضلاً عن غلقه الضعيف لمستقبلات ألفا المحيطية .
- يقلل من حركة الجهاز المعدي المعوي .

استخدامات البروموكربتئين

يستخدم البروموكربتئين لعلاج العقم المتسبب عن فرط إفراز البرولاكتين وانقطاع الطمث الناجم عنها ، تكون الاستجابة له سريعة خلال بضع أسابيع ، ويجب إيقافه عند حصول الحمل ، يعطى بجرعة 2,5 الى 10 ملغم يومياً.

كما يستخدم البروموكربتئين في ضخامة الأطراف الناجمة عن سرطانات النخامية وهنا يتطلب استخدام جرعة عالية (5 الى 20 ملغم / يوم) .

ويستخدم البروموكربتئين في علاج الباركنسون حيث يعمل كشاد للمستقبلات الدوبامينية ، غير ان إعطائه وحده لا يكون فعالاً إلا بجرعة تصل 20 – 80 ملغم / يوم .

كما يعطى البروموكربتئين لاثباط إفراز الحليب وتورم الأثداء بعد الولادة .

فقط 3/1 من الجرعة المعطاة فمياً تمتص ، كما ان أيض المرور الأول يقلل من التوافر الحيوي للدواء ، تطرح مؤيضاته بشكل رئيسي في الصفراء ، عمر النصف البلازمي 7 ساعات .

الأعراض الجانبية : تقسم الى أعراض مبكرة مثل الغثيان والقيء والإمساك وانسداد الأنف ، وانخفاض الضغط الوضعي وأعراض متأخرة مثل تغيرات سلوكية واختلالات ذهنية وهلوسة وذهان .

المستحضرات : يحضر البروموكربتئين على شكل حبوب تحوي 1,25 و 2,5 ملغم

الكوندوتروبيينات (Gn) Gonadotropins

لهرموني FSH و LH العديد من الوظائف على الجهازين التناسليين الذكري والأنثوي وان اختلال إفراز هذين الهرمونين يؤدي الى تأخر البلوغ او البلوغ المبكر في الذكور والاناث . كما ان نقص افرازهما بعد البلوغ يؤدي الى انقطاع الطمث والعقم في النساء وضعف الانطاف وفقدان الرغبة الجنسية والعقم في الذكور ، كما ان زيادة إفرازهما في الأنثى البالغة يؤدي الى المبايض متعددة الأكياس polycystic ovary .

المستحضرات :- كل الكوندوتروبيينات تعطى عن طريق الحقن العضلي ، وتتأيض بشكل جزئي وتطرح بشكل رئيسي في البول وعمر النصف لها 2-6 ساعات .

- مينوتروبين (FSH+LH) Menotropins ويستحصل عليه من بول النساء بعد الحيض محضر على شكل امبولات تحوي 150 وحدة (75 وحدة FSH و 75 وحدة LH) أو 300 وحدة (150 وحدة FSH و 150 وحدة LH) .

- يوروفوليتروبين Urofollitropin أو مينوتروبين Menotropin

وهو عبارة عن هرمون FSH نقي محضر على شكل امبولات تحوي 75 أو 150 وحدة وهذا المستحضر يفضل على المستحضر الأول لتحفيز المبيض في النساء اللواتي لديهن أمراض مبيضية أو المبيض متعدد الأكياس , كما شار الى انه الأفضل لحصد البويض لغرض الإخصاب في الأنابيب .

- كوندوتروبينات المشيمة البشرية (HCG) Human Chorionic gonadotropin وله فعل LH حيث انه هرمون تفرزه المشيمة يحتوي على 237 حامض أميني على شكل سلسلتين وزنه الجزيئي 38000 يطرح في بول الأم حيث يستخلص منه .

الاستخدامات :-

- انقطاع الطمث والعقم

عندما يكون العقم بسبب نقص النخامية , تعطى الكوندوتروبينات لإحداث الإباضة . يعطى حقنه واحدة من المينوتروبين (75 وحدة FSH و 75 وحدة LH) أو (75 وحدة FSH نقي) عن طريق العضل يوماً لمدة 10 أيام يليها في اليوم التالي حقن 10,000 وحدة من HCG . الإباضة تحصل خلال 24-48 ساعة القادمة في 75% من الحالات ، وقد يزداد احتمال الحمل المتعدد والإجهاض .

- نقص وظائف الخصى بسبب نقص إفراز الكوندوتروبينات Hypogonadotropic hypogonadism تتميز الحالة بتأخر البلوغ أو خلال الانطاف مؤدية الى قلة أعداد النطف والعقم يبدأ بحقن 1000-4000 وحدة من HCG عضلياً 2-3 مرات كل أسبوع (لتحفيز إفراز التستستيرون) ثم يتم إنقاص الجرعة , على أي حال ان الاستمرار بالعلاج لمدة 6 – 12 شهر قد يكون مثالياً لكنه ليس خال من السلبيات .

- عدم نزول الخصى Cryptorchism

عدم نزول الخصى يسبب العقم وربما يهيج سرطان الخصى العلاج الجراحي / الطبي ضروريا. على أي حال إنزال الخصى من الممكن ان يحدث بتحفيز إفراز الاندروجينات بهرمون HCG بين عمر 1-7 سنوات . إذا لم يكن هناك انسدادات تشريحية يعطى 1000-2000 وحدة من HCG عضلياً 2-3 مرات اسبوعياً حتى نزول الخصى . ويجب الاتجاه صوب الجراحة ان لم تنزل الخصى بعد 2-6 أسابيع من العلاج .

- يستخدم المينوتروبين (FSH+LH) أو (FSH نقي) لإنضاج عدة من البويض لحصدها لإغراض الإخصاب في الأنابيب IVF .

الأعراض الجانبية :-

قد يحصل فرط تحفيز وحمل متعدد وقد يؤدي الى تكيس المبايض والألم في أسفل البطن وربما نرف المبايض , البلوغ المبكر يعتبر إحدى الأعراض الجانبية لإعطاء الكوندوتروبينات في الأطفال الذكور كما سجلت حالات

حساسية وأورام معتمدة على الهرمونات مثل أورام الثدي والبروستات كما ويحصل صداع واستسقاءات وتغيرات سلوكية .

- الهرمون المحفز لموجة القند (GnRH) Gonadotropin Releasing Hormone

صنع هرمون GnRH ليستخدم للحقن وريدياً (100 مايكروغرام) لتحفيز إفراز LH و FSH وما يليها من زيادة إفرازات هرمونات الخصى في الذكور أو المبايض في الإناث , ان له عمر نصف بلازمي قصير 4-8 دقائق بسبب الايض السريع ويستخدم لإغراض تشخيصية لمحور تحت المهاد - النخامية - القند ، لتمييز نقص القند الأولي عن الثانوي . على أي حال قد يستخدم بواسطة مضخات مبرمجة الجرعة لعلاج العقم وتأخر البلوغ وعدم نزول الخصى .

لقد حضرت عدة نظائر للـ GnRH طويلة المفعول مثل بسرلين Beserelin , كوسرلين Goserelin , ليوبرولايد Leuprolide , نافارلين Nafarelin , هسترلين Histrelin حيث أنها 15-150 مرة أكثر فعالية من GnRH الطبيعي وأطول فعلاً (عمر النصف البلازمي لها 2-6 ساعات) بسبب الفتها العالية للمستقبلات ومقاومتها للأبيض . أنها تزيد إفراز الكونادوتروبينات ابتداءً , ولكن بعد 1-2 أسبوع تسبب فقدان حساسية وقلة أعداد مستقبلات الكونادوتروبينات مؤدية الى اثباط وظائف الخصى والمبايض وتتوقف الاباضة وتكوين النطف وتعود هذه الوظائف الى سابق عهدها بعد شهرين من قطع العلاج . تستخدم هذه الأدوية كزاد انفي أو بالحقن تحت الجلد في حالات البلوغ المبكر ، تخن بطانة الرحم والسرطانات المرتبطة بالهرمونات .

- الهرمون المحفز للدرقية TSH

ليس له استخداماً علاجياً ويستخدم الثايروكسين في نقص الدرقية حتى وان كان سببه نقص إفراز TSH ، ولكن قد يستخدم تشخيصياً لتفريق خلل إفراز الدرقية الأولي من الثانوي .

- الهرمون المحفز لقشرة الغدة الكظرية

لقد حضر هرمون ACTH بالتجفيد ACTH lyophilization ، ويستخدم لنفس دواعي استخدام الستيرويدات القشرية للغدة الكظرية ولكن استخدامه محدود جداً ، كما حضرت مستحضرات صناعية مثل كوسينتروبين cosyntropin الذي يحوي (0,25 ملغم = 25 وحدة) ويفضل على ACTH الطبيعي ، ويعطى بالتسريب الوريدي لإغراض تشخيصية .

أدوية الغدة الدرقية

يقتضي المحافظة على المستوى الطبيعي لهرمونات الغدة الدرقية للحفاظ على مستوى الأيض في الجسم ، وان هذه الغدة تقع تحت سيطرة الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) النخامي الذي يقع هو الآخر تحت سيطرة الهرمون الموجه للغدة الدرقية (TRH) . ينتقل هرمون TRH من تحت المهاد الى النخامية عبر الدورة البابية المهادية -النخامية ويحفز خلايا النخامية على إفراز TSH من خلال رسل ثانية منها الفوسفولايبز C وايونات الكالسيوم وثنائي أسيل الكليسول.

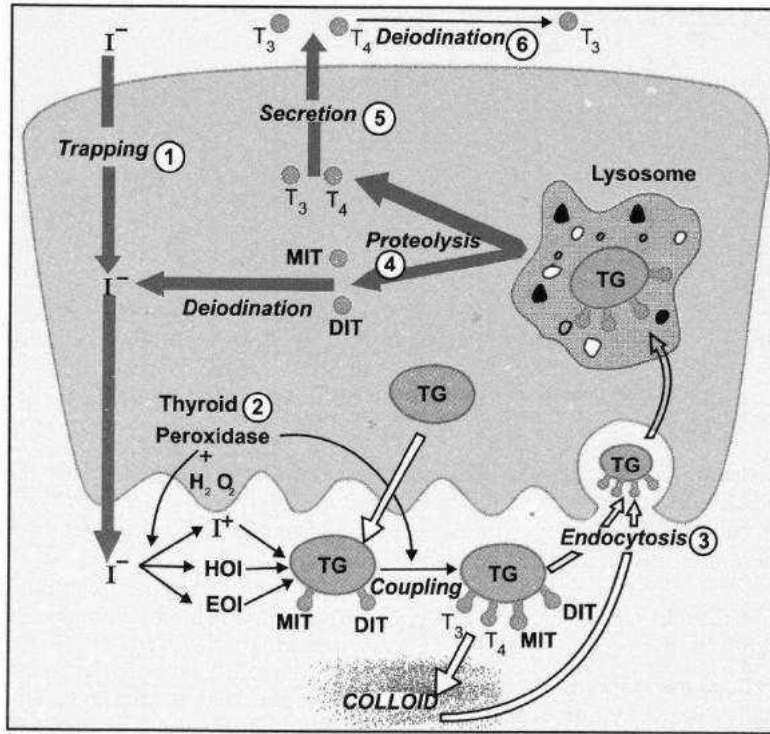
ان هرمون TSH النخامي هو بروتين سكري وزنه الجزيئي 2800 وله العديد من التأثيرات على الغدة الدرقية ومنها : انه يزيد من تحلل الكلوبيولين الدرقي المخزون في الدرقية مؤديا الى تحرر الهرمونات الدرقية الى الدم ، يزيد من فعالية مضخة اليود وسرعة اقتناص اليود من قبل الغدة ويزيد من مستواه داخل خلايا الغدة ، يزيد إرتباط اليود للتايروسين واقتران التايروسينات المرتبطة باليود مع بعضها لتكوين التايروكسين والتايرونين ثلاثي اليود ، يزيد من حجم الخلايا الدرقية وفعاليتها وإفرازها ويحدث تغيرات تركيبية فيها لخدمة

الفعالية والإفراز، وان هذه التأثيرات قد تتطلب أيام وأسابيع باستثناء تحلل الكلوبيولين الدرقي وتحرر هرمونات الدرقيّة الذي يحصل خلال 30 دقيقة وعموما فان هرمونات الغدة الدرقيّة تعمل بالتغذية الراجعة لاثبات إفراز هرمون TSH النخامي وهرمون TRH المهادي .

الغدة الدرقيّة التي تقع تحت الحنجرة مباشرة على جهتي القصبة الهوائية والى الأمام منها وتفرز هرمونين هما الثايروكسين (T4)thyroxine والثايرونين ثلاثي اليود triiodothyronine (T3) المهمين في سرعة الايض في الجسم .

عموما يكون الثايروكسين 93% من الإفراز الدرقي والثايرونين ثلاثي اليود 7% غير ان معظم الثايروكسين يتحول الى الثايرونين ثلاثي اليود في الانسجة حيث ان الثايرونين ثلاثي اليود اشد فاعلية باربعة اضعاف من الثايروكسين غير ان نسبته في الدم اقل وعمر النصف له اقصر .

ان الخطوة الاولى في تكوين هرمونات الدرقيّة هي تحول ايونات اليود الى يود مؤكسد (I^0 او I_3^-) ليكون قادرا على الاتحاد مع الحامض الاميني الثايروسين ان الاكسدة تتم بواسطة انزيم بيروكسيديز ثم بعد ذلك يتم الحاق اليود بالثايروسين (يودنة الثايروسين iodination) ليكون الثايروسين احادي اليود و الثايروسين ثنائي اليود . وحينما يرتبط الثايروسين احادي اليود مع الثايروسين ثنائي اليود يتكون الثايرونين ثلاثي اليود وحينما ترتبط جزيئتان من الثايروسين ثنائي اليود مع بعضها يتكون الثايروكسين ويعتقد ان هذه العملية تتم ايضا بواسطة انزيمات البيروكسيديز ثم تقوم انزيمات البروكسيديز بتحرير T4,T3 من الثايروكلوبيولين ، حيث ان T4,T3 تكونت نتيجة ارتباط اليود بالثايروسين وهو ضمن سلسلة الثايروكلوبيولين والثايروكلوبيولين الدرقي هو بروتين كبير وزنه الجزيئي 660000 دالتون ويخزن في عنبات الدرقيه acini (شكل رقم 24)، عند دخول الثايروكسين والثايرونين ثلاثي اليود الى الدم يرتبط معظمهما ماعدا 1% مع البروتينات البلازمية (الكلوبيولين) وبدرجة اقل مع الالبومين ، وبسبب هذه الالفة العالية لبروتينات البلازما يكون تحرر T4,T3 بطئ ويدخلان الى الخلايا الوظيفية نفسها ويستعملان ببطئ خلال فترة ايام واسابيع ولهذين الهرمونين دورا واسعا في الفعاليات الايضية لكل انسجة الجسم تقريبا .



شكل رقم 24 : رسم توضيحي يمثل تصنيع هرمونات الغدة الدرقية

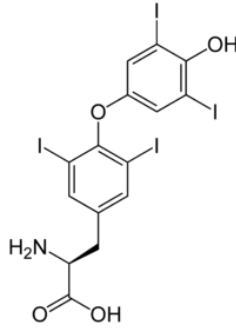
الهرمونات المعوضة والادوية المحفزة والمثبطة للافراز الدرقي

نقص افراز الدرقية

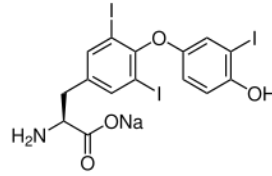
تعطى هرمونات الدرقية لتعويض نقص افراز الغدة .

- ليفوثايروكسين **levothyroxine** وهو مركب مصنع بلوري محضر كحبوب للاستخدام عن طريق الفم تحوي 0.3-0.5 ملغم كما انه محضر بالتجفيد **lyophilized** للاذابة والحقن .
- **الغدة الدرقية المجففة desiccated thyroid** وهو مسحوق مجفف من الغدة على شكل حبوب 15-300 ملغم تتم معايرة المستحضر بواسطة محتواه من اليود او المعايرة بايولوجية وان المعايير البيولوجية تعد الافضل لان الكثير من المركبات الحاوية على اليود في الغدة تعتبر غير فعالة .
- **لايوثايرونين Liothyronine** : وهو مركب محضر كيميائياً بلوري تم تحضيره للاستخدام الفمي 5-25 مايكروغرام .
- **لايوتريكس Liotrix** : وهو عبارة عن مزيج من T_3 , T_4 بنسبة 4 : 1 .
- **دكستروثايروكسين dextrothyroxin** : وهذا الدواء يستخدم لخفض الكوليسترول في الدم ولوحد ان له ربع فعالية ليفو ثايروكسين **L-thyroxine** على سرعة الايض في الجسم ، وسجلت للدواء اعراض جانبية

عديدة منها الجلطة لدى مرضى الشريان التاجي ولا نظامية القلب ، كما ان فعاليته في هذا الجانب تجعله اقل كفاءة من العديد من الادوية الاخرى .



ليفو ثايروكسين



لايوثايرونين

زيادة افراز الدرقية

حينما يكون هنالك زيادة في نشاط وافراز الدرقية او فرط افراز الدرقية التسمم الدرقي thyrotoxic فان الهدف العلاجي سيكون منصبا على منع تصنيع او افراز الهرمونات الدرقية .

- استئصال جزء او كل الغدة الدرقية

وتستخدم طريقتان لهذا الغرض هي الجراحة او اعطاء اليود المشع (^{131}I iodide) وان الاختيار يعتمد على خبرات المراكز العلاجية وعمر المريض وحالته ، عند استخدام (^{131}I) فانه يؤخذ ويتركز في الغدة بنفس طريقة اخذ الغدة لليود العادي ، كما ان الغدة المفرطة الافراز يكون اخذها لليود اعلى من الغدة الطبيعية حيث لوحظ ان الغدة الطبيعية تأخذ فقط 40 % من الجرعة المعطاة والغدة المفرطة الإفراز تأخذ 80% او اكثر . ان اليود المشع يشع اشعاع بيتا الذي يحطم الظهارة الغدية ، بينما تكون الكمية القليلة الماخوذة من قبل اجهزة الجسم الاخرى لها تأثير قليل ولا تحدث تلفا نسيجيا . كما ان اليود المشع فعال ايضا في علاج سرطان الغدة الدرقية ولكن ثمة خطر عند استخدام اليود المشع فان الغدة التي يرتفع خزنها من الهرمونات قد تحرر كمية كبيرة منها عند تحطيم الظهارة الغدية باليود المشع مما يؤدي مايسمى عصف الدرقية thyroid storm لذا يجب محاولة غلق تصنيع الهرمونات واحداث نضوب الغدة قبل استخدام اليود المشع . كما ان اليود لا ينبغي ان يستخدم من قبل الحوامل لانه يعبر المشيمة ويحدث اضرارا في انسجة الجنين خصوصا الغدة الدرقية ، كما انه لا يستخدم في الاطفال .

- غلق اخذ اليود من قبل الغدة :

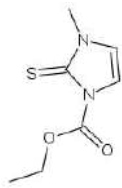
تستخدم مركبات SCN و CLO_4 التي تشابه ايونات الهاليدات في الابعاد dimensions وتوزيع الشحنة distribution of charge وربما تعمل غالقات تنافسية competitive blockers لآلية احتجاز اليود من قبل الدرقية ، غير ان SCN يحدث انخفاضا ملحوظا في الضغط وله تأثيرات سامة في الاستخدام الطويل ، اما كلورات البوتاسيوم $KClO_4$ فرمما تحدث فقر الدم اللاتكويني aplastic anemia عند الاستخدام الطويل .

- اثباط تصنيع هرمونات الدرقية

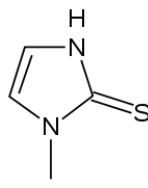
بالامكان اثباط تصنيع هرمونات الدرقية اما بغلق ارتباط اليود بالتايروسين او اثباط ارتباط التايروسينات الحاملة لليود لتكوين T_4, T_3 . التايويوريا thiourea والثايونميدات thionamides تستخدم لهذا الغرض ولكن تأثيرهما بطيء وتقضي مرور عدة اسابيع من العلاج للوصول الى اقصى التأثير ، يستخدم من الثايونميدات: البروبيل ثايويوراسيل propylthiouracil بجرعة 200-300 ملغم وميثيمازول methimazole وكارببمازول carbimazole بجرعة 20-30 ملغم .

ان مركبات الثايونميدات تثبط ارتباط اليود بالتايروسين كما انها تمنع اقتران التايروسينات الحاملة لليود مع بعضها فضلا من ان بروبييل ثايويوراسيل يمنع تحول T_4 الى T_3 ، ان اعمار النصف لها (ساعات) لذلك يتطلب اعطائها بعدة جرع يوميا .

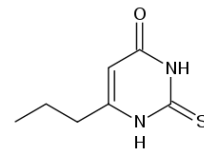
ان هذه الادوية قد تحدث اعراض جانبية منها انها تحدث فرط كريات الدم غير الحبيبية ، طفح جلدي ، استسقاء ، ارتفاع الحرارة وفي حالات نادرة التهاب الكبد وتورم الغدد اللمفية وفقدان الحس بالمذاق، كما ان اعطائها قد يؤدي الى الغاء التغذية الراجعة وزيادة افراز TSH وما يصاحبه من فرط تنسج الغدة ، كما انها تعبر المشيمة وتطرح في الحليب لذا فان الاطفال المولودين من امهات يتعاطين هذه الادوية قد يعانون من فرط تنسج الغدة ، وان الرضع ينبغي وضعهم على الرضاعة الصناعية عند علاج امهاتهم بالثايونميدات .



كارببمازول



ميثيمازول



بروبيل ثايويوراسيل

- غلق تحرر الثايروكسين

يعتقد ان اليود يثبط الانزيمات التي تحرر الثايروكسين من الثايروكلوبين الدرقي ، كما ان جرعة عالية من اليود تغلق فعل TSH على الغدة لان الظهارة يصبح بها فرط تنسج وعموما حصول هذين التأثيرين وآليتهما تبقى غامضة ، ولوحظ عند العلاج باليود فان الغدة يصبح التعامل معها جراحيا أسهل ، وعموما استخدام اليود

لفترة طويلة غير ملائم لان الغدة تستطيع ان تتهرب من تأثير اليود ويعود افراز الثايروكسين الى حالته قبل العلاج .

ويعطى للعلاج : محلول اليود القوي strong iodine solution ، ويوديد البوتاسيوم او الصوديوم المشبع ، و لوكول ايودين lugol's iodine ، ومن هذه الادوية يعطى جرعة 60 ملغم من (I⁻) في اليوم .

- استخدام غالقات بيتا الادرينالية

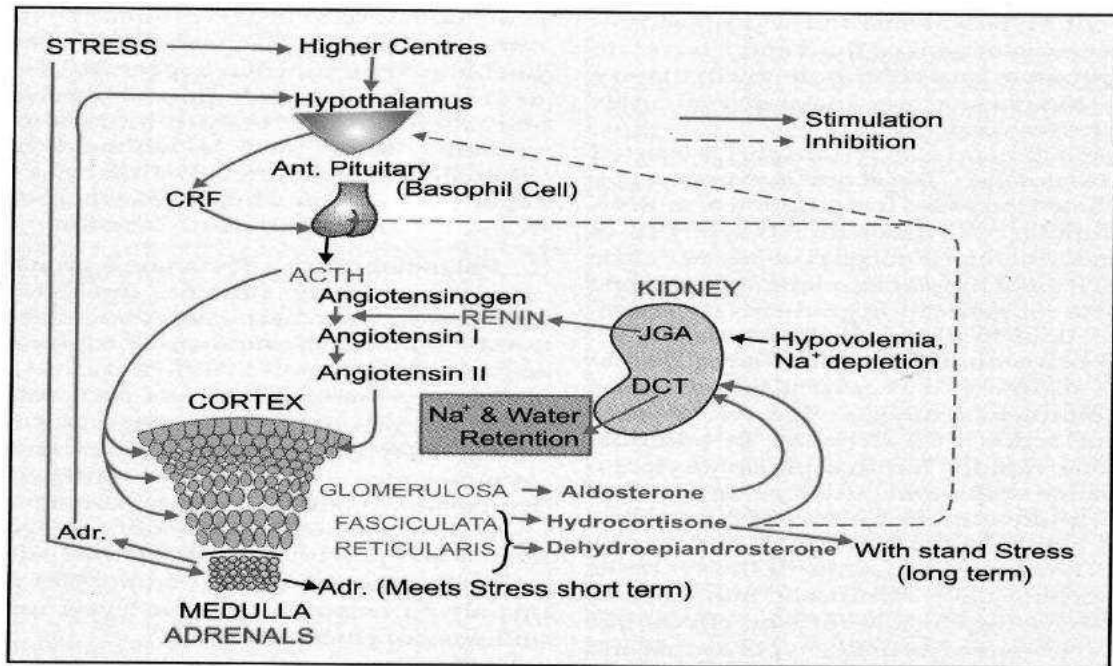
غالبا ماتستخدم غالقات بيتا الادرينالية مثل بربرانولول propranolol حيث لوحظ ان فرط الدرقية يتزامن مع ازدياد اعداد upregulation مستقبلات بيتا الادرينالية وان تأثير فرط افراز الدرقية على القلب ناجمة عن هذا السبب .

أدوية الغدة الكظرية Adrenal gland

تتكون كل غدة من الغدتين الكضريتين adrenal gland من قسمين متميزين هما اللب medulla والقشرة ، يكون اللب الجزء المركزي من الغدة ويتعلق وظيفيا بالجهاز العصبي الودي وهو يفرز هرموني الابنفرين

ونوربنفرين استجابة لتنبية الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي ويولد هذان الهرمونان نفس التأثيرات التي يولدها تنبيه الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي ، اما قشرة الغدة فتفرز مجموعة من الهرمونات تسمى الستيرويدات القشرية corticosteroids والتي تصنع من الكوليسترول حيث تفرز القشرة الهرمونات الستيرويدية القشرية المعدنية mineralocorticoid والهرمونات الستيرويدية القشرية السكرية glucocorticoids بالإضافة الى كميات من الهرمونات الجنسية خصوصا الاندروجينات androgens ، لقد سميت الستيرويدات القشرية المعدنية بهذا الاسم لأنها تؤثر بصورة خاصة على الشوارد electrolyles والسوائل وبصورة خاصة الصوديوم والبوتاسيوم ، كما سميت الستيرويدات القشرية السكرية بهذا الاسم لأنها تؤدي الى زيادة تركيز كلوكوز الدم فضلا عن أنها تؤثر على أيض البروتينات والدهون . لقد عزل أكثر من 30 ستيرويد تفرز من قشرة الغدة الكظرية ولكن الاثنان الأكثر أهمية فسلجية هما الالدستيرون aldosterone وهو الهرمون الستيرويدي المعدني الرئيسي والكورتيزول cortisol وهو الهرمون الستيرويدي السكري الرئيسي.

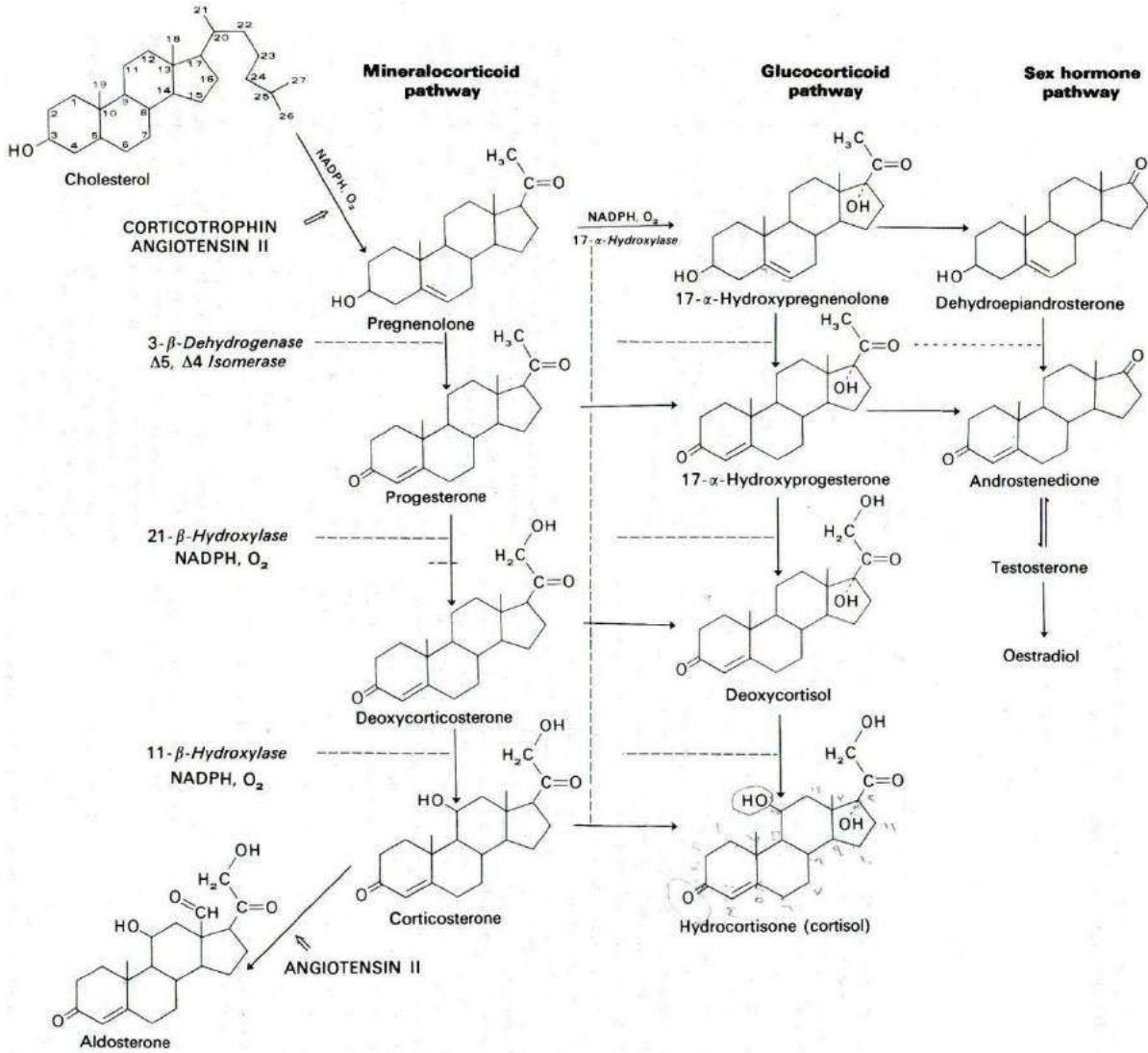
لقد عرف ان الالدستيرون يفرز من المنطقة الكبيبية zona glomerulosa للقشرة الكظرية وهي الطبقة الخارجية التي تقع تحت المحفظة مباشرة، ويفرز الكورتيزول والستيرويدات القشرية(شكل رقم 25، 26، 27).



شكل رقم 25: محور تحت المهاد – النخاميه – الكظرية وافرازات الغدة الكظرية

السكرية الأخرى من المنطقة الحزيمية zona fasciculata وهي الطبقة الوسطى ومن المنطقة الشبكية zona reticularis وهي الطبقة العميقة ، كما تفرز الاندروجينات من هاتين الطبقتين أيضا .

يرتبط إفراز الالديستيرون مع تنظيم الشوارد والسوائل خارج الخلايا ، وحجم الدم والضغط الشرياني ولوحظ ان زيادة تركيز ايونات البوتاسيوم في سائل خارج الخلايا يؤدي الى تحفيز افراز الالديستيرون ، اما زيادة تركيز ايون الصوديوم في سائل خارج الخلايا فانها يقلل افراز الالديستيرون ، كما ان زيادة تركيز ايون الصوديوم في سائل خارج الخلايا يقلل افراز



شكل رقم 26: تصنيع هرمونات الغدة الكظرية

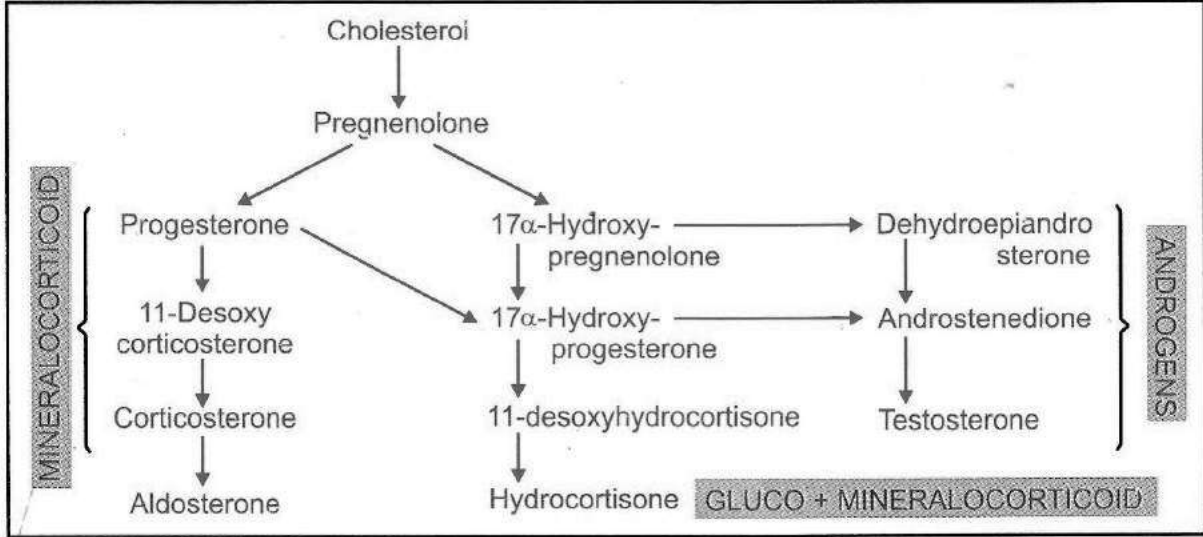
الالديستيرون ، ان الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكظرية ACTH الذي يفرز من الفص الامامي للغدة النخامية ضروري لافراز الالديستيرون كما ان نظام الرنين – انجيوتنسين له بالغ الاثر على افراز هذا الهرمون . ان افراز الكورتيزول تتم السيطرة عليه بواسطة الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكظرية (ACTH) ويسيطر على افراز ACTH النخامي بواسطة الهرمون المحرر او العامل المحرر للهرمون المنبه لقشرة الغدة الكظرية CRF .

ان آلية التأثير الفسلجي لهرمون ACTH على قشرة الغدة الكظرية هو تنشيط الاذنليل سايكليز في اغشية الخلايا الذي يؤدي الى تكوين الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي CAMP الذي يقوم بدوره بتنشيط الانزيمات التي تؤدي الى تصنيع الهرمونات القشرية الكظرية حيث يقوم بتنشيط بروتين كاينيز الذي يولد التحول الاولي للكستيرون الى بريكنولون pregnenolone الذي يؤدي اخيرا الى انتاج الكورتيزول واللدستيرون والاندروجينات ، وان الكورتيزول له تأثيرات تغذية راجعة سلبية على تحت المهاد لتقليل افراز CRF وعلى الفص الامامي للغدة النخامية لتقليل افراز ACTH حيث تساعد التغذية العكسية الراجعة هذه في تنظيم مستوى الكورتيزول في البلازما ، ويسمى هذا المحور محور تحت المهاد - النخامية - قشرة الغدة الكظرية ، ويعد الكرب او الاجهاد الجسدي stress والفكري محفزاً مفزطاً لهرمون ACTH مؤديا الى زيادة الكورتيزول وقد تصل الزيادة الى 20 ضعفا .

لللدستيرون والكورتيزول تأثيرات كبيرة على الجسم . اللدستيرون يزيد من ارتداد الصوديوم والبايكاربونات والماء ويزيد طرح البوتاسيوم من الجزء القاصي للنبيبات الكلوية ، حيث يرتفع مستوى الصوديوم في الدم ويقل مستوى البوتاسيوم وفي الحالات الشديدة قد تحصل قلوية الدم . ان ارتداد الصوديوم والماء يؤدي الى زيادة حجم الدورة الدموية وارتفاع ضغط الدم . اما الكورتيزول فله الكثير من التأثيرات حيث ان له تأثيرات ايسية منها انه ينبه استحداث او تكوين السكريات في الكبد (ربما يزيد معدل استحداث السكريات 6-10مرات) حيث يزيد الكورتيزول كل الانزيمات الضرورية لتحويل الأحماض الأمينية الى كلوكوز . يحفز تحطيم البروتينات في العضلات والعظام والانسجة الاخرى ويحرر الأحماض الأمينية التي تحمل الى الكبد ويحصل لها ازالة مجاميع الأمين وتتحول الى كلوكوز فيزداد الكلايوجين في الكبد ويزداد السكر في الدم مؤديا الى مايسمى بالداء السكري الادرينالي ، كما ان سرعة تحطم البروتينات تؤدي الى زيادة طرح النايتروجين في البول ، ان الكورتيزول يؤدي الى نقص مخزون البروتينات في كل الجسم لانه ينقص تكوين البروتينات ويزيد تحطيمها لكنه يزيد بروتينات الكبد نتيجة انتقال الاحماض الأمينية الى الكبد ، كما يحرك الكورتيزول الأحماض الأمينية من الأنسجة الشحمية والعضلات والأنسجة الاخرى مع زيادة اكسنتها ويرتفع منسوبها في الدم وقد يتراكم الدهن في مناطق الصدر والوجه (وجه مدور قمري) وبين لوح الكتف (سنام الجاموس) .

كما ان للكورتيزول تأثيرات على الدم والنسيج اللمفي اذ انه يزيد كريات الدم الحمر والهيموكلوبين ، ويقلل من اللمفوسيات والخلايا الحمضة eosinophils اي انه يحدث اثباطا مناعيا (كبت المناعة) كما انه يحصر الالتهاب حيث انه يثبط تحرير الوسائط الالتهابية الكيماوية مثل البروستاغلاندينات والليكوترينات . حيث انه يثبت اغشية اللايزورومات او الجسيمات الحالة ، كما يقلل نفاذية الشعيرات الدموية فيمنع تكون الوذمة او الخبز odema ، كما انه يقلل من هجرة كريات الدم البيضاء الى منطقة الالتهاب ويقلل من بلعمة الخلايا النالفة كما انه يكبت المناعة ويقلل ارتفاع درجة الحرارة باثباطه تحرر الانترلوكين من خلايا الدم البيضاء الذي يعمل مستثيرا لحدوث الحمى عند وصوله الى تحت المهاد ، كما انه يكبت الاستجابة الالتهابية لتفاعلات

الحساسية ولان الالتهاب قد يكون مخربا بطبيعته اكثر من تخرب الانسجة او الخمج الجرثومي كما في التهابات المفاصل الروماتزية فان الستيرويدات ذات جدوى كبيرة في مثل هذه الحالات، وعموما قد يضطرب افراز قشرة الغدة الكظرية، ان قصور افراز الهرمونات من القشرة يولد مرض اديسون Addison's disease فيما يولد زيادة افراز هرمونات قشرة الغدة الكظرية متلازمة كوشنك Cushing's syndrome



شكل رقم 27 : تصنيع الستيرويدات

تفرز الغدة الكظرية يوميا من الستيرويدات

25-8 ملغم	هايدروكورتزون
4-2 ملغم	كورتيكوستيرون
200-50 مايكروغرام	الدستيرون
30-15 ملغم	داي هايديروايباندرستيرون
0.8 - 0.2 ملغم	بروجستيرون
10-1 ملغم	اندرواتينيديون
قليل	تستيرون
قليل	استراديول

ان مستوى الهرمونات في البلازما لكل 100 مل هو

20-2 مايكروغرام	هايدروكورتزون
1 مايكروغرام	كورتيكوستيرون
15-3 نانوغرام	الدستيرون
65 مايكروغرام	داي هايديروايباندرستيرون

ان الستيرويدات ترتبط ببروتينات البلازما بنسبة (90-95%)، اغلبها ترتبط بالكلوبيولين حيث ان لها ألفة عالية له وألفه أقل للاليومين. وتتأيض الستيرويدات (الهايديروكورتزون) في الكبد بالاختزال reduction في (حلقة A) ثم الاقتران اما بالسلفات او بحامض الكلوكورونيك، وان عمر النصف له 90 دقيقة .

نظائر الستيرويدات المصنعة

لقد اجريت العديد من التحويرات الكيماوية على الستيرويدات الطبيعية لاقبال سرعة أيضا او زيادة ألفتها للمستقبلات وخصوصيتها كستيرويدات قشرية سكرية او معدنية .

- لوحظ ان ادخال آصره مزدوجة بين ذرة الكربون 1 و 2 يغير الهايدروكورتزون الى بردنيزون ويغير الكورتيزون الى بردنيزون وتزداد كفاءتهما كستيرويدات قشرية بحدود 3- 5 أضعاف .

- اضافة مجموعة مثيل الى البردنيزولون يعطي مثيل بردنيزولون والذي تزداد فعاليته 5ر1 - 2 مرة .

- اضافة مجموعة فلور الى ذرة الكربون 9 للهايدروكورتزون يعطي فلودروكورتزون وهو مركب تزيد فعاليته كستيرويد معدني بشكل كبير جداً .

- اضافة مجموعة هايدروكسيد الى ذرة الكربون 16 يعطي ترايمسنيولون كما ان اضافة مجموعة مثيل في موقع ألفا في ذرة الكربون 16 يعطي دكساميثازون و اضافة مجموعة مثيل في موقع بيتا في ذرة الكربون 16 يعطي بيتاميثازون وكلهم اكثر فعالية كستيرويدات سكرية .

- اما البكلوميثازون فهو نظير (- 9-a- chlor) للبيتاميثازون ويستخدم موضعيا وكبخاخ في علاج الربو وان فعاليته في الربو عند استخدامه كبخاخ قد قلل الحاجة الى استخدام الستيرويدات الجهازية، للفعاليات المختلفة للستيرويدات ينظر جدول (40) .

جدول رقم 40: انواع الستيرويدات وتأثيراتها وجرعها

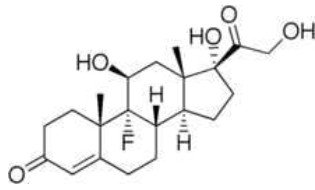
الادوية الستيرويدية	الادوية	التأثيرات السكرية	التأثيرات المعدنية	الجرعة المكافئة للمفعول المضاد للالتهابات
الستيرويدات السكرية	قصيرة الفعل (عمر النصف اقل من 12 ساعة)	هايدروكورتزون(كورتزول) كورتزون	1 0.8	20 ملغم 25 ملغم
	متوسطة الفعل (عمر النصف 12-36 ساعة)	بردينزولون مثيل بردنيزولون ترايمسنيولون	4 5 5	5 ملغم 4 ملغم 4 ملغم
	طويلة الفعل (عمر النصف اكثر من 36 ساعة)	براميثازون دكساميثازون بيتا ميثازون	10 25 25	2 ملغم 0.75 ملغم 0.75 ملغم
الستيرويدات المعدنية	دي اوكسي كورتيكوسترون فلودروكورتزون الدستيرون	صفر 10 0.3	100 150 3000	الجرعة المكافئة للمفعول من حيث ارتداد الاملاح 2.5 ملغم 0.2 ملغم لا يستخدم سريريا

الاستخدامات السريرية

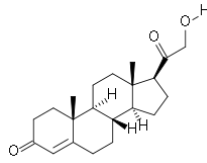
1- علاج تعويضي replacement therapy

ان قصور الغدة الكظرية الاولي او الثانوي فضلا عن قصور الغدة الوراثي يعالج بشكل فعال باعطاء الستيرويدات كعلاج تعويضي ، في حالة القصور الثانوي الذي يتسبب عن خلل الغدة النخامية فان وظيفته الغدة من الممكن ادامتها بحقن هرمون (ACTH) ، غير ان العلاج هذا قد لا تكون الاستجابة له منتظمة كما قد تحدث مقاومة للـ ACTH ، لذا فان العلاج المعتاد في قصور الغدة الاولي والثانوي متشابه ويتركز على

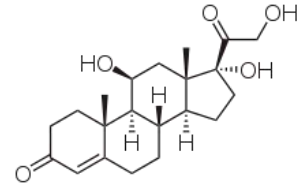
اعطاء الستيرويدات القشرية، ان ما يحدثه قصور الغدة من نقص التأثير القشري المعدني هو الاكثر خطرا والاكثر تهديدا للحياة والعلاج غالبا يتم باعطاء الستيرويدات القشرية مثل اسيتات الدي اوكسي كورتيكوستيرون **deoxycorticosterone acetate** وعموما 20-30 ملغم من الكورتزول مع 0.1 ملغم مع فلوروكورتزول يعد كافياً ، وبالإمكان مضاعفة جرعة الكورتزول خلال حالات الاجهاد . على اي حال ان العلاج التعويضي يجب ان يتم تقييم تأثيره باستمرار بغية الحصول على افضل سيطرة على توازن الماء والشوارد **electrolyte** .



فلودروكورتزون



دي اوكسي كورتيكوسترون



هايذروكورتزون (كورتزول)

2- العلاج المضاد للالتهابات والمضاد للحساسية antiinflammatory and antiallergic

ان الاستخدام الاوسع للستيرويدات اليوم هو كمضادات للالتهابات والحساسية وبجرع تتراوح بين الجرع الفسجية الى الجرع الدوائية الكبيرة . ومن بين الآليات الواضحة لهذه الافعال ان الستيرويدات تقلل من استجابة كريات الدم البيض والشعيرات الدموية ، التثبيت الانزيمي للانزيمات الحالة **stabilization of lysosomes** ، اثباط الخلايا المولدة للليف واثباط تكون الندب **scars** ، واثباط تخليق البروستاغلاندينات والليكوترينات من خلال اثباطها لانزيم الفوسفولايبيز الذي يحول الدهون الفسفورية الى حامض الراكيدونك ومن ثم تكون البروستاغلاندينات والليكوترينات كوسائط التهابية ، ولهذه الاسباب تستخدم الستيرويدات في :

- التهاب المفاصل الرثوي (الرماتزمي) لاقبال الالتهابات الحادة ومنع التشوه الحاصل بسبب الندب **scars**.
- الحمى الرثوية (الروماتزمية) لمنع حصول تلف قلبي بسبب الندب .
- الامراض الكولاجينية ، وداء الذأب **lupus erythematosus** لمنع تكاثر الانسجة الليفية
- الربو الشديد ، مرض المصل **serum sickness** .
- الالتهابات الحادة للعين حيث ان الشفاء بتكون الندب قد يسبب العمى .
- التطبيق الموضعي على الجلد لحالات الحساسية الشديدة او الالتهابات غير الجرثومية .
- المتلازمة الكلوية **nephrotic syndrome** لاقبال طرح البروتين في البول وزيادة مستوى ألبومين المصل.

3- علاج النقرس gout

تستخدم الستيرويدات في علاج النقرس (داء الملوك) فبالإضافة الى فعاليتها المضادة للالتهابات فانها تغلق اعادة امتصاص حامض اليوريك (حامض البول) uric acid من قبل النيببات الكلوية ، غير ان استخدام الستيرويدات لهذا الغرض قد استبدل بمضادات الالتهابات غير الستيرويدية مثل مشتقات فنيل بيوتازون وكذلك الالوبيورينول allopurinol

4- علاج الاورام :

- اللمفوساركوما واللوكميا اللمفاوية ، المايلوما المتعدده multiple myeloma ، ومرض هوجكن Hodgkin's disease تظهر تحسنا مع الستيرويدات خلال اسابيع الى اشهر . ان الستيرويدات ليس لها تأثير ضد الاورام ولكن فعاليتها في الحالات اعلاه ربما تعود الى تأثيراتها الحاله للانسجة اللمفية lympholytic .

- لوحظ انها تؤدي الى انحسار سرطان الثدي ويعتقد ان هذا التأثير يعود الى اثباط تصنع الاندروجينات من قشرة الغدة الكظرية حيث ان الاندروجينات تتأيض الى ايسندروجينات التي قد تكون السبب في تطور سرطان الثدي .

- كما ان الستيرويدات ايضا تستخدم لعلاج فرط الكالسيوم الذي يصاحب انبثاث metastases الاورام الى الانسجة العظمية حيث ان الانبثاث يحرق مادة تشبه البروستاكلاندينات تؤدي الى انحلال عظمي وتحرر الكالسيوم في الدم وان الستيرويدات تقلل مستوى الكالسيوم في الدم باقلال امتصاصه في الامعاء .

وعموما يجب ان يوضع بالاعتبار ان استخدام الستيرويدات كمضادات للالتهابات والحساسية وفي علاج النقرس وعلاج الاورام هو علاج لازالة الاعراض فقط وليس علاج للشفاء وعند ايقاف العلاج فربما يعود المرض اكثرضراوة لذا فانه ينصح بان يقتصر استخدامها على علاج الحالات الحادة الشديدة من الحساسية والالتهابات (لفترة قصيرة) ولازالة الاعراض الخطيرة التي تهدد الحياة ولمنع تكون الندب في الانسجة التي يكون للندب تأثيرا كبيرا على وظيفتها مثل العين .

5- قد يستخدم هرمون ACTH لاغراض تشخيصية لتفريق قصور الغدة الكظرية الاولي الذي يعود لمشكلة في الغدة الكظرية ذاتها او الثانوي الذي يعود لمشكلة في الغدة النخامية حيث يحقن ACTH ويقاس مستوى الكورتيزول في الدم بعد حقنه فاذا ما ارتفع فهذا يعني ان المشكلة في النخامية اما اذا لم تستجب الغدة الكظرية للـ ACTH المحقون فان القصور اولي متعلق بالغدة الكظرية .

المستحضرات : يحضر ACTH على شكل مسحوق او محلول مائي للحقن العضلي او تحت الجلد كما تتوفر منه مستحضرات للحقن العضلي بطيئة التحرر تعطي فعل لمدة 24-72 ساعة وان المستحضرات المستخدمة منها ماهو ACTH طبيعي ومنها ماهو مصنع . ان الهايدروكورتزون ، بردنيزولون ، مثيل

بردنيزولون ، ترايمسينولون ، دكساميثازون ، بيتاميثازون حضرت باشكال صيدلانية عديدة حبوب ،مراهم ، غسولات ، قطرات عين ،محلول مائي للحقن العضلي والوريدي . ومن الادوية التي في الجدول ، لا يستخدم الكورتيوزون موضعيا لانه لا يكون فعالا الا بعد ان تضاف له مجموعة هايدروكسيل. المستحضرات الفمية للستيرويدات تفضل للاستخدام طويل الامد ، على اي حال ربما يتطلب استخدامها حقناً في الكثير من الحالات ، الحقن العضلي لفوسفات او سكسينات الستيرويدات الذائبة في الماء يعطي ذروة تركيز خلال ساعة وعلى الجانب الاخر فان اسينات وبيوتيل اسينات الستيرويدات تحضر على شكل معلق suspension للحقن الموضعي وتمتص ببطئ من منطقة الحقن مما يزيد فترة تأثيرها الى 8 ساعات . المستحضرات الموضعية غالباً تحوي ستيرويدات غير ذائبة مثل كلوبيتازول clobetasol على شكل بروبيونيت او الترايمسينيلون على شكل اسيتونايد او ثنائي الاسيتات ، وغالباً ماتكون الاعراض الجانبية لمستحضرات الاستخدام الموضعي قليلة . مستحضرات الستيرويدات التي تعطى على شكل بخاخ بكلوميثازون ثنائي البروبيونيت وبيتاميثازون فالريت اصبحت بديلاً ممتازاً احتل الخط الاول في علاج الربو مقارنة بالستيرويدات الفمية والجهازية . وان تأيضاها في الرئة قبل امتصاصها يقلل من سميتها الجهازية .

دي اوكسي كورتيكوستيروول deoxycorticosterol يحضر على شكل اسيتات ويستخدم للعلاج الطويل الامد لمرض اديسون ، كما حضر على شكل محلول زيتي لاطالة فعله وعلى شكل زرععات تحت الجلد .

فلودروكورتيزون fludrocortisone

لقد حل محل الدي اوكسي كورتيكوستيروول في علاج مرض اديسون ، ذلك لان له فعالية ستيرويدية سكرية فضلا عن فعاليته الستيرويدية المعدنية ويعطى نتائج جيدة خصوصا عند اعطائه مع الهايدروكورتيزون .

الاعراض الجانبية لاستخدام الستيرويدات : ان الاستخدام المطول للستيرويدات يظهر الكثير من الاعراض الجانبية الناجمة عن تضخيم الفعل الفسلجي لهذه الهرمونات في الجسم ومن هذه الاعراض :

- ارتداد الماء والسوائل الذي يؤدي الى ارتفاع ضغط الدم و الاستسقاء وقصور القلب الاحتقاني كما يؤدي الى نقص الكالسيوم في الدم ووهن وضعف عضلي ، وهذه الاعراض تحدث مع استخدام الستيرويدات المعدنية .
- يحصل توازن نايتروجين سالب Negative nitrogen balance نتيجة تقويض البروتينات ، كما ان اختلال أخذ الانسجة للكلوكوز يؤدي الى ارتفاع سكر الدم (حالة السكري) والذي لا يكون خطيرا جدا .
- تنخر العظام وتأخر التئام الجروح حيث يختل تكون الكولاجين وعموما فان الاعراض الجانبية اعلاه قريبة من صورة فرط افراز الستيرويدات في مرض كوشنك .
- كما ان الستيرويدات تستر الاخماج الجرثومية باخماد الاستجابة المناعية الالتهابية ، وعند وجود الاصابة الجرثومية فان من الخطر استخدام الستيرويدات ، غير ان استخدامها مع المضادات الجرثومية ربما يقلل هذا الخطر ، ولان الستيرويدات تثبط عملية التليف النسيجي fibrosis الذي يكون احد الاشكال المناعية في بعض الاخماج الجرثومية مثل السل ، لذا فان اعطائها في بعض الاصابات الجرثومية يؤدي الى انتشار الاصابة،

وفي العين عند الاصابه صبفايروس الهربس يجب تحاشي اعطاء الستيرويدات لانها تؤدي الى انتشار الاصابة وربما حدوث العمى مالم تعطى الستيرويدات مع مضادات فايروسات الهربس .

- تؤدي الستيرويدات الى زيادة افراز حامض HCl والببسين من المعدة كما انها تمنع الالتئام healing لذا فان استخدامها لدى مرضى القرحة الهضمية ربما يؤدي الى انتقابها .

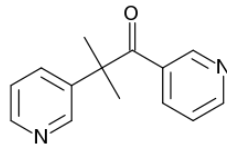
- ليس هنالك تبريرا منطقيا (بناءا على الافعال البايولوجية للستيرويدات) يفسر اسباب حصول الذهان psychoses لدى بعض المرضى الذين يتعالجون بها .

- كما ان اعطاء الستيرويدات ربما يؤدي الى اثباط افراز هرمون ACTH بالتغذية الراجعة السالبة وهذا قد يؤدي الى اقلال افراز هرمونات قشرة الغدة الكظرية لدى المريض، حتى اذا ماوقف العلاج الخارجي سريعا فقد يحصل للمريض اعراض نقص افراز الغدة الكظرية (اعراض مرض اديسون) لذا فان الانسحاب من العلاج بالستيرويدات يجب ان يكون تدريجيا من خلال الانقاص التدريجي للجرعة .

الادوية المثبطة لتصنيع الستيرويدات القشرية الكظرية والغالقة لمستقبلاتها

1- ميتيرابون metyrapone

هو دواء يستخدم لفحص وظائف الغدة الكظرية كما يستخدم في علاج مرض كشنك لدى الحوامل ، وعلاج مرض كشنك المصاحب لأورام الغدة الكظرية او الأورام المنتجة لهرمون ACTH ، ان ميتيرابون يتداخل مع الخطوة الاخيرة في تصنيع الستيرويدات وهي 11-hydroxylation مؤديا الى زيادة 11-deoxycortisol واندروجينات الغدة الكظرية و 11-deoxycorticosterone الذي يعد من المركبات الفعالة . الاعراض الجانبية للدواء هي : ارتداد الماء والاملاح ، الشعرانية hirsuitism ، الدوار والاضطرابات المعدية المعوية .



ميتيرابون

2- امينوكلوتيثاميد aminogluthimide

يعمل هذا الدواء باثباط تحول الكولستيرول الى بركنينولون pregnenolone فيثبط تصنيع الستيرويدات ، استخدم الدواء لعلاج سرطان الثدي لاثباطه تخليق الاندروجينات والايستروجينات ، غير ان هذا الاستخدام

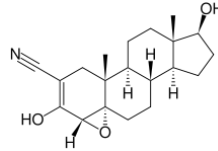
استبدل باستخدام تاموكسيفين tamoxifen ، كما ان الدواء مفيد في سرطانات الغدة الكظرية لاثبات تخليق الستيرويدات .

3- كيتوكونازول ketoconazole

وهو مضاد فطري واسع الطيف يستخدم عن طريق الفم ، غير انه يغلق انزيمات اضافة الهايدروكسيل بالتداخل مع الساييتوكروم ب 450 ، ويثبط تصنيع الستيرويدات مع او الاندروجينات في الغدة الكظرية والقند gonads ، يستخدم ضمن علاجات مرض كسك بكجرعة 200-1000 ملغم / يوم.

4- ترايلوستان Trilostane

وهو دواء يحدث اثبات معكوس لانزيم 3- بيتا هايدروكسي ستيرويد دي هايدروجينز 3-B-hydroxysteroid dehydrogenase ، وبذا يثبط تصنيع الالديستيرون والكورتيزول وهرمونات القند ، وقد يحدث اضطرابات الجهاز المعديالمعوي كأعراض جانبية .



ترايلوستان

5- مفبرستون mifepristone

يعد هذا الدواء دواءً مضاداً للمستقبلات الستيرويدية القشرية ومستقبلات البروجستيرون ، يستخدم في علاج مرض كسك ، لكن الانفصال السريع للدواء من المستقبلات يجعله قليل الأهمية خصوصا وان غلق التغذية الراجعة يؤدي الى زيادة افراز ACTH ومن ثم الستيرويدات ، يستخدم لدى المرضى غير الملانمين للجراحة الذين لديهم أورام تفرز ACTH .

6- سبايرينولاكتون spirinolactone

ينافس هذا الدواء على مستقبل الالديستيرون ويثبط اعادة امتصاص الصوديوم في النبيب القاصي للكلية كما انه يضاد تصنيع الالديستيرون والتستستيرون ، فعال عند وجود فرط في انتاج الالديستيرون ويفيد في علاج الشعرانية hirsutism في النساء ، ربما بتداخله مع المستقبلات في الحويصلات الشعرية ، قد يحدث فرط البوتاسيوم في الدم وتورم الاثداء واضطراب الدورة الشهرية وطفح جلدي .

الهormونات والادوية المؤثرة على الايض في العظام

hormones and drugs affected bone metabolism

يتكون العظم من قالب عضوي **organic matrix** متين يمثل 30 % من وزن العظم المكتنز وتمثل الاملاح 70% تقريبا وتتكون الاملاح العضوية البلورية التي تترسب في القالب العضوي بصورة رئيسية من الكالسيوم والفوسفات ، كما توجد ايضا ايونات المغنسيوم والصوديوم والبوتاسيوم والكربونات بين املاح العظم فيما يتكون القالب العضوي من اليف الكولاجين وبروتيوكليلكانات حيث تفرز وحدات القالب بواسطة بانيات العظم **osteoblasts** وتترسب املاح الكالسيوم على سطوح الالياف الكولاجينية وعموما اذا ما أزيل الكالسيوم من الدورة الدموية فان تركيزه ينخفض في الدم ثم يعود الى المستوى الطبيعي سريعا واذا ما اعطي الكالسيوم عن طريق الوريد فان تركيزه يزداد في الدم ولكن يعود سريعا الى المستوى الطبيعي وكلا الحالتين تحصل بسبب ان العظام تحتوي نوعا من الكالسيوم القابل للتبادل **exchangeable** . ان بانيات العظم ترسب العظم باستمرار فيما يمتص العظم باستمرار بفعل ناقضات العظم **osteoclasts** حيث انها خلايا بلعمية كبيرة متعددة النوى ويعتقد ان لها بروتينات شبيهة بالزغابات باتجاه العظام تكون حواف متغضنه بجوار العظم تفرز جسيمات حالة للبروتين وعدة احماض منها حامض اللاكتيك والستريك لهضم القالب العظمي حيث تقوم الاحماض باذابة املاح العظم محررة نواتجها الى الدم وعادة مايتساوى معدل ترسيب العظم مع معدل امتصاصه ماعدا في العظام النامية حيث يكون الترسيب اعلى من الامتصاص .

ان أيض العظام هو جزء من النظام البيولوجي الذي يعمل بشكل متكامل حيث يشارك في أيض العظام المسلك المعدي المعوي ، الكلى ، السيطرة على تركيز الكالسيوم خارج الخلايا بواسطة هرمون الغدة جنب الدرقية **parathyroid (PTH)** وكذلك هرمون الكالسيونين **calcitonin** و فيتامين **D** .

الهرمونات والادوية المؤثرة على الايض في العظام **hormones and drugs affected bone methabolism**

هرمون الغدة جنب الدرقية وفيتامين D

توجد في الانسان اربع غدد جنب الدرقية (او مايسمى الدريقة) تقع خلف الغدة الدرقية مباشرة واحدة وراء كل قطب من الاقطاب العلوية والسفلية للغدة الدرقية . تحوي الغدد جنب الدرقية على خلايا اساسية تسمى الخلايا الحمضية **oxyphil** ، تفرز الغدة جنب الدرقية هرمون جنب الدرقية **parathyroid (PTH)** يتكون من 84 حامض اميني وزنه الجزيئي 9500 ، فضلا عن شدف هرمونية تتكون من احماض امينية اقل ولكن لها نفس فعالية هرمون جنب الدرقية .

يظهر ان هرمون جنب الدرقية له عدة تأثيرات على الأيض في العظام حيث ان هذا الهرمون يزيد من تحرر الكالسيوم والفوسفات الى السوائل خارج الخلايا من خلال زيادة الانحلال العظمي **osteolysis** كما انه يحفز اعادة طراز العظام **remodeling** بتحفيز الخلايا بانياتت العظم لتكوين القالب العظمي ، كما انه يزيد من

اعادة امتصاص الكالسيوم في النبيبات القاصية للكلية ويزيد انتاج 1 و 25 داي هايدروكسي فيتامين D من قبل الكلية من خلال تحفيز 25-هايدروكسي - فيتامين D - هايدروكسليز مؤديا الى زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفات من الامعاء .

ومن الجدير بالذكر فان هناك تأثيرا متاخلا للهرمون جنب الدرقية وفيتامين D على الكالسيوم ، حيث ان فيتامين D يزيد امتصاص الكالسيوم من المسلك المعدي المعوي ويزيد اعادة امتصاصه من نبيبات الكلية ويشترك ايضا في التحكم بترسيب الكالسيوم في العظام ، ان زيادته لامتصاص الكالسيوم تحصل نتيجة تحفيز النقل الفعال للكالسيوم في ظهارة الامعاء الدقيقة حيث يزيد من تكون البروتين الرابط للكالسيوم في الخلايا الظهارية المعوية الذي يساعد على امتصاص الكالسيوم ، ويعتقد ان فعالية فيتامين D تتم بعد انتاج 1 و 25 داي هايدروكسي فيتامين D اثر التحفيز الذي يقوم به الهرمون جنب الدرقية .

يختلف افراز هرمون الكالسيتونين في الاحياء المختلفة وفي الانسان يفرز من الغدة الدرقية وليس جنب الدرقية . وله دور في الكثير من الاحياء في التحكم بتركيز الكالسيوم في الدم والكالسيتونين ببتايد متعدد وزنه الجزيئي يقارب 3400 ويتكون من 32 حامضا أمينيا ويقوم هذا الهرمون في بعض الحيوانات (وبشكل ضئيل في الانسان) بتقليل تركيز ايونات الكالسيوم في الدم بالآيتين : يقلل الفعالية الامتصاصية لناقصات العظم ويقلل التأثير الحال للعظم لهذه الخلايا كما انه يقلل تكون ناقصات عظم جديدة .

المستحضرات الدوائية

مستحضرات الكالسيوم :

- كلوريد الكالسيوم (27% كالسيوم) : هو مستحضر ذائب في الماء ولكنه مخرش وربما يحدث تنخر necrosis عندما يحقن عضليا او عند خروج كمية منه خارج الوريد عند الحقن الوريدي كما انه مخرش في الاستخدام الفمي ايضا .
- كلوكونيت الكالسيوم (9% كالسيوم) : تحضر منه حبوب تحتوي 5 و 0 غرام و 1 غم حبوب وتحضر منه حقن 10% (10 مل للحقنة) غير مخرش للجهاز الهضمي مع احساس بالدفئ مع الحقن الوريدي لكنه غير مؤذي للبطانة الوعائية .
- لاكتيت الكالسيوم (13 % كالسيوم) : يعطى عن طريق الفم غير مخرش ومن الممكن تحمله بيسر .
- كالسيوم ثنائي قاعدة الفوسفيت (23 % كالسيوم) غير ذائب ويتفاعل مع حامض الهيدروكلوريك ليعطي كلورايد ذائب في المعدة يستخدم عن طريق الفم كمضاد للحموضة ولتعويض الكالسيوم .
- كابروليت الكالسيوم (40% كالسيوم) : غير ذائبة ، غير مخرشة تستخدم كمضاد للحموضة تتفاعل مع حامض الهايدروكلوريك وتعطي كلورايد الذي قد يمتص من الامعاء .

الاعراض الجانبية : ان مستحضرات الكالسيوم من الممكن تحملها بيسر غير انها قد تحدث اعراض جانبية في الجهاز الهضمي مثل الامساك والنفخ وكثرة الغازات (خصوصا الكربونيت) كما انه من الجدير بالذكر ان مستحضرات عديدة قد حضرت تحوي خلطات كثيرة مع الكالسيوم وربما عدة املاح للكالسيوم في المستحضر الواحد مع املاح اخرى مثل الزنك والمغنسيوم وفيتامينات مثل فيتامين D وفيتامين C الخ .

الاستخدامات السريرية

الكزاز : لعلاج الحالات الشديدة 5-10 مل من كالسيوم كلوكونيت تحققن وريديا يعقبها التسريب الوريدي البطئ وربما يتطلب فك التشنج العضلي 45 و0-9 و0 غرام كالسيوم (50-100 مل من محلول كالسيوم كلوكونيت) على مدى 6 ساعات ، ومن ثم استخدام المستحضرات الفمية 1-5 و1 غرام كالسيوم يوميا مع فيتامين D . اما الحالات الخفيفة فربما لا تحتاج اكثر من العلاج الفمي .

التدعيم الغذائي : قد يتطلب استخدام الكالسيوم للتدعيم الغذائي خصوصا في الاطفال والحوامل والامهات المرضعات والنساء في سن اليأس وعموما فان الجرع التي ينصح بها .

الاطفال 1-10 سنوات	0,8-1,2 غرام
الاطفال اليافعين 11-24 سنة الحوامل والمرضعات	1,2-1,5 غرام
الرجال 25-65 سنة ، النساء 25-50 سنة	1 غم
النساء 51-65 سنة او اكثر من 65 سنة	1,5 غم

كما ان الكالسيوم يعطى لحالات الكسور اذا لم يكن مستواه في الغذاء كاف للتعجيل بالئئام الكسور .

- نخر العظام : اعطاء الكالسيوم وحده في هذه الحالات قليل التأثير في منع الكسور في الشيوخ والعجائز كما ان اعطائه فيتامين D₃ يعطي نتائج افضل .

هرمون جنب الدرقية :

لم يحضر الهرمون جنب الدرقية للاستخدام السريري غير ان قطعة الاحماض الامينية 1-34 لهرمون جنب الدرقية للانسان تم تصنيعها لاغراض تجريبية وغير سريرية ويسمى تربيراتايد Teriparatide وربما يستخدم لتفريق نقص الغدة جنب الدرقية الحقيقي من الكاذب .

الكالسيونين :

لقد صنع الكالسيونين المشابهة لكالسيونين سمك السالمون الذي يحوي 32 حامض ،ميني ويعد اكثر فعالية من كالسيونين الانسان لان ألفتة اكثر لمستقبلات الكالسيونين في الانسان كما ان أفضه ابطأ ، يعطى عن طريق الحقن تحت الجلد او في العضل او بواسطة الرذاذ الانفي ويكون الامتصاص من الانف ابطأ من الحقن العضلي او تحت الجلدي . يستخدم هذا المستحضر لعلاج مرض Pagets disease ، وفرط الكالسيوم وتنخر العظام .

فيتامين D :

يعطى فيتامين D فميا لزيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفات في بعض الامراض مثل نقص الكالسيوم في الدم ، لين العظام ، تنخر العظام ، نقص فيتامين D ونقص الفوسفات في الدم .

ان جرعة vit D تختلف بناء على سبب استخدامه للعلاج والمستحضر الذي تم اختياره . ان جرعة 1,25 ملغم (50 و000 وحده) الى 5 ملغم من اركو كالسفيرول ergocalciferol ربما تكون مطلوبة لعلاج نقص الغدة جنب الدرقية . فيما قد تعطى جرعة 10 ملغم في علاج الكساح المعتمد على فيتامين D . كما يعطى الكساح المعتمد على فيتامين D جرعة مقدارها 0,5-0,25 مايكروغرام من كالسيترايول calcitriol ، 1 α- oH cholecalciferol بجرعة 1 مايكروغرام لعلاج نقص الغدة جنب الدرقية .

- الفوسفات وداي فوسفونيت phosphate and diphosphonates

الفوسفات عن طريق الفم تستخدم في فرط الكالسيوم في الدم حيث انها تقلل امتصاص الكالسيوم كما انها تستخدم في حالات نقص الفوسفات في الدم hypophatemia . الفوسفات حضرت على شكل حبوب فواره 500 ملغم من sodium acid phosphate تستخدم 4-6 حبات يوميا وربما تحدث الاسهال الذي يحد من استخدامها . في مرضى نقص الفوسفات بالامكان اعطاء الفوسفات عن طريق الوريد على شكل فوسفات البوتاسيوم $KH_2 PO_4$ وان الجرعة اللازمة للبالغين هي 9 ملي مول في الملح الفسلجي بالتسريب الوريدي على مدى 12 ساعة .

- داي فوسفونيت :

يستخدم اتيديرونيت الصوديوم sodium etidronate في علاج مرض باجيت pagets disease الدواء محضر على شكل حبوب 200 ملغم للاستخدام الفمي والجرعة 5-10 ملغم /كغم يوميا .

كما يعطى بجرعة 20 ملغم/كغم/يوم لمدة شهر قبل و بعد ثلاث اشهر من عملية الاستبدال الكامل لمفصل الورك لتفادي التعظم غير المتجانس .

كما ان داي فوسفونيت تستخدم لعلاج تنخر العظام خصوصا بعد سن اليأس وكذلك تنخر العظام الناجم عن استخدام الستيرويدات . تستخدم الندررونيت alendronet للمحافظة على كثافة العظام وتقليل خطر كسور الورك وال فقرات بنسبة 47-56 % .

وقد ظهرت ادوية اخرى من هذه المجموعة منها باميدرونيت pamidronate الذي يعطى عن طريق التسريب الوريدي فقط بجرعة 30-90 ملغم على مدى 4-12 ساعة من مرة واحدة في اليوم الى مرة واحدة كل شهرين اعتمادا على الحالة ، يستخدم في مرض باجيت وفرط الكالسيوم المصاحب للاورام العظمية . وتستخدم أدوية أخرى منها تليودرونيت Tiludronate ، رسيديرونيت risedronate ، زولينديرونيت zolendronate وايبانديرونيت Ibandronate لنفس الاغراض السابقة.

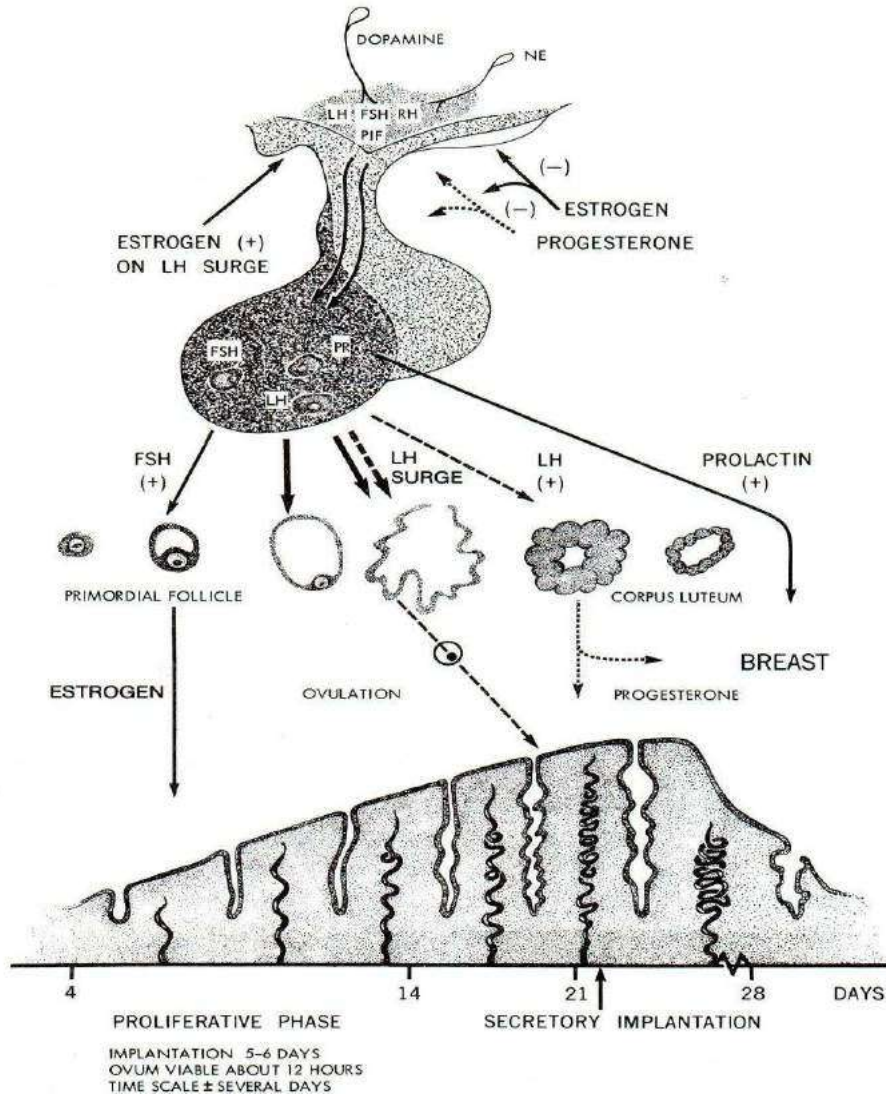
الايستروجينات والبروجيستيرونات Estrogens and progesterons

يتكون النظام الهرموني للمرأة من الهرمون المحرر لموجه القند GnRH التحت مهادي الذي يحفز افراز الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH من الفص الامامي للغدة النخامية , وكذلك هرموني المبيض الايستروجين estrogen والبروجستيرون progesterone اللذان يفرزان من المبيض استجابة لتحفيز هرمونات النخامية تتميز فترة ما بعد البلوغ في الانثى بالتغيرات المنتظمة الشهرية التي تسمى الدورة الجنسية الانثوية female sexual cycle او الدورة الحيضية menstrual cycle ومعدل طول الدورة 28يوم(45-20يوم) في النساء السويات .

تعتمد التغيرات المبيضة اثناء الدورة الحيضية على هرموني FSH وLH وعند سن التاسعة الى العاشرة يبدأ الفص الامامي للغدة النخامية بأفراز كميات متزايدة تدريجياً من FSH وLH مما يؤدي الى بدء دورة الحيض (الاحاضة menarche) وعموماً ومنذ ولادة الانثى تكون كل بيضه في المبيض محاطة بطبقة واحدة من الخلايا المحيية . وتسمى الجريب البدائي primordial follicle , ويعتقد ان الخلايا المحيية توفر الغذاء للبيضة في مرحلة الطفولة وتفرز العامل المثبط لنضوج البيضة oocyte maturation inhibition factor الذي يحافظ على البيضة في مرحلتها البدائية , وعند البلوغ يبدأ الجريب بالتطور حيث تتضخم البيضة ويزداد قطرها وتنمو طبقات اضافية من الخلايا المحيية ويتكون ما يسمى الجريب الاولي primary follicle وبالامكان ان يتم هذا الدور بغياب FSH وLH غير ان التطور اللاحق لا يحصل الا بوجودهما (عند البلوغ حيث تنتظم الدورات الحيضية لدى الانثى) . يزداد تركيز هرمون FSH وLH خلال الايام القليلة التي تلي الحيض السابق وتبدأ الزيادة في FSH قبل LH ويحدث FSH نمواً سريعاً لـ6-12 جريباً اولياً كل شهر , يزيد FSH الخلايا المحيية حول البيضة وتتجمع الخلايا المغزلية من النسيج البيني للمبيض بعدة طبقات مولده القراب theca وتكون طبقات القراب داخلية ظهارية شبيهة بالخلايا المحيية ولها المقدرة على انتاج هرمونات ستيرويدية , وخارجية تشكل المحفظة . تبدأ الخلايا المحيية بأفراز سائل جريبي يحتوي تركيزاً عال من الايستروجين ويسبب تجمع هذا السائل ظهور غار داخل ضمن كتلة الخلايا المحيية ومتى ماتكون هذا الغار تتكاثر تتكاثر الخلايا المحيية وخلايا القراب بسرعه أكبر ويتسارع الافراز ويصبح كل جريب نامي جريباً غارياً antral follicle , ثم تبدأ الجريبات الغارية بالنمو مكونة الجريبات الحويصلية vesicular follicle . يبدأ احد الجريبات قبل حدوث الاباضة بالنمو اسرع من الجريبات الاخرى ان هذا الجريب بما يفرزه من الايستروجين يقوم بكبت افراز مزيداً من FSH من النخامية كما ان بقية الجريبات يحصل لها آواب Involute (عملية رتق atresia) وهي عملية مهمة لانها تسمح لجريب واحد من بين الجريبات بالنمو بحجم كافي لكي يولد البيضة , حيث يكون حجمه 1-1,5 سم عند وقت الاباضة ويسمى الجريب الناضج mature follicle . تحدث الاباضة ovulation عادة بعد 14 يوماً من بدء الحيض في المرأة ذات 28 يوماً

حيث تزداد سرعة افراز LH من النخامية قبل حوالي يومين من الاباضة متزامناً مع ارتفاع FSH ليعملان معاً على تضخيم حجم الجريب ويصل LH ذروته قبل 16 ساعة من الاباضة ويزداد .

كما ان LH له تأثير نوعي على الخلايا المحببة والقرايبية حيث يحولها الى خلايا مفرزة للبروجستيرون اكثر من الايستروجين ويبدأ الايستروجين بالهبوط مع افراز كميات قليلة من البروجستيرون , ونيجة النمو السريع للجريب ونقصان الايستروجين وبداية افراز البروجستيرون تحت سيطرة LH تبدأ محفظة الجريب بتحرير الانزيمات الحالة للبروتين مؤدية الى انحلال جدار المحفظة مع نمو سريع للاوعية الدموية في الجريب مؤدياً الى انتفاخه وانفجار وطرح البيضة . ثم تتغير الخلايا المحببة والقرايبية التي فيه الى خلايا لوتينية Lutein cells افرازه للبروجستيرون وتسمى مجموعة الخلايا هذه بالجسم الاصفر Corpus luteum الذي ينمو الى حجم 1,5 سم بعد 7-8 ايام من الاباضة (شكل رقم 28).



شكل رقم 28 : التأثير الهرموني على المبايض

تأثيرات الاستيروجنات الفسلجية :

- نمو وتطور الاعضاء التكاثرية
- نمو وتطور الاعضاء التناسلية الاضافية
- نمو العظام
- السلوك الجنسي
- التغذية الراجعة على افراز الهرمونات النخامية الموجهة للغدد

تأثيرات البروجستيرونات الفسلجية :

- تحدث البروجستيرونات التغيرات الافرازية في بطانة الرحم للتحضير لانغراس البويض المخصبة , كما يحول افراز عنق الرحم المائي اثناء الفترة الايستروجينية من دورة الحيض الى افراز يسهل اختراق الحيامن وهجرتها فيه , كما يحدث تغيرات على المهبل مشابهة لتغيرات الحمل .
- يحدث البروجستيرونات تنسج عنبات الغدد اللبنية ويحضر الثدي لطرح الحليب (الالبان Lactation) .
- البروجستيرونات يحدث تغذية راجعة ضعيفة على افرازات النخامية حيث يقلل افراز LH .
- كما ان له فعاليات ايضيه وتأثيرات على حرارة الجسم والجهاز العصبي المركزي

الايستروجينات Estrogens

الايستروجينات الطبيعية

الاستراديول estradiol الذي يعرف بـ 17-بتيا استراديول (17-B-estradiol) هو الايستروجين الاكثر فعالية الذي يفرز من قبل المبيض . الايستروجينات الاثنى الاخرى هي الايسترون estrone وايسترايول estriol ويتكونان في انسجة اخرى مثل الكبد والغدد الكظرية ولهما عشر فعالية الاتراديول .

على أي حال يتواجد الاستراديول بحالة توازن مع مؤيضة المؤكسد (الايسترون) الذي يتأيض بأضافة الهايدروكسيل ليتحول الى ايسترايول قبل طرحه وان ثلاثتهم يطرحون في البول , وان الكميات المطروحة تعد معياراً لانتاج الايستروجينات في الجسم .

الايستروجينات الطبيعية تمتص من الجلد , الاغشية المخاطية , الجهاز المعدي المعوي , بعد اعطائها فمياً قسماً كبيرة منها يؤيض ويفقد فعاليته اثناء المرور الأول على الكبد . انها قليلة الذوبان في الماء , غالباً تعطي بالحقن العضلي كمعلق مائي aqueous suspension او محاليل زيتية , على أي حال فأن لها قطبية كافية لان

تمتص سريعاً من منطقة الحقن . أسترات الایستراډایول اقل امتصاصاً من المحاليل الزيتية . ترتبط الایستروجينات في الدم بالكلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية sex-hormone-binding globulin وايضاً مع الألبومين ، أغلب الایستروجينات تتأیض في الكبد الى مؤیضات اكثر ذوباناً في الماء بإضافة مجموعة الهيدروكسيل والاقتران مع حامض الكلوكورونيك او السلفات حيث تطرح بعد ذلك عن طرق الكلى .

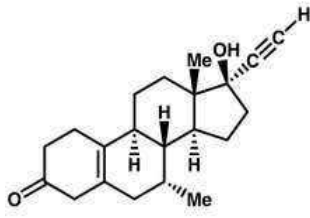
ان النظائر المصنعة لـ 17- الفا اثنيل استراډایول 17- α - ethinyl estradiol او مسترانول mestranol تمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفمي كما ان أيضا بطئ في الكبد والانسجة المحيطة مما يجعلها طويلة الفعل.

الایستروجينات المصنعة :

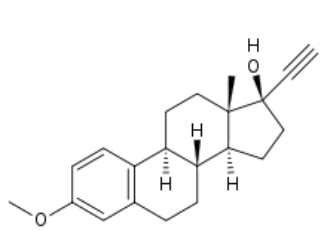
لان الایستروجينات الطبيعية تتعرض لايض شديد في المرور الأول على الكبد عند اعطائها فمياً كما ان فترة فعلها قصيرة فقد حضرت العديد من الایستروجينات الصناعية ومنها

الایستروجينات الستيرويدية : مثل اثنيل ایستراډایول ethinylestradiol ومیسترانول mestranol , تايبولون tibolone .

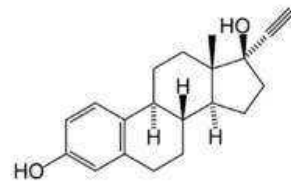
الایستروجينات الستيرويدية : مثل داي اثنيل ستلبيسترول diethylstilbesterol الذي يستخدم عن طريق الفم وهكسيسترول hexestrol , دايناسترايول dienestriol التي تستخدم موضعياً .



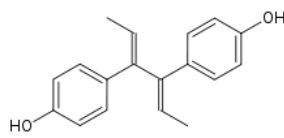
تايبولون



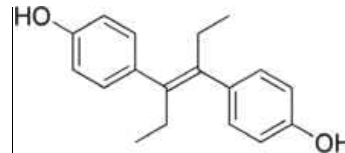
میسترانول



اثنيل ایستراډایول



دايناسترايول



داي اثنيل ستلبيسترول

المستحضرات والاستخدامات

- استرات احماض البنزويك والبروبيونيك وسايكلوبيبتيل بروبيونيك واحماض اخرى تعطى عن طريق العضل حيث يجري الامتصاص ببطيء ويكون المفعول طويلاً .

- ايسترايول بنزويت benzoate , سايبويت cypionate , اينانثيت enanthate , فاليريت valerte
تعطى 2,5-10 ملغم للحقن عن طريق العضل . محضره في مستحضرات تحوي 5 ملغم او 10 ملغم
للامتصاص البطني (ديبوت) .
- الايستروجينات المقترنة conjugated estrogens محضره للاستخدام الفمي ، تعطى بجرعة 0,625-
1,25 ملغم / يومياً عن طريق الفم . محضره على شكل حبوب تحوي 0,625 ملغم و1,25 ملغم تستخدم
لنزف الرحم uterine bleeding .
 - اثينيل استرادايول ethinyl estradiol ويستخدم لمتلازمة سن اليأس بجرعة 0,02 – 0,2 ملغم / يوم عن
طريق الفم . محضر على شكل حبوب تحوي 0,01 , 0,02 , 0,05 , 1 ملغم .
 - مسترانول mestranol الذي يتحول الى اثينيل ايسترادايول في الجسم يعطى بجرعة 0,1 ملغم مسترانول
مع 1 ملغم ايثينودايول ثنائي الاستيت ethinodiol diacetate .
 - ايسترايول سكسينيت estriol succinate ويعطى في سن اليأس بجرعة 4-8 ملغم ابتداءً تحفظ الى جرعة
محافظة 1-2 ملغم / يوم فمياً . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 او 1 ملغم . كما انه حضر على
شكل رهام cream مهلبى للتطبيق في التهاب المهبل الضموري 1-3 مرات يومياً من مستحضر يحوي 1 ملغم
/ غرام من الرهام .
 - فوسفستروول رباعي الصوديوم fosfestrol tetra sodium يعطى كجرعة ابتدائية 600-1200 ملغم
بالحقن الوريدي البطني لمدة 5 ايام , جرعة المحافظة 120-240 ملغم / يوم عن طريق الفم او 300 ملغم
1-3 مرات اسبوعياً عن طريق الوريد . الدواء محضر على شكل حبوب 120 ملغم وحقن 5 مل يحتوي كل
مل على 60 ملغم .
 - دايناستروول dienestrol للتطبيق الموضعي . محضر على شكل 0,01% رهام cream مهلبى
 - حضرت ايستروجينات على شكل رقع patch جلدية بثلاث حجوم 20,10,5 سم² تحرر 0,025 , 0,05 ,
0,1 ملغم على التوالي خلال 24 ساعة لمدة 3-4 ايام . تسمى هذه الرقع (estradiol –TTS) .
- الاستخدامات السريرية : ان اشيع استخدامات الايستروجينات هو العلاج التعويضي وحبوب منع الحمل ولكن
هنالك دواعي استخدام اخرى ومن الممكن اجمال استخدامات الايستروجينات كما يلي :
- متلازمة سن اليأس: ان توقف فعل المبيض عند بلوغ سن اليأس يؤدي الى حدوث العديد من التغيرات منها :
اضطرابات وعائية حركية vasomotor منها التوهج الساخن للوجه hot flushes , القشعريرة , التعرق
, الضعف , الخدر , الالام .
 - تغيرات وضمورات في المسلك البولي التناسلي حيث تحدث تغيرات خلوية في المهبل مؤدية الى الجفاف
والضمور والانكماش والتهاب المهبل , وحكة , والتهابات المسلك البولي وعدم السيطرة على التبول .

- تنخر العظام لقلة الستيرويدات والكالسيوم مما يؤدي الى نحافة العظام وتنخرها وسهولة كسرها .
- اضطرابات نفسية , الهياج والكآبة وفقدان الثقة بالنفس والقلق .
- زيادة خطر امراض القلب مثل الجلطة القلبية واحتشاء عضلة القلب .
- التهاب المهبل الضموري لدى العجائز : ان الايستروجين فعال في منع وعلاج حالات التهاب المهبل الضموري في النساء العجائز ، قد تعطي العلاجات الفميه ولكن الاكثر شيوعاً العلاج الموضعي مع المضادات البكتيرية .
- تأخر البلوغ الأولي الذي يتسبب عن المبايض او الثانوي الذي يتسبب عن قصور الغدد النخامية .
- عسر الطمث وآلام الدورة الحيزية : تعتبر مثبطات البروستوكلاندينات العلاج الاول لهذه الحالة ولكن استخدام الايستروجين يفيد خصوصاً مع البروجستيرون لطرح دماء الدورة، كما ان الايستروجينات تقلل انتاج البروستوكلاندينات في بطانة الرحم .
- لعلاج حب الشباب (العد) في الذكور والاناث تعطى الايستروجينات لاحداث تغذية راجعة على الافراز النخامية ومن ثم اقلال الاندروجينات .
- الشعرانية في النساء التي ربما تحدث بسبب فرط الانتاج الاندروجيني والايستروجيني ، يقلل انتاجها بالتغذية الراجعة على الافراز النخامي .
- سرطان البروستات : يعد استخدام الايستروجينات علاجاً مخففاً palliative حيث ان سرطان البروستات من السرطانات المعتمدة على الاندروجينات androgen – dependent وان اعطاء الايستروجينات يقلل من الانتاج الاندروجيني بالتغذية الراجعة .

الاعراض الجانبية

- اضطرابات هضمية , غثيان , قيء وغالباً تحصل مع الجرع العالية للايستروجينات المصنعة .
- تضخم الثدي , فرط تنسج البطانة الرحمية والنزف .
- ارتداد الماء والاملاح
- ربما تحصل سرطانة المهبل وعنق الرحم وسرطانات حميدة في الجهاز التناسلي في الذرية الاناث التي استخدمت امهاتها الايستروجين .
- لوحظ زيادة سرطانة بطانة الرحم بين من يستخدمن الايستروجينات لعلاج متلازمة سن اليأس .

مضادات الايستروجين antiestrogenes

- كلوموفين ستريت clomiphene citrate

ان الكلوموفين يرتبط بكلا مستقبلتي الايستروجين ERB,ERX ويعمل كمضاد ايستروجيني في اغلب انسجة الانسان , انه يحث افراز هرمونات النخامية بغلق التغذية الراجعة للايستروجين على افراز هرموني FSH

LH و لذا فإنه يحدث تطور الجريبات والاباضة ، غير ان تأثيراته المضادة للايستروجين ربما تؤدي الى حصول التوهج الساخن hot flush كما ان افرازات مخاط بطانة وعنق الرحم تصبح كثيفة القوام . ان الاستخدام الرئيسي للكلوموفين هو لعلاج العقم الناجم عن فشل المبايض حيث يعطي بجرعة 50 ملغم مرة يوبماً لمدة 5 ايام من اليوم الثاني الى السادس او الخامس الى التاسع حسب المراكز العلاجية . اذا لم تحصل نتائج ايجابية بعد دورتين بالامكان زيادة الجرعة الى 100 ملغم يومياً (2 حبة يومياً) (اقصى جرعة 200 ملغم يومياً 4 حبات يومياً لمدة 5 ايام) قد يلام الكلوموفين بسبب فعالياته الاخرى المضادة للايستروجين فضلاً عن فشل المرحلة اللوتينية (مرحلة الجسم الاصغر) في احداث الاباضة مما يؤدي الى الاقلال من نجاحه لاحداث تطور الجريب و حدوث الاباضة والحمل . على اي حال استخدام ميناتروين menotropins وهرمون المشيمة البشري Chorionic gonodotropin يحسن فرصة النجاح (وقد تمت مناقشتها في بداية فصل ادوية الغدد الصماء) . يمتص الكلوموفين بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم عمر النصف له 6 ايام ويتأبض بشكل كبير ويطرح في الصفراء .

الاعراض الجانبية : حصول حالات المبيض متعدد الاكياس polycystic , الحمل المتعدد , التوهج الساخن , اضطرابات هضمية , دوار , التهاب جلدي تحسسي , وسجلت بعض الحالات سرطان المبايض . كما يستخدم الكلوموفين ستريت لتنضيج مجموعة من البويض لحصادها لغرض استخدامها بتقنية التخصيب الخارجي in vitro fertilization ويستخدم ايضاً في علاج قلة الانطاف في الذكور حيث يؤدي الى زيادة هرموني LH وFSH النخامين وازدياد التستستيرون ويعطى بجرعة 25 ملغم يومياً لمدة 24 يوم مع 6 ايام استراحة كل شهر لمدة 6 اشهر . يحضر الكلوموفين ستريت على شكل حبوب تحوي 25, 50, 100 ملغم .

الأدوية المعدلة لمستقبلات الايستروجين الانتقائية selective estrogen receptor modulators

- تاموكسفين ستريت tamoxifen citrate

يرتبط التاموكسفين كيميائياً بالكلوموفين ولكن فعله اكثر تعقيداً حيث انه يعمل كمضاد ايستروجيني قوي في سرطان الثدي والدم وبعض الانسجة الطرفية ، لكنه يعمل كدواء شاد agonist في الرحم والعظام والكبد والغدة النخامية .

ان فعاليته ضد سرطان الثدي كما ان حصول التوهج الساخن هو فعالية مضادة للايستروجين اما زيادة تنسج بطانة الرحم واقلال افراز LH وFSH والبرولاكتين في النساء في سن اليأس فضلاً عن تحسين كثافة العظام فهو فعل شاد للايستروجين .

ان التاموكسفين هو دواء الاختيار الاول في علاج سرطان الثدي قبل وبعد سن اليأس . ونتائجه جيدة خصوصاً في السرطان الموجب لمستقبلات الايستروجين ER-positive .

ان التاموكسفين فعال فمياً وله نصف عمر ثنائي الطور (10 ساعات و 7 ايام) وفترة فعل طويلة مؤيضاته اكثر فعالية كمضادات ايستروجينية وتطرح في الصفراء .

الاعراض الجانبية : التوهج الساخن , القيء , النزف المهلي , اضطرابات الحيض , التهابات جلدية , فقدان الشهية , نقص قليل في كريات الدم البيض وتغيرات في الرؤية , غير انه الاقل اعراضاً جانبية بين الادوية المستخدمة لعلاج سرطان الثدي . يحضر التاموكسفين ستريت على شكل حبوب تحوي 10 و 20 ملغم .

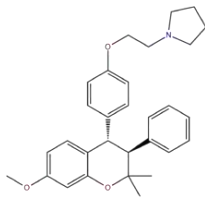
- رالوكسفين Raloxifene

ويعمل الرالوكسفين كشاد جزئي partial agonist للايستروجين في العظام والجهاز القلبي الوعائي وكمضاد ايستروجيني فب بطانة الرحم والثدي وله ألفه شديده لكلا مستقبلتي الايستروجين $ER\alpha$ و $ER\beta$ ، يستخدم لمنع فقدان العظمي في سن اليأس ويزيد الكثافة العظيمة خصوصاً الفقرات القطنية ويقلل احتمالية كسر الفقرات الى النصف للعظام القصيرة وليست الطويلة , كما انه يقلل LDL ولايزيد HDL ويقلل احتمالية حدوث سرطان الثدي بنسبة قد تصل الى 65 % كما انه لا يزيد تنسج بطانة الرحم وليس هنالك من احتمال حدوث سرطانة بطانة الرحم عند استخدامه .

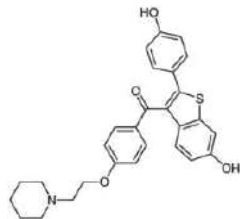
يتمص الدواء بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم , توزيعه الظاهري قليل بسبب سعة الايض الكبدي في المرور الاول, عمر النصف 28 ساعة ويطرح بشكل رئيسي عن طريق البراز .
الاعراض الجانبية : قد يحدث التوهج الساخن والتواء وتشنج الارجل وقد تحصل حالات قليلة من النزف المهلي غير انه يزيد من خثر الاوردة العميقة . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 60 ملغم .

- اورليموكسفين ormeloxifene

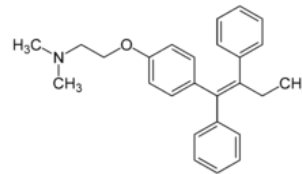
هو دواء جديد له فعالية مضادة للايستروجين على الرحم والثدي , يثبط التنسج لبطانة الرحم , لا يؤثر على ظهارة المهبل ولاعلى مخاط عنق الرحم . يستخدم لعلاج نزف الرحم , اعراضه الجانبية زيادة الوزن , ارتداد السوائل , استطالة دورة الحيض , ارتفاع الضغط و الصداع . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 60 ملغم .



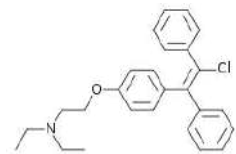
اورليموكسفين



رالوكسفين



تاموكسفين



كلوموفين

البروجستيرون

البروجستيرونات الطبيعية

البروجستيرون , ستيرويد ذو 21 ذرة كربون يصنع من الكوليسترول ويفرز من قبل الجسم الاصغر (10-20 ملغم /يوم) في النصف الثاني من دورة الحيض , ينخفض انتاجه قبل عدة ايام من الحيض ولكن اذا لقحت البويضة وانغرست فأن الجسم الاصفر يدام ويستمر بانتاج البروجستيرون .

البروجستيرونات الصناعية :

وهذه المركبات اما ان تكون مشتقات بروجستيرونية (21 ذرة كربون) او مشتقات 19- نور تستستيرون 19 nortestosterone , و المشتقات البروجستيرونية الصناعية تستخدم كعلاج هرموني تعويضي في سن اليأس , الاجهاض المهدد وحالات اخرى اما مشتقات 19 نورتستستيرون فأن لها افعال اندروجينية , وبنائية , وممانعة للأباضة ولذلك تستخدم بشكل رئيسي في حبوب منع الحمل .

كما ظهرت ما بعد عام 1980 مجموعة من المركبات تسمى كُونان -19- نورتستستيرون -19-gonane nortestosterone ومنها ديسوجستريل desogestrel ونورجستيميت norgestimate وهي طلائع دوائية prodrugs تعطي فعلا مضادا للاندروجين ويفضل استخدامهم في الاناث اللاتي يعانين فرط افراز الاندروجين , كما ان استخدام هذه الادوية في حبوب منع الحمل يؤدي الى اقلال جرعة الاثليل استرادايول ethinylestradiol .

- مشتقات البروجستيرون : وتضم
- مدروكسي بروجستيرون استيت medroxy progesterone acetate
- ميغسترول استيت megestrol acetate
- دايدروجستيرون dydrogesterone
- هايدروكسي بروجستيرون كابرويت hydroxy progesterone caproate .
- مشتقات 19- نور تستيسرون وتضم

المركبات القديمة :

- نور اثيندرون Norethindrone (norethisterone)
- نور اثنودريل Norethinodrel
- اثينادايول ثنائي الاستيت Ethynodiol diacetate
- لاينيسترنول Lynestrenol
- أليل استرنول Allylestrenol

Norgestrel	- نور جستيريل
Levonorgestrel	- ليفونور جيستريل
	المركبات الجديدة :
Desogestrel	- دسوجيستريل
Norgestimate	- نور جستيميت
Gestodene	- جستودين

الاستخدامات السريرية

تستخدم البروجسترونات للعديد من الحالات ومنها :-

- ان اشيع استخداماتها لمنع الحمل مع الايستروجينات .
- في بعض الحالات التي يحصل فيها اجهاض متكرر او حالات الحمل المهدد بالاجهاض والناجمة عن نقص وظيفة الجسم الاصفر .
- نرف الرحم الوظيفي .
- لارجاء او تاخير حصول الحيض الذي تقتضيه اسباب عديدة .
- تضخم بطانة الرحم .

المستحضرات

- بروجستيرون 10-100 ملغم للحقن في العضل (كمحلول زيتي) محضر في محلول زيتي يحتوي 50 ملغم / مل في امبولات تحوي 1 او 2 مل , كما انه محضر على شكل كبسول يحتوي 100 – 400 ملغم .
- هيدروكسي بروجستيرون كابرويت , محضر في امبولات 1 و 2 مل تحوي 250 ملغم / مل يعطى عن طريق العضل بفترات 2-14 يوم .
- مدروكسي بروجستيرون , محضر للاستخدام الفمي حبوب 5-20 ملغم وللحقن العضلي 50-150 ملغم في 1 مل .
- دايدروجستيرون محضر للاستخدام الفمي 5-10 ملغم .
- نوراينديرون (نور ايثيستيرون) محضر للاستخدام الفمي حبوب تحوي 1 و 5 و 10 ملغم ومستحضر للحقن العضلي يحوي 200 ملغم / مل .
- لاينسترينول (اثنيل ايستيرونول) محضر على شكل حبوب تحوي 5 ملغم .
- أليل ايستيرونول محضر على شكل حبوب تحوي 5 ملغم .
- ليفو نور جستريل وديسوجستريل محضره على شكل حبوب مع الأثنيل ايسترادايول للاستخدام لمنع الحمل .

الاعراض الجانبية

تحدث البروجستيرونات تورم الاثداء والصداع وارتفاع حرارة الجسم والاستسقاء والتهاب المريء الارتجاعي وحب الشباب (العد) خصوصاً مع الجرعة العالية . ومع الاستخدام المستمر قد يحدث انقطاع الطمث وربما نزف مهبلي , كما ان مشتقات 19- نور تستستيرون تقلل HDL وربما تؤدي الى تكون امراض القلب الاختناقية , وربما تحدث البروجستيرونات ارتفاع سكر الدم كما ان حقنها في العضل مؤلم وقد يؤدي اعطائها اثناء الحمل الى ذكورية masculinization الحمل الانثى وتشوهات اخرى في الاعضاء التناسلية .

مضادات البروجستيرون

مفبيرون Mifepristone

وهو دواء مضاد لمستقبلات البروجستيرون، كما انه مضاد لمستقبلات الستيرويدات السكرية ومستقبلات الاندروجينات وبالرغم من ان له استخدامات عديدة كمضاد للبروجستيرون خصوصاً لانهاء الحمل غير ان استخدامه يكاد يتركز على فرط افراز الستيرويدات من القشرة الكظرية كما في مرض كوشنك .

السيطرة على الخصوبة Fertility control

السيطرة على الخصوبة بالامكان تحقيقه بعدة طرق :

- التداخل مع الاخصاب ومنعه بعدة طرق منها الحواجز الميكانيكية .
- اعاققة تكون الكميات مثلاً باستخدام مضادات السرطان المؤيكله alkylating agents او الكولجسين , او التداخل مع نضوج الكميات مثل استخدام دواء كوسيپول gossypol .
- منع الاباضة بأثبات افراز الكونادوتروينات باستخدام 19 – نوربروجستين , الايستروجينات . او منع تكون الكميات بحقن نظائر GnRH طويلة المفعول او مضادات GnRH .
- التداخل قبل او اثناء انغراس البيضة بوسائل ميكانيكية مثل الوسائل او الادوات داخل الرحم intrauterine device او تغيير بطانة الرحم هرمونياً (مثل الجرعة العالية من البروجستيرونات) .

التداخل مع ومنع الحمل

لقد طبقت كل هذه الطرق ولكن تبقى طريقة منع الاباضة هي الطريقة الاكثر استخداماً خصوصاً مع ظهور بروجستيرونات قوية الفعل بالامكان استخدامها فمياً ولها القدرة على منع الاباضة .

مانعات الحمل الفموية oral contraceptives

مانعات الحمل الفموية تعد الاكثر فعالية في منع الحمل واكثر الادوية شيوعاً هي الحبوب المركبة combined pill من الايستروجين والبروجستيرون . وتستخدم حبة واحدة يومياً لمدة 20-21 يوم من دورة الحيض ثم يتم التوقف لمدة 7-8 ايام . وان الحيض يحصل بعد 2-3 ايام من ايقاف العلاج . كما يستخدم المنهج المرحل phasic regimen الذي ادخل للاقلال من كمية الجرعة مع الحفاظ على نفس الفعالية . وقد يكون على مرحلتين biphasic او ثلاث triphasic حيث يحافظ على جرعة الايستروجين ثابتة (او تتغير قليلاً بين 30-40 مايكروغرام) اما جرعة البروجستيرون فتكون قليلة في المرحلة الاولى واكثر في المرحلة الثانية والثالثة . ان المنهج المرحل ينصح باستخدامه في النساء بعمر اكبر من 35 سنة او مع وجود خطورة في جرعة الحبوب المركبة .

كما يستخدم منهج اخر هو منهج الحبوب المصغرة MiniPill او حبوب البروجستيرون خصوصاً حينما تكون هناك خطورة في استخدام الايستروجين , حيث تستخدم حبوب بجرعة قليلة من البروجستيرون تؤخذ بشكل مستمر دون فترة توقف ، على أي حال ان كفاءة هذا المنهج أقل (96-98 %) بالمقارنة مع 98-99,9 % للحبوب المركبة .

كما تستخدم مناهج اخرى لمنع الحمل بعد الجماع (منع الحمل الطارئ) emergency و postcoital ومن هذه المناهج اعطاء ليفونورجستريل 0,5 ملغم مع اثنيل استرادايول 0,1 ملغم تؤخذ خلال 72 ساعة من اللقاء الجنسي ويعاد بعد 12 ساعة وكلما اعطي بشكل مبكر كلما كان افضل ويعد هذا المنهج هو المنهج الاكثر شعبية ويمنع الحمل في 3 من كل 4 حالات ، المنهج الثاني يتمثل بأعطاء ليفونورجستريل 0,75 ملغم مرتين بينهما 12 ساعة على ان يتم اعطائها خلال 72 ساعة من اللقاء الجنسي واشير الى ان هذا المنهج 2-3 مرات اكثر فعالية من المنهج الاول كما ان القىء يحصل في 6 % من النساء مقارنة بـ20% في المنهج الاول .

المنهج الثالث يتمثل في اعطاء مفيبرستون 600 ملغم جرعة مفردة خلال 72 ساعة من اللقاء الجنسي وقد سجلت معه نجاحات عالية واقل اعراض جانبية .

استخدام الحقن لمنع الحمل injectable contraceptives

لقد تم تطوير ادوية لمنع الحمل لاستخدامها عن طريق الحقن حيث ان الحبوب الفموية تتطلب اخذها يومياً , اما الادوية المحقونة فتعطى في سوائل زيتية في العضل لتعطي فعلاً لفترة طويلة وهناك نوعين من المستحضرات:

1- مستحضرات البروجستيرون بمفرده طويلة المفعول وتعطى مرة واحدة كل 2-3 اشهر بناءً على نوع البروجستيرون وكميته في المستحضر ، ومن هذه المستحضرات مدروكسي بروجستيرون استيت ببطئ التحرر (ديبوت depot) 150 ملغم يعطى كل 3 اشهر . بعد الحقن العضلي فان الدواء يصل الى ذروة تركيزه في البلازما في ثلاث اسابيع وعمر النصف 50 يوماً ويعطى الدواء في الخمسة ايام الاولى من دورة الحيض ويعاد كل 3 اشهر . كما حضر نور ايثيندرون اينانثيت (نورايثيسترون) (norethisterone) 200 Norethindrone ملغم يعطى بالحقن العضلي في الايام الخمسة الاولى من دورة الحيض ويعاد كل شهرين .

2- خليط بروجستيرون طويل المفعول وايستروجين طويل المفعول حيث يجمع مدروكسي بروجستيرون استيت وايسترادايول سايبونيت ويعطى بالحقن العضلي كل شهر .

3- كما تستخدم ادوية منع الحمل على شكل زرعات تحت الجلد لتحرر ببطئ لتعطي مفعولاً طويلاً من 1-5 سنوات مثل زرعات الليفونورجستريل levonorgestrel implants .

جدول رقم 41 : مستحضرات حبوب منع الحمل الفموية

الاسم التجاري	محتوى المستحضر وكميته		المستحضرات والمنهج
	الايستروجين	البروجستيرون	
Ovral-G Ovral و Duoluton-L Ovral-L Novelon Femilon	اثنيل استرادايول 50 مايكروغرام اثنيل استرادايول 50 مايكروغرام اثنيل استرادايول 30 مايكروغرام اثنيل استرادايول 30 مايكروغرام اثنيل استرادايول 20 مايكروغرام	نور جستريل 0,5 ملغم ليفونورجستريل 0,25 ملغم ليفونورجستريل 0,15 ملغم دسوجستريل 0,15 ملغم دسوجستريل 0,15 ملغم	الحبوب المركبة Combined pill
Triquilar Orthonovum	اثنيل استرادايول 30-40 مايكروغرام اثنيل استرادايول 35 مايكروغرام	ليفونورجستريل 50-75-125 مايكروغرام نورايشنדרون 0,5-0,75-1,0 ملغم	الحبوب الممرحلة Phasic pill
Ovral و Duoluton-L ECEE2	اثنيل استرادايول 50 مايكروغرام -	ليفونورجستريل 0,25 ملغم ليفونورجستريل 0,75 ملغم	حبوب منع الحمل بعد الجماع Postcoital pill
Micronor و Nor-QD Ovrte	- -	نورايشنדרون 0,35 ملغم نورجستريل 75 مايكروغرام	الحبوب المصغره Mini pill (البروجستيرون فقط)

الاعراض الجانبية :

- زيادة الوزن , استسقاء خفيف , غثيان , امتلاء الاثداء , صداع , دوام , شعور بالاكتئاب .
- تغيرات في عوامل التخثر (زيادة في عامل 7,8,9,10) الكلوبيين الخاص بالارتباط بالثايركسين .
- تغيرات في ايض السكريات مع انخفاض تحمل الكوكوز glucose tolerance ويزيد تجمع الصفائح الدموية وتعمل ضد الثرومبين 3 antithrombin III .
- تحصل احياناً تغيرات في وظائف الكبد , ارتفاع SGOT والفسفاتير القاعدي والبروبين .
- اثباط ادرار الحليب (الالبان lactation) .
- وفي البالغين تأخر في غلق مشاشات العظام.
- ادوية منع الحمل تزيد نسبة حدوث امراض القلب والاعوية الدموية (الذبحة الصدرية , الجلطة الدماغية , خثر الاورده وارتفاع الضغط) , كما تزداد نسبة حدوث اورام الكبد وامراض الصفراء . وعموماً ان التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي ترتبط بجرعة الايستروجين غير ان البروجستيرون غير خال هو الاخر من التأثير على القلب والاعوية الدموية والاثنين يشاركان في احداث امراض القلب الاختناقية .

- دواعي عدم استخدام الادوية المانعة للحمل تتضمن الامراض الوعائية للجهاز العصبي المركزي , امراض القلب والاعوية الدموية خصوصاً مع احتمال الامراض التخثرية , اختلال وظائف الكبد , سرطان الثدي وكل السرطانات المعتمدة على الايستروجين , وجود نزف غير مشخص , وجود الحمل , الشقيقة .
- تعتبر المستحضرات الحاوية على كميات من الايستروجين (اقل من 50 مايكروغرام) اقل اعراضاً جانبية .

الأوكسيتوسين والادوية العاملة على الرحم Oxytocin and drugs acting on uterus

يقصد بالادوية العاملة على الرحم هي الادوية العاملة على العضل الرحمي وتتضمن هذه الادوية

- 1- الأوكسيتوسين Oxytocin
- 2- قلويدات الاركوت Ergot alkaloid
- مثل اركومتريين ergometrine ومثيل اركومتريين methylergometrine .
- 3- البروستوكلاندرينات postaglandines
- 4- ادوية اخرى مثل ايثاكردين ethacridine وكينين quinine .

الادوية المحفزة للتقلصات الرحمية uterine stimulants

اوكسيتوسين Oxytocin

الأوكسيتوسين هو هرمون يتكون من متعدد الببتيد الذي يضم 9 احماض امينية يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية . ان الفص الخلفي للغدة النخامية posterior pituitary او النخامية العصبية neurohypophysis يتكون من خلايا تسمى الخلايا النخامية pituicyte وهي خلايا اسنادية للعديد من الالياف العصبية والنهايات العصبية التي تأتي من النوى جنب البطنية والنوى فوق البصرية للغدة تحت المهاد ، تمر هذه الالياف العصبية عبر ساق النخامية الى النخامية العصبية وتكون النهايات العصبية عقدا تحوي على حبيبات افرازية حيث تفرز الهرمون المانع للابالة ADH او مايسمى بالفازوبرسين وهرمون الأوكسيتوسين oxytocin .

- تأثير الأوكسيتوسين على الرحم : الأوكسيتونين يسبب تقلص الرحم الحامل وارتخاء عنق الرحم (زيادة قوة وعدد مرات التقلص بالجرع العالية وتحدث ارتخاءات عضلية بين التقلصات عند استخدامه بجرع قليلة) وخاصة عند نهاية الحمل فان الأوكسيتوسين يعتبر جزء من آليات حدوث الولادة حيث ان هناك عدة اسباب تؤدي الى الاعتقاد بان الأوكسيتوسين يلعب دوراً مهماً في عملية الولادة ومنها زيادة مستقبلات الأوكسيتوسين في الرحم في الاشهر الاخيرة من الحمل ، زيادة معدل افراز الأوكسيتوسين اثناء الوضع استطالة الوضع في الحيوانات التي تستوصل فيها الغدة النخامية ، ان تهيج او تمدد عنق الرحم في الحيوانات يحدث منعكسا عصبي المنشأ خلال النوى فوق البصرية وجنب البطنية للغدة تحت المهاد ويزيد افراز الأوكسيتوسين ذلك لان تمدد او تهيج عنق الرحم هي حالة تشبه المخاض . ان آلية عمل الأوكسيتوسين تتضمن ارتباطه بمستقبله المقترن ببروتين G الذي يتوسط الاستجابة التي تتمثل بازالة

الاستقطابات في الليف العضلي ودخول الكالسيوم كما انه يعمل خلال IP3 مؤدياً الى تحرر الكالسيوم من داخل الشبكة الاندوبلازمية في الليف العضلي .

- تأثير الاوكسيتوسين على طرح الحليب (الألبان): ان الاوكسيتوسين يحدث تقلص الخلايا العضلية الظهرية مؤدياً الى عصر الحليب من الاسناخ اللبنية الى القنوات بحيث يتمكن الجنين من مصه وتولد منبهات المص في حلمة الثدي اشارات عصبية تنتقل عبر الاعصاب الحسية الى الياف الاوكسيتوسين في النوى فوق البصرية وجنب البطينية للغدة تحت المهاد مؤدية الى تحرير الاوكسيتوسين من النخامية الذي يذهب عبر الدم الى الاثداء مؤدياً الى تقلص الخلايا العضلية الظهرية وطرح الحليب .

- تأثير الاوكسيتوسين على الجهاز القلبي الوعائي : الجرعة المستخدمة في الولادة ليس لها تأثير على القلب والاعوية الدموية ولكن بالجرع العالية يسبب انبساط العضل الاملس للاوعية الدموية (توسع الاعوية) وانخفاض وقتي في ضغط الدم ربما يصاحبه ازدياد سرعة القلب الانعكاسية reflex tachycardia .

- تأثيرات الاوكسيتوسين على الكلية : الجرعة العادية ليس لها تأثيراً على الكلية ، ولكن لوحظ ان الاوكسيتوسين بالجرع العالية يحدث فعل يشابه فعل الهرمون المانع للابالة ADH ، ويقل طرح البول وربما يحصل استسقاء رئوي خصوصاً اذا اعطيت جرعة عالية منه مع السوائل الوريدية .

حضر الاوكسيتوسين صناعياً على شكل محلول مائي للحقن العضلي والوريدي يحوي 10 وحدة لكل مل (الوحدة تعادل 2 مايكروغرام من الاوكسيتوسين النقي) . كما حضر على شكل حبوب اوكسيتوسين ستريت تحوي الحبة الواحدة 200 وحدة من الاوكسيتوسين الصناعي للاستخدام تحت اللسان . وحضر الاوكسيتوسين على شكل محلول انفي للاستخدام كرزاذ انفي يحتوي 40 وحدة لكل مل .

الاستخدامات السريرية :

- لاحداث الولادة : يجب تحديد الجرعة بحيث لاتحدث تقلصات رحمية شديدة لتجنب اذى الجنين والرحم في المراحل الاولى من الولادة . يحقن الاوكسيتوسين بالتسريب الوريدي البطيء بمحلول مخفف (ابتداءً 2 ملي وحدة (mu) / دقيقة وتزداد تدريجياً الى 20 ملي وحدة / دقيقة اذا اقتضت الضرورة) ، ان عمر النصف القصير للاوكسيتوسين يجعل السيطرة عليه سهلة بتغيير سرعة التسريب .
موانع الاستعمال لاستخدام الاوكسيتوسين تتضمن جميع الحالات التي تمنع الولادة الطبيعية او الحالات التي تنتبأ باحتمالية تمزق الرحم او اجهاد الجنين .

- السيطرة على النزف بعد الولادة : يستخدم عادة الاركومتريين ولكن استخدام الاوكسيتوسين 5 وحدة في العضل او بالتسريب الوريدي يعطي استجابة سريعة خصوصا في النساء اللاتي يعانين من ارتفاع الضغط حيث لا يعطى الاركومتريين .
- احتقان الاثداء **brest engorgement** احتقان الاثداء بالحليب قد يحصل بسبب قصور منعكس طرح الحليب ، ان الاوكسيتوسين فعال في هذه الحالة ويستخدم كزاد عن طريق الفم قبل عدة دقائق من الرضاعة ، غير ان الاوكسيتوسين غير ذي جدوى في تحفيز انتاج الحليب .
- الاعراض الجانبية : مع الاستخدام غير الحكيم للاوكسيتوسين خلال الولادة فقد يحدث تقلصات رحمية شديدة ومع عدم ارتخاء قناة الوضع ربما يؤدي الى احداث الأذى للجنين مثل الأختناق او الموت وأذى للأم مثل تمزق الرحم . الاوكسيتوسين قد يحدث انخفاض الضغط خصوصا عند استخدامه مع الادوية الغالقه للعقد العصبية الذاتية او مع المخدرات ، كما ان الاوكسيتوسين بسبب تأثيره المشابه للهرمون مانع للابالة فان استخدام جرعة عالية منه مع السوائل الوريدية قد يؤدي الى مشاكل في الجهاز القلبي الوعائي نتيجة قلة طرح البول وزيادة الحمل ما قبل التقصّل القلبي **cardia preload** خصوصا في المرضى الذين لديهم مشاكل كلوية .

قلويدات الاركوت **ergot alkaloids**

قلويدات الاركوت هي مركبات استخلصت من الفطر المعروف بالاركوت وقد استخدمت الخلاصة الخام للاركوت ولقرون من قبل النساء كوسيلة للولادة والتعجيل بها ، وكانت تحدث حالات اختناق الاجنة وتمزق الرحم نتيجة الاستخدام غير المنضبط لهذه الخلاصات . كما ان استخدامها بجرع عالية احدث حالات تسمم تتميز بتقلصات شديدة في الاوعية الدموية محدثة تنمل واحساس بالحرقة في الاطراف وربما حصول موات **gangrene** وتهيج عصبي واختلاجات **convulsions** ولكن مع عزل هذه الخلاصات وتنقية القلويدات مثل اركومتريين **ergometrine** ومثيل اركومتريين لوحظ ان لها فعل خاص على الرحم مع تأثيرات قليلة على الاوعية الدموية . لا تستخدم هذه الادوية في المراحل الاولى من الولادة ، وتستخدم لايقاف نزف ما بعد الولادة وان فعلها سريع ومباشر على الرحم ، حيث يلاحظ التأثير بعد 8-10 دقائق من الجرعة الفموية ومباشرة بعد الجرعة المحقونة عن طريق العضل .

ان الاركوتامين يشبه الفازوبرسين فانه يحفز التقلصات الرحمية السريعة القصيرة وتقلص عنق الرحم في الانثى غير الحامل مسببا آلام تشبه عسر الطمث ، كما انه مثل الاوكسيتوسين يظهر فعلا اكثر على الرحم الحامل خصوصا خلال الوضع وخلال فترة ما بعد الولادة ولكن له فترة اطول من الاوكسيتوسين . ان الاركوتامين ومثيل اركوتامين محضرة على شكل ماليت **maleate** لاعطائها عن طريق الحقن (2و0 ملغم عن طريق العضل) وكذلك محضرة على شكل حبوب 2و0 ملغم .

البروستوكلاندينات :

تستخدم البروستوكلاندينات بديلا عن الاوكسيتوسين لاحداث الولادة الطبيعية وكما في الاوكسيتوسين يجب اعطاء اقل جرعة مؤثرة من البروستوكلاندينات بالاعطاء التدريجي للدواء ، بروستوكلاندين E (دايونوبروستون dinoprostone) فعال بشكل متساوي في تأثيره على الرحم الحامل وغير الحامل ، بداية فعله بطيئة وعمر النصف له قصير، كما انه قد يحفز تقلصات العضل الاملس للجهاز المعدي والمعوي محدثا الغثيان والقيء والاسهال .

Uterine relaxants الادوية المرخية للرحم

ان العديد من العوامل قد تحدث ولادة مبكرة وتتضمن هذه العوامل التدخين والادوية ، الولادات المتعددة ، مشاكل المشيمة ، الاخماج الجرثومية للاغشية الجنينية ، مشاكل عنق الرحم النقص الهرموني الخ وعموما تستخدم مرخيات الرحم او الادوية التي تسمى tocolytics لاطالة الحياة داخل الرحم ، كما انها تستخدم حينما يكون انعاش الجنين داخل الرحم intrauterine fetal resuscitation مطلوبا كما ان هذه الادوية تثبط اجهاز الجنين في مراحل الولادة المبكرة . وتستخدم لهذه الاغراض العديد من الادوية ومنها سلفات المغنسيوم ، الكحول الايثيلي (ايتانول) مثبطات البروستوكلاندينات وشادات مستقبلات B2 الادرينالية ، ويجب استخدامها مع الحذر لان استخدامها قد يتزامن من العديد من الاعراض الجانبية كما يجب تحاشيها في حالات اجهاد الجنين الحاد (ماعدا حالات انعاش الجنين داخل الرحم) التهابات الاغشية الجنينية التشنج ، الارتجاج الحلمي eclampsia ، اضطرابات الأم القلبية الوعائية .

1- الكحول الايثيلي (الايثانول)

استخدم سابقاً عن طريق الوريد لمنع الولادة المبكرة ولكنه الان يذكر للمتعة التاريخية عند استعراض الادوية المستخدمة قديما . الايثانول يثبط افراز الاوكسيتوسين من الغدة النخامية لذا فانه يثبط التقلصات الرحمية وحاليا لا يستخدم لهذا الغرض وقد حلت محله ادوية كثيرة .

2- شادات مستقبلات بيتا 2

تستخدم هذه الادوية لمنع حصول الولادة المبكرة لكن لوحظ ان اعطائها وقائيا للمريضات تحت خطر الولادة المبكرة ليس بذي جدوى كبيرة . اشارت بعض الدراسات انها تؤخر الولادة المبكرة لمدة 48-72 ساعة ، وان تأخير الولادة 2-3 يوم ربما يعني زيادة 10-15 % في احتمالية حياة الجنين فضلا من ان هذا التأخير يعطى فرصة لحقن الستيرويدات القشرية للام الذي سيؤدي الى اقلال حدوث وضرورة متلازمة اجهاد الجنين كما انه يعطى فرصة لنقل الأم الى المراكز الطبية المتقدمة .

ان هذه الادوية تعمل على العضل الرحمي حيث تؤدي الى ارتخائه بتحفيزها لانزيم الادنيليت سايكليز وزيادة مستوى الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي الذي يؤدي الى تنشيط بروتين كاينيز و اقلال الكالسيوم داخل العضل مانعة بذلك تقلص العضلة. لهذه الادوية بعض التأثيرات الجانبية ومنها الخفقان والارتعاش ، الغثيان ، القيء ، القلق ، الم الصدر وانقطاع النفس ، اما الاعراض الجانبية الخطرة مثل استسقاء الرئة عدم الكفاية القلبية ولانظمة القلب فهي قليلة الحدوث . الادوية المستخدمة من هذه المجموعة هي سالبوتامول ، تريبتالين (انظر شادات بيتا في الجهاز العصبي الذاتي) .

3- سلفات المغنسيوم

ان سلفات المغنسيوم تثبط جهد الفعل في عضل الرحم ، انها تقلل اخذ العضل للكالسيوم وتتنافس معه على موقع عمله كما انها تنشط انزيم الادنيليت سايكليز مؤدية الى زيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي كما انها تحفز آلية اختزان الكالسيوم في الشبكة الاندومية للعضل تلك الالية المعتمدة على ATPase ويفضل سلفات المغنسيوم على شادات بيتا2 في المرضى الذين يعانون من مشاكل قلبية وعائية ، للحصول على التأثير المثبط للتقلصات الرحمية لسلفات المغنسيوم فيجب المحافظة على مستواه في الدم بحدود 8-10 ملي مكافئ / لتر ، تعطى سلفات المغنسيوم كدفعة وريدية 2-4 غرام خلال 10-20 دقيقة بعدها 1-2 غرام / ساعة بالتسريب الوريدي . الاعراض الجانبية للدواء تشمل التعرق ، الاحساس بالدق ، جفاف الفم ، الغثيان القيء الدوار ، الصداع ، الخفقان ، استسقاء رئوي ، انخفاض الضغط ، تركز العضلات الالام والشلل العضلي . وقد تستخدم مثبتات تخليق البروستوكلاندينات مثل الاندوميثاسين او غالقات اقنية الكالسيوم مثل نفيديبين والبروجستيرونات مثل مدروكسي بروجستيرون لبعض حالات الولادة المبكرة او الاجهاض وان المصادر تختلف في مدى فعالية هذه الادوية (تنظر كل مجموعة في الفصل الخاص بها في هذا الكتاب) .

الاندروجينات Androgens

يتم القسم الاكبر من السيطرة على الوظائف الجنسية والتكاثرية في الذكر الانثى بواسطة هرمون الغدة تحت المهاد وهو الهرمون المحرر لموجه القند gonadotropin releasing hormone (GnRH) حيث ينبه هذا الهرمون الفص الامامي للغدة النخامية لافراز هرمونين آخرين هما الهرمون المحفز للجريبات follicle stimulating hormone (FSH) والهرمون اللوتيني luteinizing hormone .

ان الهرمون المحرر الموجه القند GnRH هو بيتيد يتكون من 10 أحماض امينية تفرزه اعصاب توجد اجسام خلاياها في النواة المقوسة arcuate nuclei وتنتهي هذه الاعصاب في البروز الاوسط لتحت المهاد حيث تحرر هرمون GnRH في الجهاز الوعائي البابي تحت المهادي - النخامي ، حيث ينتقل عبر الدم لتحفيز افراز كل من هرمون FSH و LH في الذكور والاناث . يفرز كل من FSH و LH من الخلايا المسماة الخلايا الموجهه للقند gonadotropes في الفص الامامي للغدة النخامية . وكلا الهرمونين هما عبارة عن بروتينين سكريين .

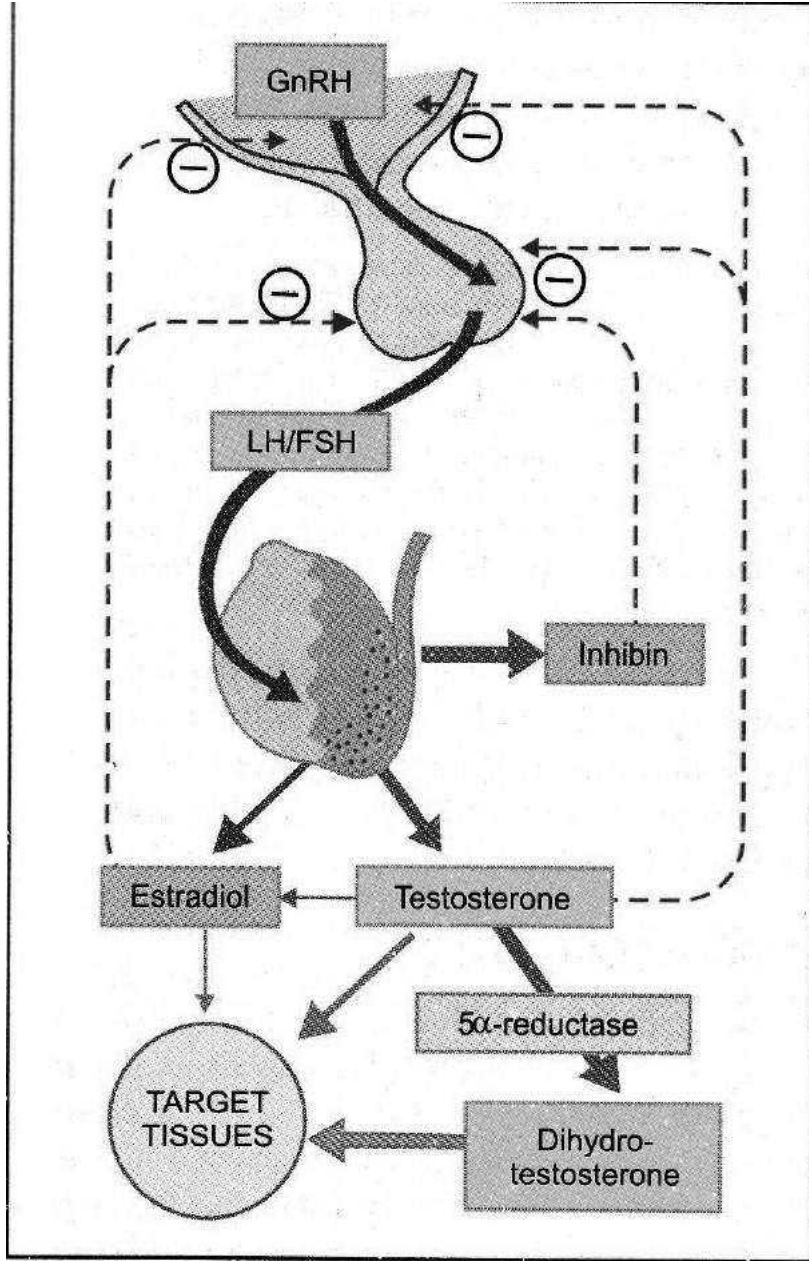
تأثير هرمون LH في الذكور

يحفز هرمون LH خلايا ليديك البينية Leydig interstitial لانتاج وافراز هرمون التستستيرون ويقوم هرمون التستستيرون بايقاف افراز هرمون LH و GnRH بالتغذية الراجعة (شكل رقم 29).

تأثير هرمون FSH في الذكور

يرتبط هرمون FSH مع مستقبلاته في خلايا سرتولي في النبيبات المنوية ويؤدي ذلك الى نمو الخلايا وزيادة افراز المواد المنطفة (المولده للنطف)، كما ان لهرمون التستستيرون الذي ينتشر من الخلايا البينية الى النبيبات المنوية تأثيرا موجها للانطاف لذا فان وجود كل من FSH والتستستيرون ضروري لتكوين النطف ويعتقد ان الخصى تمارس تغذية راجعة بواسطة افراز الانهيبين inhibin الذي يثبط افراز هرمون FSH النخامي وربما GnRH تحت المهادي (شكل رقم 29).

وعموما فان الخلايا البينية او خلايا ليديك في الخصية تفرز مجموعة من الهرمونات الجنسية يطلق عليها بمجموعها الاندروجينات androgens تشمل التستستيرون وداي هايدروتستستيرون واندروستيبيديون androstenedione ولكن يوجد التستستيرون بكميات اكبر ويعتبر الهرمون الالم .



شكل رقم 29: التنظيم الهرموني لوظائف الخصى

تكون هرمون التستستيرون الخلايا البينية او خلايا ليديك التي تكون 20 % من كتلة خصية الرجل البالغ . ان كل الاندروجينات هي مركبات ستيرويدية وتصنع في الخصية او الغدد الكظرية اما من الكوليسترول او من Acetyl Co A . بعد افراز التستستيرون من الخصيتين يرتبط الهرمون المفرز بالكلوبيولين الرابط للهرمون الجنسي وبعد ذلك ينتقل التستستيرون الى الانسجة حيث يحول اقلية الى داي هايديروتستستيرون الذي يمثل الشكل الفعال للهرمون . يؤيض التستستيرون بصورة رئيسية في الكبد الى اندروستيرون والى داي هيديرو ابيي اندروستيرون ويطرح على شكل مقترنات مع حامض الكلوكورونيك او مع السلفات اما الى الامعاء من خلال الصفراء او الى البول من خلال الكلتيين .

- التستستيرون مسؤول عن الخصائص المميزة للذكور حيث يزداد افرازه بعد عمر 12 سنة نتيجة التنبه النخامي والتحت مهادي . وعموما فان الخصيتين تنتبهان اثناء الحياة الجنينية بالهرمون الموجه للفقند المشيمي الذي يفرز من المشيمة لتكوين كميات معتدلة من التستستيرون طيلة فترة التطور الجيني وحتى الاسابيع العشرة او اكثر بعد الولادة . ويشارك التستستيرون في هبوط الخصيتان الى الصفن اثناء الشهرين الى الثلاث اشهر الاخيرة من الحمل واذا ماولد الجنين بخصيتين غير هابطتين لكنهما سويتين فاعطاء التستستيرون يؤدي الى نزولهما اذا كانت الفئاتان الأربيتان كبيرتين بحيث تسمحان بمرورهما .
- ان افراز التستستيرون بعد البلوغ يؤدي الى نمو وتضخم القضيب والصفن والخصيتين كما يؤدي الى تطور الغدد التناسلية الاضافية (البروستات والحوصلة المنوية) وظهور الصفات الثانوية الذكرية .
- انتشار الشعر في الجسم : اذا يؤدي التستستيرون الى نمو الشعر فوق العانة pubis وعلى الوجه وفوق الصدر وفي مناطق اخرى مثل الظهر وخط البطن الى السرة .
- التأثير على الصوت : يسبب التستستيرون الذي تفرزه الخصيتان الى ضخامة الطبقة المخاطية للحنجرة ويصبح الصوت أجشا ذكريا .
- التأثير على الجلد : يزيد التستستيرون من سمك الجلد في كافة انحاء الجسم ويزيد من سماكة الانسجة تحت الجلدية ويزيد من افراز الغدد الزهمية sebaceous gland وخاصة الوجه حيث ان فرط الافراز يؤدي الى ظهور حب الشباب (العد) acne .
- التأثير على تكون البروتين والتطور العضلي : للتستستيرون وظائف بنائية حيث يؤدي الى زيادة البروتين العضلي لاطهار اهم الصفات الذكرية وهي التطور العضلي المتزايد بعد البلوغ حيث تحصل زيادة كبيرة في الكتلة العضلية في الذكور مقارنة بالاناث .
- التأثير على نمو العظام واحتباس الكالسيوم : يزداد نمو العظم كثيرا بعد البلوغ بتراكم كميات اضافية من الكالسيوم ، ان زيادة القلب العظمي تحدثها زيادة الوظائف الابتنائية للبروتين التي يحدثها التستستيرون وللتستستيرون فعلا خاصا على الحوض حيث انه يضيق مخرج الحوض ويطوله ويجعل شكله قمعيا بدل الشكل البيضوي العريض لحوض المرأة ويزيد قوة الحوض لتحمل الاثقال في الرجال .
- يزيد التستستيرون من سرعة الايض القاعدي بمعدل 5-10 % عند البلوغ كنتيجة غير مباشرة لتأثير التستستيرون على بناء البروتين .

الاندروجينات الطبيعية :

خصى الانسان البالغ تنتج 3-12 ملغم من التستستيرون يوميا الذي يتحول محيطيا الى مركب اكثر فعالية هو داي هايدروتستستيرون بانزيم شيرويد - 5 - الفا- روكيز كما تنتج قشرة الغدة الكظرية كميات قليلة من دي هايدرواببي اندروستيرون واندروستيديون التي تسمى بالاندروجينات الضعيفة .

الاندروجينات الصناعية :

مثيل تستستيرون وفلوكسي مستيرون هي معوضات ألكيلية (17 - ألكيل) للتستستيرون وهي فعالة فميا لمقاومتها لأيض المرور الاول وتحدث اليرقان ، الاندروجينات الفعالة فميا الاخرى تضم تستستيرون انديكانويت testosterone undecanoate ومستريلون mesterolone ، كما حضرت العديد من استرات التستستيرون الذائبة في الدهون التي تعطى حقنا في وسائط دهنية oily vehicle حيث تمتص ببطئ وتعطى فعلا طويلا بعد ازالة الاستر منها في الجسم .

التستستيرون غير فعال فميا لانه يتعرض لأيض شديد في المرور الأول على الكبد ، وفترة فعله بعد الحقن العضلي قصيرة لهذا فان استرات التستستيرون تستخدم ويحصل لها حل مائي hydrolysis لتعطي المركب الفعال، التستستيرون في الدورة الدموية يرتبط بنسبة 98% بالبروتينات بالكلوبيولين والالبومين . المثيل تستستيرون وفلوكسي مستيرون تتأيض ببطئ ولها فترة فعل اطول كما انها لا تعطي ايستروجينات عند أياضا اما التستستيرون فيعطى كمية قليلة من الايستروجينات بواسطة aromatization للحلقة A (A ring).

المستحضرات والجرع

- تستستيرون 25 ملغم للحقن العضلي مرتين اسبوعيا
- تستستيرون بروبيونيت 25-50 ملغم للحقن العضلي يوميا - مرتين اسبوعيا .
- تستستيرون بروبيونيت 25 ملغم + تستستيرون اينانثيت 100 ملغم للحقن العضلي اسبوعيا .
- تستستيرون بطئ التحرر (ديبوت) يضم تستستيرون بروبيونيت 250 ملغم + تستستيرون اينانثيت 250 ملغم للحقن العضلي كل 2-4 اسابيع .
- سيستانون (sustanon 100) يضم تستستيرون بروبيونيت 20 ملغم + تستستيرون فنيل بروبيونيت 40 ملغم + تستستيرون ايزوكابرويت 40 ملغم في 1 مل للحقن العضلي كل 2-3 اسبوع .

- سيستانون (sustanon 250) يضم تستستيرون بروبيونيت 30 ملغم + تستستيرون فنيل بروبيونيت 60 ملغم + تستستيرون ايزوكابرويت 60 ملغم + تستستيرون ديكانويت 100 ملغم للحقن العضلي كل 3-4 اسابيع.

- تستستيرون انديكانويت 40 ملغم كبسول ، 1-3 كبسولة يوميا للذكور لعلاج نقص وظائف الخصى وتنخر العظام .

- مستريلون 25 ملغم حبوب ، 1-3 حبة يوميا لعلاج نقص الاندروجينات .

- كما حضر التستستيرون على شكل مستحضرات جلدية للامتصاص عبر الجلد transdermal androgens مثل اندراكتيم andractim للاستخدام المطول .

دواعي الاستخدام

1- الفشل الخصوي testicular failure والذي ربما يكون أولي ينتج عنه تأخر البلوغ ، العلاج بأسترات التستستيرون على شكل فترات 4-6 أشهر، او ثانوي الذي يحدث بشكل متأخر يصاحبه العنة وفقدان الرغبة الجنسية ، وتستخدم الاندروجينات في علاج الفشل الثانوي ، ولكن العنة التي ترتبط بعوامل نفسية وعوامل عضوية وليس بسبب نقص الاندروجينات لا تستجيب للعلاج .

2- نقص النخامية hypopituitarism : ان نقص وظائف الخصى هو احدى علامات نقص النخامية وتضاف الاندروجينات في وقت البلوغ الى الهرمونات التعويضية الاخرى .

3- هزال العضلات المصاحب لمرض الايدز AIDs related muscle wasting : لوحظ ان اعطاء التستستيرون يحسن حالة الضعف والهزال لدى مرض الايدز الذين ينخفض لديهم هرمون التستستيرون .

4- الاستسقاء الوعائي العصبي الوراثي : لوحظ ان (مثيل تستستيرون ، ستانوزولون stanozolol ، دنازول dnazol) (ولكن ليس التستستيرون) تزيد من تصنيع مثبط استريز المتمم C1 (C1 estrase inhibitor)

5- يستخدم في علاج بعض حالات فقر الدم الناجمة عن قلة تشنج المايلويد mydoid hypoplasia ولكن حل الاثروبويتين محل الاندروجينات في تلك الاستخدامات .

التأثيرات الجانبية :

- 1- اضطراب دورة الحيض والاسترجال virilization في النساء وربما يحصل خشونة الصوت التي ربما تبقى دائمة مع الاستخدام المطول للاندروجينات في النساء .
- 2- حب الشباب (العد) في الذكور والاناث .
- 3- الانتصاب المؤلم المتكرر في الذكور يحصل مع بدأ العلاج ولكن يختفي بعد فترة من العلاج .
- 4- اللانطفية مع الجرع المعتدلة لعدة اسابيع .
- 5- البلوغ المبكر مع قصر العظام بسبب الغلق المبكر لمشاشات العظام اذا اعطي للاطفال لعدة اسابيع .
- 6- الاستسقاء خصوصا عندما تستخدم جرع كبيرة في مرضى القلب او الكلى .
- 7- اليرقان يحدث مع مثيل تستستيرون وبعض التستستيرونات المعوضه بالالكيل (17 alkyl) (فلوكسي مستيرون floxy mesterone) وبعض الاندروجينات الابتنائية مثل اوكسي ميتالون oxymetholone و ستانوزولول stanozolol) ويكون التأثير مرتبطا بالجرعة لكن ذلك لا يحصل مع استرات التستستيرون لذلك فانها تفضل في الاستخدام المطول على أي حال ان اليرقان معكوس reversible ويختفي عند قطع العلاج .
- 8- سرطان الكبد : لوحظ ان حدوث سرطان الكبد يزداد مع الاستخدام المطول لمثيل تستستيرون .
- 9- كبر الاثداء : ربما يحصل خصوصا في الاطفال او مرضى الكبد وتحدث بسبب التحول المحيطي للتستستيرون الى ايستروجين ولا يحدث هذا التحول للداي هايدروتستستيرون لذا فانه لا يسبب كبر الاثداء .
- 10- تحدث الاندروجينات قلة في HDL وزيادة في LDL خصوصا الاندروجينات المعوضه بالالكيل .
- 11- لا ينبغي استخدام الاندروجينات في حالات سرطان البروستات وامراض الثدي والكبد والكلية واثناء الحمل (يؤدي الى ذكورية الانثى) وتستخدم الاندروجينات بحذر في المرضى الذين يتأثرون بارتداد الماء والسوائل مثل امراض القلب ومرض ارتفاع ضغط الدم .

الاندروجينات المصنعة ومضادات الاندروجينات

الاستيروجينات ربما يصح تسميتها مضادات اندروجينية لمدى محدود , حيث ان بعض افعالها مضادة لافعال التستستيرون كما ان اثباطها لافراز الهرمونات المحفزة للغدد النخامية (كونادوتروبين) يؤدي الى تقليل افراز

التستستيرون . كما ان شادات GnRH تعتبر مثبتات قوية لوظائف الغدد . ولوحظ ان المضاد الفطري كيتوكونازول ketoconazole يقلل من انتاج التستستيرون . السميتدين cimetidine وسبايرونولاكتون spironolactone لهما تأثيراً مضاداً للاندروجينات ضعيف . البروجستيرون progesterone له تأثيراً غالقاً لمستقبلات الاندروجين ضعيف . كما ان بعض مشتقات التستستيرون والبروجستيرون التي تعمل كشاد جزئي partial agonist لها تأثيراً مضاداً للاندروجين .

وان الادوية المضاد للاندروجينات التي تستخدم سريرياً تشمل

- دانوزول Danazol

وهو مشتق ايثيسترينون ethisterone فعلاً فمياً له فعل اندروجيني ضعيف وله فعل ستيرويدي بنائي وفعل بروجستيروني يصنف على انه معيق او موهن (attenuated)impeded للاندروجينات ان التأثير المهم له انه يثبط افراز الهرمونات النخامية المحفزة للخصي والمبايض مؤدياً الى اثباط فعاليات الخصي في الذكور والمبايض في الاناث , فضلاً من انه يثبط انزيمات تضيع الستيرويدات فيها . انه يحدث ضمور بطانة الرحم مع انقطاع الطمث خلال عدة اسابيع ، الجرعة 200-800 ملغم يومياً حيث ان الدواء محضر في كبسول تحوي 50 و 100 و 200 ملغم .

الاستخدامات السريرية : يستخدم لعلاج زيادة تنسج بطانة الرحم , فرط النزف الحيضي , التهاب الغدد اللببية الكيسي المتليف , وبعض حالات العقم وتضخم الاثداء والبلوغ المبكر في الاطفال الذكور .
الاعراض الجانبية : انقطاع الطمث في الجرعة الكبيرة فضلاً عن الاعراض الجانبية للاندروجينات مثل حب الشباب(العد) والشعرانية وتثخن الصوت وزيادة الوزن وفقدان الرغبة الجنسية في الذكور , التعرق الليلي , تشنج العضلات , اضطرابات هضمية وربما ارتفاع انزيمات الكبد .

- سبروتيرون استيت cypoterone acetate

يرتبط من حيث التركيب الكيماوي بالبروجستيرون وله تأثير بروجستيروني قليل , انه ينافس التستستيرون على مستقبلاته ويمنع ارتباطه بها معيقاً الفعل التستستيروني . الجرعة العالية منه تمنع حصول تغيرات البلوغ عند اعطائه قبل البلوغ اما في الكبار فانه يفقدهم التأثيرات البنائية للاندروجينات وكذلك يفقدهم الرغبة الجنسية .
لقد استخدم في الحالات التالية : البلوغ المبكر في الاطفال الذكور , السلوك الجنسي الشاذ في الذكور , الشعرانية والاسترجال في النساء , واستخدام في بعض حالات صلح النساء . كما استخدم في علاج حب الشباب في الذكور والاناث واستخدم في بعض حالات سرطان البروستات .

- فلوتاميد Flutamide

له فعالية مضادة للاندروجينات حيث ان مؤبضه 2- هايدروكسيد فلوتاميد 2-hydroxy flutamide يغلق تنافسياً تأثير التستستيرون على الاعضاء التناسلية الاضافية , كما انه يزيد افراز LH من النخامية بأغلاق الاثباط بالتغذية الراجعة feedback inhibition ويزداد تركيز التستستيرون في الدم في الذكور مؤدياً الى الغاء فعاليته المضادة للاندروجين , حينما يستخدم في سرطان البروستات يفضل ان يستخدم مع ادوية اخرى لاثباط افراز LH والتستستيرون معاً كما يستخدم مع مضادات الحمل الفمية في شعرانية النساء . على أي حال ان الدواء يحدث تورم وضخامة الاثداء كما ان تسجيل بعض حالات تليف كبدي قد حدثت من استخدامه كثيراً . وقد حضر بيكالوتاميد bicalutamide له نفس التأثير غير انه اقل تأثير على الكبد، يحضر دواء الفلوتاميد على شكل حبوب تحوي 250ملغم من الفلوتاميد .

- الادوية المثبطة لانزيم 5- الفا ردكتيز 5 α reductase inhibitors

- فيناستيرويد finasteride :

هو مثبط تنافسي لانزيم 5-الفا ردكتيز الذي يحول التستستيرون الى الشكل الاكثر فعالية , الداى هايدروتستستيرون المسؤول عن الفعالية الاندروجينية في العديد من الانسجة ومنها البروستات وحوصلات الشعر ، ان لهذا الدواء خصوصية لاثباط 5- الفا ردكتيز نوع 2 الذي يعمل في الذكور بشكل رئيسي على المسلك البولي التناسلي .

يستخدم لعلاج تضخم البروستات الحميد حيث يؤدي الى قلة حجمها وتحسن المسلك البولي وطرح البول ، كما لوحظ ان العلاج يعطي ذروة التأثير بعد 6 اشهر وان الغدة الاكثر تضخماً تعطي نتائج افضل ، ان الدواء فعال عن طريق الفم ويتأبض في الكبد وتطرح مؤبضاته في البول والبراز ، عمر النصف البلازمي 4-8 ساعات ، بالامكان تحمله لدى اغلب المرضى ومن اعراضه الجانبية ، انقاص الرغبة الجنسية و العنة ، وقلة حجم القذفة المنوية والطفح الجلدي وتورم الشفاه .

الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 5 ملغم ويعطي لتضخم البروستات الحميد بجرعة 5 ملغم عن طريق الفم وتقييم بعد 6 اشهر .

الستيرويدات البنائية Anabolic steroides

وهي اندروجينات مصنعة لها تأثير بنائي عالي وتأثير اندروجيني قليل مثل ناندرون nandrolone , اوكسي ميثولون oxymetholone , ستانوزولول stanozolol , ميثانداينون methandienone , وادوية اخرى.

المستحضرات الدوائية

- ميثانداينون methandienone 2 ملغم/مل وحقن 25 ملغم/مل
- ناندرون فنيل بروبيونات nandrolone phenyl propionate حقن 10 و 25 ملغم/مل
- ناندرون ديكانويت nandrolone decanoate حقن 25 و 100 ملغم/مل
- اوكسي ميثولون oxymetholone حبوب 5 ملغم
- ستانوزولول stanozolol حبوب 2 ملغم

الاستخدامات

- تنخر العظام osteoporosis خصوصاً في الشيوخ الذكور .
- الحالات الهدمية catabolic states : في الامراض الحادة , الجروح الشديدة , الجراحات الكبيرة
فإن الستيرويدات البنائية تقلل فقدان النايتروجين السريع خلال فترة قصيرة .
- عدم الكفاية الكلوية renal insufficiency : الستيرويدات البنائية تقلل تكوين اليوريا ويقلل عدد مرات الحاجة الى ديلزه في الفشل الكلوي .
- تستخدم في النمو دون الطبيعي في الاطفال .
- تستخدم في فقر الدم الناجم عن قلة تنسج نخاع العظم او المصاحبة للاورام او امراض الدم الانحلالية :
تستخدم مع العلاج بالارثروبويثين لمدة 2-3 أشهر حيث تؤدي الى زيادة في كريات الدم الحمر والهيموكلوبين.
- لزيادة القدرة البدنية للرياضيين : عندما تحقق خلال التدريب فأنها تزيد الكفاءة العضلية واستخدام الستيرويدات البنائية لهذا الغرض يعد من سوء استخدام الادوية abuse وغالباً ما يجري فحصاً للرياضيين لاثبات عند من تعاطيهم الستيرويدات البنائية قبل بدء المنافسات .

الاعراض الجانبية

لوحظ ان الستانوزولول يؤدي الى حدوث اليرقان كما انه يرفع LDL ويقلل HDL أي ان تأثيره سلبياً على المكون الدهني في البلازما كما ان جميع الستيرويدات البنائية تحدث الاعراض الجانبية للاندروجينات التي ذكرت سابقاً بسبب تأثيرها الاندروجيني , الاسترجال في النساء , حب الشباب , اللانطفية , البلوغ المبكر في الاطفال , اليرقان , سرطان الكبد , تضخم الاثداء ... الخ .

الادوية المستخدمة في علاج انتعاض القضيب Drugs used in dysfunction

ان اهم مصادر الاشارات العصبية الحسية التي تبدأ العملية الجنسية عند الذكر هي حشفة القضيب glans penis حيث تقوم بنقل الاشارات الجنسية الى الجهاز العصبي حيث ان الفعل التديليكي لحشفة القضيب ينبه الاعضاء النهائية الحسية وتمر الاشارات بدورها خلال العصب الفرجي الى الضفيرة العجزية الى القسم العجزى للنخاع صعودا الى باحات متخصصة في الدماغ .

ان انتعاض القضيب يعد التأثير الاولي للتنبيه الجنسي الذكري ويتسبب الانتعاض بالاشارات اللاودية parosymphatic التي تمر من القسم العجزى للنخاع خلال الأعصاب الحوضية الى القضيب ويعتقد ان هذه الالياف (عكس الالياف اللاودية الاخرى) تفرز اوكسيد النتريك بدل من الاستيل كولين، ويرخي اوكسيد النتريك شرايين القضيب وكذلك الشبكة العضلية لنسيج الانتعاض erectile tissue للجسم الكهفي corpora cavernosa والجسم الاسفنجي corpus spongiosum في القضيب حيث تملئ الجيوب الكهفية مؤدية الى الانتعاض بسبب جريان الدم الشرياني والغلق الجزئي للتدفق الوريدي .

عندما يصبح المنبه الجنسي شديداً جداً تبدأ منعكسات النخاع باصدار دفعات ودية من القطنيتين الاولي والثانية وخلال الضفيرتين الوديتين الحثلية والحوضية الى الاعضاء التناسلية ليبدأ القذف emission والدفق ejaculation ويبدأ القذف مع تقلص قناة الاسهر vas deferens والانبولة ampulla ليؤدي الى خروج النطف الى الاحليل الداخلي كما تنتقل الشبكة العضلية للبروستات والحويصلتين المنويتين مؤديا الى قذف السائل البروستاتي والمنوي ودفع النطف الى امام وتمتدج كل هذه السوائل في الاحليل الداخلي مع المخاط الذي افرزته مسبقا الغدة البصلية الاحليلية لتكوين المنى وتسمى هذه العملية القذف emission ، حيث يشير امتلاء الاحليل الداخلي اشارات حسية تنتقل عبر العصب الفرجي الى المنطقة العجزية من النخاع مما يؤدي الى استشارة التقلص المنتظم للغدد التناسلية الاضافية وتسبب تقلص العضلتين الاسكية schiocavernosus والبصلية الاسفنجية bulbocavernosus التي تضغط على قواعد انسجة القضيب الناعضة وتسبب هذه التأثيرات حصول دفق المنى من الاحليل الى الخارج ejaculation كما ان التقلصات المنتظمة للعضلات الحوضية وحتى عضلات جذع الجسم تسبب حركات دفع للقضيب مما يساعد في دفع المنى الى اعماق ردوب المهبل وربما الى عنق الرحم .

سترات السلدنافيل Sildenafil citrate

السلدنافيل هو دواء مثبط لانزيم فوسفوداي استريز-5 (PDE-5) اشتهر هذا الدواء بالفايكر لان مصنعه هو روناليد فيراك Virag Roland الفرنسي .

لقد عرف ان الاثارة الجنسية تؤدي الى تنشيط انزيم مصنع اوكسيد النترريك No.synthetase الذي يحول حامض الأرجين الى اوكسيد النترريك , حيث ان الاخير يحفز الكوانيليت سايكليز مؤدياً الى تكون cGMP, الذي يقوم هو الاخر بتحفيز انزيم البروتين كاينيز ومن ثم يتثبط ارتباط الأكتين بالمايوسين فيؤدي الى ارتخاء العضل الأملس المحيط بشرابين الجسم الكهفي والاسفنجي للقصب مما يؤدي الى زيادة تدفق الدم وزيادة انتعاض القضيب . يمتص السلدنافيل ستريت بسرعة من الامعاء ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 60 دقيقة , يؤيض السلدنافيل بنزع المثيل Desmethyl بالانزيمات الكبدية وتكون فعالية المؤيض المنزوع المثيل 50% من المركب الاصلي , يطرح مركب سلدنافيل منزوع المثيل في البول 13% وفي البراز 8% و1% عن طريق السائل المنوي

يستخدم السلدنافيل لعلاج حالات نقص القدرة الجنسية الناجمة عن اصابات النخاع الشوكي و المصاحبة للداء السكري و ارتفاع الضغط الشرياني و امراض الاوعية المحيطة و استئصال البروستات.

سترات السلدنافيل محضر على شكل حبوب تحتوي 100,50,25 ملغم ، ينبغي تحاشي اعطائه في امراض القلب الاختناقيه خصوصاً المرضى الذين يتعاطون النترات وذلك للتداخل الدوائي بينهما , او الادوية المضادة لتخثر الدم والقرحة الهضمية كما لايعطي الى المرضى الذين يكون نقص الانتعاض القضيبى لديهم بسبب تشوهات تشريحية او تليف الاجسام الكهفية .

الاعراض الجانبية المسجلة تتمثل في الصداع , عسر الهضم احتقان الغشاء المخاطي وسيلان الانف , احمرار الوجه الناجم عن التوسع الوعائي , اضطرابات الرؤية اللونية خصوصاً اللونين الازرق والاخضر, حساسية الجلد .

فاردنافيل Vardenafil و تادالافيل tadalafil :

حضر دواء اخر من نفس المجموعة هو فاردنافيل Vardenafil له نفس خصائص الحركية الدوائية للسلدنافيل ونفس الاستخدامات , تادالافيل tadalafil أبطئ فعلاً وله عمر نصف 18 ساعة ولا يتأثر امتصاصه بالأكل او الكحول، وعموماً اذا كان لابد من توقيت النشاط الجنسي مع تعاطي السلدنافيل والفاردنافيل لقصر فترة فعلهما فليس هنالك من حاجة لذلك مع تادالافيل لطول فترة فعله .

ادوية الداء السكري Drugs of diabetes

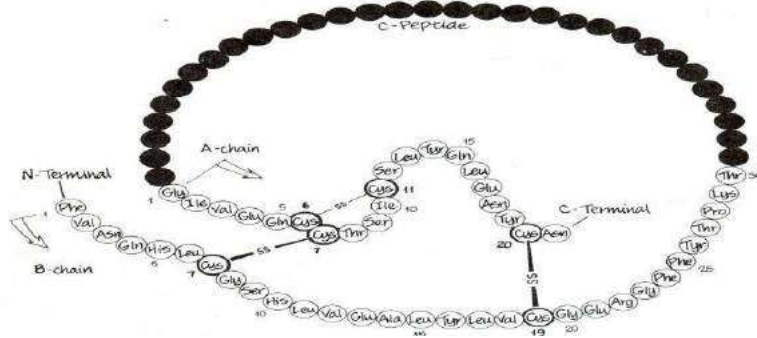
الانسولين والادوية المنخفضة للسكر الفمية insulin and oral hypoglycemic

لقد عرف مرض السكر منذ قرون كمرض يتميز بطرح كميات كبيرة من البول الحاوي على مناسيب عالية من السكر ، العطش وفي الحالات الشديدة الحمض الكيتوني والاعماء والموت وفي عام 1921 وجد باننتك Banting وبيست Best من جامعة تورنتو ان خلاصة البنكرياس بإمكانها السيطرة على مستوى السكر في الدم ثم تم استخلاص الانسولين للاستخدام السريري .

ان السكري يصنف الى نوعين هما النوع الاول او مايسمى بالنوع المعتمد على الانسولين والنوع الثاني او مايسمى النوع غير المعتمد على الانسولين ، كما ان النوع الاول غالبا يبدأ بعمر مبكر قبل البلوغ ويتميز بتحطم خلايا بيتا في جزر لانكرهانس في البنكرياس وينتج عنه نقص شديد في الانسولين ، النوع الثاني يحدث في أعمار أكبر وربما لا يكون نقص الانسولين السبب الوحيد لحدوثه .

ان هدف العلاج في كلا النوعين هو الحفاظ على ستوى سكر الدم للحد من تطور العواقب الخطيرة لمرضى السكري .

الانسولين هو بروتين وزنه الجزيئي 6000 يتكون من سلسلتي متعدد الببتايد يحتويان 51 حامضا أمينيا (سلسلة A تحوي 21 حامضا أمينيا) (وسلسلة B تحوي 30 حامضا أمينيا) ترتبط السلسلتان باصرتين ثنائية السلفايد (شكل رقم 30) وينتج الانسولين في خلايا بيتا في جزر لانكرهانس . يتكون الانسولين ابتداءً كجزئية كبيرة تسمى ما قبل الانسولين proinsulin والتي تضم سلسلة اخرى هي سلسلة C بالاضافة الى سلسلتي الانسولين والتي تتكون هي الاخرى من جزئية اكبر تسمى pre-proinsulin تتفصل سلسلة C بواسطة الانزيمات الحاله proteolytic enzymes لتحرير الانسولين .



شكل رقم 30: تركيب الانسولين

يختلف انسولين الابقار عن انسولين الانسان بثلاث احماض امينية (الحامض الاميني رقم 8 ورقم 10 في سلسلة A والحامض الاميني رقم 30 في سلسلة B) ويختلف انسولين الخنزير عن انسولين الانسان بحامض اميني واحد (الحامض الاميني رقم 30 في سلسلة B)، اما سلسلة C فان احماضها الامينية 31 في الانسان و33 في الخنازير و 30 في الابقار (شكل رقم 29) .

شكل رقم 29: تركيب الانسولين في الانسان والابقار والخنزير

الاحماض الامينية				النوع
عدد الأحماض الأمينية في سلسلة C	سلسلة B حامض أميني رقم 30	سلسلة A حامض أميني رقم 10	سلسلة A حامض أميني رقم 8	
31	ثريونين	أليوسين	ثريونين	الإنسان
33	ألنين	أليوسين	ثريونين	الخنزير
30	ألنين	فالين	ألنين	الابقار

ان الانسولين في خلايا بيتا في جزر لانكرهانس في البنكرياس (قد يصل الى 200 وحدة) معبأ ومخزون في حبيبات افرازية وعندما يحصل التحفيز الملائم فان الحبيبات تطرح الانسولين الى الخارج بعملية *exocytosis* ويطرح مع الانسولين بعض جزيئات ما قبل الانسولين وسلاسل C الى الدورة الدموية ولكن ليس لها فعالية بايولوجية مهمة . ان اقوى المحفزات لتحرر الأنسولين هو ارتفاع كوكوز الدم . اما المحفزات الاخرى فتضم السكرتين *secertin* وبنكريوزارامين *pancreozymin* ومتعدد الببتايد المثبط للمعدة *gastroinhibitory polypeptide* والكاسترين والكلوكاكون وبعض الأحماض الامينية مثل الأرجنين والليوسين والأحماض الدهنية الحرة *free fatty acids* .

الادرينالين والنورادرينالين عن طريق مستقبلات ألفا يثبط تحرر الانسولين المحفز بالكلوكوز ، اما شادات مستقبلات بيتا 2 فانها تحفز افراز الانسولين وغالقات مستقبلات بيتا تثبطه ان افراز الانسولين يثبط بتحفيز الاعصاب الكولينية او العصب التائه . كما ان السوماتوستاتين يثبط افراز الانسولين . ولكن يبقى الكوكوز اقوى المحفزات، وان الكوكوز المعطى عن طريق الفم يكون تحفيزه للانسولين اكثر من الكوكوز المعطى وريديا مما يشير الى ان العوامل المتحررة بالجهاز الهضمي تلعب دورا في التحفيز .

ان ارتباط الانسولين بمستقبله في اغشية خلايا الجسم ينتج عنه تغيرات تركيبية في الغشاء وزيادة نفاذيته للكلوكوز والأحماض الأمينية والأيونات مثل البوتاسيوم والمغنسيوم والفوسفات ، كما يزداد استخدام الكوكوز داخل الخلايا لانتاج الطاقة . ان الانسولين وعن طريق رسل ثانوية *second messengers* يقلل تحطم

الكلايوجين ويحفز تكوينه كما ان آلية تسهيل دخول الكلوكوز الى الانسجة المحفزة بالانسولين غير مطلوبة في الانسجة العصبية وكريات الدم الحمر وخلايا الكبد وربما الامعاء ونبيبات الكلية . الانسولين هو هرمون بنائي حيث يزيد أخذ الكلوكوز من قبل العضلات والانسجة الاخرى ويزيد من الأيض التاكسدي oxidative metabolism وان هذا يمنع انحلال البروتين وتحول الأحماض الأمينية الى كلوكوز في الكبد ويمنع حركة الأحماض الشحمية من الأنسجة الشحمية وتحللها في الكبد الذي يصاحبه تكون الأجسام الكيتونية كما انه يحفز تكون الأحماض الشحمية من الكلوكوز. الانسولين مثل أي بروتين آخر فانه يهضم ويثبط نشاطه عند اعطائه عن طريق الجهاز الهضمي لذا يجب اعطائه حقناً ، يمتص الانسولين سريعاً من الحقن تحت الجلد ويؤيض بانزيم الانسولينيز insulinase الموجود في الكبد والكلية . عمر نصف الانسولين قصيراً جداً (دقائق) لذلك حضرت عدة مستحضرات تختلف فيما بينها بوقت بدأ الفعل وبطول فترة الفعل . وان الانسولين المستخدم في هذه المستحضرات قد يكون انسولين الخنزير او انسولين الانسان المحضر بتقنية الحامض النووي DNA (كل ملغم انسولين = 25-27 وحدة بناءً على نقاوة الانسولين) .

مستحضرات الانسولين (جدول رقم 43):

حضرت العديد من مستحضرات الانسولين التي تتفاوت في بداية فعلها وذروة تأثيره وطول فترة فعاليتها وتصنف المستحضرات بناءً على ذلك الى مستحضرات سريعة المفعول ، متوسطة المفعول وطويلة المفعول .

- **الانسولين النظامي Regular (clear , crystalline zinc insulin , CZI)** : وهو مستحضر عديم اللون (صافي) يضاف له الزنك للحفاظ على الشكل البلوري ، يحقن تحت الجلد وفي العضل وفي الوريد ، فترة فعله سريعة ، يبدأ فعله بعد 30-60 دقيقة من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة التأثير بعد ساعتين وفترة فعله 6-8 ساعات ، وحينما يعطي وريدياً فان فعله يبدأ بعد 10-30 دقيقة وذروة تأثيره تحصل بعد 30-60 دقيقة وفترة فعله 1-2 ساعة .

- **Neutral protamine Hagedorn , Isophane , Cloudy) NPH insulin** :

وهو معلق suspension غير صافي (خابط) مع كمية من الزنك للمحافظة على الشكل البلوري وكمية من البروتامين تضاف لاطالة فعله ، يحقن تحت الجلد فقط ، يبدأ فعله بعد 1-2 ساعة من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة التأثير بعد 8-10 ساعة وفترة فعله 20-24 ساعة .

- **(Protamine zinc insulin) PZI insulin** :

وهو معلق suspension غير صافي (خابط) يضاف له الزنك لتثبيت الشكل البلوري ويضاف كمية فائضة من البروتامين لاطالة الفعل ، يحقن تحت الجلد فقط ، يبدأ فعله بعد 4-6 ساعة من الحقن تحت الجلد ويعطي

ذروة التأثير بعد 12-14 ساعة وفترة فعله 24-36 ساعة ، ان الفرق بين PZI و NPH ان الأول فيه كمية فائضة من البروتامين ولا ينبغي ان يمزج مع الانسولين النظامي لان البروتامين الفائض يرتبط بالانسولين النظامي ويؤخر عمله ويطيل فعله .

- lente insulins

وهو مجموعة من المعلمات غير الصافية (الخابطة) تثبت في دارى الاستيت acetate buffer والزنك ، تحقن تحت الجلد فقط . نوع semi lente insulin يبدأ فعله بعد ساعة من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة تأثيره بعد 3-6 ساعات وفترة فعله 12-16 ساعة . اما مستحضر ultralent insulin فيبدأ فعله بعد 4-6 ساعات من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة تأثيره بعد 14-18 ساعة وفترة فعله 24-36 ساعة .

اما مستحضر lente فهو عبارة عن خليط 70% نوع ultra lente و 30% semi lente ، ويبدأ فعله بعد 1-2 ساعة من الحقن تحت الجلد، ويعطي ذروة تأثيره بعد 8-10 ساعة وفترة فعله 20-24 ساعة

جدول رقم 43: مستحضرات الانسولين قصيرة ومتوسطة وطويلة المفعول

المستحضرات	النوع	المظهر	بداية الفعل (ساعة) من الحقن	ذروة الفعل (ساعة) من الحقن	فترة الفعل (ساعة)	بالامكان خلطه مع
المستحضرات قصيرة المفعول	Regular , soluble , crystallin zinc insulin , CZI , clear	صافي	1-0 و 5	4-2	8-6	
	Semi lente , insulin zince suspension , amorphous	غير صافي (خابط)	1	6-3	16-12	
المستحضرات متوسطة المفعول	Lente (ultralente: semilente , 7:3)	غير صافي (خابط)	2-1	10-8	24-20	Regular,lente,s milente
	NPH,Neutral rotamine hagedorn , isophane	غير صافي (خابط)	2-1	10-8	24-20	Regular
المستحضرات طويلة المفعول	Ultra lente	غير صافي (خابط)	6-4	18-14	36-24	Regular , semi lente
	PZI , protnmine zinc insulin	غير صافي (خابط)	6-4	20-14	20-14	

جدول رقم 43: مستحضرات الانسولين قصيرة ومتوسطة وطويلة المفعول

- حضرت نظائر انسولين سريعة المفعول تم تحضيرها بعد تحويل بعض الاحماض الامينية لتسريع امتصاصها من منطقة الحقن . من هذه النظائر لسبرو انسولين lispro insulin و انسولين اسبارت insulin aspart التي تعطى فعلها بعد عشر دقائق من الحقن تحت الجلد . ان كلا النوعين يرتبطان بمستقبلات الانسولين غير ان انسولين اسبارت له اللفة للارتباط بمستقبلات عامل النمو المشابه للانسولين (IGF-1)، ينظر جدول (44) نظائر الانسولين سريعة المفعول .

- مضخة الانسولين : هي مضخة محمولة تطبق خارجيا تعطى تجهيز مستمر من الانسولين تحت الجلد من خلال ابرة حقن تحت جلدية ، المضخة تعطى سرعة حقن محددة بين الوجبات ومن الممكن تنظيم الحقن يدويا خلال الوجبات . يستخدم فيها غالبا الانسولين قصير المفعول .

جدول رقم 44: نظائر الانسولين سريعة المفعول

النوع	المستحضرات	بداية الفعل (دقيقة) من الحقن	ذروة الفعل (ساعة) من الحقن	فترة الفعل (ساعة)
مستحضرات أنسولين سريعة المفعول	LISPRO INSULIN	10-20 دقيقة	1-2 (ساعة)	2-4
	INSULIN ASPART	10-20	1	3-5

الاستخدامات السريرية لمستحضرات الانسولين

1-مرض السكري

ان مستحضرات الانسولين تستخدم كعلاج تعويضي خصوصا للنوع الاول من مرض السكر وتعطى بجرع كافية لان تجعل مستوى السكر في الدم طبيعيا مع بول خالي من السكر والاجسام الكيتونية .

2-اغماء مرض السكري او الحمض الكيتوني السكري

انها حالة طارئة لان المريض قد يموت نتيجة الجفاف والحمض acidosis لذا تقتضي العلاج السريع بالانسولين النظامي regular insulin في الوريد او تحت الجلد حيث ان الانسولين سريع الفعل سيكون مطلوبا لعلاج حالة فرط السكر مع السوائل الوريدية ، يعطى الانسولين النظامي بجرعة 1و0-2و0 وحدة / كغم عن طريق الوريد يليه 1و0 وحدة / كغم / ساعة بالتسريب الوريدي وان انخفاض السكر 10 % لكل ساعة يعتبر استجابة كافية .

الاعراض الجانبية للانسولين :

1- انخفاض سكر الدم : انه العرض الاكثر حدوثا مع استخدام الانسولين وغالبا يحدث لدى المرضى الذين تكون حاجتهم للانسولين متأرجحة بشكل لا يمكن التنبؤ به ، كما انها تحدث عند اعطاء الانسولين بجرعة اكثر من الحاجة او عند اعطائه مع اهمال وجبات الطعام او عند تطبيق تمارين شاقة . تعالج الحالة باعطاء الكلوكوز وريديا حيث انه يعكس الحالة سريعا بينما لا يفضل كثيرا اعطاء كلوكاكون وريديا او الادرينالين تحت الجلد.

2- التفاعلات الموضعية : قد يحصل تورم واحمرار ووخز او تقريص في منطقة الحقن يحدث عند اول استخدام للانسولين ، كما ان ضمور شحمي lipodystrophy غير منتظم للشحوم تحت الجلدية يحدث مع تكرار حقن الانسولين في نفس المنطقة ، ولمنع حصول الحالة يجب استبدال منطقة الحقن بين فترة واخرى وعموما ان الحالة قليلة الحدوث مع استخدام المستحضرات عالية النقاوة .

3- الاستسقاء : قد يحصل الاستسقاء او الخرب في الوجه لفترة قصيرة وهو ليس بذات اهمية ويصل عند بداية العلاج بالانسولين .

4- الحساسية للانسولين : وقد تحصل حساسية شديدة مع الشري urtiaria ووالاستسقاءات في 1-2 % من المرضى وان الحساسية قد لا تعود غالبا للانسولين وربما للكيمات القليلة من البروتينات الاخرى المصاحبة له عند الاستخلاص، وعموما لا تحصل هذه الحالة مع مستحضرات الانسولين عالية النقاوة ، وقد تحصل الحالة نتيجة استخدام مستحضرا انسولين الخنزير وفي تلك الحالة يجب استبدال المستحضر الى مستحضر انسولين الانسان .

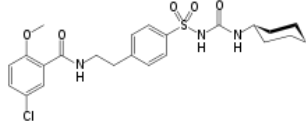
5- مقاومة الانسولين : حتى عندازالة البنكرياس من الانسان فإنه يحتاج الى 30-50 وحدة من الانسولين يوميا للسيطرة على مستوى السكر عند الحدود الطبيعية ، غير ان وصول حاجة مريض السكري الى 200 وحدة او اكثر في اليوم يدل على ان المريض لديه مقاومة للانسولين وربما تكون المقاومة بسبب زيادة افراز هرمونات قشرة الغدة الكظرية، او تكون اجسام مضادة للانسولين وعموما حتى ان تكونت المقاومة للانسولين فهي ربما تكون خاصة بالنوع وتكون اكثر حدوثا لانسولين الابقار منها لانسولين الخنزير وعموما يعد استخدام انسولين الانسان علاجا للحالة ومن الجدير بالذكر سجلت حالات مقاومة للانسولين بسبب تكون اجسام مضادة لمستقبل الانسولين.

الادوية المخفضة للسكر الفمية Oral hypoglycemic

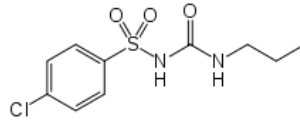
ان هذه الادوية تخفض مستوى الكلوكوز عند اعطائها عن طريق الفم . ان مشكلة الانسولين كانت تتمثل بعدم امكانية اعطائه الا عن طريق الحقن ، لذا فقد انشغل العديد من الباحثين بالبحث عن ادوية بالامكان اعطائها عن طريق الفم وتم تفحص فعالية السلفنميدات في الاربعينات لهذا الغرض تلك المركبات التي تتمثل فعاليتها في قتل الجراثيم فوجد ان بعضها تخفض سكر الدم كعرض جانبي لها . على أي حال ان اول مجموعة من الادوية

استخدمت سريريا لهذا الغرض هي مركبات سلفونيل يوريا sulfonyleurea حيث ادخل اول افرادها (تولبيوتمايد tolbutamide) للاستخدام عام 1957 ثم تلا ذلك دخول العديد من الادوية من هذه المجموعة ومن ثم في السبعينات دخلت مجموعة اخرى تمثل الجيل الثاني من هذه المجموعة لها فعالية 20-100 مرة بقدر فعالية ادوية الجيل الاول وسريريا اول مركب من مجموعة البكونايد biguanide دخل الاستخدام هو فنفورمين phenformin عام 1957 ثم تلاه المتفورمين ، وحديثا ادخلت مجاميع اخرى منها مثبطات ألفا كلوكوسيديز α - glucosidase ونظائر الميكليتينايد وثايوزوليدين دايون لذا فان الادوية المخفضة للسكر الفمية تضم المجاميع التالية (جدول رقم 45):

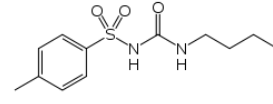
sulfonyluria	1- سلفونيك يوريا
	أ- الجيل الاول
Tolbutamide	- تولبيوتمايد
Chlorpropamide	- كلوربروبمايد
	ب- الجيل الثاني
Gilbenclamide	- جابنكلمايد
Glipizide	- كليزيايد
Gliclazide	- كلكليزيايد
Glimepiride	- كليميپيرايد
Biguanides	2- بكونايد
Phenformine	- فنفورمين
Metformine	- متفورمين
Meglitinide analogues	3- نظائر الميكليتينايد
Repaglinide	- ريباكلانايد
Nateglinide	- ناتيكلانايد
Thiozolidine diones	4- ثايوزوليدين دايون
Rosiglitazone	- روسيكليتازون
Pioglitazone	- بايوكليتازون
α - glucosidase inhibitors	5- مثبطات الفا كلوكوسايديز
Acarbose	- أكاربوز
Miglitol	- مكليتول



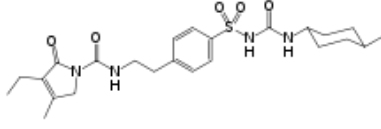
جلبنكلمايد



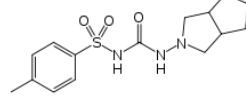
كلوربروبمايد



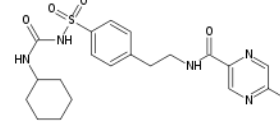
تولبيتمايد



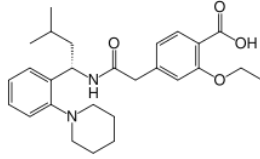
كليمبيرايد



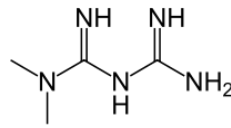
كلكليزايد



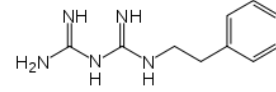
كلبيزايد



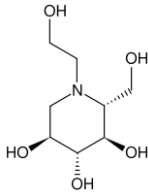
ريباكلانايد



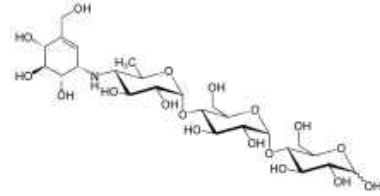
مينتفورمين



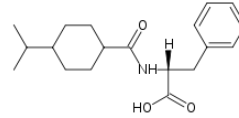
فينفورمين



مكلينتول



اكاربوز



ناتيكلنايد

سلفونيل يوريا sulfonyleurea

وهي اشيع الادوية استخداما في السكر غير المعتمد على الانسولين . ان آلية العمل الرئيسية لهذه المجموعة هي تحفيز تحرر الانسولين من بنكرياس المريض وبجرع عالية يمنع انتاج السكر في الكبد فضلا عن ذلك فان ادوية الجيل الثاني لها تأثيرات خارج البنكرياس تتمثل بزيادة حساسية الانسجة للانسولين ،على أي حال ان هذه الادوية غير فعالة في السكري النوع الاول وحتى في سكري النوع الثاني الشديد بسبب قلة اعداد خلايا بيتا الحية فيهما كما ان المرضى البدناء تكون استجابتهم ضعيفة للسلفونيل يوريا بسبب قلة الحساسية للانسولين في هؤلاء المرضى .

ان السلفونيل يوريا تعمل على مستقبل يتمثل بأقنية البوتاسيوم الحساسة للاندوسين ثلاثي الفوسفات (K_{ATP}) الذي يوجد على السطوح الغشائية لخلايا بيتا . غلق هذه القنوات يؤدي الى ازالة استقطاب اغشية خلايا بيتا وانفتاح اقنية الكالسيوم المحكومة بالشحنة فيدخل الكالسيوم الى خلايا بيتا مؤديا الى انفتاح الحبيبات الحاوية على الانسولين ، ان مستوى الاندوسين ثلاثي الفوسفات والاندوسين ثنائي الفوسفات ينظم اقنية البوتاسيوم بناءا على مستوى الكلوكوز ان قنوات البوتاسيوم الحساسة للاندوسين ثلاثي الفوسفات تتغلق عندما يرتبط السلفونيل يوريا بمستقبلها المسمى SUR1 .

السلفونيل يوريا تمتص بشكل جيد من المسلك الهضمي ارتباطها ببروتينات البلازما يصل الى 90% وتتميز بحجم توزيع قليل (2و0-4و0 لتر / كغم) ، تتفاوت السلفونيل يوريا في درجة الأيض في الكبد او في الكلية بعض مؤيضاها فعالة لذلك فانها تتفاوت في اعمار النصف وفترة الفعل، السلفونيل يوريا ومؤيضاها تطرح عن طريق البول او البراز. الجيل الاول من السلفونيل يوريا لم يعد يستخدم بكثرة بسبب عدم خصوصيتها وتأخر فترة فعلها وطول فترة فعل بعضها وما يصاحبها من مدى واسع من الاعراض الجانبية .

الكلوربرومايد يتميز ببطئ بداية الفعل ولا يصل الدواء الى ذروة فعله الدوائي الا بعد 1-2 اسبوع كما انه لا يصفى من الجسم الا بعد مرور عدة اسابيع على قطع العلاج ، كما ان للدواء العديد من الاعراض الجانبية .

تولبيوتمايد **tolbutamide** يعتبر قصير المفعول لذا يفضل في المرضى الذين يحدث لهم انخفاض شديد في السكر عند العلاج بخافضات السكر الفموية ،

اما الجيل الثاني من السلفونيل يوريا فيتميز بخصوصيته العالية وألفته الشديدة لمستقبلات **SUR1** كما ان بداية فعلها سريعة واعراضها الجانبية أقل وربما يكون لها تأثيرا مدررا خفيفاً وارتباطها ببروتينات البلازما أعلى من أدوية الجيل الأول .

جليبنكلمايد **glibenclamide** حوالي 150 مرة اقوى من التولبيوتمايد ومرتين اقوى من كليبيزايد ، يتأيض بشكل كامل في الكبد الى مؤيذين ضعيفين من حيث فعاليتهم المخفضة للسكر وتطرح في البول ، معدل فترة فعل الدواء 24 ساعة .

كليبيزايد **glipizide** مشابه للجليبنكلمايد لكنه يتأيض في الكبد الى كليبيرايد **glimeperide** الذي يتأيض الى مؤييض اقل فعالية ويطرح في البول والبراز .

الاعراض الجانبية

- انخفاض سكر الدم : ويعتبر العرض الاكثر شيوعا واحيانا قد يكون شديدا وهو اكثر شيوعا في الشيوخ او مرضى الكبد والكلى او حينما تعطى مركبات السلفونيل مع ادوية اخرى تخفض سكر الدم .

- انخفاض سكر الدم اكثر مع استخدام الكلوربرومايد واقل مع التولبيوتمايد وكليبيزايدو جليبيكلمايد وكلمبيرايد.

- الاعراض الجانبية غير الخاصة : مثل الغثيان والقيء والنفخ و الاسهال او الامساك و الصداع وزيادة الوزن.

- فرط التحسس : الطفح الجلدي ، الحساسية للضوء ، نقص كريات الدم البيض الوقتي ، واحيانا زيادة كريات الدم البيض غير الحبيبية . الكلوربرومايد قد يحدث اليرقانو يزيد حساسية الكلية للهرمون المانع للابالة .

ان هذه الادوية تطرح في الحليب ولا ينبغي اعطائها للمرضعات .

بكونايد Beguanides

استخدم من هذه المجموعة الفنفورمين phenformine لفترة تزيد على ثلاثين سنة ولكن اوقف استخدامه بسبب ما يحدثه من حماض حامض اللاكتيك lactic acidosis لذا فان من هذه المجموعة يستخدم فقط دواء المتفورمين metformin لعلاج مرضى السكري غير المعتمد على الانسولين الذين لا يستجيبون للحمية الغذائية . ان المتفورمين لا يؤثر على افراز الانسولين لكنه يثبط انتاج الكلوكوز في الكبد ويزيد اخذ الانسجة المحيطة للكلوكوز وانه من النادر ان يحدث انخفاض في السكر ، ويفضل في المرضى البدناء كما انه يستخدم لعلاج متلازمة المبيض متعدد الاكياس ومايصاحبه من داء الشعرانية ويزيد خصوبة النساء ربما بالاقبال من انتاج الاندروجينات . يعطى المتفورمين مرتين الى ثلاث مرات يوميا وقت الوجبات .

الاعراض الجانبية تشمل اعراض الجهاز الهضمي ومنها الغثيان والقيء وفقدان الشهية ، طعم معدني في الفم وعدم ارتياح بطني والاسهال وتحصل هذه الاعراض في 20% من الذين يتعاطون الميتفورمين وبالامكان اقلال هذه الاعراض بالابتداء بجرعة قليلة ثم تنظيم الجرعة بناء على الحاجة . ان المتفورمين ايضا يحدث حماض حامض اللاكتيك ولكن حدوثه نادر ماعدا في مرضى العجز الكلوي او العجز القلبي كما ان المتفورمين يجب تحاشيه ايضا في مرضى عدم الكفاية الكبدية وقد ظهرت مستحضرات جديدة تضم الميتفورمين والجلبنكمايد (بكونايد + سلفونيل يوريا) .

نظائر المكليتايد Meglitnide analogues

وهي عبارة عن ادوية محفزة لافراز الانسولين سريعة الفعالية وقصيرة فترة الفعل .

ريباكلنايد repaglinide :

يعمل على مستقبلات السلفونيل يوريا فضلا عن عمله على مستقبلات اخرى محفزا افراز الانسولين . انه يحفز الافراز بشكل سريع وهو قصير الفعالية يعطى قبل كل وجبة طعام لمنع ارتفاع السكر بعد الطعام . اعراضه الجانبية قليلة وخفيفة ومنها الصداع وعسر الهضم وزيادة الوزن ويعد هذا الدواء بديل السلفونيل يوريا في السكر غير المعتمد على الانسولين كما ويعطى مع المتفورمين ويقنضي تحاشي اعطائه في الامراض الكبدية . ناتاكلنايد nateglinide وهو ايضا سريع الفعالية وقصير فترة الفعل بل ان فعله اقصر من الريباكلنايد يؤخذ قبل وجبة الغذاء بفترة 10-30 دقيقة ، اعراضه الجانبية خفيفة وتتضمن الدوار والغثيان واعراض تشبه الانفلونزا ، وآلام المفاصل وعموما لا تحدث نظائر المكليتايد انخفاضاً في مستوى السكر تحت المستوى الطبيعي الا نادرا .

جدول رقم 45 : الخصائص الرئيسية لخافضات السكر الفموية

الادوية	عمر النصف البلازمي (ساعة)	فترة الفعل (ساعة)	طريقة تصفية الدواء	الجرعة اليومية	عدد الجرعات اليومية	الملاحظات
سلفونيل يوريا						
ادوية الجيل الاول توليبوتاميد tolbutamide	8-6	8-6	الكبد	3-0 و 5-0 غرام	3-2	ضعيف الفعل، فترة فعله قصيرة ، امين خصوصا في المرضى الذين يحدث لهم انخفاض السكر مع الادوية الاخرى
كلوربروباميد chlorpropamide	36-30	48-36	الكبد ، الكلى	1 و 5-0 و 0 غرام	1	اطول فعلا ربما يسبب انخفاض السكر لفترة طويلة ، ينشط فعل الهرمون المانع للإبالة ADH ، يحدث يرقان أكثر من بقية الادوية
ادوية الجيل الثاني جلنكلاميد Gilbenclamide	6-4	24-18	الكبد	5-15 ملغم	2-1	أكثر فعالية، بداية فعله بطيئة ، ربما يكون ذي جدوى حينما تفشل الادوية الاخرى ، يطرح في البول والبراز كمويضات ، فترة فعله طويلة
كلبيزايد glipizide	5-3	18-12	الكبد	20-5	2-1	سريع الفعل بالامكان اعطائه مرة واحدة في اليوم
كلكليزايد gliclazide	20-8	24-12	الكبد	40-240 ملغم	2-1	لديه فعالية ضد تجمع الصفائح الدموية ، يقلل الجذور الحرة يؤخر حدوث اعتلال الشبكية السكري
كليمبيريد glimepride	7-5	24	الكبد	1-6 ملغم	1	له فعل قوي خارج البنكرياس يعطى مرة واحدة وبالامكان قسمتها الى جرعتين يوميا اذا كانت الجرعة اليومية أكثر من 4 ملغم
بكونايد						
فنفورمين phenformin	10-3	12-8	الكبد والكلى	25-150 ملغم	3-1	قد يحدث الحمض بحامض اللاكتيك (lactic acidosis) اوقف استخدامه في العديد من الدول
متفورمين metformin	3-1 و 5	8-6	الكلى	5 و 2-0 غرام	4-2	لا يتأبض، وحدث الحمض بحامض اللاكتيك اقل كثيرا من الفنفورمين
نظائر الميكلينتايد meglitinide analogues						
ريباكلنايد repaglinide	اقل من او يساوي 1	3-2	الكبد	1,5-8 ملغم	4-3	
ناتيكنايد nateglinide	1 و 5	3-2	الكبد	180-480 ملغم	4-3	
ثايوزوليدينيون thiazolidinediones						
روسكليتازون rosiglitazone	4	24-12	الكبد	4-8 ملغم	2-1	يعكس الحالات المقاومة للإنسولين، لا يحدث انخفاض السكر، لا يستخدم في مرضى القلب والكبد
بايوكليتازون pioglitazone	5-3	24	الكبد	15-45 ملغم	1	ربما يفيد مرضى فرط الدهون في الدم

ثايازوليدين دايون :

تضم من هذه المجموعه بايوكليتازون pioglitazone وروسكليتازون resiglitazone وهذين الدوائين لهما القدرة على اقلال المقاومة للإنسولين وتحسين فعل الانسولين ان هذه المجموعة هي ادوية شادة لمستقبلات peroxisome proliferators – activated receptor (PPARY) التي تحفز استنساخ العديد من جينات الانسولين ، انها تحسن دخول الككوز للانسجة الشحمية والعضلية وتنشط الجينات التي تنظم

ايض الاحماض الشحمية في الانسجة الشحمية ، ان بايوكلتيازون piolitazone يقلل الكلسريدات الثلاثية ايضا ويرفع مستوى HDL دون تغييرات كبيرة على مستوى LDL كما ان بايوكلتيازون وروسيكليتيازون يتحملهم المرضى بشكل جيد ومن اعراضهم الجانبية زيادة حجم الدورة الدموية والاستسقاء وزيادة الوزن والصداع وآلام العضلات وفقر دم بسيط ، لا يحدثان انخفاض السكر دون المستوى الطبيعي سجلت حالات نادرة من اضطرابات قلبية وكبدية مع استخدامهما ، ويجب تحاشي استخدامها في امراض الكبد وفشل القلب الاحتقاني ، قد تستخدم هذه الادوية مع المتفورمين ، السلفونيل يوريا او مع الانسولين .

مثبطات انزيم ألفا كلوكوسايديز

أكاربوز acarbose

وهو متعدد سكريات معقد يثبط بشكل معكوس انزيمات ألفا كلوكوسايديز انزيمات الخطوات النهائية في هضم السكريات في ظهارة الامعاء ويقلل الهضم والامتصاص للسكريات المتعددة والسكروروز . يحد من ارتفاع السكر بعد وجبة العظام بدون ان يزيد الانسولين كما انه يقلل من HbA_{1c} ويقلل من وزن الجسم ومستوى الكلسريدات الثلاثية في الدم . انه لا يحدث انخفاض السكر عن الحدود الطبيعية ويستخدم مع الاكل (مع او بدون السلفونيل يوريا) في الاشخاص البدناء . الجرعة 50-100 ملغم ثلاث مرات يوميا يؤخذ في بداية كل وجبة طعام ، تمتص من الدواء كمية قليلة فقط وقد يحدث نفاخ البطن نتيجة تخمر السكريات غير الممتصة ، يطرح 50% من الدواء غير متأين في البراز والباقي يمتص ويطرح في البول .

مكليتول Miglitol

انه ايضا مثبط لانزيمات ألفا كلوكوسايديز لكنه يثبط ايضا انزيمات السكريز sucrase والمالتيز maltase لايتأين الدواء ويطرح عن طريق الكلى ، ويستخدم لنفس استخدامات أكاربوز وله نفس الأعراض الجانبية .

الفصل الثامن

مضادات الجراثيم

Antimicrobial drugs

لقد نالت الجراثيم من البشر ما نالت ردها طويلاً من الزمن دون إن تكون له معرفة بها أو سلاحاً لردعها , حيث اعتاد على مكافحة الأمراض والمحافظة على اعتدال صحته باستخدام الأعشاب والنباتات الطبية . ولم يتعرف الانسان الى الجراثيم الا في النصف الاخير من القرن التاسع عشر حيث بدأ بول إيرلخ يستخدم الاصباغ والمعادن العضوية organometallics في العلاج تحت فكرة ان الجراثيم تصطبغ بالصبغات فربما تكون لهذه الصبغات سمية انتقائية عليها , فأستخدم صبغة المثلين الزرقاء والتريبان الحمراء لقتل بعض الجراثيم , غير ان فترة مداواة الحديثة قد بدأت بعصر دوماك وفيلمنك , حيث استقطاع دوماك عام 1935 من استخدام صبغة البروننتوسيل في العلاج التجريبي والسريري ثم اكتشف ان صبغة البروننتوسيل هي صبغة سلفنميديه Sulphonamide وان الفعل القاتل للجراثيم لمركب السلفنمايد في تركيبها , بعدها دخل السفايبردين كأول فرد من السلفنميدات الى الاستخدام عام 1938 اما فيلمنك فيعتبر أول من اشار الى ان أحد اطباقه المزروع بجراثيم المكورات العنقودية الذهبية قد تلوث بفطر البنسلين نوتيم , حيث ادى الفطر الى منع نمو البكتريا في المنطقة القريبة منه , بعد ذلك تم عزل مادة البنسلين واستخدم سريراً عام 1941 وكانت له نتائج سحرية ادت الى انتاجه تجارياً فيما بعد . بعدها استطاع واكسمان Waksman وجماعته عزل الستربتومايسين عام 1944 , ثم جاء اكتشاف التتراسايكلينات والكلورمفينيكول والارثرومايسين , حيث حصل كل من دوماك وفيلمنك وجاين-فلوري وواكسمان على جائزة نوبل على هذه الاكتشافات .

المضادات الحيوية antibiotics : هي مواد تنتج من قبل بعض الاحياء المجهرية (بكتريا، فطريات) وتستخدم لاثبات نمو او قتل احياء مجهرية اخرى . لقد استخدم مصطلح المداواة الكيماوية والذي كان يقصد به استخدام المواد الكيماوية لقتل الجراثيم دون التأثير على الكائن الحي (المضيف) الذي يأويها , غير ان هذا المصطلح الذي اطلق ابتداءً على الادوية المصنعة كيميائياً امتد ليشمل مداواة الامراض السرطانية بالكيماويات وليس الجراثيم وحسب وبناءً على ما تقدم فإن الكثير من الاختصاصيين يفضلون استخدام مصطلح المضادات الجرثومية antimicrobial drugs الذي يشمل المواد الطبيعية والمصنعة التي تستخدم لاثبات نمو او قتل الجراثيم , وقد تستخدم مصطلحات اخرى للدلالة على نوع المسبب المرضي الذي يعمل عليه الدواء مثل مضادات البكتريا antibacterials مضادات الفايروسات antivirals مضادات الفطريات antifungals مضادات الديدان او الطفيليات antihelminitics مضادات الأوالي antiprotozoals .

تصنف المضادات الجرثومية

تصنف المضادات الجرثومية بناءً على التركيب الكيماوي الى :

- السلفنميدات والسلفونات : مثل سلفاديازين , سلفاميثاكسازول

- الداى امينوبايراميدينات وتضم الترايميثوبريم وبايرييميثامين .

- الكوينولونات مثل سبروفلوكساسين ونورفلوكساسين

- مجموعة البييتالاكتام وتضم البنسلينات مثل الامبسلين وكلوكساسلين الخ والسفالوسبورينات مثل سيفالوكسين , سيفاتاكسيم
- مشتقات النايتروبنزين مثل الكلورمفنيكول .
- الامينوكلوكوسيدات مثل الستربتومايسين والجنتاميسين ...
- الماكروليدات مثل الاريترومايسين والكلرثرمايسين ...
- البولي بيتايدات مثل البولي مكسين والكولستين والبيستراسين ...
- الكلايكوببتايدات مثل الفانكوممايسين وتيكوبلانيين .
- نايترواميدازولات مثل مترونيدازول , تينيدازول
- مشتقات حامض النيكوتينك مثل الايزونيازيد وبايرازنمايد ...
- البولينات مثل النستاتين والامفوترسين - ب....
- الازولات مثل الكيتوكونازول والفلوكونازول ...
- المضادات الحيوية الاخرى مثل اللنكوسين , الكاندمايسين , الريفامبسين , الايثاميتول ...

كما تصنف المضادات الجرثومية على اساس آلية عملها الى :-

- المضادات الجرثومية التي تثبط تصنيع جدار الخلية مثل البنسلينات والسفالوسبورينات .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع غشاء الخلية مثل البولي بيتايدات .
- المضادات الجرثومية التي تثبط تصنيع البروتينات مثل التتراسايكلينات , الماكروليدات , الكلورمفنيكول .
- المضادات الجرثومية التي تؤدي الى تخطئة قراءة شفرة mRNA مثل الامينوكلوكوسيدات .
- المضادات الجرثومية التي تثبط انزيم جايريز الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA-gyrase مثل الكوينولينات .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع تصنيع DNA مثل ايدوكسي يوردين واسكلوفير .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع وظيفة DNA مثل الريفامبسين والمترونيدازول .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع الايض في الجراثيم مثل السلفنميدات والترايميثوبريم .

كما تصنف المضادات الجرثومية على اساس طيف فعاليتها الى :-

- مضادات جرثومية ضيقة الطيف: مثل البنسلين ج , ستربتومايسين , اريثروماسين , حيث يؤثر البنسلين ج والايثرومايسين على الجراثيم الموجبة لصبغة كرام ويؤثر الستربتومايسين على الجراثيم السالبة لصبغة كرام
- مضادات حيوية واسعة الطيف : لها تأثير على الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام مثل الكلورمفنيكول , التتراسايكلين ...

وتصنف المضادات الجرثومية على اساس نوع الفعل (قاتله للجراثيم bacteriocidic و مثبطة لنمو الجراثيم bacteriostatic) الى :-

- المضادات الموقفة لنمو الجراثيم مثل السلفنيميدات , التتراسايكلينات , الكلورمفينيكول , الاريثرومايسين .
- المضادات التي تقتل الجراثيم مثل البنسلينات , السلفالوسبورينات , البولي بيتايدات .

وتصنف المضادات الجرثومية على اساس نوع الجراثيم التي تؤثر عليها الى :-

- مضادات بكتيرية مثل البنسلين والستربتومايسين .
- مضادات فطرية مثل النستاتين والامفوترسين – ب .
- مضادات فايروسية مثل الاسكلوفير والامانتادين .
- مضادات الديدان مثل المبندازول والنكلوزمايد والألبندازول .
- مضادات الأولي protozoa مثل الكلوروكوين , والميترونيدازول .

مقاومة الجراثيم للمضادات الجرثومية Resistant of microbes to antimicrobials

وتعني المقاومة عدم استجابة الجراثيم للمضادات الجرثومية وتقسّم الى مقاومة طبيعية ومقاومة مكتسبة .

-المقاومة الطبيعية Natural resistance

ان بعض الجراثيم بطبيعتها مقاومة لبعض المضادات الجرثومية بسبب عدم امتلاكها المكون او المسلك الايضي الذي تقع عليه آلية عمل المضاد الجرثومي , مثل مقاومة العصيات السالبة لصبغة كرام للبنسلين او مقاومة عصيات السل للتتراسايكلين , ولان هذا الاعتبار مأخوذ به عند وصف الادوية لعلاج الاصابات الجرثومية لذا فإن هذا النوع من المقاومة ليس له اهمية سريرية .

-المقاومة المكتسبة Acquired resistance

وهي تطوير الجراثيم للمقاومة التي تصبح بموجبها غيرمتأثرة بالمضاد الجرثومي , ان تطوير هذا النوع من المقاومة , الذي يعد مشكلة سريرية , قد يحدث من خلال :

- اكتساب المقاومة بالطفرة الوراثية mutation

حيث تحصل تغيرات ثابتة في المادة الوراثية للجرثومة وقد لا تكون المضادات الجرثومية هي السبب في حدوثها , حيث ان أي تجمع جرثومي يحتوي على عدد من الجراثيم التي حصلت لها طفرة وراثية والتي تحتاج تركيزا اعلى من المضاد الجرثومي لقتلها وبالتالي فإن لديها فرصة للبقاء والتكاثر عندما يقضي المضاد على المجاميع الحساسة وبمرور الوقت قد تحل المجاميع المقاومة بدل المجاميع الحساسة .

- اكتساب المقاومة بالانتقال الجيني gene transfer

وقد تسمى بالمقاومة المعدية infectious resistance حيث من الممكن ان تنتقل المقاومة من الجراثيم المقاومة الى الجراثيم الحساسة بعدة طرق منها :

- الاقتران conjugation

حيث تتكون جسور بين البكتريا المقاومة والبكتريا الحساسة يطلق عليها البروزات الجنسية sexual pilus , ينتقل من خلالها DNA الكروموسومي او خارج الكروموسومي (البلازميد) extracromosomal (plasmid) أي ان الجين الذي يحمل المقاومة (عامل R R-factor) ينقل من جرثومة الى اخرى . ان الاقتران قد يحصل في القولون حيث يوجد مجتمع متنوع من العصيات السالبة لصبغة كرام ، حيث قد تنتقل المقاومة من الجراثيم غير المرضية الى جراثيم المرضية .

ان العديد من المقاومة مثل مقاومة سالمونيلا التايفوئيد للكلورمفينيكول ، ومقاومته الاشيريشيا القولونية للستربتومايسين ومقاومة مكورات السيلان للبنسلين تحصل بهذه الآلية . كما بالامكان انتقال مقاومة متعددة بطريقة الاقتران لذا فان هذه الآلية تمثل أهم آليات انتقال المقاومة في الجانب السريري .

- الانتقال بالعائيات (التأبير) transduction

ان انتقال الجينات الحاملة للمقاومة من خلال العائيات البكتيرية bacteriophage هي إحدى طرق انتقال المقاومة حيث يؤخذ عامل R (R-factor) من قبل العائية البكتيرية وتنقله الى بكتريا اخرى حيث ان بعض انواع المقاومة للبنسلين والاريثرومايسين والكلورمفينيكول تحصل عبر الانتقال بالعائيات .

- التحول Transformation

وفي هذا النوع من المقاومة فان البكتريا المقاومة تحرر الحامض النووي الحامل لجينات المقاومة في الوسط حيث ينتقل الى بكتريا اخرى لتصبح مقاومة للمضاد الجرثومي مثل اكتساب جرثومة المكورات السبحية الرئوية للمقاومة ضد البنسلين ، وعموماً تعد هذه الآلية هي الأقل أهمية سريرية .

المقاومة المشتركة cross resistance

لوحظ ان امتلاك الجرثومة للمقاومة ضد مضاد جرثومي معين يجعلها تقاوم مضادات جرثومية اخرى لم تتعرف عليها سابقاً وهذا غالباً ما يلاحظ تجاه المضادات الجرثومية التي تتشابه في تركيبها الكيميائي او آلية عملها . فمثلاً ان مقاومة الجرثومة لاحد السلفنيميدات قد يجعلها تقاوم جميع انواع السلفنيميدات واكتساب المقاومة للنتراسايكلين ربما يجعل الجرثومة تقاوم جميع انواع النتراسايكلينات ، على أي حال ان هذا ليس صحيحاً دائماً فان الجرثومة التي تقاوم الجنتاميسين تستجيب للأميكاسين وهما من نفس المجموعة الكيميائية . كما ان المقاومة المشتركة قد تحصل ضد المضادات الجرثومية التي لا يوجد تشابه كيميائي بينها مثل بعض الجراثيم التي تكتسب المقاومة للكلورمفينيكول لوحظ انها تقاوم النتراسايكلينات ولوحظ ان الجراثيم التي تقاوم الاريثرومايسين تقاوم اللنكوسين ايضاً ، وعموماً تشكل المقاومة المشتركة واحداً من أهم مشاكل معالجة الاصابات الجرثومية التي تؤدي الى فشل العلاج .

ان الآليات التي تستخدمها المضادات الحيوية لمقاومة المضادات الحيوية تم ذكرها مع كل مضاد حيوي يتم التطرق اليه في هذا الكتاب .

وبغية منع تطور المقاومة الجرثومية يجب :

- عدم وصف المضادات البكتيرية للحالات التي لا تستجيب لها مثل الاصابات الفيروسية .
- عدم وصف المضادات البكتيرية للاصابات التي لا يصلها المضاد الحيوي او المحاطة بانسجة لا يخترقها المضاد الحيوي مثل الخراج .
- عدم استخدام المضادات الحيوية لغير اغراضها مثل استخدامها كأضافات غذائية للحيوانات مما يؤدي الى تطور عتر جرثومية مقاومة ومن ثم انتقالها الى الانسان .
- يجب عدم قطع فترة العلاج عند تحسن الاعراض المرضية ويجب الاستمرار بالعلاج لفترة الموصوفة بغية عدم اعطاء فرصة للمتبقي من الجراثيم لتطوير المقاومة .
- تفضل المضادات الحيوية ضيقة الطيف سريعة الفعل في العلاج عدا الحالات التي لم تحدد بها هوية الجرثومة او عندما يكون المضاد الحيوي ضيق الطيف غير ملائم الاستخدام للمريض لاي سبب من الاسباب .
- يجب استخدام خلطات المضادات الحيوية في الجراثيم التي يعرف عنها تطويرها للمقاومة كما في عصيات السل .
- الجراثيم المعروفة بتطوير المقاومة سريعاً مثل المكورات العنقودية الذهبية والاشيريشيا القولونية وعصيات السل يجب ان تعالج بشكل مكثف ومنتظم لا يعطيها الفرصة لتطوير المقاومة .

اختيار المضاد الجرثومي في العلاج

ان هناك العديد من العوامل تتدخل في اختيار المضاد الجرثومي ومنها :-

1- عوامل تتعلق بالمريض :

- عمر المريض : الشيوخ والرضع بناءً على طبيعة الايض لديهم فان ذلك قد يكون محدداً لاستخدام نوع المضاد الجرثومي .
- وظائف الكبد والكلى تتدخل في اختيار المضاد الجرثومي من خلال مقارنة وظائف هذه الاعضاء بطبيعة ايض الدواء وطريقة طرحه .
- عوامل موضعية مثل وجود القيح او المواد المتخررة necrotic او البيئة اللاهوائية , او وجود حواجز بنسيجه تعيق اختراق المضاد الجرثومي للوصول الى منطقة الاصابة .
- الحساسية من الدواء : ان وجود تاريخ سابق لوجود حساسية من دواء معين يعد محدداً لاختيار هذا الدواء او ذلك .
- طبيعة الجهاز المناعي فان تداعي الجهاز المناعي يتطلب استخدام الادوية القاتلة للجراثيم وليس المثبطة للنمو.

- الحمل : الكثير من المضادات الجرثومية لا تعطى اثناء الحمل لقدرتها على عبور المشيمة والاضرار بالجنين , كما ان الكثير من الادوية يتم تجنبها في المرضعات لنزول الدواء بتركيز عالي في الحليب واضراره بالرضع.

- العوامل الوراثية : ان بعض المضادات الجرثومية قد يحدث تحلل دموي عند اعطائها لمرضى عوز G-6PD , كما يجب تحاشيها في المرضى الذين يفتقرون وراثياً الطريق الأيضي الخاص بها .

2- العوامل المرتبطة بالجراثيم :

من المفضل وصف المضاد الجرثومي بناءً على فحص هوية وحساسية الجرثومة المسببة للكرض وقد يعتمد على العلاج التخميني empirical في حال عدم امكانية عزل وتشخيص وفحص حساسية الجرثومة بناءً على الدراسات السابقة التي حددت بها العزلات الشائعة وحساسيتها في اصابة معينة .

3- العوامل المرتبطة بالدواء :

- طيف فعالية الدواء .
- نوعية فعله قاتل او مثبط للنمو .
- حساسية الجراثيم المسببة للمرض .
- سميته الانتقائية selective toxicity .
- خصائصه الحركية الدوائية , امتصاصه , سعة انتشاره , عمر النصف , فترة فعله , المسلك الايضي , وطريقة طرحه .
- طريقة اعطاء الدواء : ربما تفضل المضادات التي تعطى عن طريق الفم في الاصابات غير الخطيرة اما الاصابات الخطيرة فتتطلب مضاداً جرثومياً يعطى عن طريق الحقن .
- كلفة الدواء : اذا تساوت الفعالية فان الدواء الأرخص هو الدواء المفضل.

مجموعة البيتا لكتام Beta lactam antibiotics

وهي مضادات حيوية تحوي على حلقة بيتا لكتام , تضم مجموعتين رئيسيتين هما البنسلينات والسفالوسبورينات , كما اضيف اليها مجموعة الكاربابنيم والمونابكتام .

البنسلينات Penicillin

وهي من اقدم المضادات الحيوية المستخدمة سريريا , تم الحصول على اول افرادها من قطر البنسلين نوتيم *Penicillium notatum*, ثم استخدم الفطر *P.chrysogenum* لانتاجه .

تتكون نواة البنسلين (6-امينو حامض البنسيلانك 6-amino penicillanic) من حلقتين , حلقة بيتا لكتام وحلقة ثايازولنديين thiazolidine , يحتوي بنسلين ج على سلسلة بنزيل benzyl جانبية , في البنسلينات نصف المصنعة تضاف العديد من السلاسل الجانبية لنواة البنسلين لتصنيع مركبات مختلفة .

آلية عمل البنسلينات: يتكون جدار الخلية الجرثومية من وحدات متكررة من الببتيدوكلايكان وهي N-acetyl glucosamine , N-acetyl muramic acid , كل واحدة من هذه الوحدات ترتبط بسلسلة بيتيدية , السلاسل الببتيدية ترتبط فيما بينها بروابط عرضية لتقوية وزيادة ثبات جدار الخلية , ان الروابط العرضية تتكون بواسطة انزيم transpeptidase . ان البنسلينات تثبط هذا الانزيم وتمنع تكون الروابط العرضية التي تقوي جدار الجرثومه . حيث ان هذا الانزيم يستهدف النهاية D-alanyl-D-alanine في السلسلة الببتيدية وان حلقة البتالاكتام تشبه تركيباً هذه النهاية لذا فإن الانزيم يرتبط بحلقة البيتا لكتام بدلا من ارتباطه بالنهاية D-alanyl-D-alanine وتكوين الجسور العرضية (شكل رقم 31) . وبالإضافة لاثبات البنسلينات لانزيم transpeptidase فإن البنسلينات ترتبط ببروتينات في غشاء الخلية الجرثومية تسمى البروتينات الرابطة للبنسلين penicillin binding proteins وهذه البروتينات تتفاوت في نوعيتها بين الجراثيم وكذلك ألفتها للارتباط بالبنسلينات المختلفة . ان هذه البروتينات تشترك في تنظيم والمحافظة على الببتايدوكلايكان في جدار الجرثومة وان ارتباط البنسلينات بها يثبط عملها وستكون الجرثومة ضعيفة الجدار فتتعرض لتغيرات شكلية ووظيفية ثم الانحلال والموت .

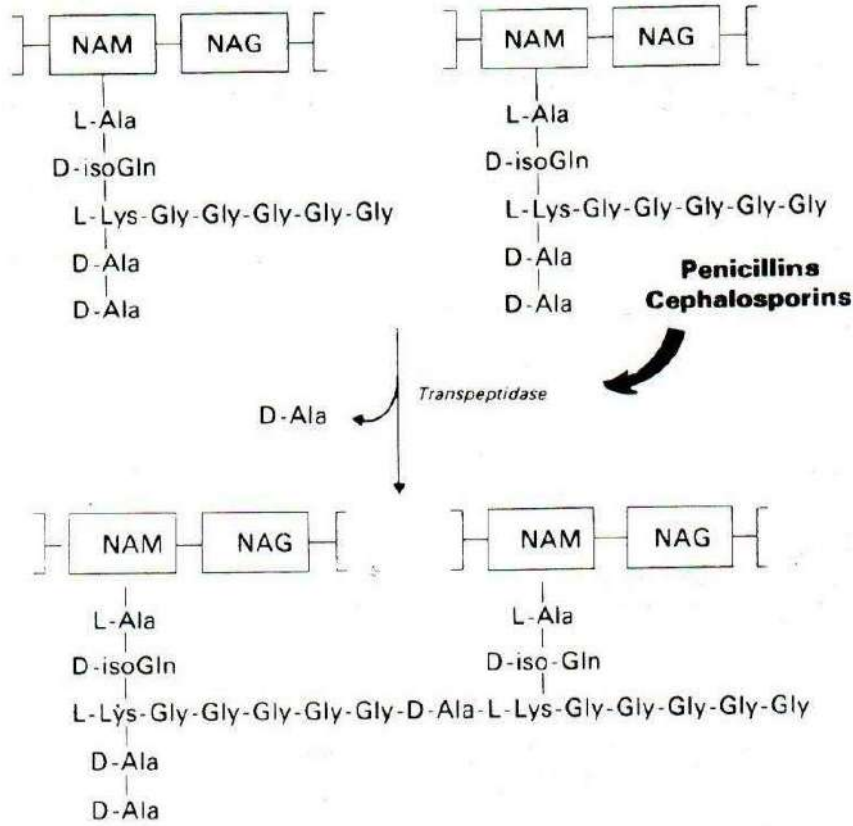
البنسلينات الطبيعية

بنزاييل بنسلين (بنسلين ج) Benzyl penicillin (penicillin G)

وهو بنسلين ذو فعالية ضيقة الطيف حيث تقتصر فعاليته على :

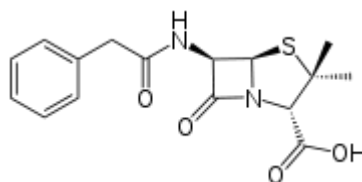
-الجراثيم المكورة cocci : تعد جراثيم المكورات السبحية (بأستثناء مجموعة د او المكورات السبحية المعوية) حساسة له كما ان الكثير من عثر المكورات السبحية الرئوية حساسة للبنسلين ج , المكورات العنقودية الذهبية

شديدة الحساسية له كما ان نايسيريا السيلان ونايسيريا التهاب السحايا حساسة له غير ان المكورات العنقودية الذهبية تظهر مقاومة متزايدة للبنسلين ج .



شكل رقم 31 : آلية عمل مركبات البيتا لاكتام

-العصيات bacilli , ان اغلب عصيات الجمره الخبيثه Bacillus archracis وجراثيم الدفتيريا Corynebacterium diphtheria وانواع من الكلوستريديا (كلوستريديا الكزاز وغيرها) و جراثيم الليستيريا Listeria ولولبيات السفلس حساسة للبنسلين ج اما جراثيم B.fragilis اللاهوائية فشديدة المقاومة له .
-فطريات Actinomyces معتدلة الحساسية له , اما الجراثيم السالبة لصبغة كرام وعصيات السل والركتسيا والكلاميديا والأوالي والفطريات والفايروسات فأن البنسلين ج غير مؤثر فيها .



بنزاييل بنسلين (بنسلين ج)

المقاومة للبنسلينات

العديد من الجراثيم تستطيع تطوير مقاومة للبنسلينات واهم انواع المقاومة هي انتاج (البنسلينز) وهو انزيم بيتالكتاميز ضيق الفعل , يفتح حلقة البيتالاكتام ويثبط البنسلينات , ان اغلب المكورات العنقودية وبعض عتر مكورات السيلان و B.subtilis , E.coli و H.influenzae وبكتريا اخرى تستطيع انتاج هذا الانزيم . بعض انواع البكتريا تطور مقاومة لتحويل البروتينات التي ترتبط بها البنسلينات لتصبح قليلة الألفة لها مثل المكورات السبحية الرئوية , كما ان بعض البكتريا تصبح مقاومة بتغيير القنوات الجدارية porin channels فلا تستطيع البنسلينات الوصول الى مناطق عملها .

الحركية الدوائية للبنسلين ج

البنسلين ج يتحطم في الوسط الحامضي . امتصاصه من العضل سريع , يتوزع بشكل رئيسي خارج الخلايا extracellular ويصل اغلب سوائل الجسم ولكن اختراقه الى التجاويف المصلية والسائل المخي الشوكي ضعيفاً . وفي وجود الالتهابات مثل التهاب المفاصل والسحايا يزداد اختراق البنسلين , يرتبط بروتينات البلازما بنسبة 60% وتتأيض نسبة قليلة من الدواء . يطرح بشكل سريع عن طريق الكلية 10% بالترشيح الكبيبي والباقي بالافراز النببيي , عمر النصف له تقريباً نصف ساعة , الشيوخ والذين يعانون من العجز الكلوي يطرحون البنسلين ج بشكل ابطئ , من الممكن غلق الافراز النببيي للبنسلين ج بواسطة البروبنيسيد probenecid , كما ان البروبنيسيد يقلل حجم التوزيع الظاهري للبنسلين ج (جدول رقم 46) .

جدول رقم 46 : معايير الحركة لبعض البنسلينات

التصنيف	الانواع	طريق الاعطاء	عمر النصف (ساعة)	نسبة الطرح عن طريق الكلى	اقلال الجرعة في مرضى عدم كفاية الكلى
البنسلينات الطبيعية Natural penicillins	بنسلين ج penicillin G	العضل والوريد	0,5	85-79	نعم
	بنسلين في penicillin V	الفم	0,5	40-20	نعم
البنسلينات (المقاومة للبنسلينز) المضادة للمكورات العنقودية antistaphylococcus (Betacactamase resistant)	نافسيلين Nafcillin	العضل والوريد	1,2-0,8	38-31	لا
	اوكساسيلين oxacillin	العضل والوريد	0,7-0,4	66-39	لا
	كلوكساسيلين cloxacillin	الفم	0,6-0,5	70-40	لا
	داي كلوكساسيلين Dicloxacillin	الفم	0,8-0,6	90-35	لا
امينوبنسلين aminopenicillins	امبسيلين Ampicillin	الفم والعضل والوريد	1,5-1,1	92-40	نعم
	اموكسيسيلين Amoxicillin	الفم	2-1,4	86	نعم
البنسلينات المضادة لجراثيم السيدوبوناس anti pseudomonal penicillins	كاربنسيلين Carbenicillin	الفم	1,2-0,8	85	نعم
	ميزلوسيلين Mezlocillin	العضل والوريد	1,7-0,9	69-61	نعم
	بيبراسيلين Piperacillin	العضل والوريد	-0,8 1,1	-74 89	نعم
	تاكارسيلين Ticarcillin	العضل والوريد	-1 1,4	95	نعم

استخدامات البنسلين ج

يعد البنسلين ج دواء الاختيار الاول للاصابة بالجراثيم الحساسة له ما لم يكن المريض لديه حساسية للبنسلينات ومن الحالات التي تعالج به :-

- الالتهابات المتسببة بالمكورات السبحية الذهبية : وتتضمن التهابات البلعوم والاذن الوسطى والحمى القرمزية scarlet fever الحمى الرثوية (الروماتزمية حيث يعطى لفترة 7-10 ايام) والتهاب بطانة القلب التي تسببها Strept. viridans او Strept. faecalis ويعطى بجرعة عالية مع الستربتومايسين او الجنتاميسين لمدة 2-6 اسابيع.

- الالتهاب بالمكورات السبحية الرئوية : لا يفضل البنسلين ج الان كعلاج تخميني لالتهابات الرئوية والتهابات السحايا المتسببة بالمكورات السبحية الرئوية ذلك لان الكثير من العزلات تظهر مقاومة عالية للبنسلين ج , غير ان البنسلين ج عن طريق الوريد كل 6 ساعات يعد دواء الاختيار الاول في التهابات الجراثيم السبحية الرئوية الحساسة له.

- الالتهابات بالمكورات السحائية : التهاب السحايا والالتهابات الاخرى المتسببة بالمكورات السحائية تستجيب بشكل جيد للبنسلين ج .

- السيلان : اصبح البنسلين ج قليل الفعالية في علاج السيلان لتطور المقاومة له .

- السفلس : يعتبر البنسلين ج فعالاً في علاج السفلس ويستخدم البروكايين بنسلين او البنزاثين بنسلين لذلك.

- الدفتيريا يستخدم البنسلين ج مع المضاد السمي لجراثيم الدفتيريا antitoxin .

- الكزاز والموت الغازي tetanus and gas gangrene .

- كما يستخدم البنسلين ج لعلاج الجمرة الخبيثة anthrax والفطار الشعي actinomycosis ,

وحمى عضة الجرذ rat bite fever واصابات Listeria monocytogenes و Pasteurlla multocida

- كما يستخدم كعلاج وقائي في الحمى الرثوية (الروماتزمية) , السيلان , السفلس , التهاب بطانة القلب ,

العدوى اثناء الجراحه خصوصاً مع الامينوكلوكوسيدات .

الاعراض الجانبية :

البنسلين من الادوية الامينة الاستخدام , ولكن قد يحدث الاعراض الجانبية التالية : -

- تحرش موضعي وسمية مباشرة , الالم في موضع الحقن العضلي , التهاب الاوردة في الحقن الوريدي قد يحصل نتيجة التحريش الموضعي وهي مرتبطة بالجرعة . قد يحدث سمية على الدماغ تتميز باختلاطات ذهنية والتواءات العضلات الهيكلية واختلاجات وفقدان الوعي حينما يعطى بجرع عالية , كما سجلت حالات نزف نتيجة التداخل مع عمل الصفائح الدموية .

- فرط الحساسية : وهذه التفاعلات هي المشكلة الاكبر مع البنسلينات وتحدث في 1-10 % من المرضى , تتضمن هرش جلدي , الشري urticaria , الحمى , ضيق الصدر , الاستسقاء . التفاعلات التأقلية

قليلة (4-1 من كل 10,000 مريض) وربما تكون قاتلة . كما ان هناك فرط حساسية مشتركة بين البنسلينات .

المستحضرات :

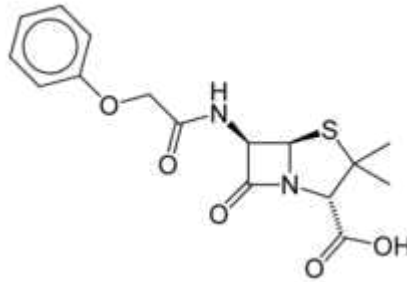
- Sod. penicillin G او ما يسمى بالبنسلين البلوري يعطى بجرعة 5-0,5 Mu عن طريق الوريد كل 6-12 ساعة . الدواء محضر على شكل مسحوق جاف يذاب في ماء مقطر معقم في وقت الحقن .

- بروكاين بنسلين procaine penicillin : ويعطى بجرعة 1-0,5 Mu عن طريق العضل كمعلق مائي .

- بنزاثين بنسلين benzathine penicillin : ويعطى بجرعة 2,4-0,6 Mu عن طريق العضل كل 2-4 اسابيع كمعلق مائي حيث يحرر البنسلين ببطء , التركيز البلازمي قليل ولكن يستمر لفترة 4 اسابيع .

الوحدة (u) (unit) من البنسلين ج البلوري = 0,6 ما يكوغرام أي ان 1 غم = 1,6 مليون وحدة (Mu) ميكابونت : كل IMU = 0,6 غم .

فينوسكي مثيل بنسلين(بنسلين في penicillinV Phenoxyethyl penicillin يختلف عن البنسلين ج انه لا يتأثر بالعصارة المعدية ويعطى عن طريق الفم . ان فعاليته تشابه فعالية البنسلين ج ولكن فعاليته خمس فعالية البنسلين ج ضد ناييريا السيلان والجراثيم السالبة لصبغة كرام الاخرى والجراثيم اللاهوائية ، يستخدم لعلاج الالتهابات المتسببه بالمكورات السبحية مثل التهاب البلعوم , التهاب الجيوب الانفية , التهاب الاذن الوسطى وكعلاج وقائي للحمى الرئوية . والالتهابات المتسببه بالمكورات السبحية الرئوية متوسطة الشدة . الجرعة 250-500 ملغم ، الدواء محضر على شكل حبوب 125 , 250 ملغم وشراب 5/125 مل .



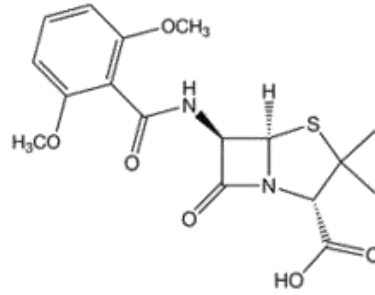
فينوكسي مثيل بنسلين

البنسلينات المقاومة للبيتالاكتاميز :

هذه المجموعة تحوي على سلاسل جانبية تحمي حلقة البييتالاكتام من ان تستهدف بأنزيم البييتالاكتاميز. ومن هذه الادوية :

- المثسلين methicillin

وهو دواء يقاوم البييتالاكتاميز لكنه لايقاوم الحامض المعدي ويجب اعطائه حقناً . كما ان العديد من عثر المكورات العنقودية الذهبية طورت مقاومة للمثسلين والعديد من الادوية الاخرى من نفس المجموعه , تلك الجراثيم تعالج اليوم بالفانكوميسين , ولان المثسلين يحدث التهاباً كلوياً خالياً interstitial nephritis فلايستخدم اليوم وحل محله الكلوكساسلين cloxacillin .



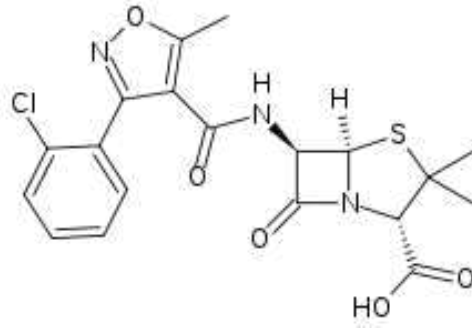
مثسلين

- الكلوكساسلين cloxacillin

ان هذا الدواء يقاوم انزيم البييتالاكتاميز كما انه لايتأثر بالحامض المعدي , انه اقل فعالية من البنسلين ج ضد الجراثيم الحساسة للبنسلين ، يمتص الكوكساسلين عن الجهاز الهضمي بشكل غير كامل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% , تتم تصفيته عن طريق الكلية وجزئياً عن طريق الكبد . عمر النصف البلازمي له 0,5-0,6 ساعة . يعطى بجرعة 250-500ملغم عن طريق الفم كل 6 ساعات . ويعطى عن طريق الحقن العضلي 250-1000 ملغم وكذلك الحقن عن طريق الوريد . الدواء محضر على شكل كبسول 250-500 ملغم وفيال 250 و 500 ملغم للحقن .

داي كلوكساسين dicloxacillin , فلوكلوكساسلين flucloxacillin , ونافسلين nafcillin هي بنسلينات مقاومة لانزيم البييتالاكتاميز وتستخدم لنفس الاستخدامات .

ان خليط الامبسلين والكلوكساسلين 250 ملغم او 500 ملغم لكل منهما على شكل كبسول للاعطاء الفمي او فيالات للحقن تستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الانسجة الرخوة وعلاج وقائي بعد الجراحة .



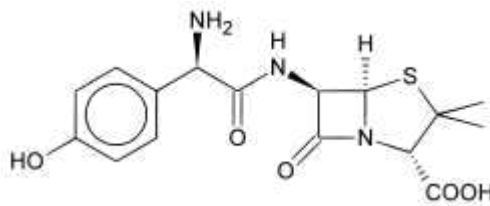
كلوكساسلين

- الامينوبنسلين

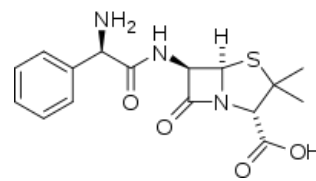
وتضم هذه المجموعة الامبسيلين ampicillin والاموكسيسيلين amoxicillin ويتميزان بحركية دوائية متقاربة . حيث انهما يعطيان عن طريق الفم , التوافر الحيوي للاثنين عالي بعد الاعطاء الفمي . الامبسيلين ايضاً يعطى عن طريق العضل. ان الغذاء يؤثر على امتصاص الامبسيلين ويقلل التوافر الحيوي له لكنه لا يؤثر على الاوكسيسيلين , لذا فان جرعة الامبسيلين يجب ان تؤخذ على معدة فارغة . الامبسيلين يعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي اذا كان هناك التهاب السحايا , لذا فان الامبسيلين يعطى لعلاج التهاب السحايا المتسبب بجراثيم *Listeria monocytogenes* . الاموكسيسيلين لا يصل بتركيز علاجي في الجهاز العصبي المركزي ولا يصلح لعلاج التهاب السحايا . وبناء على فترة فعل كل منهما فان الامبسيلين يعطى كل 6 ساعات فيما يعطى الاموكسيسيلين كل 8 ساعات .

الاستخدامات الاخرى للامبسيلين تتضمن التهاب بطانة القلب بالمكورات المعوية *enterococci* , والتهابات الرئة المتسببة بجراثيم *H. influenza* الفارزة للبيتالاكتاميز كما يستخدم الامبسيلين في التهاب المجاري البولية , التهاب المسالك التنفسية , التهاب السحايا , السيلان , الحمى التايفوئيدية , الدزنتري بالشيكل , التهابات الصفراء , السمومية. الاموكسيسيلين عن طريق الفم يعطى للاصابات غير الشديدة او الخطرة مثل التهابات الجيوب الانفية والاذن الوسطى كما انه يتقارب في فعاليته مع الامبسيلين في الالتهابات البولية والتهابات القصبات والسيلان .

الاعراض الجانبية: يحدث الامبسيلين الاسهال بعد الاستخدام الفمي وبعض تفاعلات الحساسية مثل الطفح الجلدي في 10% من المرضى ، الاموكسيسيلين اقل في احداث الاسهال .



اموكسيسيلين



امبسيلين

المستحضرات :

الامبسلين يحضر على شكل كبسول 250 , 500 ملغم وشراب 125 و 250 /5مل و 100 ملغم / مل قطرات للرضع وحقن 250 و 500 و 1000 ملغم , يعطى الامبسلين بجرعة 0,5-2 غرام عن طريق الفم والعضل والوريد كل 6 ساعات بناءً على شدة الإصابة وللاطفال 25-50 ملغم/كغم/يوم اما الاموكسيسلين فيحضر على شكل كبسول 250,500 ملغم وشراب 125 ملغم /5مل وحقن 250 و 500 ملغم ويعطى كل 8 ساعات .

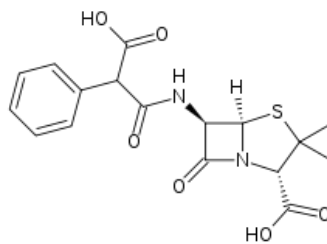
البنسلينات المضادة لجراثيم السيدوموناس Antipseudomonal penicillins

وتتكون هذه المجموعة من مركبات الكربوكسي بنسلين carboxy penicillins التي تضم كاربنسلين وتايكارسلين ومجموعة الي يوريدوبنسلين ureidopenicillins التي تضم البيراسلين والمزلوسلين :

- كاربنسلين carbenicillin

انه احد البنسلينات الفعالة ضد الجراثيم السيدوموناس P. aeruginosa و جراثيم الـ Proteus الموجبة لفحص الاندول , وهو اقل فعالية ضد Salmonella , E.coli , Enterobacter . ولا تتأثر به Klebsiella والمكورات الموجبة لصبغة كرام . بدأت جراثيم P. aeruginosa تظهر مقاومة متصاعدة للكاربنسلين في اماكن كثيرة من العالم . الكاربنسلين لايقاوم البييتالاكتاميز ولا الحامض المعدي , فلا يمكن اعطائه عن طريق الفم , يستخدم كملح صوديوم بجرعة 1-2 غرام في العضل او 1-5 غم عن طريق الوريد كل 4-6 ساعات ويجب حساب كمية الصوديوم عند اعطائه لمرضى ارتفاع الضغط او عجز القلب الاحتقاني . الجرعة العالية منه قد تسبب النزف بالتداخل مع وظائف الصفائح الدموية . يستخدم الكاربنسلين للاصابات الخطيرة بـ pseudomonas او proteus مثل التهابات الحروق والمجاري البولية والسدمية , ولكن يفضل عليه البيراسلين piperacillin . الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تضم 1 و 5 غم .

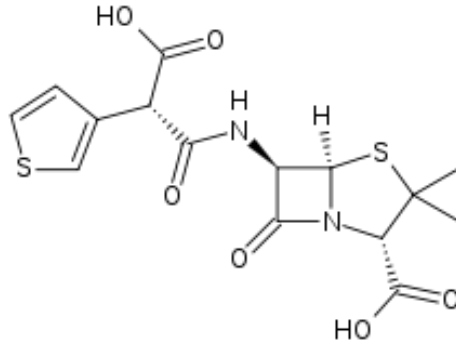
ان الكاربنسلين اندانيل carbencilline-indanyl وكاربنسلين - فنيل carbecillin - phenyl هي استرات للكاربنسلين تقاوم الحامض المعدي وتستخدم فمياً في الاصابات غير الخطرة بجراثيم pseudomonas و proteus مثل التهابات المجاري البولية المزمنة .



كاربنسلين

- تايكارسيلين Ticarcillin

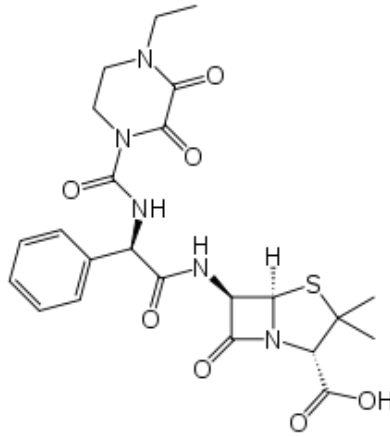
التايكارسيلين اكثر فعالية من الكاربينسلين ضد جراثيم pseudomonas ولكن مشابه له في بقية الميزات



تايكارسيلين

- بييراسيلين piperacillin

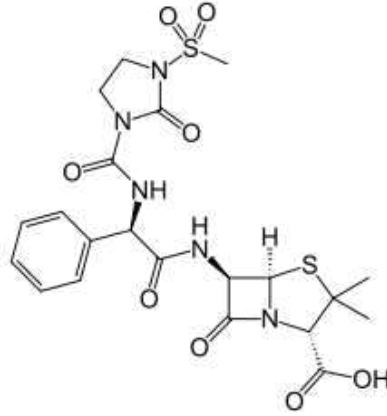
وهذا الدواء اكثر فعالية ثمانية مرات من الكاربينسلين ضد الجراثيم pseudomonas, كما ان له فعالية جيدة ضد Klebsiella ويستخدم عادة في المرضى الذين يعانون من نقص مناعي والمصابين بأخماج خطيرة بالجراثيم السالبة لصبغة كرام . ويعطى مع الجنتاميسين او التوبراميسين . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 1 و2 غرام .



بييراسيلين

- مزلوسيلين mezlocillin

له فعالية مشابهة للتايكارسيلين ضد جرثومة pseudomonas وفعال ضد Klebsiella ايضاً . يعطى عن طريق الحقن .



مزلوسلين

- مثبطات انزيم البييتالاكتاميز

العديد من المستحضرات الصيدلانية تضم خلطات من البنسلينات مع مثبطات انزيم البييتالاكتاميز مثل امبسلين - سلباكتام (ampicillin - sulbactam) , تايكارسلين - حامض الكليفيولانك (ticarcillin - clavulanic acide) , ببراسلين - تازوبكتام (piperacillin - tazobactam) اموكسيسلين - حامض الكليفيولانك (Amoxicillin - clavulanic acid) . ان اضافة مثبطات البييتالاكتاميز الى البنسلينات تؤدي الى توسعة طيف فعاليتها ضد الجراثيم خصوصاً المنتجة للبييتالاكتاميز . تستخدم هذه الخلطات لعلاج الاصابات البكتيرية المتعددة او التي يتوقع انها متعددة السبب مثل التهابات القنوات الصفراوية , التهابات قروح اقدام مريض السكري , التهاب البريتون , والتهاب الرحم .

السفالوسبورينات cephalosporins

السفالوسبورينات مجموعة من المضادات الحيوية نصف مصنعة تعزل من نوعين من الفطريات هما cephalosporium و streptomyces . هناك تشابه بين تركيب السفالوسبورينات والبنسلينات حيث ان نواة السفالوسبورينات (7-امينو حامض سفالوسبورانك 7-amino cephalosporanic acid) تحوي على حلقة بيتالاكتام ترتبط بحلقة داي هايدروثيازين dihydrothiazine . وبأضافة سلاسل جانبية مختلفة في الموقع 7 من حلقة البيتالاكتام فقد انتجت مركبات تختلف في طيف وسعة فعاليتها , وبأضافة سلاسل جانبية على الموقع 3 من حلقة الداي هايدروثيازين تم تغيير خصائص الحركة الدوائية للمركبات وبهذا تم انتاج العديد من مركبات السفالوسبورينات تتفاوت في فعاليتها وحركيتها الدوائية وتم تقسيمها الى اربعة اجيال . كل السفالوسبورينات قاتلة للبكتريا ولها نفس آلية عمل البنسلينات في قتل الجراثيم ، من خلال اثباط تصنيع جدار الخلية الجرثومية , غير انها ترتبط ببروتينات تختلف عن تلك التي ترتبط بها البنسلينات وهذا ربما يفسر اختلافها على البنسلينات في طيف الفعالية والقوة وعدم وجود مقاومة مشتركة للجراثيم ضد المجموعتين .

تقوم الجراثيم بتطوير مقاومة للسفالوسبورينات من خلال :

- تغيير البروتين الهدف للسفالوسبورينات مما يقلل ألفه البروتين للارتباط بالسفالوسبورينات .
- تغيير نفاذية الجرثومة للمضاد الحيوية او انتاج انزيم البيتالاكتاميز الذي يحطم المركب الدوائي .

طيف الفعالية للسفالوسبورينات :-

السفالوسبورينات تختلف فيما بينها في طيف فعاليتها ودرجة مقاومتها لانزيم البيتالاكتاميز . سفالوسبورينات الجيل الاول لها فعالية ضد جراثيم المكورات السبحية , والمكورات العنقودية الحساسة للمثسلين methicillm وبعض العصيات السالبة لصبغة كرام . الجيل الثاني من السفالوسبورينات اكثر مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز ولها طيف فعالية واسع يتضمن المكورات الموجبة لصبغة كرام والجراثيم السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية حيث ان سيفوكستين cefoxitin , سيفوتيتان cefotetan , وسيفميتازول cefmetazole لها فعالية ممتازة ضد Bacteroides fragilis .

الجيل الثالث من السفالوسبورينات له فعالية ذات طيف واسع ومقاومه لانزيم البيتالاكتاميز , حيث انها فعالة ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية ولها فعالية ضد المكورات السبحية , غير انها اقل فعالية ضد المكورات العنقودية الذهبية من ادوية الجيلين الاولين . كما ان سيفيبايم cefepime , سيفوبيرازون cefoperazone , وسيفتازديم ceftazidime لها فعالية ممتازة ضد جراثيم P.aeruginasa . سيفابايم يصنف كجيل رابع بسبب فعاليته الواسعة ضد العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام .

الاستخدامات السريرية للسفالوسبورينات : تستخدم السفالوسبورينات لعلاج العديد من الاصابات الجرثومية ومنها:

- 1-تستخدم بديلاً عن البنسلينات في المرضى الذين لديهم حساسية للبنسلينات وهنا يستخدم افراد الجيل الاول من السفالوسبورينات .
- 2-التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الانسجة الرخوة التي تسببها الجراثيم السالبة لصبغة كرام خصوصاً *Serratia* , *Enterobacter* , *Proteus*, *Klebsiella* ، وان السفالوسبورينات التي تفضل في هذه الحالات هي سيفوروكسيم وسيفوتاكسيم وسيفاترايوكسون .
- 3-تستخدم في اصابات المكورات العنقودية المنتجة لانزيم البييتالاكتاميز ويفضل السيفالوثين .
- 4-السممية *septicemia* التي تسببها الجراثيم السالبة لصبغة كرام .
- 5-الوقاية الجراحية *surgical prophylaxis* , حيث يستخدم افراد الجيل الاول من السفالوسبورينات كمضادات حيوية قبل الجراحة للوقاية من التلوثات الجرثومية .
- 6-التهاب السحايا التي تسببها *H.influenza* او جراثيم العائلة المعوية حيث يستخدم سيفوروكسيم وسيفوتاكسيم وسيفترايوكسون . كما ان السيفتازدين مع الجنتاماسين يعد العلاج الاكثرفعالية في اصابات *P.aeruginasa* .
- 7-السيلان خصوصاً مكورات السيلان المنتجة للبييتالاكتاميز حيث يستخدم سيفاترايوكسون كجرعة مفردة .
- 8-حمى التايفوئيد *typhoid fever* : تستخدم السفالوسبورينات بديلاً للكوينولونات المفلورة خصوصاً في الاطفال , كما تستخدم لعلاج الحالات المقاومة للكلورمفنيكول , ويستخدم لهذه الاغراض سيفوبيروزون وسيفاترايوكسون .
- 9-حالات العدوى المختلطة بالجراثيم الهوائية واللاهوائية .
- 10- علاج الاصابات الجرثومية او الوقاية منها في مرضى نقص المناعة .

الحركية الدوائية للسفالوسبورينات

اغلب السفالوسبورينات التي تعطى حقناً تمتاز بتوافر حيوي جيد بعد الاعطاء عن طريق العضل كما ان هناك عدد قليل من كل جيل يتميز بتوافر حيوي جيد عند لاعطائه فمياً . ان طلائع الادوية *prodrugs* التي تحضر على شكل استرات مثل سيفيروكسيم *cefuroxime exetil* وسيفبرودوكسيم بروكستايل *cefprodoxime proxetil* هي مستحضرات فمية حيث يتحلل الاستر مائياً عند مروره في الامعاء وان السفالوسبورينات المتحرره تدخل الدورة الدموية . ان تعاطي بعض السفالوسبورينات مثل سيفاكلور *cefactor* مع الغذاء يقلل التوافر الحيوي لها , ويجب اعطائها على معدة فارغة .

السفالوسبورينات تتوزع بتراكيز علاجية في معظم الانسجة ما عدا الجهاز العصبي المركزي , فقط سيفيباييم *cefepime* سيفيروكسيم *cefuroxim* , سيفترايوكسون *ceftriaxone* و سيفتازديم *ceftazidime*

تعطي تركيزاً علاجياً في السائل المخي الشوكي . يعد السيفوتاكسيم وسيفترايوكسون من الخط العلاجي التخميني empirical الاول في علاج خراج الدماغ والتهاب السحايا. ان هناك تفاوت كبير في نسب ارتباط السيفالوسبورينات ببروتينات البلازما حيث ان ارتباط السيفاترايوكسون عالي يصل 85-95% ويزيح البروتين من الارتباط بالالبومين ويزيد اليرقان في الرضع. ان الطرح عن طريق البول هو الطريقة الرئيسي لتصفية اغلب السفالوسبورينات , ويجب اقلال جرعة السفالوسبورينات عند اعطائها لمرضى عدم الكفاية الكلوية . ان السفالوسبورينات تطرح بالاخراج النببي وان البروبيسيد probenecid يغلق الافراز النببي ويعطل طرح السفالوسبورينات . ان كل من سفتازول وسيفوبيرازون و سيفوكستين وسيفوترايوكسون تطرح عن طريق الصفراء حتى يصل تركيزها في الصفراء اعلى من تركيزها في البلازما , ويجب اخذ ذلك بالاعتبار عند وصف هذه السيفالوسبورينات في مرضى الفشل الكبدى او انسداد الصفراء . الايض ليس الطريق الرئيسي لتصفية اغلب السيفالوسبورينات , السيفوتاكسيم واحد من سيفالوسبورينات قليلة يعطي مؤيضاً فعالاً هو desacetyl cefotaxime (جدول رقم 47).

السيفالوسبورينات – الجيل الاول :-

1- سيفالوثين cephalothin

وهو من اوائل السيفالوسبورينات التي استخدمت سريرياً , فعال ضد المكورات السبحية Strept.viridans, Strept.pyogenes , المكورات العنقودية حتى تلك المفرزة للبيتالاكتاميز ولكن ليست تلك المقاومة للمثسلين , مكورات السيلان , مكورات السحايا . Clostridia , C.diphtheria , Actinomyces لايمتص الدواء عن طريق الفم كما ان الحقن عن طريق العضل مؤلم ويستخدم عن طريق الوريد 1-2 غرام كل 6 ساعات .

2- سيفازولين cefazolin

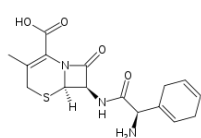
ويمتاز هذا الدواء بأنه اكثرفعالية ضد Klebsiella و E.coli لكنه غيرفعال ضد المكورات العنقودية المنتجة للبيتالاكتاميز . بالامكان اعطائه عن طريق العضل (اقل ايلاًماً) له عمر نصف اطول 1,5-2,5 ساعة نتيجة الطرح النببي البطيء مما يجعله يعطي تركيزاً اعلى في البلازما والصفراء . يفضل اعطائه كمضاد حيوي وقائي قبل الجراحة . الجرعة 250 ملغم كل 8 ساعات وفي الحالات الشديدة 1 غم كل 6 ساعات في العضل او الوريد , الدواء محضر على شكل فيالات : 1000,500,250 ملغم / فبال للحقن العضلي الوريدي .

3- سيفالكسين cephalixin

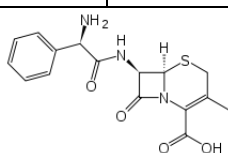
وهو من السيفالوسبورينات الفعالة عند اعطائها فمياً شبيه في طيف فعاليته للسيفالوثين ولكنه اقل فعالية ضد المكورات العنقودية المنتجة للبيتالاكتاميز وضد H.influenza . قليل الارتباط ببروتينات البلازما ,

جدول رقم 47: خصائص الحركية الدوائية للسفالوسبورينات

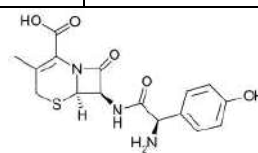
التصنيف	التي تعطى عن طريق الفم	التي تعطى عن طريق الحقن	طريق الحقن	عمر النصف البلازمي (ساعة)	الطرح عن طريق الجهاز البولي %	ضرورة تنظيم الجرعة في حالات اضطرابات الكلى
الجيل الاول	cefadroxil سيفادروكسيل			2,5-1,2	90-70	نعم
	cephalexin سيفالكسين			1	95	نعم
	cephradine سيفرادين			0,7	100-75	نعم
		سيفازولين cefazolin	الوريد والعضل	2,5-1,5	95-70	نعم
		سيفابايرين cephapirin	الوريد والعضل	0,6	70-50	نعم
الجيل الثاني	cefaclor سيفاكلور			0,9-0,6	85-60	نعم
	cefprozil سيفروزيل			1,4-1,2	64	نعم
	cefuroxime axetil سيفروكسيم اكستيل			1,3-1,1	52	نعم
		سيفاماندول cephamandol	الوريد والعضل	1,2-0,5	100	نعم
		سيفميتازول cefmetazole	الوريد	1,5-1,2	85	نعم
		سيفونسييد cefonicid	الوريد والعضل	4,5-3,5	99-95	نعم
		سيفوتيتان cefotetan	الوريد والعضل	4,6-2,8	90-60	نعم
		سيفوكستين cefoxitin	الوريد والعضل	1-0,7	85	نعم
		سيفيروكسيم cefuroxim	الوريد والعضل	1,3-1,1	95	نعم
	الجيل الثالث	cefdinir سيفدينير			1,7	18
cefixime سيفكسيم				3,7-2,3	50	نعم
cefprozime سيفبرودوكسيم بروكستابل				3,7-1,9	40	نعم
ceftibuten سيفتبيوتين				2,8-1,5	75-57	نعم
		سيفوبيرازون cefoperazone	الوريد والعضل	2	30-20	لا
		سيفوتاكسيم cefotaxime	الوريد والعضل	1	60-40	نعم
		سيفتازيديم ceftazidime	الوريد والعضل	1,9	90-80	نعم
		سفتيزوكسيم ceftizoxime	الوريد والعضل	1,8-1,4	100-57	نعم
		سفترايازون ceftriaxone		8,7-5,8	67-33	لا
الجيل الرابع			سيفيبايم cefepime	الوريد والعضل	2	99-70



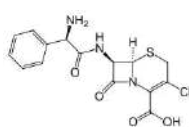
سيفرادين



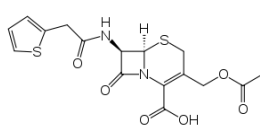
سيفالكسين



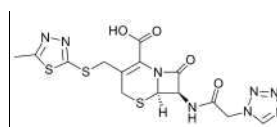
سيفادروكسيل



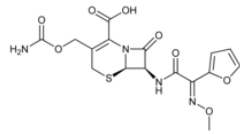
سيفاكلور



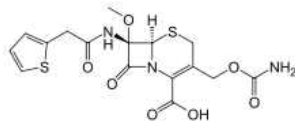
سيفالوزين



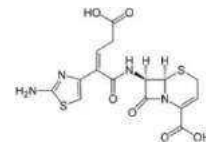
سيفازولين



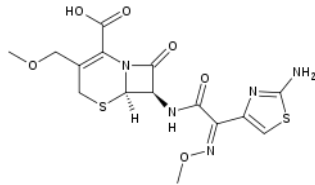
سيفيروكسيم



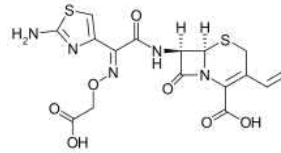
سيفوكستين



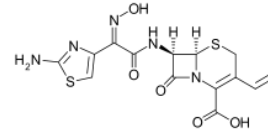
سيفوتيتان



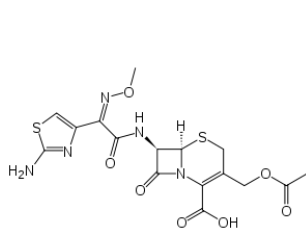
سيفيرو دوكسيم بروكستاييل



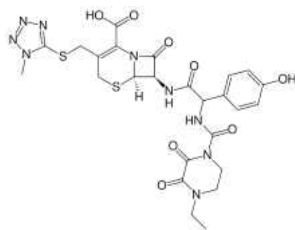
سيفكسيم



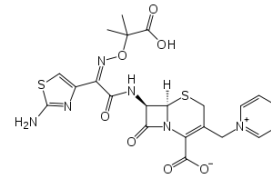
سيفندير



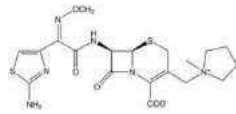
سيفوتاكسيم



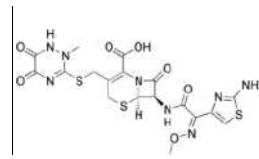
سيفوبيرازون



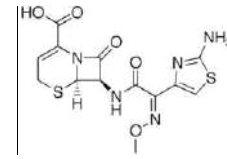
سيفتازديم



سيفيباييم



سفترايوكزون



سفنيزوكسيم

يعطي تركيز عالي في الصفراء ويطرح غير متأيضي في البول ، عمر النصف 1 ساعة ، وهو واحداً من اكثر السيفالوسبورينات استخداماً ، الجرعة للبالغين 250-1000 ملغم كل 6-8 ساعات ، الاطفال 25-100 ملغم /كغم /يوم ، يحضر الدواء على شكل كبسول 250 و500 ملغم وشراب 125 ملغم / 5 مل وقطرات للرضع 100 ملغم / مل .

4- سيفرادين cephradine

وهو ايضاً من السيفالوسبورينات الفعالة عند اعطائها فمياً كما انه يستخدم عن طريق الحقن ، مشابه كثيراً للسيفالاكسين ولكنه اقل فعالية ضد بعض الجراثيم ، اعطائه عن طريق الفم قد يسبب الاسهال .
الدواء يعطى بجرعة 250-1000 ملغم كل 6-8 ساعات.

سيفادروكسيل cefadroxil

وهو مشابه للسيفالاكسين وله قدرة عالية على الاختراق للانسجة حيث يصل تركيز اكثر في منطقة الاصابة ، وبالامكان اعطائه كل 12 ساعة بالرغم من ان عمر النصف 1,2-2,5 ساعة . يطرح غير متأيضي في البول ، فعاليته المضادة للجراثيم واستخداماته مشابهة للسيفالاكسين ، يعطى بجرعة 500-1000 ملغم مرتين يومياً والدواء محضر على شكل كبسول 500 و 1000 ملغم وشراب 125 , 250 ملغم /5مل

السيفالوسبورينات – الجيل الثاني :-

1- سيفوكستين cefoxitin

وهو اكثر فعالية ضد جراثيم الـ *serratia* , والـ *proteus* الموجبة لفحص الاندول وجراثيم *B.fragilis* اللاهوائية , ان السيفوكستين يقاوم انزيم البييتالاكتاميز المنتج من قبل البكتريا السالبة لصبغة كرام , انه شائع الاستخدام في علاج اصابات الاجهزة التناسلية او اصابات ما بعد الجراحة وخراريج الرئة بالجراثيم اللاهوائية او الاصابات متعددة المسبب (المختلطة) *mixed* . الجرعة 1-2 غرام في العضل او الوريد كل 8-6 ساعات .

2- سيفيروكسيم cefuroxim

ان السيفيروكسيم يقاوم انزيم البييتالاكتاميز المفرز من قبل الجراثيم السالبة لصبغة كرام , وله فعالية جيدة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . الدواء من الممكن تحمله بيسر عند اعطائه عن طريق العضل ويعطي تركيز عالي في السائل المخي الشوكي ، أهم استخداماته علاج التهاب السحايا بجراثيم *H.influenza* والمكورات السحائية والمكورات الرئوية , ويستخدم كجرعة مفردة عن طريق العضل لعلاج السيلان . الدواء محضر على شكل فيالات 250 و 750 ملغم ويعطي بجرعة 750 ملغم -1,5 غم في العضل او الوريد ويعطى للاطفال بجرعة 30-100 ملغم /كغم/يوم .

3- سيفيروكسيم اكستيل cefuroxime exetil

وهو استر السفيروكسيم فعال فمياً . تعتمد فعاليته على تحلله مائياً وتحرر السفيروكسيم . يعطى بجرعة 250-500 ملغم مرتين يومياً وتعطى نصف هذه الجرعة للاطفال . الدواء محضر على شكل كبسول 125 , 250 , 500 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5مل

4- سيفاكلور cefaclor

يتمتع السيفاكلور بفعالية جيدة وافضل من ادوية الجيل الاول ضد *H.influenza* و *E.coli* و *Proteus mirabilis* . يستخدم الدواء عن طريق الفم .الدواء محضر على شكل كبسول 250 ملغم وشراب 125 ملغم / 5مل وقطرات للرضع 50 ملغم / مل .

السيفالوسبورينات – الجيل الثالث :-

1- سيفوتاكسيم cefotaxime

ويعد السيفوتاكسيم نموذج للجيل الثالث له فعالية جيدة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام اللاهوائية وبعض الجراثيم الموجبة لصبغة كرام لكن فعاليته ليست كبيره جدا ضد بعض الجراثيم اللاهوائية خصوصاً *B.fragilis* , والمكورات العنقودية الذهبية وجراثيم *P.aeruginosa* . يستخدم لعلاج التهاب السحايا بالجراثيم السالبة لصبغة كرام خصوصاً وانه يعطي تركيزاً عالياً في السائل المخي الشوكي , ويستخدم في علاج الاخماج المهدة للحياة المكتسبة من المستشفيات والسدمية واخماج مرض نقص المناعة . الجرعة

2-1 غرام في العضل او الوريد كل 6-12 ساعة , الاطفال 50-100 ملغم /كغم/يوم . كما انه يستخدم كجرعة مفردة لعلاج السلان . ان السيفوتاكسيم يتأیض بأزالة مجموعة الاستيل في الجسم , مؤیضاته فعالة دوائياً . الدواء يحضر على شكل فيالات للحقن تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم .

2- سفتيزوكسيم ceftizoxime

انه مشابه من حيث فعاليته ضد البكتريا والاستخدامات لدواء السيفوتاكسيم لكنه لايتأیض , يطرح عن طريق الكلى بشكل ابطي . الجرعة منه 500-1000 ملغم عن طريق الوريد كل 8 او 12 ساعة . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 500 و 1000 ملغم .

3-سفيترايوكسون ceftriaxone

انه من السيفالوسبورينات طويلة المفعول يستخدم مرتين او مرة واحدة يومياً , يصل الى السائل المخي الشوكي بتركيز علاجي ويطرح في البول والصفراء , فعال في مدى واسع من الاصابات الجرثومية الخطيرة ومنها التهاب السحايا البكتيري خصوصاً في الاطفال , الحمى التايفوئيدية , التهابات المجاري البولية , التهابات البطن والسدمة . الجرعة المفردة منه 250 ملغم عن طريق العضل , الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم .

4-سيفتازديم ceftazidime

انه فعال جداً ضد Ps. aeruginosa وفعاليته ضد جراثيم العائلة المعية مشابه لفعالية السيفوتاكسيم لكنه اقل فعالية منه ضد المكورات العنقودية الذهبية والمكورات الموجبة لصبغة كرام الاخرى والجراثيم اللاهوائية . قد يحدث الدواء نقص في الصفائح الدموية ونقص كريات الدم العدلة neutrophil . الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم . الجرعة 500-2000 ملغم عن طريق العضل او الوريد كل 8 ساعات . جرعة الاطفال 30 ملغم / كغم/ يوم .

5-سيفوبيرازون cefoperazone

يشبه السيفتازديم , ويختلف عنه ان فعاليته قوية ضد Pseudomonas واكل ضد بقية الجراثيم . ان فعاليته جيدة في الحمى التايفوئيدية و جراثيم B.fragilis اللاهوائية لكنه اقل مقاومة لانزيم البيبتالاكتاميز . يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي والتنفسي والتهابات الانسجة الرخوة والتهابات السحايا والسدمية . يطرح بشكل رئيسي في الصفراء . يؤدي الى نقص الصفائح الدموية . يعطى الدواء بجرعة 1000-2000 ملغم عن طريق العضل او الوريد كل 12 ساعة . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 250 , 1000 , 2000 ملغم .

6-سيفكسيم cefixime

وهو دواء فعال عند الاعطاء عن طريق الفم ضد الجراثيم العائلة المعوية و H.influenza والمكورات السبحية القححية والمكورات السبحية الرئوية كما ان الدواء يقاوم انزيم البيبتالاكتاميز . ان الدواء غير فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية و Pseudomonas , للدواء عمر نصف طويل , يستخدم بجرعة

200-400 ملغم مرتين يومياً لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الصفراء ، وربما يحدث الاسهال . الدواء محضر على شكل حبوب 100-200 ملغم وكبسول 100 ملغم وشراب 100 ملغم/5مل .

7- سيفبرودوكسيم بروكستائل cefprozime proxetil

وهو من الجيل الثالث يستخدم عن طريق الفم وهو استر فعال ضد العائلة المعوية والمكورات السببية كما انه يثبط المكورات العنقودية , يستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الجلد والانسجة الرخوة يعطى بجرعة 200 ملغم مرتين يومياً (اقصى جرعة يومية 800 ملغم) . الدواء محضر على شكل حبوب 100 و 200 ملغم وشراب 50 و 100 ملغم /5 مل .

8- سيفدينير cefdinir

وهو دواء من الجيل الثالث , يستخدم عن طريق الاعطاء الفمي له فعالية جيدة ضد الجراثيم المنتجة لانزيم البيبتالاكتاميز , اغلب الجراثيم المسببة لالتهابات الجهاز التنفسي ومنها المكورات الموجبة لصبغة كرام حساسة له . يستخدم لعلاج الالتهاب الرئوي والتعاضم الحاد لالتهابات القصبات المزمن والتهابات الانف والاذن والحجرة والتهابات الجلد , يعطى بجرعة 300 ملغم مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 300 ملغم , وشراب 125 ملغم /5مل .

9- سيفتيبوتين ceftibuten

وهو ايضاً دواء من الجيل الثالث يستخدم عن طريق الاعطاء الفمي , فعال ضد كل من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام , ويقاوم انزيم البيبتالاكتاميز , يستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والمعدي المعوي يعطى بجرعة 200 ملغم مرتين يومياً او 400 ملغم مرة واحدة يومياً , الدواء محضر على شكل كبسول 200 و 400 ملغم ومسحوق لعمل معلق فمي يحتوي 90 ملغم /5مل .

السيفالوسبورينات – الجيل الرابع :-

- سيفيبايم cefepime

هذا الدواء تم تطويره في التسعينات له فعالية مضادة للبكتريا مشابهة لأدوية الجيل الثالث ولكنه شديد المقاومة لانزيم البيبتالاكتاميز , لذلك فإنه فعال ضد العديد من البكتريا المقاومة لاجيال السفالوسبورينات الاولى , انه فعال ايضاً ضد pseudomonas والمكورات العنقودية الذهبية , ولان له طيف واسع فإنه يستخدم في العديد من الاصابات الخطرة مثل الالتهاب الرئوي المكتسب في المستشفى , البكتريما والسمدية . الجرعة 1000-2000 ملغم عن طريق الوريد كل 8-12 ساعة . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 500 و 1000 غرام .

الاعراض الجانبية للسفالوسبورينات :-

السفالوسبورينات من الممكن تحملها بيسر ولكنها قد تحدث بعض الاعراض الجانبية ومنها :-

- الالم بعد الحقن العضلي وهذا يتفاوت بين مركبات السفالوسبورينات وهو اشد مع السيفالوثين , كما ان بعض السفالوسبورينات قد تحدث التهاب الوريد بعد الحقن الوريدي .

- الاسهال وهو اكثر حدوثاً مع السفرادين عن طريق الفم والسيفوبيرازون حقناً , ويحصل نتيجة تغيير فلورا الامعاء .

- تفاعلات فرط الحساسية : وهي مشابهة لما يحصل مع البنسلينات , واشيع تفاعلات فرط الحساسية هو الطفح الجلدي ولكن قد تحصل الاستسقاءات والربو والشري urticaria , وقد لوحظ ان 10% من المرضى الحساسين للبنسلين لديهم حساسية مشتركة للسفالوسبورينات .

- السمية على الجهاز البولي ن ولوحظ انها اعلى مع استخدام سيفالوردين مما حد من استخدامه كثيراً , كما ان السيفالوثين يحدث سمية على الكلية , ان حقن السيفالوسبورينات مع الامينوكلوكوسيدات او مدررات العرة يزيد من سمية السيفالوسبورينات على الكلية .

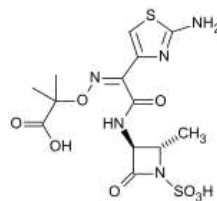
- النزف ويحدث مع السيفالوسبورينات التي تحوي مثيل ثايوتترازول او مجموعة معوضة مشابهة في الموقع 3 مثل السيفوبيرازون و سفيترايوكسون وذلك بسبب نقص الصفائح الدموية الذي يحدث بالية تشبه الية الوارفارين خصوصاً في مرضى السرطان او اصابات البطن الجرثومية او العجز الكلوي .

- كما سجلت حالات نقص كريات الدم البيض العدلة neutrophil , وحالات تشبه التسمم بالداي سلفيرام , وفحص كومب comb's موجب مع استخدام السيفالوسبورينات .

مونوباكتام Monobactams

ازتريونام Aztreonam

للازتريونام تأثيراً جيداً ضد العصيات المعوية السالبة لصبغة كرام و H.influenza حيث انه يثبطها بتركيز اطنء جداً ويثبط جراثيم pseudomonas بتركيز معتدلة ولكن لا يؤثر على المكورات الموجبة لصبغة كرام او الجراثيم اللاهوائية . كما ان الدواء يقاوم انزيم البييتالاكتاميز المفرز من قبل الجراثيم السالبة لصبغة كرام , يستخدم الدواء في علاج التهابات الجهاز البولي والصفراوي والمعدني المعوي والجهاز التناسلي الانثوي . لاتوجد مقاومة مشتركة مع بقية مجموعة البييتالاكتام وبالامكان استخدامه في المرضى الحساسين للبنسلينات والسيفالوسبورينات , يطرح الدواء في البول وعمر النصف له 1,8 ساعة . ويعطى بجرعة 500-2000 ملغم في العضل او الوريد كل 6-12 ساعة .



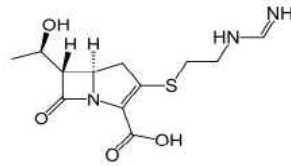
ازتريونام

الكاربابانيم carbapenems

- امينيم Imipenem

وهو دواء فعال وواسع الطيف يمتلك فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام وجراثيم العائلة المعوية وPseudomonas وLiseria وبعض الجراثيم اللاهوائية مثل B.fragills وCl.difficile ، ان الدواء مقاوم لانزيم البيلاكتاميز . لكن الدواء يتحلل بسرعة بأنزيم dehydropeptidase I في النسيبيات الكلوية وقد تحل هذه المشكلة بأعطائه مع سيلاستاتين cilastatin ، الدواء المثبط العكوس لانزيم dehydropeptidase I .

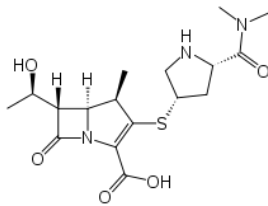
ان خليط امينيم – سيلاستاتين 500 ملغم عن طريق الوريد كل 6 ساعات (اقصى جرعة يومية 4غم) تثبتت فعاليته في مدى واسع من عدوى المستشفيات الخطرة حتى في المرضى الذين يعانون نقص المناعة مثل مرضى السرطان ومرضى نقص المناعة المكتسب AIDS . قد يحدث امينيم اختلاجات في الجرع العالية في المرضى المهينين لذلك .



امينيم

- ميروبنيم Meropenem

وهو من مجموعة الكاربانيم له فعالية واسعة الطيف مقارنة بالامينيم ، حيث أضيفت مجموعة مثيل في أحد المواقع على الحلقة الخماسية فجعلته مقاوماً لانزيم dehydropeptidase I فلا يحتاج السيلاستاتين عند اعطائه ، ويعطى لالتهابات البطن والانسجة الرخوة الخطرة . كما انه لا يحدث اختلاجات في المرضى المعالجين به .



ميروبنيم

الأمينوكلايكوسيدات aminoglycosdes

الامينوكلايكوسيدات هي مركبات كربوهيدراتية تحوي على مجاميع أمين amine-containing carbohydrates أغلبها تنتج طبيعياً بواسطة فطريات actinomycetes المعزولة من التربة . الأمينوكلايكوسيدات مضادات حيوية قاتلة للجراثيم تستخدم في علاج الاخماج الخطرة المتسببة بالعديد من العصيات السالبة لصبغة كرام , فيما تعتبر المكورات السبحية والمكورات الرئوية وجراثيم الكلوستريديا والجراثيم اللاهوائية والفطريات مقاومة للامينوكلايكوسيدات ان الفعالية المضادة للجراثيم للأمينوكلايكوسيدات تتم بالآيتين , الأولى تتم من خلال ارتباط الامينوكلايكوسيدات المشحونة موجياً بالاماكن المشحونة سالباً في الغشاء البكتيري مؤدية الى فقدان صلابة الغشاء البكتيري واضطراب وظائفه ويعتقد ان تأثيرها القاتل للبكتيريا يتم بهذه الآلية . اما الآلية الثانية فهي آلية مثبطة لنمو البكتيريا وتتم من خلال اثباط تخليق البروتينات حيث ان الامينوكلايكوسيدات ترتبط بالوحدة الرايبوسومية 30S (30S ribosome) مثبطة ارتباط amine acyl-tRNA بهذه الوحدة الرايبوسومية فيثبط تخليق البروتينات .

تعد الأمينوكلايكوسيدات كيتونات قطبية polar cations لاتمتص عن طريق المسلك الهضمي ولهذا السبب تحقن عضلياً او وريدياً ما عدا النيومايسين حيث يعطي عن طريق الفم للاقلال من نشاط الفلورا المعوية الامينوكلايكوسيدات لاتتأيض وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة قليلة وتوزع في كل الجسم باستثناء الجهاز العصبي , وتطرح بالترشيح الكبيبي glomerular filtration بشكل غير مؤيـض , ولا يحصل لها اعادة امتصاص وتصفيـتها في الجهاز البولي سريعاً , وعمر النصف البلازمي لها 2-3 ساعات . الأمينوكلايكوسيدات تحدث سمية على الأذن والكلية وتحدث غلقاً للوصله العصبية – العضلية. سميتها على الأذن تحدث بسبب تأثيراتها على العصب الدهليزي والعصب السمعي واتلافها للمستقبلات الحسية مثل الخلايا الشعرية hair cell في قوقعة الأذن cochlea . ويكون تأثيرالستربتومايسين والنيومايسين على الوظيفية الدهليزية بينما الكنامايسين يؤثر على الوظيفية السمعية , لوحظ ان هذه التأثيرات ترتبط ارتباطاً طردياً بالجرعة وتتراوح التأثيرات من اختلال التوازن والطنين الى الطرش الدائم . ويكون خطر هذه التأثيرات أكبر عند استخدام الامينوكلايكوسيدات في مرضى الاعتلال الكلوي , ومن الممكن الاقلال من هذه التأثيرات عند الحفاظ على التركيز البلازمي اقل من 2 مايكروغرام/ مل .

ان مظاهر السمية الكلوية للامينوكلايكوسيدات والتي غالباً ما تكون معكوسة reversible فربما تتراوح من زيادة البروتين الخفيفة في البول الى تنترج الدم (فرط النايتروجين في الدم) azotemia . حيث ان الامينوكلايكوسيدات تطرح عن طريق الكلى وان وجود اي اضطراب كلوي قبل استخدام هذه الادوية من المفترض ان يدفعنا لأخذ الحذر وتنظيم الجرعة .

ان غلق الوصلة العصبية العضلية ربما يؤدي الى البهر apnea خصوصاً في مرضى الوهن العضلي myasthenia garavis او عند استخدامها مع المخدرات العامة او الادوية الغالقة للوصلة العصبية

العضلية التي تعطى مع المخدرات . كما ان الحقن الوريدي للكوكونات الكالسيوم يعكس الفعل الغالقي للوصلة العصبية العضلية للامينوكلايكوسيدات .(ما عدا الكنامايسين)

المقاومة تتطور سريعاً ضد الستربتومايسين واكثر بطئاً للامينوكلوسايدات الاخرى ، المقاومة تكتسب بواسطة :

1- الطفرة ذات الخطوة الواحدة (مثل المقاومة للستربتومايسين)

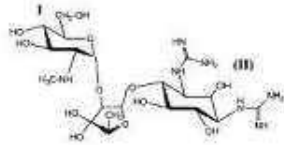
2- اثباط انتقال الدواء الى داخل الجرثومة

3- استحداث الانزيمات التي تؤيض الدواء او تثبيط فعاليته .

ويحدث ذلك بواسطة انتقال البلازميدات التي تشفر لصنع انزيمات الأستلة acetylation او والفسفرة phosphrylation للامينوكلايكوسيدات. وقد توجد مقاومة مشتركة ولكن بعض هذه الانزيمات قد تكون خاصة لبعض افراد المجموعة وليس ضد الكل مثلاً قد تكون Pseudomonas مقاومة للجنتامايسين وليس الاميكاسين

ستربتومايسين streptomycin

السترومايسين اكتشف عام 1944 ويختلف عن البنسلين كونه قاعدة عضوية ، لايمتص من المسلك المعدي المعوي ويحدث تأثيرات سمية في اللبائن . وان الاهمية الدوائية له تتمثل في فعاليته في علاج السل واعطائه مع البنسلين لعلاج التهاب بطانة القلب المتسببه بالمكورات المعوبه . وهو مفيد في علاج التوليريميا , والطاعون plaque والبروسيليا(حمى مالطا) brucellosis . ربما تتطور له المقاومة (بواسطة R-factor) خصوصاً حينما يستخدم بمفرده .

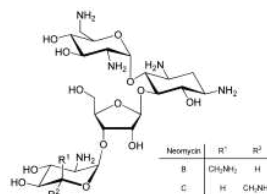


ستربتومايسين

نيومايسين Neomycin :

لايستخدم حقناً . والاستخدام الموضعي قد يحدث التحسس. وبالتطبيق على منطقة واسعة من الجلد غير السليم ربما يمتص ويحدث سمية جهازية . عن طريق الفم يستخدم بشكل رئيسي قبل اجراء جراحة الامعاء ولاقلال تكوين اليوريا من قبل فلورا الامعاء في مرضى عدم الكفاية الكبدية .

ولعلاج الاطفال المصابين بالتهاب الامعاء الناجمة عن العتر المرضية pathogenic لجراثيم الاشيريشيا القولونية . يجهز النيومايسين على شكل حبوب تحوي 500 ملغم للاستخدام الفمي .



نيومايسين

كناميسين kanamycin :

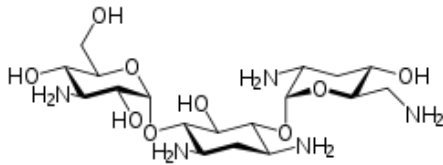
يستخدم عن طريق الحقن ضد العصيات السالبة لصبغة كرام التي تسبب امراض جهازية خطيرة . ربما يحدث سمية على الكلى والأذن خصوصاً في المرضى الذين لديهم اعراض كلوية قبل اعطائهم الدواء .

جنتاميسين وتوبراميسين Gentamicin and tobramycin

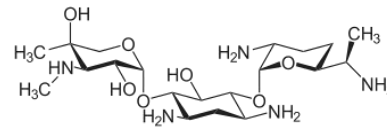
الجنتاميسين (الكراميسين) والتوبراميسين متشابهين كيميائياً ودوائياً . وان الاختلاف الدوائي الرئيسي بينهما ان التوبراميسين اكثر فعالية ضد الجراثيم *P.aeruginosa* . ان الأهمية الدوائية للجنتاميسين والتوبراميسين تتضمن فعاليتهما في علاج الاخماج الجهازية المتسببة بالجراثيم السالبة لصبغة كرام الحساسة ، خصوصاً جراثيم *Pseudomonas* والكلبيسلا *Klebsiella* وانواع من جرثومة السريشيا *Serratia* ، غير ان المكورات السبحية و المكورات الرئوية و الجراثيم اللاهوائية والفطريات مقاومة لهما .

كما ان بعض المكورات العنقودية المقاومة للبنسلينات نصف المصنعة ربما تكون حساسة للجنتاميسين . وفي الاستخدامات السريرية يجب ان نضع في الاعتبار سميته على الكلية وتأثيره على التصفية الكلوية وسميته على الأذن وتأثيره السلبي على وظيفة الوصلة العصبية العضلية .

حضر الجنتاميسين (كراميسين) في محلول يحتوي 20 ملغم / مل . وحضرت سلفات التوبراميسين في محلول يحتوي 10 و 40 مايكروغرام/مل . وان الجرعة في البالغين لكلا الدوائين في المرضى الذين لا يعانون مشاكل كلوية هي 3-5 ملغم /كغم يومياً تقسم الى عدة جرعات وتحقن عضلياً او وريدياً .



توبراميسين



جنتاميسين

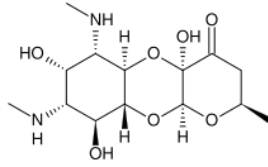
سلفات الاميكاسين Amikacin sulfate

هو مشتق من الكناميسين . ان سلفات الاميكاسين هي امينوكلايكوسايد نصف مصنع محور كيميائياً . وان التحوير الكيميائي جعله يقاوم الانزيمات التي تحطم الجنتاميسين والتوبراميسين . يستخدم الدواء لعلاج الجراثيم السالبة لصبغة كرام . والدواء محضر (للحقن العضلي والوريدي) في محلول 50 و 250 ملغم/مل .

سبكتينوماسين spectinomycin

يستخدم السبكتينوماسين ضد جرثومة السيلان المقاومة للبنسلين ويعطى كجرعة مفردة 2 غرام في العضل ، والدواء ليس فعالاً ضد السفلس .

(الحركية الدوائية والمستوى العلاجي والسام واستخدامات الامينوكلوكوسيدات تظهر في جدول رقم 48)



سبكتينو ماسين

جدول رقم 48: الحركية الدوائية والمستوى العلاجي والسام واستخدامات الامينوكلو كوسيدات

الادوية	عمر الصرف ساعة	المستوى العلاجي في البلازما مايكروغرام/مل	المستوى السام في البلازما مايكروغرام/مل	الجرعة العلاجية	والاستخدام
ستربتومايسين	3-2	25	50	البالغين 2-0,5 غرام / يوم ، الاطفال 20-30 ملغم / كغم/يوم	المكورات المعويه ، السل الرئوي ، البروسيلا الطاعون ، التوليريميا
نيومايسين	3	10-5	10		يستخدم للحد من نشاط فلورا الامعاء
كناماييسين	2,5-2	16-8	35	البالغين 15 ملغم/كغم/ اليوم الاطفال 20-15 ملغم/كغم/يوم	العصيات السالبة لصبغة كرام ونادراً لعلاج السل
جنتاماييسين	5-1,2	10-4	12	البالغين 5-3 ملغم/ كغم / يوم الاطفال 3-7,5 ملغم / كغم / يوم	العصيات السالبة لصبغة كرام
توبراماييسين	3-2	8-4	12	كما في الجنتاماييسين الاستخدامات والجرعة	
اميكاسين	2,8-0,8	16-8	35	البالغين 15 ملغم / كغم/يوم ، الاطفال 15 ملغم / كغم / يوم	نفس استخدامات الجنتاماييسين واكثر فعالية ضد السيدوموناس

الاستخدامات السريرية

-الاحماج بالعصيات السالبة لصبغة كرام : يعتبر الجنتاماييسين أشيع افراد المجموعه استخداماً لعلاج الاحماج بلخطة بالعصيات السالبة لصبغة كرام مثل الاشيريشيا القولونية والكليسيلا الرئوية والبروتيس والسريشيا والاسينوبكتر والستروبكتر والانتروبكتر كما انه للجنتاماييسين فعالية جيدة ضد المكورات العنقودية الذهبية . وتستخدم الامينوكلو كوسيدات مع مضادات البيتا لاكتام كعلاج أولي في بعض اخماج الدم.

كما تستخدم الامينوكلو كوسيدات في الاصابة بعصيات الكليسيلا الرئوية . كما ان التهاب قناة فالوب بجراثيم نايسيريا السيلان و التي غالباً ما يصاحبها نمو العصيات السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية قد ثبتت فعالية الجنتاماسين والدوكسي سايكلين فيها .

ان جراثيم السيدوموناس من اشيع العصيات السالبة لصبغة كرام في المقاومة لمجموعة الامينوكلو كوسيدات ولكن السيد مونس التي تقاوم الجنتاماييسين ربما تكون حساسة للاميكاسين والتوبراماييسين .

الستربتومايسين هو دواء الخيار الاول عند الاصابة بالطاعون و التوليريميا.

- الحد من فلورا الامعاء : يعطي النيومايسين لاثبات نمو فلورا الامعاء في مرضى الاعتلال الدماغى الكبدى. ويعتقد انه يحسن حالة الاغماء باقلاله الامتصاص الجهازى للمؤيضاات البكتيرية التى تحدث الاعتلال الدماغى الكبدى ، حوالى 95% من الجرعة الفموية للنيومايسين تطرح غير متأيضة فى البراز كما ان النيومايسين مع البوليمكسين ب polymyxin B او البيستراسين bacitracin تحضر على شكل مرهم للتطبيق الموضعى على الجلد لمنع تقيح الجروح والحروق والاصابات الجلدية الاخرى .

- ان جرثومة السيدوموناس غالبا تعزل عن قشع مرضى التليف الكيسى Cystic fibrosis وان الاستنشاق اليومى لجرعة عالية من التوبراماييسين يقلل نمو هذه الجرثومة ويحسن بشكل ملحوظ الوظائف الرئوية .

- التهاب بطانة القلب : يعطى الجنتاماييسين مع الامبسلين كعلاج وقائى فى التهاب بطانة القلب قبل الجراحة او التداخل التشخيصى فى الجهاز المعدي المعوي او الجهاز البولى التناسلى فى المرضى تحت خطر الاصابة بالتهاب بطانة القلب ، الجنتاماييسين مع الفانكوماييسين يفضلون لمرضى الخطورة العالية الحساسين لمضادات البيتاالاكتام . كما ان الجنتاماييسين او الستربتوماييسين مع البنسلين يعملون بشكل متآزر فى علاج التهاب بطانة القلب بالمكورات المعويه .

- التهاب السحايا meningitis : ان درجة اختراق الامينوكلايكوسيدات الى السائل المخى الشوكى يتناسب مع درجة التهاب غشاء السحايا . على اى حال الامينوكلايكوسيدات تعطى مع مضادات البيتاالاكتام او المضادات الاخرى فى علاج التهاب السحايا .

- مرض السل tuberculosis : مع زيادة حدوث مقاومة جرثومة السل mycobacterium للعلاج النموذجى ، فان استخدام الامينوكلايكوسيدات ازداد فى مرضى الاصابة المقاومة ، الستربتوماييسين يستخدم كعلاج اولى لمرض السل .

- الاخماج العينيه Ophthalmological infections : بسبب وصول الجنتاماييسن الى العين بتركيز فعال لذا فانه يستخدم فى علاج التهابات ملتحمة العين البكتيرية ، وقد حضرت مستحضرات من الامينوكلوكوسيدات للاستخدام الموضعى للعين ، كما يستخدم الجنتاماسين فى الحد من العدوى البكتيرية الثانوية لاصابات العين الفايروسيه .

- تستخدم الامينوكلوكوسيدات لعلاج التهاب المبال بمكورات السيلان خصوصاً فى المرضى الحساسين لمجموعة البيتاالاكتام .

السلفنميدات - الترايمثوبريم Sulfonamides and trimethoprim

تعد السلفنميدات من اقدم المضادات الجرثومية المستخدمة حيث استخدم الدكتور دوماك صبغة البرونتوسيل الحمراء *prontosil red* لعلاج الاصابات التجريبية واصابات المكورات السبحية التي اصيبت بها ابنته , وفي عام 1937 اصبح واضحاً ان مركب البرونتوسيل ينكسر داخل الجسم ليعطي السلفنمايد ، المركب الفعال ضد البكتريا . ثم بعد ذلك استخدمت العديد من السلفنميدات سريرياً . ويركز اليوم على مجموعة منها وهي :-

- السلفنميدات قصيرة الفعل (4-8 ساعات) مثل سلفاديازين .
- السلفنميدات متوسطة الفعل (8-12 ساعة) مثل سلفاميثوكسازول وسلفاموكسازول
- السلفنميدات طويلة الفعل مثل سلفادوكسين
- السلفنميدات للاستخدامات الخاصة مثل سلفاسيتمايد , سلفاسلازين , سلفاديازين .

الفعالية المضادة للبكتريا

السلفنميدات موقفة لنمو العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام وربما تتغير حساسية الجراثيم لها من وقت الى اخر ومن مكان الى اخر , على أي حال ما زالت السلفنمايدات فعالة ضد *Strep. pyogenes* , *H. ducreyi* , *H. influenza* , *V. cholera* , *Calymmatobacterium granulomatis* المكورات العنقودية ومكورات السيلان *Gonococci* ومكورات التهاب السحايا *Meningococci* والمكورات الرئوية والاشيريشيا القولونية و *Shigella* ، *Chlamydiae* ، *Actinomyces* ، *Nocardia* ، *Toxoplasma* ،

آلية عمل السلفنميدات

ان العديد من البكتريا تصنع حاجاتها من حامض الفوليك من حامض بارامينوبنزوك (PABA) ، ان السلفنميدات تثبط تنافسياً اتحاد PABA مع البتردين Pteridine لتكوين حامض *Dihydropteroic acid* الذي يقترن مع حامض الكلوتاميك لانتاج *dihydrofolic acid* . حيث ان اضافة كميات صغيرة من PABA يضاد عمل السلفنميدات كما ان السلفنميدات لا تؤثر في الجراثيم التي تأخذ حامض الفوليك من البيئة ولا تعتمد على تصنيعه ، فضلاً عن ذلك فإن السلفنميدات غير فعالة في حالات الالتهابات القيفية حيث يحتوي القيق على بيورينات وبايراميدينات تقلل احتياج البكتريا لحامض الفوليك كما ان القيق غني بمادة PABA .

المقاومة للسلفنميدات :اغلب البكتريا لها القدرة على تطوير مقاومة للسلفنميدات خصوصاً مكورات السيلان والمكورات الرئوية والمكورات العنقودية والاشيريشيا القولونية والشيكلا والمكورات السبحية وغالباً ما تكون المقاومة ناجمة من طفرات وراثية مقاومة ينتج عنها زيادة انتاج PABA او قلة ألفة انزيمات تصنع حامض الفوليك للسلفنميدات او تنهج البكتريا نهجاً ايضاً جديداً لتصنيع حامض الفوليك .

الحركية الدوائية :

السلفنميدات تمتص سريعاً وتقريباً بشكل كامل من الجهاز الهضمي وتختلف فيما بينها في نسبة ارتباطها ببروتينات البلازما من 10-95% وكلما زاد ارتباط الدواء بالبروتينات كلما طالت فترة فعله . تنتشر السلفنميدات بشكل واسع في الجسم . السلفاديازين يعطي تركيز في السائل المخي الشوكي مقارب لتركيزه في البلازما كما انه يعبر المشيمة بشكل حر .

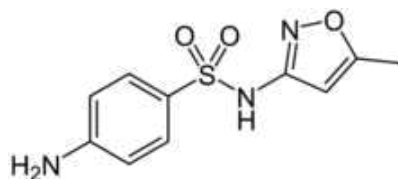
ان الايض الرئيسي للسلفنميدات هو بواسطة الاستلة Acetylation في ذرة النايتروجين 4 بالانزيمات غير المايكروسومية ويحصل الايض بشكل رئيسي في الكبد ، غالباً ما تكون المؤيضات المؤستله غير فعالة ولكنها قد تحدث اعراضاً جانبية وغالباً ما تكون اقل ذوبانية في البول الحامضي من السلفنميدات الاصلية وربما تترسب في البول وتعمل البول البلوري *crystalluria* ، المؤيضات المؤستله قد تتراكم في الدم مع الدواء الاصيلي في مرضى الفشل الكلوي مما يزيد من سميتها . السلفنميدات تطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلي بالترشيح الكبيبي وقد يحدث لها افراز واعادة امتصاص نبيبي حيث ان الدواء الاكثر ذوبانية في الدهون يعاد امتصاصه بشكل اكبر في النبيبات لذا يكون اطول فعلاً .

السلفاديازين sulfadiazine

يعد مثلاً نموذجياً للسلفنميدات يمتص بسرعة بعد الاعطاء الفمي ويطرح سريعاً في البول . يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 50% وتحصل استلة لـ 20-40% من الجرعة . المؤيضات المؤستله اقل ذوباناً في البول وقد تحدث البول البلوري . الدواء ينتشر بشكل جيد في الجسم ويعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي . الجرعة 0,5 غم الى 2 غم ثلاث مرات يومياً الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .

السلفاميثوكسازول sulfamethoxazol

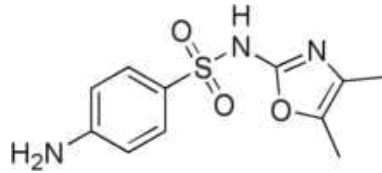
يتمص بشكل ابطاً عند اعطائه عن طريق الفم كما ان طرحه في البول ابطاً وله فترة فعل متوسطة , عمر النصف له في البالغين 10 ساعات . وهو المركب المفضل للاعطاء مع الترايميثوبريم لان اعمار النصف لهما متقاربة , نسبة كبيرة من الدواء تؤيض بالاستلة ، والمؤيضات المؤستله غير ذائبة نسبياً وقد تحدث البول البلوري . الجرعة 1 غرام مرتين يومياً لمدة يومين ثم 0,5 غرام مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .



سلفاميثوكسازول

السلفاموكزول sulfamoxole

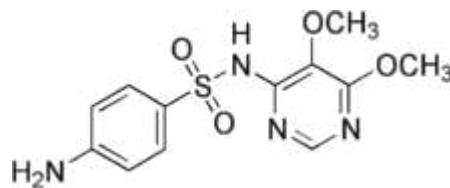
وله من الصفات ما يشابه السلفاميثوكسازول ويستخدم عندما يكون المطلوب استخدام السلفانيميدات بمفردها كما في التهابات الجهاز التنفسي البولي ، الجرعه 1 غرام مرتين يوميا في اليوم الاول ثم 0,5 غرام مرتين يوميا ، الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .



سلفاموكزول

السلفادوكسين والسلفاميثوبيرازين sulfadoxine , sulfamethopyazine

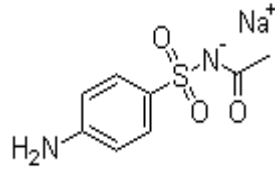
وهما دوائين طويلي المفعول فعلهما اكثر من اسبوع بسبب سعة ارتباطهم ببروتينات البلازما والطرح الكلوي البطيء عمر النصف لهما 5-9 ايام . يستخدمان مع البايريميثامين pyrimethamine في علاج الملاريا خصوصا المقاومة للكلوكوين وفي علاج الالتهاب الرئوي الذي يسببه Pneumocystic carinii في مرضى نقص المناعة المكتسب ، وفي علاج التوكسوبلازما . وبسبب ما يحدثانه من تفاعلات جلدية واسعة يفضل عدم استخدامها لاغراض وقائية كما وبسبب قلة تركيزهما الحر في البلازما ، يفضل عدم استخدامهما للاصابات الجرثومية الشديدة والحادة .



السلفادوكسين

السلفاسيتاميد sulfacetamide sod.

وهو مركب ذائب يعطي عند ذوبانه محلول متعادل قليل التخريش للعين اذا استخدم بتركيز حتى 30% لذا فانه يستخدم موضعياً لاصابات العين الجرثومية الناجمة عن الكلاميديا والجراثيم الحساسة للسلفنيميدات . يحضر الدواء على شكل قطرة عين بتركيز 20 و 30% ومرهم عين بتركيز 6% .



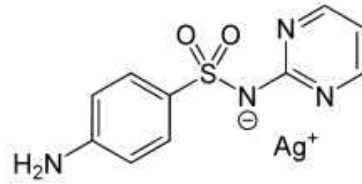
سلفاسيتمايد

السلفاسلازين sulfasalazine

ويستخدم في التهاب القولون التقرحي وقد تم التطرق اليه في فصل الجهاز الهضمي

سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine

تستخدم موضعياً على شكل 10% رهام (كريم) وهي فعالة ضد عدد كبير من البكتريا وبعض الفطريات وحتى بعض البكتريا المقاومة للسلفنميدات مثل pseudomonas, وتعد واحد من الادوية الاكثر فعالية في منع التهابات الحروق والقروح المزمنة، ربما تحصل حكة جلدية في اماكن التطبيق للدواء.



سلفاديازين الفضة

الاستخدامات السريرية

من النادر ان تستخدم السلفنميدات اليوم بمفردها (غير مقترنة مع الترايميثوبريم او البايريثامين) ويكاد ان يكون استخدامها مقتصرأ على علاج التهاب الجهاز البولي والتهابات اللثة والبلعوم بجراثيم المكورات السبحية، اما استخدامها مع الترايميثوبريم فستناقش عند التحدث عن دواء الترايميثوبريم.

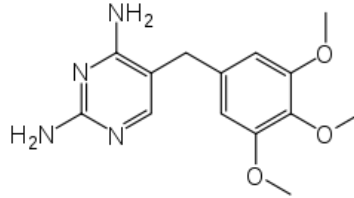
الاعراض الجانبية: قد تحدث السلفنميدات

- الغثيان والقيء والام المعدة
- قد تحدث البول البلوري نتيجة ترسب مؤيضاها في النبيبات الكلوية، والشري urticaria وارتفاع الحرارة، وآلام المفاصل.
- قد تحدث التهاب الكبد في 0,1% من المرضى.
- المستحضرات الموضعية قد تحدث حكة وتهيج وهرش جلدي.
- قد تحدث تحلل الدم في المرضى الذين لديهم نقص في G6PD.

- ربما تحدث اليرقان في الرضع نتيجة ازاحتها البلرويين من بروتينات البلازما .

الترايميثوبريم Trimethopim

الترايميثوبريم يثبط بشكل انتقائي انزيم dihydrofolate reductase وبهذا يعلق تصنيع حامض الفوليك . أي ان هذا الدواء والسلفنيميدات يعملان بشكل تآزري على اثباط مراحل مختلفة في تصنيع حامض الفوليك، يفضل خلط هذا الدواء مع السلفاميثاكرزول لان لهما عمري نصف متقاربين وغالباً بنسبة سلفاميثاكرزول: ترايميثوبريم 1:5 ، ذلك لان الترايميثوبريم اوسع انتشاراً وله توافر حيوي اكثر من السلفنيميدات حيث انه يعبر بيسر حاجز الدم - الدماغ ، وكذلك حاجز الدم - المشيمة ، كما ان الترايميثوبريم اسرع امتصاصاً وارتباطه ببروتينات البلازما 40% و السلفاميثوكسازول 65% . عموماً ان الترايميثوبريم يؤيض جزئياً في الكبد ويطرح في البول .



ترايميثوبريم

الترايميثوبريم عندما يمزج مع السلفنيميدات فإن طيف فعاليتها اوسع من طيف فعالية أي منهم ، حيث تصبح العديد من الجراثيم غير الحاسة للسلفنيميدات حاسة لمزيج السلفنيميدات مع الترايميثوبريم مثل *Salmonella typhi* , *Enterbacter* , *Klebsiella* , *Serratia* , *Pneumocystic carinii* , *Yersinia enterocolitica* والعديد من الجراثيم والعتر الجرثومية المقاومة للسلفنيميدات عند استخدامها بمفردها مثل المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية القححية والشيكلا والاشيريشيا القولونية. وقد تحصل المقاومة لخليط السلفنيميدات والترايميثوبريم عن طريق الطفرات المنقولة بالبلازميد ولكن عموماً المقاومة للخليط اقل من المقاومة التي تحصل للسلفنيميدات والترايميثوبريم كل على حده

الاستخدامات :

- 1-التهابات المسالك البولية : تستجيب معظم اصابات الجهاز البولي الجرثومية الحادة بسرعة لخليط السلفانيميدات والترايميثوبريم وينصح بفترة علاجية 3-10 ايام لعلاج التهابات المسالك البولية العليا والدنيا كما ان هذا الخليط يستخدم في علاج الالتهابات الجرثومية الحادة والمزمنة للبروستات .
- 2-التهابات المسالك التنفسية : ان التهابات المسالك التنفسية العليا والدنيا المتسببة بالبكتريا والمتضمنة التهابات القصبات والجيوب الانفية والاذن الوسطى خصوصاً المتسببة بالمكورات الموجبة لصبغة كرام او *H.influenza* تستجيب بشكل جيد لهذا الخليط .

3- حمى التايفوئيد : ان خليط السلفنميدات والترايميثوبريم يعد بديلاً جيداً للكلورمفنيكول والسبروفلوكساسين في علاج حمى التايفوئيد ومن الممكن ان يكون الخط الاول في المرضى الذين لا يتحملون الكلورمفنيكول والكوينولونات . وغالباً يعطى حبتين يومياً لمدة اسبوعين .

4- الاسهال البكتيري والذنتري : ان هذا الخليط فعال ضد العديد من مسببات الاسهال ومنها *Campylobacter* , الاشيريشيا القولونية , *Shigella* , *Y. enterocolitica* .

5- كما يستخدم خليط السلفنميدات والترايميثوبريم في علاج القرص الجنسيه اللينه و *granuloma inguinale* و *Pneumocystis carinii* . فيما يستخدم الترايميثوبريم بمفرده في علاج التهابات المسالك البولية والتهابات البروستات .

الاعراض الجانبية

- الغثيان والقيء , التهاب الفم , الصداع , الطفح الجلدي غالباً ما تكون اشيع الاعراض الجانبية .
- كما قد يحصل فقر دم نقص الفوليت , وقد ترتفع اليوريا في الدم في مرضى عدم الكفاية الكلوية , ان تأثير الدواء على نخاع العظم اكثر وضوحاً في الشيوخ .

المستحضرات : يحضر الدواء على شكل حبوب فيها 80:400 ملغم , او 160:800 ملغم , او 20:100 ملغم للاطفال , كما حضرت على شكل معلق فيه 40:200 ملغم من السلفاميثاكسازول : الترايميثوبريم .

كما حضرت حبوب من السلفاديازين والترايميثوبريم فيها 90:410 ملغم او 180:820 ملغم من السلفاديازين والترايميثوبريم على التوالي .

التتراسايكلينات Tetracyclines

التتراسايكلينات مجموعة من المضادات الحيوية تحوي على نواة من اربع حلقات , جميع التتراسايكلينات يتم الحصول عليها من Actinomycetes التي تنمو في التربة . كان الكلورنتتراسايكلين أول أفراد هذه المجموعة عزل عام 1948 . تختلف افراد هذه المجموعة في انهم ثابتين في العصارة المعوية وبالامكان اعطائهم فمياً كما ان لهم طيف واسع ضد الكثير من الجراثيم . كل التتراسايكلينات صلبة مرة الطعم قليلة الذوبان في الماء ولكن هايبروكلوريداتها اكثر ذوباناً في الماء . ومن الممكن تقسيمهم الى ثلاث مجاميع :

المجموعة الاولى : التتراسايكلين , الكلورنتتراسايكلين والاكوسي تتراسايكلين .

المجموعة الثانية : ديموكلوسايكلين , ميثاسايكلين , لايميسايكلين .

المجموعة الثالثة : دوكسي سايكلين , ماينوسايكلين .

التتراسايكلينات تعد مثبته للنمو , تثبط صنع البروتين في الجرثومة من خلال ارتباطها بـ 30S ribosom حيث يتداخل مع اتصال aminoacyl-tRNA بمعقد mRNA-ribosome مما يؤدي الى عدم نمو السلسلة البستيديية . يدخل التتراسايكلين داخل الجرثومة بالنقل الفعال , وفي الجراثيم السالبة لصبغة كرام تدخل التتراسايكلينات عن طريق قنوات جدار الخلية porin channels , كما ان التتراسايكلينات الاكثر ذوباناً في الدهون مثل الدوكسي سايكلين والمينوسايكلين تدخل ايضاً بالنقل المفعول passive diffusion . ان البروتين الجداري المسؤول عن ادخال التتراسايكلينات في الخلايا الجرثومية غير موجود في خلايا اللبائن وربما تعود لذلك السمية الانتقائية للتتراسايكلينات .

فعالية التتراسايكلينات واستخداماتها : التتراسايكلينات واسعة الطيف فعالة ضد مدى واسع من الجراثيم ومنها :

- المكورات : كل المكورات الموجبة والسالبة لصبغة كرام حساسة للتتراسايكلينات ولكن يبدو ان العديد من عتر المكورات السبحية والقيحية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية enterococci اصبحت مقاومة للتتراسايكلينات , كما بدأت تتناقص حساسية المكورات السبحية الرئوية للتتراسايكلينات فيما لا يزال الماينوسايكلين فعالاً ضد ناييسيريا السيلان N.gonorrhoeae ونايسيرييا التهاب السحايا N.meningitidis .

- العصيات السالبة لصبغة كرام الحساسة للتتراسايكلينات تضم , V.cholera , Calymmatobacterium granulomatis , H. ducreyi , Campylobacter , Y. enterocolitica , Y. pestis , F.tularnesisi , Pasturella multocida , H.pylori , Brucella والعديد من الجراثيم اللاهوائية وبعض سلالات H. influenza اما العائلة المعوية

enterobacteriaceae و pseudomonas فتعد الان مقاومة للنتراسايكليات ، كما ان عصيات السل مقاومة للنتراسايكليات ايضا.

- العصيات الموجبة لصبغة كرام مثل Listeria ، Clostridia ، Corynebacteria ، Propionibactrium ، B. anthracis
- اللولبيات او الحلزونية Spirochetes مثل T. pallidum و Borrelia تعد حساسة للنتراسايكليات.
- الركتسيا والكلاميديا حساسة للنتراسايكليات ايضا .
- تعد المايكوبلازما والفطر الشعبي actinomyces حساسة بشكل معتدل .
- Plasmodia و E. histolytica ايضا يتثبط نموها بالتراكيز العالية للنتراسايكليات .

تستخدم التراسايكليات في علاج العديد من الاصابات الجرثومية

- الامراض الجنسية Granuloma ، Lymphogranuloma venereum ، venereal diseases ، inguinale
- الالتهاب الرئوي اللانمطي atypical pneumonia .

- Psittacosis ، الكوليرا ، البروسيل ، الطاعون ، الحمى الراجعة relapsing fever
- المتسبية بـ Borrelia recurrentis ، الاصابة بالركتسيا مثل التيفوس typhus ، rocky mountain spotted fever ، حمى كيو Q fever

جدول رقم 49: بعض معايير الحركيه الدوائيه للنتراسايكليات

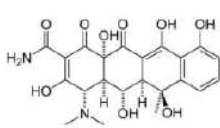
الارتباط ببروتينات البلازما %	عمر النصف(ساعة)	طرق الحقن	الدواء
60-25	8	الفم والوريد	نتراسايكلين
70-40	6	الفم والوريد	كلورنتراسايكلين
35-20	9	الفم والوريد	اوكسي نتراسايكلين
90-40	12	الفم	ديمكلوسايكلين
90-75	13	الفم	ميثا سايكلين
90-25	18	الفم والوريد	دوكسي سايكلين
75-70	16	الفم والوريد	ماينوسايكلين

الحركية الدوائية :

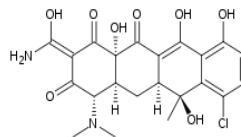
النتراسايكليات تمتص بشكل جزئي من المعدة والامعاء . الغذاء يعطل امتصاص جميع التراسايكليات ماعدا الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين اللذان يزداد امتصاصهم مع الغذاء . التراسايكليات ترتبط مع الكالسيوم والمغنسيوم ومعادن اخرى لذلك لا ينبغي تعاطيها مع الاغذية التي تحوي مناسب عالية من هذه المعادن ولا مع مضادات الحموضة الحاوية على المغنسيوم والالمنيوم . التراسايكليات تتوزع في اغلب انسجة وسوائل الجسم

وتصل بتركيز تتفاوت حسب الذوبانية في الدهون للدواء المستخدم . ان الدوكسي سايكليين والمائوسايكليين أكثرها ذوبانا في الدهون . التتراسايكليينات تعبر أغشية الدماغ وتعبر المشيمة وتعطي ذروة تركيزها في البلازما بعد ساعتين من الاعطاء عن طريق الفم . يصل تركيزها في السائل المخي الشوكي الى ربع تركيزها في الدم . تتفاوت التتراسايكليينات في نسب ارتباطها بالبروتين البلازمي و اعمار النصف (جدول رقم 49) .

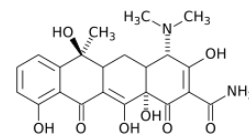
تتأيض التتراسايكليينات في الكبد وتتجمع في الصفراء وربما يصل تركيزها في الصفراء خمسة اضعاف تركيزها في البلازما . الدوكسي سايكليين والمائوسايكليين والكلورتتراسايكليين تطرح في البراز بشكل رئيسي وبقية التتراسايكليينات تطرح في البول بشكل رئيسي بواسطة الترشيح الكبيبي .



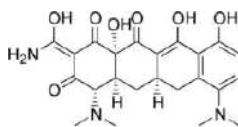
اوكسي تتراسايكليين



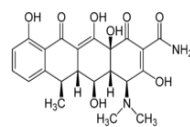
كلورتتراسايكليين



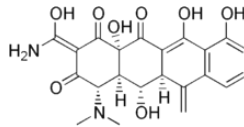
تتراسايكليين



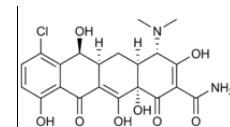
مائوسايكليين



دوكسي سايكليين



ميثا سايكليين



ديمكلوسايكليين

المستحضرات :

تحضر التتراسايكليينات على عدة اشكال صيدلانية الاوكس تتراسايكليين يحضر على شكل كبسول 500 ملغم و 250 ملغم وفيالات 10 مل تحوي 50 ملغم / مل ومرهم جلدي 3 % ومرهم عين ومرهم اذن 1% التتراسايكليين محضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم ومرهم جلدي 3% ومرهم عين واذن 1 % . الديمكلوسايكليين محضر على شكل كبسول وحبوب 150 و 300 ملغم ، الدوكسي سايكليين محضر على شكل كبسول 100 ملغم والمائوسايكليين محضر على شكل كبسول 50 و 100 ملغم . الاستخدام الاشيع لهذه المجموعة هو الاعطاء الفمي حيث يجب ان يؤخذ الدواء نصف ساعة قبل او ساعتين بعد الطعام. التتراسايكليينات لا تعطى عن طريق العضل لان حقنها مؤلما كما ان الامتصاص ضعيفا . ولكن قد تعطى عن طريق الحقن الوريدي البطيء في بعض الحالات الشديدة ومن النادر استخدامها الان عن طريق الوريد .

الاعراض الجانبية :

- التأثيرات المخرشة : التتراسايكلينات تحدث ألم معدي وغثيان وقئ واسهال نتيجة التأثيرات المخرشة . وقد سجلت حالات تقرح المرئ ايضا نتيجة تحرر الدواء في المرئ خلال البلع خصوصا الدوكسي سايكلين . الحقن العضلي مؤلم جدا ، وقد يحدث التهاب وريدي عند الحقن الوريدي خصوصا المتكرر .
- التأثيرات على الكبد : تحدث التتراسايكلينات ارتشاح دهني ويرقان في الكبد ويعد الاوكسي تتراسايكلين والتتراسايكلين الاقل تأثيرا بهذا الصدد . التتراسايكلينات قد تحدث تنخر كبدي في الحوامل .
- التأثيرات على الكلى : وتكون واضحة فقط عندما تكون هناك امراض كلوية ، كل التتراسايكلينات ماعدا الدوكسي سايكلين تتجمع عند وجود خلل كلوي ، وربما تحدث العجز الكلوي .
- الحساسية للضوء : ان التفاعلات الجلدية وحرقة شمس sun burn في الاجزاء المعرضة من الجسم قد سجلت مع تعاطي التتراسايكلينات وكانت اكثر حدوثا مع الديمكلوسايكلين والدوكسي سايكلين .
- العظام والاسنان : التتراسايكلينات ترتبط بالكالسيوم وانها قد تترسب مع الكالسيوم في العظام والاسنان الناشئة لذا ينبغي عدم اعطائها للحوامل والارضع والاطفال حيث انها قد تعيق نمو العظام فضلا عن التلون الاصفر للاسنان .
- التتراسايكلينات تحدث توازن نايتروجيني سالب وقد ترفع يوريا الدم كما لوحظ انها تزيد الضغط داخل القحف في الرضع . ولوحظ ان الديميكولوسايكلين يضاد الهرمون المانع للابالة (ADH) وربما يؤدي الى حصول البوال التفه diabetes insipidus ، كما لوحظ ان الماينوسايكلين يحدث ترنح ودوار نتيجة تأثيره على العصب الدهليزي vestibular .
- ان التتراسايكلينات غالبا لا تمتص بشكل كامل وربما تثبط فلورا الامعاء وتحدث الاسهال كما انها تؤدي الى نمو الجراثيم المرضية المقاومة لها مؤدية الى فرط الخمج superinfection .

الماكروليدات macrolides و اللنكوساميد lincosamides

الماكروليدات مضادات الحيوية تحوي على حلقة لاكتون كبيرة مرتبطة بالسكر . الاريثرومايسين استخدم منذ الخمسينات ثم تم تحضير أدوية أخرى من هذه المجموعة ومنها روكسيثرومايسين roxithromycin وكلثرومايسين clarithromycin وازثرومايسين azithromycin .

- الاريثرومايسين erythromycin

لقد تم عزله من فطر streptomyces erythreus عام 1952 , ذائب قليلاً في الماء ومحلولة يبقى ثابتاً عند حفظه في التبريد .

الآلية العمل : الاريثرومايسين موقف لنمو البكتريا في التراكيز الواطنة وقاتل في التراكيز العالية كما ان فعاليته القاتلة او الموقفة للنمو تعتمد على نوع البكتريا ومعدل تكاثرها . يدخل الاريثرومايسين الى البكتريا بعملة النقل . الفعال . كما انه اكثر فعالية في الوسط القاعدي لان قدرته على الاختراق اكثر عند ارتفاع الاس الحامضي . يعمل الاريثرومايسين من خلال اثباطه تصنيع البروتين في الجراثيم حيث انه يرتبط ب50S ribosome يمنع انتقال السلسلة الببتيدية من الجانب A الى الجانب B في الرايبوسومات حيث بعد ان تتكون الاصرة الببتيدية بين الحامض النووي الجديد وسلسلة الببتايد القديمة في الجانب A فان سلسلة الببتايد تنتقل الى الجانب P لتجعل الجانب A جاهزاً لل aminoacyl Trna الجديد . وان ذلك يمنع بالارثيرومانسين وستفشل عملية قراءة الشفرات التالية على mRNA .

الفعالية المضادة للبكتريا : يعد الاريثرومايسين من المضادات الحيوية ضيقة الطيف فأنه فعال ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والقليل من الجراثيم السالبة لصبغة كرام . ان الارثيرومايسين فعال ضد المكورات السبحية القمية والمكورات السبحية الرئوية ونايسيريا السيلان والكوستريديا corynebacterium diphtheria و Listeria وكل المكورات العنقودية والمكورات السبحية الحساسة للبنسلين . كما ان campolobacter , Gardnerella vaginalis , Branhamella catarrhalis, Ligionella للاريثرومايسين . فيما تعد Chlamydia trachomatis , B.pertusis , H.ducreyi , H.influenza , Strept.viridans , N.meningitidis والركتسيا معتدلة الحساسية له . اما عائلة البكتريا المعوية و العصيات الاخرى السالبة لصبغة كرام وجراثيم B.frgilis اللاهوائية مقاومة للاريثرومايسين .

قد تطور بعض الجراثيم خصوصاً المكورات مقاومة للاريثرومايسين الى داخلها او ضخه خارجاً pump it out , كما لوحظ ان بعض الجراثيم تطور انزيمات الاريثرومايسين اشيريز او ميثيليز methylase وكل هذه الانواع من المقاومة تتم بواسطة الشفرات المنقولة بالبلازميدات . كما قد تغير الجرثومة طبيعة موقع ارتباط الاريثرومايسين بالرابوزومات من خلال حصول طفرات كروموسومية .

الحركة الدوائية :

الرايثروماسين كقاعدة base غير ثابت في الوسط الحامض ويجب حمايته من العصارات الهضمية وحتى عند اعطائه على شكل حبوب مغطاة coated فإن امتصاصه غير كاملاً ويتأثر بالغذائية , لذلك يحضر الاريثروماسين على شكل استرات .

الاريثروماسين يتوزع بشكل واسع في الجسم ويعبر الاغشية المصلية والمشيمية ولكن لا يعبر حاجز الدم الدماغ بتركيز مهم , يصل البروستات بتركيز علاجي , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70-80% , يتأيض بشكل جزئي وي طرح في شكل رئيسي الصفراء بشكله فعال . يطرح قليل منه في البول ولا ينبغي تحويل جرعه لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية , عمر النصف له 1,5 ساعة لكنه يبقى لفترة اطول في الانسجة .
الاستخدامات : -

- يعد الاريثروماسين بديلاً للبنسلين في الحالات التالية :

- التهاب البلعوم واللوزتين وعموم اصابات في حالات الوقاية مثل الحمى الرئوية rheumatic fever .
 - الدفتريا diphtheria : يعطى عدة سبعة ايام في الحالات الحادة او الاشخاص الحاملين carriers للجراثومة . حيث يعطى مع مضادات السموم الدفترية antitoxins .
 - الكزاز tetanus يعطى مع مضادات سموم كلوستريديا الكزاز .
 - السفلس syphilis والسيلان gonorrhoea واستخدامه هنا يقتصر على الحالات التي لا يمكن بها اعطاء البدائل الاخرى مثل التتراسايكلينات .
 - كما يعطى الاريثروماسين كدواء الاختبار الاول في الحالات التالية drug of choice .
 - الالتهاب الرئوي اللانمطي atypical pneumonia .
 - السعال الديكي whooping cough .
 - القرحة التناسلية اللينة chancroid .
 - ويعطى الاريثروماسين كدواء اختيار ثاني second choice في حالات :
 - التهاب الامعاء بجراثيم الكمبايلوبكتر .
 - الاصابة بجراثومة Chlamydia trachomatis .
 - الاصابة بجراثيم المكورات العنقودية المقاومة للبنسلين .
- المستحضرات :-

- قاعدة الاريثروماسين erythromycin base محضره على شكل حبوب 250, 333 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5 مل .

- اريثروماالسين ستريت erythromycin stearate محضر على شكل حبوب وكبسول 250 , 500 ملغم ومعلق 100 ملغم / 5 مل وقطرات 100 ملغم / مل للرضع .

- ارِيثروماسين استوليت استوليت erythromycin estolate محضر على شكل حبوب وكبسول 100, 250 و 500 ملغم وشراب 125 و 250 ملغم / 5 مل و قطرات رضع 100 ملغم / مل .
 - ارِيثروماسين اثيل سكسينت erythromycin ethylsuccinate وقد يحضر على شكل شراب 100 ملغم / 5 مل و 100 ملغم / مل قطرات .
 - كما يحضر الارِيثروماسين على شكل مرهم 30% للاستخدامات الجلدية غير ان معظم المصادر تشير الى ان كفاءة المستحضر مشكوك فيها .
- الاعراض الجانبية :-

- يحدث الارِيثروماسين اعراض معدية معوية تضمن الم بطني خصوصاً الاطفال كما يحدث الاسهال , ان الارِيثروماسين يحفز مستقبلات الموتلين motilin receptors لذلك يحدث تقلصات معدية ويسرع افراغ المعدة كما يحفز الحركة المعوية .
- الجرعة العالية منه قد تحدث اختلال السمع .
- تفاعلات فرط الحساسية ومنها الطفح الجلدي والحرارة , وقد يحدث التهاب الكبد واليرقان مشابه لالتهاب الكبد الفايروسي او انسداد القنوات الصفراوية وهذا اكثر حدوثاً بعد 1-3 اسابيع من العلاج بالارِيثروماسين استوليت (ونادراً مع السكسينت والستريت) .

- روكسيثروميسين roxithromycin

- هو مضاد حيوي من مجموعة الماكروليدات نصف المصفاة ثابت في الوسط الحامض طيف مضاد للجراثيم يشبه الارِيثروماسين ولكنه اكثر فعالية ضد Legionella , Gard. Vaginalis , Branhcatarrhalis ولكنه اقل فعالية من الريثروماسين ضد B.pertusis , يمتاز الدواء بسعة انتشاره وقدرته الجيدة للوصول الى الانسجة , عمر النصف له 12 ساعة مما يجعل امكانية استخدامه مرتين يومياً , كما ان تحمله أفضل خصوصاً انه لا يحدث اعراضاً جانبية في الجهاز الهضمية . كما ان الالفته الى الساييتوكروم ب 450 اقل وتداخله مع الادوية اقل من الارِيثروماسين لذا فإنه بديل للارِيثروماسين لعلاج اصابات الجهاز التنفسي واصابات الانف والاذن والحجرة واصابات الجلد والانسجة الرخوة واصابات الجهاز التناسلي بكفاءة مشابهة للارِيثروماسين .
- الدواء محضر على شكل حبوب 150 و 300 ملغم وشراب 50 ملغم/5مل يعطى بجرعة 150-300 ملغم مرتين يومياً قبل الطعام . وللاطفال 2,5 – 5 ملغم / كغم مرتين يومياً .

- كلرثروميسين clarithromycin

- انه طيف فعالية الكلرثروميسين مشابه للارِيثروماسين فضلاً من انه اكثر فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام و Mycoplasma pneumonia , Legionella , moraxella و H.pylori غير ان البكتريا التي تطور مقاومة للارِيثروماسين فإنها تقاوم الكلرثروميسين ايضاً .
- يمتص الدواء بسرعة من الجهاز الهضمي وتوافره الحيوي عند اعطائه عن طريق الفم 50% نتيجة ايض المرور الاول من الكبد , الغذاء يؤخر امتصاص الدواء .

ان الكلثروماسين يتميز بأن له سعة انتشار اوسع في الجسم عمر النصف البلازمي له 3-6 ساعات في الجرعة القليلة و6-9 ساعات في الجرعة العالية . يتعرض الى الايض ويعطي مؤيضاات فعالة حيث ان ثلث الجرعة تطرح غير متأيضة في البول ولكن لا يلزم اقلال الجرعة في امراض الكبد او امراض الكلية الحقيقية او المتوسطة . يستخدم الكلثروماسين في علاج الاصابات الجرثومية للجهاز التنفسي العلوية والسفلي , التهاب الجيوب الانفية , الاذن الوسطى , التهاب الرئوي اللانمطي , التهاب الجلد بالمكورات السببية القحبية والمكورات العنقودية .

يستخدم كجزء من العلاج الثلاثي ضد قرح الجهاز الهضمي المصحوبة بجراثيم H.pylori , كما ان الدواء له فعالية عند الاصابة بعصية السل النظرية M.avium والجذام leprosy . الجرعة 250 ملغم مرتين يومين لمدة 7 ايام وفي الحالات الشديدة 500 ملغم مرتين يومياً لغاية 14 يوم . الاعراض الجانبية مشابهة للارثرورماسين ولكن اعراض الجهاز الهضمي اقل وسجلت حالات من التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous , حالات اختلال وظائف الكبد من الممكن اعطائه للحوامل والرضع . بأمان , كما ان تداخله مع الادوية مشابهة للارثرورماسين .

- ازثرومايسين azithromycin

وهو من مجموعة المايكروليدات يتميز بأن تحمله افضل وحركيته الدوائية افضل , انه اكثر فعالية من بقية افراد مجموعة الماكروليدات ضد جرثومة H.influenzae ولكنه اقل فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام , كما ان له فعالية ممتازة ضد المايكوبلازما والكلاميديا الرئوية التي تصيب الجهاز التنفسي وكذلك ضد Legionella , moraxella ونايسيريا السيلان و chlamydia trachomatis . ان الازثروماسين ثابت في الوسط الحامضي ويمتص بسرعة عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل جيد ويدخل الخلايا ويصل في اغلب الانسجة الى تراكيز اكثر من تراكيزه في البلازما . وان تحرره البطيء من الخلايا يجعل عمر النصف له طويلاً يصل اكثر من 50 ساعة . يطرح بشكل رئيسي غير متأيض في الصفراء و 10 % عن طريق الكلى . ولفعالتيته الجيدة وعدم احداثه اعراضاً معدية معوية واستخدامه مرة واحدة يومياً فأن الازثروماسين الان يفصل كخيار اول في علاج Legionnaires pneumonia و Chlamydia trachomatis واصابات المايكوبلازما والكلاميديا الاخرى فضلاً من انه يعطي لالتهابات المسلك التنفسي الكلوي , التهاب التليوم واللوز والجيوب الانفية , والاذن الوسطى والتهاب القصبات والتهابات الجلد والانسجة الرخوة كما يستخدم ضد Mycobacterium avium في مرضى نقص المناعة المكتسب ويستخدم في حمى التايفوئيد والاصابة بالتوكسوبلازما . الدواء محضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم وشراب 250 ملغم / 5 مل . اعراضه الجانبية على الجهاز الهضمي اقل من الارثرورماسين في التداخل مع الادوية .

الكنوساميد Lincosamides

- كلنداماسين

يثبط الكلنداماسين تصنيع البروتين في الخلية الجرثومية بأرتباطه بـ 50S ridosome وله نفس طيف فعالية الايرثروماسين , انه فعال ضد اغلب المكورات الموجبة لصبغة كرام (بما فيها المنتجة للبنسلينيز) , وكذلك ضد الكمبايلوبلازما . كما انه فعال ضد العديد من الجراثيم اللاهوائية وليس له فعالية ضد العصيات السالبة لصبغة كرام امتصاصه عن طريق الفم جيداً وينتشر الى اغلب الانسجة العضلية والانسجة الرخوة , ولكن لا يصل الدماغ والسائل الشوكي بتركيز علاجي يتراكم في خلايا الدم العذلة / nevdrophi و خلايا البلعمة macrophages يؤيض الدواء بشكل واسع وي طرح مؤيضاته في البول والصفراء .

اعراضه الجانبية تتضمن الاسهال والتهاب القولون الغشائية الكاذب بجراثيم clostridium difficile ويسبب سميته الدواء فقد تحدد استخدامه في اصابات الجراثيم اللاهوائية او الاصابة المختلطة الجراثيم مثل اصابات البطن والحوض والخراج الرئوي وغالباً يعطى مع الامينوكلوكوسيدات او السفالوسبورينات .
الدواء محضر على شكل كبسول 150 و 300 ملغم .

-لنكوميسين Lincomycin

للدواء فعل مضاد للجراثيم مشابه للكلنداماسين ولكن اقل منه فعالية واكثر منه احداثاً للاسهال والتهاب القولون .
يتمص الدواء عند اعطائه عن طريق الفم وي طرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء , عمر النصف البلازمي له 5 ساعات . الدواء محضر على شكل كبسول 500 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 600 ملغم / 2 مل و شراب يحتوي 125 ملغم / 5مل .

الكلورمفينيكول Chloramphenicol

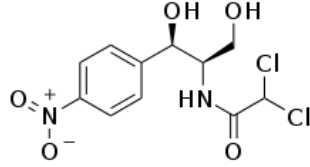
تم الحصول على الكلورمفينيكول من فطر *Streptomyces venezuelae* عام 1947 بعد ذلك تم تصنيعه كيميائياً . الكلورمفينيكول هو مادة صلبة بلورية صفراء - بيضاء مرة الطعم ثابتة في المحاليل المائية وتحمل درجات الحرارة العالية ولكن يجب حمايتها من الضوء . الكلورمفينيكول مثبط لنمو البكتيريا من خلال اثبات تصنيع البروتين حيث انه يرتبط بـ 50 اس رايبوزوم 50S ribosone ويتداخل مع انتقال السلسلة الببتيدية المستطيلة elongated الى aminoacyl-tRNA الجديد . كما انه يمنع تكون الاواصر الببتيدية بين الاحماض الامينية المنقولة.

الكلورمفينيكول مضاد حيوي واسع الطيف ضد البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام والركتسيا والكلاميديا والمايكوبلازما ، كما انه فعال ضد معظم الجراثيم اللاهوائية .

ان الكلورمفينيكول يمتص بشكل سريع وكامل من الجهاز الهضمي ولا يتأثر بوجود الغذاء او المعادن في الغذاء ، اعطائه حقناً يقتصر على الحالات التي لا يمكن اعطائه بها عن طريق الفم كما في علاج التهاب السحايا او السدمية septicemia او حينما يعاني المريض من القيء ، عمر النصف 1-5 و3 ساعة ، الدواء يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 60% ويتوزع بشكل جيد ويعبر الى الدماغ والسائل المخي الشوكي ويعبر المشيمة الى الجنين ، يؤيض الكلورمفينول في الكبد بواسطة كلوكورونيل ترانسفيريز ويطرح سريعاً (80-90 % من الجرعة) في البول ، حوالي 5-10 % يطرح كدواء غير متأيض . يكون طرح الدواء عن طريق الترشيح الكبيبي والافراز النببي ، كما وصفت طرق أبيض أخرى للدواء ربما تكون المؤيضات فيها هي المسؤولة عن السمية في الرضع والاطفال .

طيف الفعالية : الكلورمفينيكول مثبط لنمو الجراثيم لكنه بالتراكيز العالية يعتبر قاتلاً للعديد من انواع البكتيريا . ان الكلورمفينيكول مضاد حيوي واسع الطيف وفعالته تقترب من فعالية التتراسايكلينات ضد الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام والركتسيا والكلاميديا والمايكوبلازما غير انه اكثر فعالية من التتراسايكلينات ضد السالمونيلا خصوصاً السالمونيلا التايفوئيد كما انه اكثر فعالية من التتراسايكلينات ضد *H.influenza* و *B.pertussis* و *Klebsiell* والجراثيم اللاهوائية غير انه اقل فعالية من التتراسايكلينات ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام . كما انه غير فعال ضد عصيات السل وجراثيم السيدوموناس *pseudomonas* .

قد تتطور مقاومة ضد الكلورمفينيكول ، غالباً عن طريق انتقال البلازميدات التي تشفر لانزيم الاستيل ترانسفيريز الذي يثبط الكلورمفينيكول ، حيث ان الاستيل - كلورمفينيكول لا يستطيع الارتباط بالرايبوزوم البكتيري . كما اشير الى آليات اخرى منها عدم نفاذية الغشاء البكتيري للكلورمفينيكول وقلة ألفة الرايبوزوم للارتباط بالكلورمفينيكول .



كلورمفينيكول

الاستخدامات :

- لا ينصح باعطاء الكلورمفينيكول في الاصابات التي من الممكن معالجتها بغيره ، ولا ينصح باعطائه لفترة طويلة ، كما لا ينبغي ان تزيد الجرعة اليومية على 2-3 غرام وفترة العلاج على اسبوعين - ثلاث اسابيع ، كما يفضل اجراء فحص مكونات الدم بشكل منتظم لتفادي احداثه اثباطا لوظائف نخاع العظم . ربما بقي استخدامه الكلورمفينيكول يقتصر على علاج حمى التيفوئيد وقد حل السبروفلاكسوسين وسفترايوكسون محله في العلاج

- كما يستخدم الكلورمفينيكول في علاج التهاب السحايا بجرثومة H.influenza حيث يعطى بجرعة 50-75 ملغم/كغم / يوم لمدة اسبوعين .
- علاج الاخماج بالجراثيم اللاهوائية مثل B. fragilis وغيرها .
- يستخدم بديلا عن التتراسايكلينات لعلاج البروسيلا وبديلا عن البنسلين في علاج التهاب السحايا بالمكورات في المرضى الحساسين للبنسلين .
- كما يستخدم موضعيا في علاج التهابات ملتحمة العين والتهابات الأذن الخارجية .

المستحضرات : الطريق الشائع لاستخدام الكلورمفينيكول هو عن طريق الفم ويحضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم وفيالات 250 و 500 و 1000 ملغم ومعلق للاستخدام الفمي يحوي 125 ملغم / 5 مل ومرهم عين 1% وقطرة عين 5% وقطرة اذن 5% .

الاعراض الجانبية :

- اثباط وظيفة نخاع العظم : يسبب فقر الدم اللاتكويني وقلة كريات الدم البيض غير الحبيبية وقلة الصفائح الدموية وانخفاض العدد الاجمالي لكريات الدم البيضاء وان هذا التأثير ناجم من سمية الدواء على الخلايا المولدة لكريات الدم البيض والحمر والصفائح الدموية في نخاع العظم .
- تفاعلات الحساسية : يسبب الكلورمفينيكول الطفح الجلدي والحمى .
- التأثيرات المخرشة : يسبب الكلورمفينيكول الغثيان والقيء والاسهال، والألم عند الحقن ونمو أخماج الجراثيم الانتهازية نتيجة اثباط الدواء للفلورا الطبيعيه .

- متلازمة الرضيع الرمادي : تحصل عندما تعطى جرعة عالية مقارنة لـ100 ملغم / كغم للرضيع خصوصا رضيع الولادة المبكرة فان الرضيع يتوقف عن الرضاعة ويحصل القيء وتوسع البطن واضطراب التنفس وازرقاق رمادي ربما يعقبه وهط قلبي وعائي ويرتفع حامض اللاكتيك في الدم . ان الحال تحصل بسبب عدم قدرة الرضع على ابيض وطرح الكلورمفنيكول ، كما ان الكلورمفنيكول بالتراكيز العاليه يغلق نظام النقل الالكتروني في الكبد والعضل القلبي والعضل الهيكلية مؤديا الى حصول اعراض المتلازمة . لذا يجب تحاشي الدواء في الرضع واذا ما اعطي الدواء لهم فيجب ان لا تزيد الجرعة عن 25 ملغم / كغم / يوم .

البولي ببتيدات polypeptides

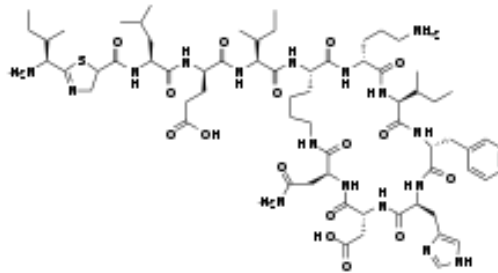
باستراسين Bacitracin

الباستراسين هو خليط من البولي ببتيدات تنتج بواسطة *Bacillus subtilis* الباستراسين يقتل الجراثيم بعمله على جدار الخلية الجرثومية من خلال ارتباطه بناقل lipid pyrophosphate الذي ينقل طلائع precursors جدار الخلية لبناء جدار الخلية الجرثومية النامية . ان الباستراسين يثبط dephosphorylation لهذا الناقل الدهني وان هذه الخطوة هي التي تحدد قدرة الجزئية الناقلة على قبول مكونات الجدار ونقلها .

الباستراسين يقتل المكورات الموجبة لصبغة كرام بضمنها المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية والقليل من الجراثيم السالبة لصبغة كرام وجرثومة *Clostridium difficile* اللاهوائية .

الباستراسين يستخدم غالباً استخداماً موضعياً , كان سابقاً يحقن عضلياً لكن السمية التي تصاحب اعطائه جهازياً قد حدثت من هذا الاستخدام . وهو لا يمتص من الجهاز الهضمي عند اعطائه فمياً .

الباستراسين فعال جداً ضد المكورات العنقودية و بعض المكورات السبحية و *Clostridium difficile* . ان فعاليته الجيدة ضد المكورات السبحية مجموعة أ group A streptococci جعلته يستخدم مختبرياً للتفريق بين المكورات السبحية مجموعة أ عن غيرها من المكورات السبحية الاخرى . الباستراسين من الممكن تحمله بسهولة عند التطبيق الموضعي وقد يستخدم على شكل خليط مع البولي مكسين - ب والنيوماميسين على شكل مراهم ورهامات (كريمات) ورذاذات . وهذا الخليط فعال ضد مدى واسع من الجراثيم المسببة للالتهابات الجلدية . وبسبب سميته على الكلية فان الباستراسين لا يستخدم جهازياً .



باستراسين

البولي مكسين

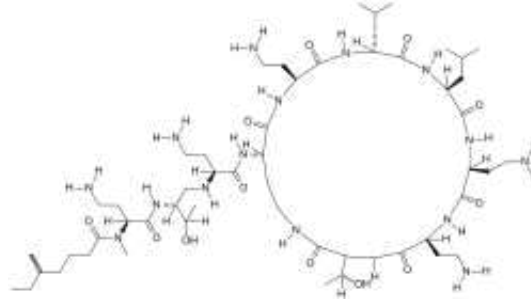
البولي مكسينات هي مجموعة من المضادات الحيوية تنتج بواسطة *Bacillus polymyxa* وهي ببتيدات متعددة تتداخل مع الدهون الفسفورية للغشاء الجرثومي وتؤدي الى اختلال وظائف الغشاء خصوصاً النفاذية الاختيارية . انها فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام وجرثيم *P. aeruginosa* .

بولي مكسين ب لا يمتص من الجهاز الهضمي , كما ان حقنه عضلياً يؤدي الى تجمعه في الكبد والكلية ، ويطرح بالترشيح الكببي وان ارتباطه بالانسجة يؤدي الى بطئ طرحه وتجمعه الذي يؤدي الى زيادة سميته .

لايستخدم البولي مكسين جهازياً لسميته العالية ووجود ادوية بديلة كثيرة ويقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعي . يستخدم مع النيوماسين لارواء المثانة لمنع الالتهابات المصاحبة لاستخدام قسطرة المثانة , وقد يستخدم موضعياً لعلاج التهاب الاذن الوسطى بجراثيم *P. aeruginosa* وان هذه الاستخدامات غير شائعة . البولي مكسين يسبب تلف كلوي عند اعطائه جهازياً كما انه قد يسبب سمية عصبية *neurotoxicity* تتسم بالتململ والخدر واضطرابات الرؤية والترنح والدوار والضعف , كما انه يسبب توقف التنفس في المرضى الذين تعاطوا المخدرات والمرخيات العضلية خلال التخدير او اولئك الذين يعانون من الوهن العضلي *myasthenia gravis* .

الكولستين Colistin

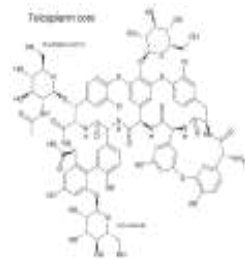
وهو من مجموعة البولي بيتايدات ايضاً ومن النادر استخدامه الان بسبب سميته العالية ولوجود ادوية بديلة افضل منه فعاليه واكل سمية واعراض جانبية حيث انه يسبب تلفاً كلوياً .



كولستين

الكلايكوببتايدات Glycopeptides

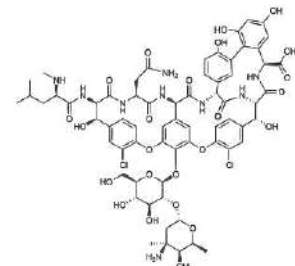
وتضم هذه المجموعة فانكوماميسين *vancomycin* وتيكوبلانين *teicoplanin* وهما كلايكوببتايدات ثلاثية الحلقة تنتج من قبل الفطريات حيث ينتج الفانكوماميسين من فطر *Streptomyces orientalis* اما تيكوبلانين فينتج من الفطر *Actinomyces teichomycetius* .



تيكوبلانين



فانكوماميسين



ان الكلايكوببتايدات تثبط تصنيع غشاء الخلية الجرثومية حيث ترتبط بمجموعة الكاربوكسيل الطرفية في النهاية *D-alanyl-D-alanine* للبيتايدات المرتبطة بوحدات الكلايكان للغشاء الخلوي *N-acetyl*

gulcosamine و N-acetyl muramic acid وتمنع بلمرة البيبتيدوكلايكانات بواسطة peptidoglycan synthase , ان فعلهما قاتل للجراثيم حيث يفقد الغشاء الخلوي وظائفه .

تعد الكلايكوببتيدات مضادات جرثومية ضيقة الطيف , فعائلة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام تمثل الفانكوماسين والتيكوبلانين جراثيم المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية والمكورات المعوية enterococci وكذلك العصيات الموجبة لصبغة كرام من كلوستريديا الكزاز Clostridium tetani , و Cl. perfringens ان الكلايكوببتيدات غير فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام و عصيات السل و الفطريات. الفانكوماسين قليل الامتصاص من المسلك الهضمي ويعطي تركيز عالي في البراز عند اعطائه فمياً نتيجة عدم الامتصاص ويستخدم بهذا الطريق لعلاج التهاب الامعاء والقولون بجراثيم المكورات العنقودية والتهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis , يعطى الفانكوماسين ذروة التركيز في البلازما بعد 2 ساعة من الحقن الوريدي . يرتبط بروتينات البلازما بنسبة 55%. عمر النصف في البالغين 5-11 ساعة ومع عدم الكفاية الكلوية يصبح عمر النصف اطول . غند حقه وريديا فان الفانكوماسين ينتشر في التجاويف المصلية ويصل الاغشية الدماغية الملتهبة وليس السليمة ومن الممكن استخدامه في علاج التهاب السحايا بالجراثيم الحساسة له . يطرح اغلب الدواء عن طريق الكلى (80-90%) من الجرعة خلال 24 ساعة وكمية قليلة تطرح في الصفراء والبراز بعد الحقن الوريدي .

التيكوبلانين مثل الفانكوماسين لا يمتص عن طريق المسلك الهضمي ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد ساعتين من حقه عضلياً . يتوزع الدواء بشكل واسع في الجسم ويرتبط بروتينات البلازما بنسبة 90% , عمر النصف 50 ساعة ويطرح عن طريق الكلى .

الاستخدامات السريرية : الفانكوماسين والتيكوبلانين يمتلكان فعالية ممتازة ضد المكورات العنقودية والمكورات السبحية ولكن لوجود أدوية أخرى أكثر فعالية وأقل سمية فأنهما يعدان ادوية خط ثان في علاج الاخماج المتسببة بهذه الجراثيم . فعاليتها ضد المكورات العنقودية اقل من فعالية السفالوسبورينات مثل نافسليين nafcillin وسيفازولين cefazolin . غيرانهما بدأ يبرزان لعلاج الاصابة بالمكورات العنقودية التي اصبحت تمتلك مقاومة خصوصاً تلك التي تقام الميثسليين methicillin – resistant وكذلك في علاج اصابات المكورات الرئوية . كما ان الفانكوماسين فعال في علاج التهاب الامعاء والقولون والتهاب بطانة القلب بالمكورات العنقودية . ان اعطاء الفانكوماسين مع الستربتوماسين او الجنتاميسين يعطي فعلاً تآزرياً ضد المكورات المعوية ويستخدم بكفاءة في العلاج والوقاية من التهاب بطانة القلب بالمكورات المعوية enterococci .

يستخدم التيكوبلانين ايضاً في علاج العديد من الاصابات بالجراثيم الموجبة لصبغة كرام مثل التهاب بطانة القلب والتهاب البريتون .

الاعراض الجانبية : يحدث الفانكوماسين سمية على الأذن ربما ينتج عنها الطنين وفقدان سماع الاصوات العالية والطرش . الحقن الوريدي للفانكوماسين ربما يحدث الحمى والقشعريرية والطفح الجلدي وزيادة مستوى الهستامين والاعراض المترتبة على ذلك , كما سجلت حالات سمية كلوية للفانكوماسين .

الكوينولونات Quinolones

هذه المجموعة من المضادات الجرثومية هي مضادات مصنعة كيميائياً . المركبات الأولى من هذه المجموعة فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام ، غير ان الكوينولونات المفلورة fluorinated تثبط نمو الجراثيم الموجبة لصبغة كرام ايضاً. ان اول عضو من هذه المجموعة تم تصنيعه هو حامض النالدكسك Nalidixic acid حيث ادخل الى الاستخدام في بداية الستينات وكان له استخداماً محدداً يتمثل في علاج التهابات الجهاز البولي ، غير ان فلورة الكوينولونات في الموقع 6 واطافة مجموعة ببرزين في الموقع 7 أدى الى ظهور مجموعة من الكوينولونات المفلورة في الثمانينات تمتاز بفعاليتها القوية وسعة طيفها ضد الجراثيم وبطئ تطور المقاومة لها وسعة انتشارها وخلوها من الاعراض الجانبية .

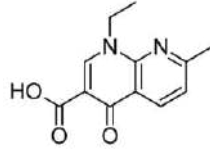
حامض النالدكسك Nalidixic acid

حامض النالدكسك فعال ضد الاشيريشيا القولونية و Proteus و Kebsiella و Enterobacter و Shigella ولكن ليس له فعالية ضد Pseudomonas ، يقتل حامض النالدكسك الجراثيم من خلال اثباطه انزيم DNA gyrase ، يمتص حامض النالدكسك من الجهاز الهضمي عند اعطائه عن طريق الفم ونسبة ارتباطه ببروتينات البلازما عالية ويؤيض بشكل جزئي في الكبد واحدى مؤيضاته فعالة ، يطرح في البول وعمر النصف البلازمي له تقريبا 8 ساعات ، ان تركيزه العالي في البول (20-50 مرة بقدر تركيزه في البلازما) يعد تركيزاً قاتلاً لاغلب مسببات التهابات المجاري البولية الشائعة .

الاعراض الجانبية : ربما يحدث اضطراب معدي معوي وطفح جلدي ، ولكن اغلب الاعراض الجانبية عصبية بطبيعتها مثل الصداع واضطراب الرؤية واحياناً نوبات اختلاج convulsions في الاطفال . الاستخدام الطويل الامد قد يحدث اعراض تشبه اعراض مرض الباركنسون ، عندما يعطى للمرضى اصحاب نقص G6PD قد يحدث لهم تحلل دموي ، ان حامض النالدكسك يجب عدم اعطائه للرضع ، ولا ينبغي اعطاء الدواء مع النايتروفورانتوين nitrofurantoin عند استخدامه كمطهر للجهاز البولي لاحتمالية حدوث التضاد antagonism بينهما .

يستخدم حامض النالدكسك كمطهر للجهاز البولي خصوصاً في الالتهابات المعودة recurrent ، وقد يستخدم لعلاج حالات الاسهال المحدثه بالاشيريشيا القولونية و Salmone و Shigella وربما يفضل في علاج حالات التهاب الامعاء التي تحدثها Shigella المقاومة للامبسلين .

يحضر الدواء على شكل حبوب 0.5 و 3 و 5 غم وشراب 3 و 5 غم / 5 مل ويعطى للبالغين بجرعة 0.5-1 غرام ثلاث مرات يوميا .



حامض النالدكسك

الكوينولونات المفلورة

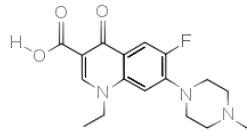
لقد تم تطور الكوينولونات بفلورتها (الجيل الاول) بذرة فلور واحدة في الثمانينيات ، وفي التسعينات تم اضافة ذرات واجراء تعويضات لمجاميع كيميائية لزيادة سعة فعاليتها ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام المكورة والجراثيم اللاهوائية وكذلك لزيادة ثباتها الكيميائي او اطالة نصف العمر البلازمي وسميت هذه المجموعة (بالجيل الثاني) .

الكوينولونات المفلورة (الجيل الثاني)

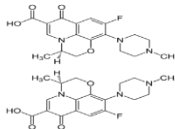
- Lomefloxacin لوميفلوكساسين
- Levofloxacin ليفوفلوكساسين
- Sparfloxacin سبارفلوكساسين
- Gatifloxacin كاتيفلوكساسين
- Mixifloxacin مكسيفلوكساسين

الكوينولونات المفلورة (الجيل الاول)

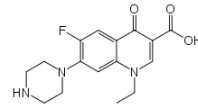
- Ciprofloxacin سيبروفلوكساسين
- Norfloxacin نورفلوكساسين
- Ofloxacin اوفلوكساسين
- Pefloxacin بفلوكساسين



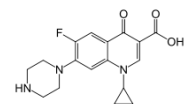
بفلوكساسين



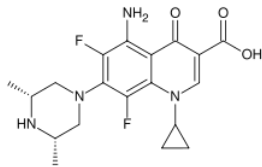
اوفلوكساسين



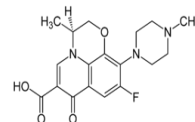
نورفلوكساسين



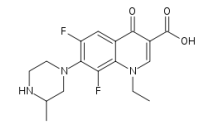
سيبروفلوكساسين



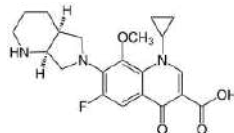
سبارفلوكساسين



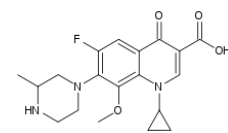
ليفوفلوكساسين



لوميفلوكساسين



مكسيفلوكساسين



كاتيفلوكساسين

آلية عمل الكوينولونات

الكوينولونات تثبط انزيم DNA gyrase البكتيري الذي يفتح الحامض النووي DNA ثنائي السلسلة ويحدث لف عكسي ثم يعيد غلق reseal النقاط المفتوحة ، ان هذه العملية ضرورية لاستنساخ الـ DNA . ان انزيم DNA gyrase يتكون من وحدتين B و A ، الوحدة A تفتح الحامض النووي والوحدة B تحدث اللف العكسي ثم تقوم الوحدة A باعادة غلق النقاط المفتوحة . الكوينولونات لها ألفة عالية جداً للارتباط بالوحدة A في انزيم DNA gyrase فتتداخل مع فتح واعداد غلق سلاسل الحامض النووي DNA . لقد توفرت أدلة حديثة تشير الى ان الجراثيم الموجبة لصبغة كرام تحوي انزيماً آخرًا لتأدية هذه المهمة وهو انزيم topoisomerase IV . وان ألفة الكوينولونات لهذا الانزيم ربما تفسر فعالية الكوينولونات ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . كما ان التأثير القاتل للجراثيم للكوينولونات ربما يحدث نتيجة هضم الحامض النووي بانزيمات exonuclease التي تنتج باشارة من الحامض النووي التالف . ان خلايا اللبائن تحوي على انزيم topoisomerase II الذي يقوم بفتح وغلق سلاسل DNA عند الاستنساخ ولهذا الانزيم ألفة قليلة للكوينولونات ، وربما يكون هذا هو سبب قلة سميته الكوينولونات في الانسان .

مقاومة الجراثيم لمجموعة الكوينولونات

بسبب آلية العمل المتفردة لمجموعة الكوينولونات فلم يسجل حصول مقاومة عبر انتقال البلازميدات وان المقاومة التي تحصل لهذه المركبات تتم عبر الطفرات الكروموسومية التي تؤدي الى انتاج DNA gyrase او topoisomerase IV قليل الألفة للكوينولونات او طفرات كروموسومية تقلل نفاذية الجدار البكتيري للكوينولونات حيث سجلت الكثير من حالات مقاومة بكتريا Salmonella و Pseudomonas والمكورات العنقودية ومكورات السيلان للكوينولونات .

السيروفلوكساسين ciprofloxacin

انه من الكوينولونات المفلورة ، الجيل الاول فعال ضد مدى واسع من البكتريا ، البكتريا شديدة الحساسية له تتضمن : E.col , K. pneumonia , Enterobacter , Salmonella typhi ، جراثيم السالمونيلا الاخرى ، Shigella , N.gonorrhoeae , N. meningitidis , H. influenza , H. ducreyi ، اما الجراثيم المعتدلة الحساسية له فتشمل P. aeruginosa , Staph. aureus ، بما فيها المقاومة للمثسلين ، Staph. epidermidis ، Branhamella catarrhalis , Legionella ، Brucella ، Listeria ، Bacillus anthracis ، Clostridia ، Bacteroides fragilis . M.tuberculosis . اما الجراثيم غير الحساسة له فتشمل المكورات اللاهوائية .

السيروفلوكساسين يمتص سريعا من الجهاز الهضمي غير ان امتصاصه يتأخر بالغذاء كما انه يتعرض لايض المرور الاول ، واسع الانتشار في الجسم ، يصل تركيزه في الرئتين ، القشع ، العضل ، العظام ، البروستات وخلايا البلعمة phagocytes اكثر من تركيزه في البلازما ولكن تركيزه في السائل المخي الشوكي قليلا . يطرح بشكل رئيسي في البول بواسطة الترشيح الكبيبي والافراز النببي . يصل تركيز الدواء في المثانة والصفراء 10-50 مرة أكثر من تركيزه في البلازما . خصائص الحركية الدوائية للسيروفلوكساسين كما في جدول رقم(50).

استخدامات السيروفلوكساسين: يستخدم السيروفلوكساسين في علاج الكثير من الاصابات ومنها:

- التهابات الجهاز البولي : حيث ان نسبة الشفاء عالية عند استخدام السيروفلوكساسين حتى في الحالات المصاحبة لوجود قسطة الجهاز البولي او التهاب البروستات .
- السيلان : ان جرعة مفردة 500 ملغم تعد شافية لحالات السيلان .
- القرحة التناسلية اللينة : حيث يعد اعطاء السيروفلوكساسين بجرعة 500 ملغم مرتين يوميا لمدة 3 ايام بديلا جيدا لمزيج السلفنميدات والتراميثوبريم .
- الحمى التيفوئيدية : لقد اصبح السيروفلوكساسين الخيار الاول في علاج حمى التايفوئيد بنسبة شفاء جيدة جدا وينصح باعطائه بجرعة 500-750 ملغم مرتين يوميا لمدة 10 ايام او 200 ملغم او عن طريق الحقن بالوريد (200 ملغم) في المرضى الذين لا يستطيعون تعاطيه فميا كما يستخدم بجرعة 750 ملغم مرتين يوميا لمدة 4-8 اسابيع لعلاج الحاملين للبكتريا carrier .

جدول رقم 50: معايير الحركية الدوائية للكوينولونات المفلورة

سيارفلوكساسين	لوميفلوكساسين	ليفوفلوكساسين	اوفلوكساسين	بفلوكساسين	نورفلوكساسين	سيروفلوكساسين	معايير الحركية الدوائية
90	اكثر من 90%	100	95-85	100-90	45-35	80-60	التوافر الحيوي عند اعطائه عن طريق الفم
40	10	25	25	30-20	15	35-20	الارتباط ببروتينات البلازما %
3و6	2و5-1و7	1و3	1و5	2	2	4-3	حجم التوزيع لتر/كغم
60	20	5	10-5	85	25	20	نسبة الدواء التي تويض
20-15	9-6	8	8-5	14-8	6-4	5-3	عمر النصف (ساعة)
400-200	400	500	-200 2×400	2×400	2×400	2×750-250	عن طريق الفم
لا يعطى وريديا	لا يعطى وريديا	500	200	400	لا يعطى وريديا	200-100	عن طريق الوريد

-الالتهابات التناسلية والتهابات العظام والانسجة الرخوة

-علاج التهابات الجهاز التنفسي ، حيث لا يجب استخدام كدواء اول لتفاوت استجابة المكورات السببية والرئوية له ، كما ان السبروفلوكساسين فعال في علاج اصابة الجهاز التنفسي بالمايكوبلازما و B. catarrhalis .

-التدرن الرئوي : تستخدم بعض المراكز الطبية السبروفلوكساسين ضمن الخلطة المتعددة الادوية لعلاج حالات التدرن الرئوي خصوصا حالات الاصابة بالعصيات المقاومة .

-السمدية septicaemia بالجراثيم السالبة لصبغة كرام حيث يعطى السبروفلوكساسين مع الامينوكلوكوسيدات او السفالوسبورينات الجيل الثالث .

-التهاب السحايا : يستخدم في علاج التهاب السحايا المتسبب بالجراثيم السالبة لصبغة كرام .

- التهابات ملتحة العين حيث يستخدم على شكل قطرات 3 ملغم / مل .

المستحضرات : يحضر السبروفلوكساسين على شكل حبوب 250 ، 500 ، 750 ملغم ومحلول للحقن الوريدي 200 ملغم / 100 مل وقطرات عين 3 ملغم / مل .

الاعراض الجانبية للسبروفلوكساسين: السبروفلوكساسين دواء امين ، تحدث الاعراض الجانبية في 10 % تقريبا من المرضى المعالجين به وتكون اعراضا خفيفة ومنها اعراض هضمية مثل الغثيان والقيء وفقدان الشهية كما قد تحدث اعراض عصبية منها الدوار والصداع وعدم الارتياح والقلق والارق وفقدان التركيز ، وقد يحدث الدواء اعراض فرط الحساسية مثل الطفح الجلدي والشري urticaria وتورم الشفاه .

نورفلوكساسين Norfloxacin

ان النورفلوكساسين أقل فعالية من السبروفلوكساسين ضد معظم البكتريا السالبة لصبغة كرام حيث ان التركيز المثبط الادنى (MIC) له اعلى 2-4 مرات من السبروفلوكساسين ضد هذه الجراثيم . ان النورفلوكساسين يصل الى تراكيز ادنى في الانسجة ويتعرض الى الايض جزئيا وتطرح منه نسبة غير متأیضة في البول . يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي والتناسلي كما انه جيد لعلاج الاسهال البكتيري لان تركيزه عالي منه يتواجد في الجهاز الهضمي . النورفلوكساسين لا يفضل في اصابات الجهاز التنفسي او الاصابات الجهازية الاخرى خصوصا التي تسببها المكورات الموجبة لصبغة كرام . يحضر النورفلوكساسين على شكل حبوب 200 ، 400 ، 800 ملغم و 3 ملغم / مل قطرات عين .

بفلوكساسين Pefloxacin

هو مشتق مثيلي للنورفلوكساسين ، اكثر ذوبانا في الدهون ويمتص بشكل كامل عن طريق الفم ، يتوزع في الجسم بشكل اوسع ويعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز اكثر من كل الكوينولونات لذلك يفضل في علاج التهاب السحايا ، يتأیض بنسبة عالية ويكون النورفلوكساسين احدى مؤیضات البفلوكساسين له عمر نصف

بلازمي اطول ويتراكم مع الجرعة المتكررة ليصل تركيزه مرتين أعلى من تركيزه في الجرعة المفردة ، يستخدم في العديد من الاصابات البكتيرية الجهازية فضلا عن اصابات الجهاز البولي والهضمي ، يحتاج انقاص جرعته في مرضى عدم الكفاية الكبدية ولا يقتضي ذلك في عدم مرضى الكفاية الكلوية . ان 400 ملغم كجرعة مفردة تعطى نسبة شفاء عالية في اصابات السيلان كما انه بديل جيد عن السبروفلوكساسين في حمى التايفوئيد ، يحضر على شكل حبوب 200 ، 400 ملغم تؤخذ مع الطعام ، وحقن 400 ملغم / 5 مل تؤخذ منه مع 100-250 مل محلول الكلوكوز ولكن ليس محلول الملح الفسلجي حيث انه يترسب بوجود ايونات الكلور .

اوفلوكساسين Ofloxacin

وهو من الكوينولونات متوسطة الفعالية حيث تقع فعاليته بين السبروفلوكساسين والنورفلوكساسين ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام ولكنه اكثر فعالية من السبروفلوكساسين ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وله فعالية جيدة ضد الكلاميديا والمايكوبلازما لذا فانه دواء بديل لحالات التهاب المبال وعنق الرحم وذات الرئة المتسببة بجراثيم المايكوبلازما ، كما انه يثبط نمو عصيات السل وبالامكان استخدامه بديلا عن السبروفلوكساسين في الخلطة المتعددة لعلاج السل ، كما انه فعال ضد جراثيم الجذام . ان الاوفلوكساسين ذائب في الدهون نسبيا وتوافره الحيوي بعد الاعطاء الفمي عالي نسبيا ، لا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يطرح بشكل رئيسي غير متأيض في البول ولا يحتاج الى انقاص الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية . انه ذو فائدة كبيرة في علاج التهاب القصبات المزمن واصابات الجهاز التنفسي الاخرى والانف والاذن والحنجرة ، كما يستخدم لعلاج السيلان بجرعة واحدة (200 ملغم) ، كما انه فعال ايضا في التهابات المبال بغير جراثيم السيلان . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ، 200 ، 400 ملغم و 200 ملغم / 100 مل للحقن الوريدي كما انه محضر كمعلق 50 ملغم / 5 مل .

ليفو فلوكساسين Levofloxacin

وهو نظير للاوفلوكساسين له فعالية اقوى ضد المكورات السبحية الرئوية والجراثيم الموجبة لصبغة كرام الاخرى . الجراثيم اللاهوائية معتدلة الاستجابة له . التوافر الحيوي تقريبا 100 % عند اعطائه فميا او وريديا . يطرح بشكل رئيسي غير متأيض ، كما انه يستخدم كجرعة مفردة يوميا . يستخدم في علاج التهابات الجهاز التنفسي خصوصا الانتهابات الرئوية والتهابات القصبات والجيوب الانفية والتهابات حويض الكلية والتهابات الجلد والانسجة الرخوة . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم و 500 ملغم / 100 مل للحقن .

لوميفلوكساسين Lomefloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني مساوي في فعاليته للسبروفلوكساسين ولكنه اكثر فعالية ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والكلاميديا ، وبسبب طول عمر النصف البلازمي وطول بقائه في الانسجة يستخدم

كجرعة واحدة يوميا . يطرح بشكل رئيسي في البول ولا يقتضي انقاص الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية ، الدواء محضر على شكل حبوب 400 ملغم .

سبارفلوكساسين **sparfloxacin**

انه من الكوينولونات الجيل الثاني له فعاليته أوسع ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام خصوصا المكورات السبحية الرئوية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية والجراثيم اللاهوائية خصوصا **Bacteroides fragilis** وعصيات السل . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الالتهابات الرئوية والتهاب القصبات المزمن والتهاب الجيوب الانفية واصابات الكلاميديا ، يحدث تفاعلات الحساسية للضوء وينصح المرضى الذين يتعاطونه بعدم التعرض للشمس ، لوحظ ان الدواء يحدث استطالة في فترة QTc في 3 % من المرضى ويجب عدم استخدامه للمرضى الذين يتعاطون سيسبرايد **Cisapride** او مضادات لانظامية القلب من مجموعة 1A او مجموعة III . بسبب طول عمر النصف له فان الدواء يستخدم مرة واحدة يوميا ، الدواء محضر على شكل حبوب 100 ، 200 ، 400 ملغم .

كاتيفلوكساسين **Gatifloxacin**

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني التي لها فعالية جيدة ضد المكورات السبحية الرئوية والعديد من اصابات الرئة المحدثة بالمايكوبلازما والكلاميديا وبعض الجراثيم اللاهوائية . ان ألفته العالية لانزيم **topoisomerase IV** ربما هي التي أعطته فعالية جيدة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . يستخدم لعلاج الالتهابات البكتيرية للجهاز التنفسي العلوي والسفلي وعلاج التهابات الجهاز البولي والسيلان . عمر النصف له 8 ساعات . قد يحدث الدواء تسارع القلب واستطالة الفترة QTc ، ويجب عدم استخدامه في مرضى نقص البوتاسيوم ومع الادوية الاخرى التي تزيد فترة QT ، قد يحدث الدواء حساسية للضوء وانتفاخ في الوجه والانسجة الاخرى وقد يحدث اعراضا عصبية . الدواء محضر على شكل حبوب 200 و 400 ملغم ، و 400 ملغم / 40 مل و 400 ملغم / 200 مل للحقن الوريدي .

موكسيفلوكساسين **Moxifloxacin**

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني ، طويل المفعول فعال ضد المكورات السبحية الرئوية والجراثيم الموجبة لصبغة كرام الاخرى حتى تلك المقاومة لمجموعة البييتالاكتام والاريثرومايسين ، يستخدم بشكل رئيسي لعلاج التهابات الرئة والقصبات والجيوب الانفية والاذن الوسطى ، له نفس الاعراض الجانبية للكوينولونات الجيل الثاني ويجب عدم اعطائه الى مرضى الصرع والمرضى الذين يتعاطون علاجات لانظامية القلب . الدواء محضر على شكل حبوب 400 ملغم .

علاج مرض السل Treatment of tuberculosis

تقسم علاجات مرض السل الى خطين :-

الخط الاول : ويضم الايزونيازايد isoniazid , ريفامبين rifampin و وبايرازينمايد pyrazinamide و ايثامبيتول ethambutol و ستربتومايسين streptomycin .

الخط الثاني : ويضم البارامينو حامض السالسليك para amino salicylic acid ، سايكلوسيرين cycloserine , كابريومايسين capreomycin , كلثرومايسين clarithromycin , ازيثرومايسين azithromycin و سبروفلوكساسين ciprofloxacin و اوفلوكساسين ofloxacin و اثيونمايد ethionamide .

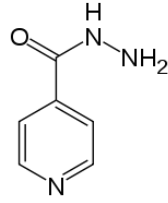
أدوية الخط الاول First line drug

- الايزونيازايد (INH) Isoniazid

وهو isonicotinic acid hydrazide فعال ضد عصيات السل ويعطى في معظم الأنظمة العلاجية للمرض ولا يستخدم بمفرده .ويعد طليعة دواء prodrug , يتنشط بواسطة انزيمات (KatG)catalase- peroxidase لعصيات السل . الجراثيم التي تتكاثر سريعاً أكثر حساسية له وانه يقتل العصيات داخل وخارج الخلايا وفعال في البيئات الحامضية والقاعدية . يثبط الدواء احماض المايكوليك mycolic acids التي تمثل مكون الاحماض الشحمية لجدار عضية السل .

الدواء يمتص بشكل كامل عند اعطائه عن طريق الفم ولكن يتأثر امتصاصه بالغذاء خصوصاً الاغذية الحاوية على السكريات او الالمنيوم ويصل اغلب انسجة الجسم ويتأيض في الكبد بالاستئلة والتحلل المائي , ويعتبر الايض بالاستئلة acetylation هو الطريق الغالب في ايض الدواء حيث ان الاشخاص الذين يتميزون بالاستئلة السريعة يكون عمر النصف للدواء لديهم 1 ساعة واولئك الذين يتميزون بالاستئلة البطيئة يكون عمر النصف لديهم 3 ساعات .

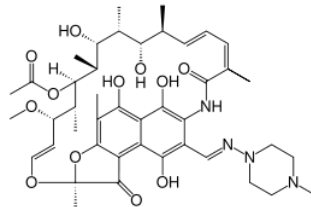
قد تحدث طفرات كروموسومية تؤدي الى مقاومات العصيات له ومنها الطفرة التي تغير طبيعة او تقلل تصنيع الانزيمات المنشطة للدواء (Kat G) وانواع اخرى من الطفرات . غير انه لا توجد مقاومة مشتركة بينه وبين بقية ادوية السل الدواء يتم تحمله بشكل جيد, الاعراض الجانبية للدواء تتضمن التهاب الاعصاب المحيطية التهاب الكبد والسمية الكبدية. وقد يحدث اضطرابات ذهنية واختلاجات خصوصاً المرضى المؤهلين لذلك , كما قد يحدث التهاب العصب البصري وتفاعلات فرط حساسية مثل الطفح الجلدي والحمى.الدواء محضر على شكل حبوب 100 و 300 ملغم.



ايزونيازايد

- ريفامبين (Rifampicin ريفامبسين) Rifampin

ويستخلص الريفامبين من فطر *Streptomyces mediterranei* له فعالية قاتلة ضد عصيات السل والعديد من الجراثيم السالبة والموجبة لصبغة كرام الاخرى مثل المكورات العنقودية الذهبية ونايسيريا السحايا و *H.influenzae* والاشيريشيا القولونية و *Klebsiella* و *Pseudomonas* و *Proteus* و *Legionella* . وتعد كفاءته ضد عصيات السل مشابهة للايزونيازايد , انه يقتل الجراثيم داخل وخارج الخلايا . ان الريفامبين يثبط انزيمات تصنيع RNA المعتمدة على DNA DNA-dependent-RAN (polymerase) . وربما تطور له عصيات السل مقاومته وبشكل سريع من خلال التشفير لتغيير تركيب موقع ارتباطه . يمتص الدواء عن طريق الفم بشكل جيد ويتوزع بشكل واسع في الجسم يصل اغلب تجاويرف الجسم ويصل مناطق الآفات والتتخر Necrosis لمرض السل ، ويصل اغشية الدماغ ويعبر الى المشيمة ، عمر النصف له يتراوح من 2-5 ساعات . يتأيض في الكبد بإزالة الاستيل ومؤيضه فعال وي طرح في الصفراء والبول وبقية افرازات الجسم حيث يلونها باللون البرتقالي . اعراض الدواء الجانبية قليلة مثل الغثيان والقيء والطفح الجلدي والحمى , يحدث اليرقان في مرضى العجز الكبدى . يستخدم الدواء ايضاً لعلاج الجذام والتهاب السحايا بالمكورات السالبة لصبغة كرام وعلاج الاصابة بجراثيم المكورات العنقودية المقاومة للمثسلين ويستخدم مع الدوكسي سايكلين لعلاج حمى مالطا . الدواء محضر على شكل كبسول 150 , 300 , 450 ملغم وشراب 100 ملغم / 5 مل .



ريفامبين

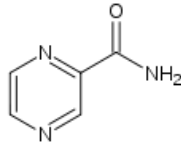
- بايرازيناميد pyrazinamide

هو دواء مصنع فعال عند اعطائه فمياً قاتل لعصيات السل يستخدم خليطاً مع الايزونيازايد والريفامبين . اكثر فعالية في البيئة الحامضية . واكثر فعالية ضد العصيات داخل الخلية او العصيات في المناطق الالتهابية (بيئة حامضية) واكثر فعالية في الشهرين الاولى من العلاج حينما تكون التغيرات الالتهابية موجودة يستخدم لتقصير

فترة العلاج والاقبال من معاودة الاصابة , آلية عمله تشبه آلية عمل الايزونيازايد , يثبط تصنيع حامض المايكولك mycolic acid .

تتطور المقاومة له سريعاً ان استخدام بمفرده .

يمتص الدواء عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل بمستوى علاجي في السائل المخي الشوكي , يتأيض بشكل واسع في الكبد ويطرح في البول , عمر النصف البلازمي 6-10 ساعات . للدواء سمية على الكبد مرتبطة بالجرعة . وعموماً فإن الجرعة اليومية 25-30 ملغم / كغم لا ترافقها سمية على الكبد . يجب عدم اعطائه لمرضى الكبد او مرضى فرط يوريا الدم لانه يثبط افراز حامض البول (اليوريك) في النيببات الكلوية , وتحصل معه اعراض خفيفة منها الطفح والحمى. الدواء محضر على شكل حبوب 500 و 750 و 1000 ملغم وشراب 250 ملغم/ 5 مل .



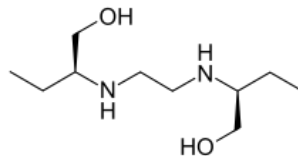
بايرازينمايد

- ايثامبيتول ethambutol

وهو دواء مثبط لنمو عصيات السل , يضاف الى العلاج المتعدد لمرض السل حيث يسرع في الشفاء ويقلل احتمال تطور المقاومة . آلية عمله غير معروفة تماماً وجد انه يثبط تصنيع arabinogalactan ويتداخل مع انحشار حامض المايكولك في جدار الجرثومة . تحدث المقاومة له بطيئاً من خلال التشفير لتغيير موقع ارتباط الدواء . لم تسجل مقاومة مشتركة له مع بقية ادوية التدرن الرئوي .

يمتص ثلثي جرعة الدواء عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل الى سحايا الدماغ بتركيز متوسط ويخزن في كريات الدم الحمر , تتأيض تقريباً نصف الجرعة وتطرح في البول بالترشيح الكبيبي والافراز النيببي , عمر النصف البلازمي له تقريباً 4 ساعات .

الدواء من الممكن تحمله بسهولة من قبل المرضى , ربما يؤدي الى التهاب العصب البصري واضطرابات الرؤية . لا يستخدم للاطفال بعمر اقل من 6 سنوات . وعموماً عند حصول اضطرابات الرؤية يجب ايقاف العلاج به لان الاضطرابات معكوسة ويعود المريض الى الحالة الطبيعية , ربما يحدث الدواء القيء , الطفح الجلدي , الحمى , تغيرات عصبية , وارتفاع يوريا الدم لتداخله مع طرح الوريا . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 200 , 400 , 600 , 800 , 1000 ملغم .



ايتامبيتول

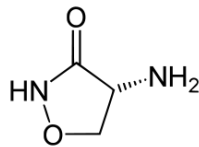
- ستربتومايسين streptomycin
(يُنظر الامينوكلوكوسيدات)

ادوية الخط الثاني Second line drug

- بارا أمينو حامض السالسليك (PAS) para amino Salicylic acid
دخل هذا الدواء الى الاستخدام عام 1946 , الدواء مثبط تنافسي لحامض البارامينوبنزويك (PABA) ، ولذا فإنه يثبط انتاج حامض الفوليك . فعالية الدواء قليلة مقارنة بالادوية الجديدة ويمتص بشكل كامل عن طريق الفم ويتوزع بشكل جيد في الجسم عدا السائل المخي الشوكي ويطرح سريعاً بالترشيح الكبيبي والافراز النببيي , عمر النصف البلازمي 1 ساعة تقريباً . الدواء نادراً ما يستخدم اليوم بسبب عدم تحمل المرضى لاعراضه الجانبية وقلة فعاليته مقارنة ببقية الادوية .

- سايكلوسيرين cycloserine

وهو مضاد حيوي يتم الحصول عليه من *S. orchidaceus* يثبط تصنيع جدار الجرثومة بأثباطه الانزيمات التي تميز وتربط D-alanine في السلاسل الببتيدية لجدار الخلية . يثبط الدواء نمو بعض الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وكذلك الاشيريشيا القولونية والكلاميديا , تتطور له المقاومة بطيئاً وليس له مقاومة مشتركة مع ادوية مرض التدرن الاخرى , يمتص الدواء عند اعطائه عن طريق الفم وينتشر في كل الجسم ويصل في السائل المخي الشوكي الى تركيز يساوي تركيز الدواء في البلازما ، تؤيض ثلث جرعة الدواء والثلاثين الباقيين يطرحان غير متأيذين في البول ، يحدث الدواء صداع وارتعاش وذهان ونعاس ومن النادر ان يستخدم الدواء اليوم الا في الحالات المقاومة للعلاج .



سايكلوسيرين

- كلثرومايسين clarithromycin و azithromycin ينظر مجموعة الماكروليدات .

- كابريومايسين capreomycin

ان الدواء عبارة عن بيتايد يثبط تصنيع البروتين في الجرثومة , يعطى عن طريق الحقن كجزء من علاج عصيات السل ذات المقاومة المتعددة , يحدث الدواء سمية على الكلية وعلى الأذن ويجب تقييم وظائف الكلى والأذن باستمرار عند استخدامه في العلاج .

- السبروفلوكساسين والافلوكساسين (ينظر مجموعة الكوينولونات) .

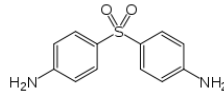
علاج مرض الجذام Treatment of Leprosy

يعالج مرض الجذام الذي تسببه جرثومة Mycobacterium leprae بالعديد من الادوية ومنها : السلفونات sulfone مثل الدابسون dapsone ومشتقات الفينازينات phenazine derivatives مثل كلوفازمين clofazimine , وادوية مرض التدرن مثل الريفامبين والايثيوناميد ethionamide والمضادات الحيوية الاخرى مثل الافلوكساسين و الماينوسايكلين والكلرثرومايسين .

- الدابسون Dapsone

وهو داي امينو داي فنيل سلفون (DDS) يقترب في تركيبه الكيماوي من السلفنيميدات وله نفس آلية عملهم حيث يمنع تصنيع حامض الفوليك بالتضاد التنافسي مع (PABA) ويعد قاتلاً لجرثومة M.leprae . وهو فعال بتركيز واطنة و يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي بعد الاعطاء الفمي ويتوزع بشكل واسع في الجسم ولكن وصوله الى السائل المخي الشوكي قليل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70% ولكنه يتركز في الكبد والجلد والعضلات والكبد والكلى . يتأيض بالاستئلة والاقتران في الكبد ومؤيضاته تطرح في البول . وعموماً الدواء يتم تحمله بسهولة من قبل المرض عند اعطائه بجرعة 100 ملغم / يومياً او اقل ، قد يحدث الدواء فقر دم تحليلي خصوصاً المرضى ذو نقص G6PD . كما قد يحدث القيء وفقدان الشهية والصداع والخدر والحمى والطفح الجلدي والتهاب ادمة الجلد غير ان التهاب الكبد نادر الحدوث . لايعطى الدواء للمرضى ذوي فقر الدم الشديد او نقص G6PD .

وقد يستخدم الدواء مع البايريميثامين او الكلوركوين لعلاج الحالات المقاومة . الدواء محضر على شكل حبوب 25 , 50 , 100 ملغم .



دابسون

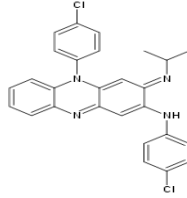
- كلوفازمين Clofazimine

انه صبغة لها خصائص موقفة لنمو M.leprae وخصائص مضادة للالتهابات تعمل من خلال ارتباطها بالحامض النووي وتمنعه من ان يعمل كقالب template للاستنساخ وربما يحرر الدواء جذر اوكسجين قاتل للجراثيم .

الكلوفازمين يعطى عن طريق الفم ويمتص منه 40-70% ويتراكم الدواء في عدة انسجة خصوصاً الشحمية ويدخل السائل المخي الشوكي بتركيز قليل . الدواء يتم تحمله بسهولة من قبل المرضى ولكن يحدث تلون احمر - مسود للجلد خصوصاً في المناطق العارية كما قد يحصل تلون الشعر والافرازات الجسمية . وقد يحصل جفاف الجلد وحكة جلدية وحساسية للضوء كما قد يحصل تلون لملتحمة العين .

قد يحدث الدواء التهاب الامعاء واسهال وقيء وألم بطني وفقدان شهية ،ويجب عدم اعطاء الدواء اثناء الحمل او لمرضى الكبد والكلى . الدواء محضر على شكل كبسول 50 و 100 ملغم .

- بقية الادوية مثل ادوية مرض التدرن التي تستخدم في علاج الجذام مثل الريفامبين والايثيونمايد ethionamide والمضادات الجرثومية من مجموعة الكوينولونات مثل الافلوكساسين والمضادات الحيوية من مجموعة التتراسايكليينات مثل الماينوسايكلين والمضادات الحيوية من مجموعة الماكروليدات مثل الكلثرومايسين (ينظر لكل دواء ضمن مجموعته الدوائية) .



كلوفازمين

الادوية المضادة للفايروسات (الرواشح) Antiviral drugs

الفايروسات كائنات مرضية متطفلة تعيش داخل الخلايا المضيفة . تفتقد هذه الكائنات للجدار والغشائي الخلوي وتعتمد في تكاثرها على استخدام المكاثر الأيضية للخلايا المضيفة . ان قليل من الأدوية تستطيع ان تمنع تكاثر الفايروسات دون تؤثر على الخلايا التي تضيفها , على أي حال ان العديد من الأمراض الفايروسية لا تظهر فيها الأعراض المرضية إلا في المراحل المتأخرة من تكاثر الفايروس لذا فإن الأدوية التي تمنع تكاثر الفايروسات ليس لها جدوى كبيرة . ان المضادات الفايروسية قد تصنف على أساس الإصابات التي تعالج بها او على اساس كيميائها او على أساس آلية عملها.

تصنيف مضادات الفايروسات :

1-الأدوية المضادة لفايروس الهربس Anti-Herpesvirus

وتشمل ايودوكسيوردين idoxuridine , اسكلوفير acyclovir , فامسيكلوفير famciclovir , جانسكلوفير ganciclovir , فوسكارنيت foscarnet .

2-الأدوية المضادة لفايروس الرترو Anti-Retro virus : وتشمل

- مثبطات انزيم الترانسكريبتيز العكوس النيوكليوسيدية nucleoside reverse transcriptase inhibitors : مثل زيدوفويدين zidovudine , ديدانوسين didanosine , زالسيتابين zalcitabine , ستافويدين stavudine , لاميفودين lamivudine , اباكافير abacavir , تنوفوفير tenofovir .

- مثبطات انزيم الترانسكريبتيز العكوس غير النيوكليوسيدية Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors : مثل نيفيرابين nevirapine , ايفافيرينز efavirenz , ديلافيردين delaviridine .

- مثبطات البروتيز protease inhibitors

مثل نلفينايفير nelfinaver , ساكوينافير saquinavir , امبرينايفير amprenavir , لوبينايفير lopinavir
3-الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا Anti-influenza مثل الامانتادين amantadine و ريمانتادين rimantadine .

4-المضادات الفايروسية غير الانتقائية non selective antiviral drugs مثل الريبافيرين ribavirin ولاميفويدين lamivudine وانترفيرون الفا interferon α .

الادوية المضادة لفايروس الهربس Anti-Herpesvirus

- ايودوكسيوردين idoxuridine

وهو 5- ايودو-2- دي اوكسي يوردين (IUDR) يعمل كنظير للثايميدين وينافسه ينحشر في الحامض النووي DNA بدلاً عنه مؤدياً الى خلل في تركيب الحامض النووي وسرعة تكسره , كما ان الحامض النووي

DNA يشفر mRNA بشكل مخطوء عند تصنيع البروتينات الفايروسية . انه فعال فقط ضد فايروسات DNA واستخدمه السريري محدد بعلاج الاصابات بفايروس herpes simplex للجلد والعين .
الدواء لا يتميز بسميه انتقائية عالية عند اعطائه جهازياً ، ويستخدم موضعياً لعلاج إصابات العين بفايروس الهربس على شكل قطرات 0,1% ومرهم عين 0,5% .

- اسكلوفير acyclovir

وهو acycloguanosine ، ويعد نموذجاً للدوية المضادة لفايروس الهربس وله خصوصية أكثر من فيدرابين vidarabine ضد فايروسات الهربس ، ان فايروسات الهربس نوع herpes simplex النوع 1 و2 (HSV-1 و HSV-2) و varicella – zoster و Epstein Barr virus و cytomegalo virus حساسة للاسكلوفير . وهو دواء الخيار الأول في التهاب الدماغ بفايروسات الهربس وكذلك إصابات فايروس الهربس في الاجهزة التناسلية انه نظير للكوانوسين يفتقد مجموعة السكر الحقيقية ، تضاف له مجموعة فوسفات واحدة monophosphate في الخلية بأنزيم الثايميدين كاينيز thymidine kinase ، ثم تضاف له مجموعة ثانية وثالثة بواسطة انزيمات kinases في الخلية المضيفة ، وان الاسكلوفير ثلاثي الفوسفات ينافس الذي اوكسي كوانوسين deoxy guanosine ثلاثي الفوسفات على انزيم DNA polymerase وينحسر بدلاً عنه في سلسلة الحامض النووي DNA محدثاً غلقاً مبكراً للسلسلة وتثبط الـ DNA polymerase بشكل معكوس ، الدواء من الممكن إعطائه عن طريق الوريد ، الفم او بالتطبيق الموضعي .
الدواء عند إعطائه عن طريق الفم او الوريد ، يتوزع بشكل جيد بما في ذلك السائل المخي الشوكي (يصل تركيزه الى 50% من تركيزه في البلازما) ، يتأيض الدواء جزئياً الى مؤيضات غير فعالة حيث يطرح في البول بواسطة الترشيح الكبيبي والافراز النببي . عمر نصف الدواء 2-3 ساعه وان الخلل في وظائف الكلى يقتضي انقاص الجرعة . الأعراض الجانبية تعتمد على طريقة إعطاء الدواء . الإعطاء الموضعي يسبب التخريش وإحساس بالحرقان ، الإعطاء الفمي ربما يحدث الصداع ، والغثيان وأعراض عصبية ، الإعطاء الوريدي ربما يحدث الطفح الجلدي والتعرق والقيء وانخفاض ضغط الدم .

- فامسيكلوفير famciclovir

وهو نظير للكونين ويعتبر طليعة دواء prodrug يمتص بشكل جيد عن طريق الفم ، مثل الاسكلوفير يحتاج انزيم thymidine kinase الفايروسي ليتحول إلى المركب الفعال يستخدم بدلاً للاسكلوفير في علاج إصابات الهربس في الأجهزة التناسلية بجرعة 250 ملغم ثلاث مرات يومياً لمدة 5 أيام ، أعراضه الجانبية الصداع والغثيان والإسهال والحكة والطفح الجلدي والتداخل الذهني في حالات قليلة .

- جانسكلوفير ganciclovir

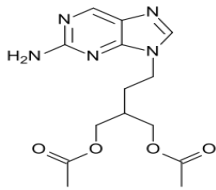
وهو نظير للاسكلوفير فعال ضد فايروس الهربس و cytomegalo virus و Epstein Barr virus ولكنه اكثر فعالية ضد cytomegalo virus بحوالي 8-20 مرة مقارنة بالاسكلوفير . حيث ان جاسكلوفير ثلاثي الفوسفات المتكونة (كما في الاسكلوفير) تتركز في هذا الفايروس اكثر من بقية الفايروسات . عمر نصف

الدواء 2-4 ساعة ولكن عمر النصف للجانسكرلوفير ثلاثي الفوسفات (داخل فايروس cytomegalo) قد يصل الى 24 ساعة . يستخدم لنفس استخدامات الاسكلوفير وله نفس آلية العمل . يحدث الدواء اثباط لوظائف نخاع العظم , وحمى , وقيء واضطرابات عصبية ونفسية في بعض الحالات . يعطى بجرعة 10 ملغم / كغم/يوم في حالات الإصابة الشديدة بالـ cytomegalo virus .

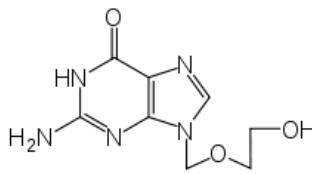
- فوسكارنيت foscarnet

الفوسكارنيت ليس نظير للبيورينات او الايرامدينات لكنه مشتق بايروفوسفاتي (فوسفونوفورمات (phosphonoformate) . الدواء يثبط أنزيمات البوليميريز polymerase لفايروس RNA و DNA كما يثبط أنزيم reverse transcriptase . له فعالية واسعة ضد الفايروسات , فهو فعال ضد Herpes simplex وحتى ضد العتر الفايروسية المقاومة للاسكلوفير وكذلك فايروسات مرض نقص المناعة المكتسب HIV .

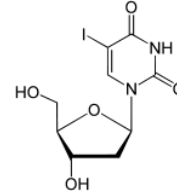
الدواء ضعيف الامتصاص عن طريق الجهاز الهضمي ويجب ان يعطى عن طريق الوريد ، يتوزع في اغلب انسجة الجسم وتقريباً 10% تدخل العظام . الدواء يطرح بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي . الأعراض الجانبية للدواء تتضمن سميته على الكلية وفقر الدم وغثيان وحمى . ان الدواء يخلب chelate بعض الايونات وقد يؤدي الى انخفاض الكالسيوم والمغنيسيوم والبوتاسيوم والفوسفات في الدم .



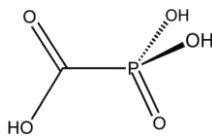
فامسيكلوفير



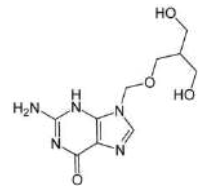
اسكلوفير



ايودوكسيوردين

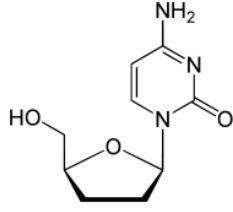


فوسكارنيت

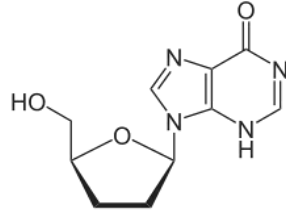


جانسكرلوفير

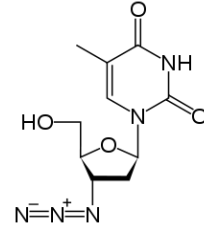
الأدوية المضادة لفايروس الهربس



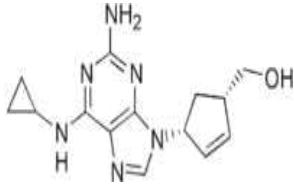
ز السيتابين



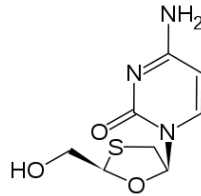
ديدانوسين



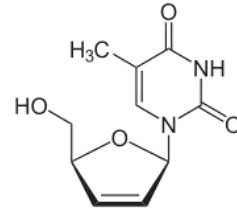
زيدوفودين



اباكافير

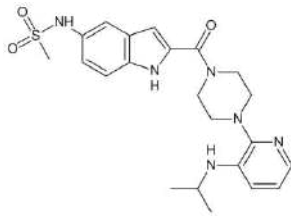


لاميفودين

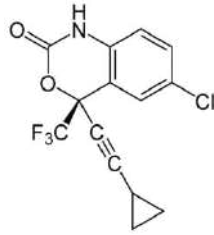


ستافودين

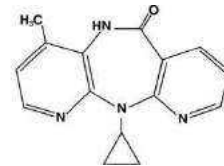
الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية



ديلافيردين

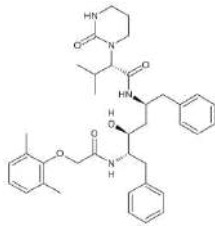


ايفافيرينز

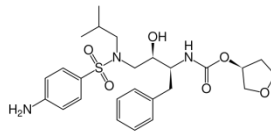


نيفيرابين

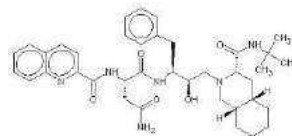
الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية



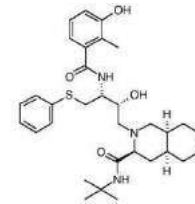
لوبينافير



امبرينافير

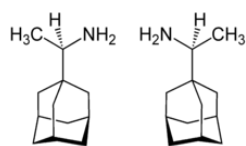


ساكوفينافير

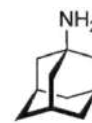


نلفينافير

الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات البروتيز

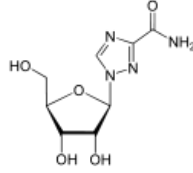


ريمانتادين



امانتادين

الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا



ريبافيرين

المضادات الفايروسية غير الانتقائية

الأدوية المضادة لفايروس الرترو Anti-Retro virus

1- مثبطات أنزيم الترانسكريبتيز العكوس النيوكليوسيدية

-زيدوفودين zidovudine

وهو نظير للثايميدين وهو اول مضادات الفايروسات التي استخدمت لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب AIDS حيث انه فعال ضد فايروسات HIV₁ و HIV₂ كما انه فعال ضد فايروس T-cell (HTLV_{1,11}) lymphotropic virus , يعطى بمفرده او خليط مع واحد او أكثر من علاجات مرض نقص المناعة المكتسب الأخرى.

أشيع أعراضه الجانبية الصداع والغثيان والقيء وفقدان الشهية والتعب والأرق والتهاب الكبد واعتلال عضلي وفقر دم وانخفاض أعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophils وتغيرات دموية نتيجة اثباط نخاع العظم .

- ستافيدون stavndine

وهو نظير للثايميدين يمتص بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم و يتأيض بسرعة . الاعراض الجانبية تتضمن بعض حالات اعتلال الأعصاب . الدواء محضر على شكل كبسول 30 و40 ملغم ويستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب بجرعة 30 و 40 ملغم مرتين يومياً .

- لاميفودين lamivndine

وهو نظير للدي اوكسي سايتيدين deoxy cytidine يفسفر phosphorylated داخل الخلايا ويثبط انزيم الترانسكريبتيز العكوس لفايروس HIV وانزيم البوليميريز لفايروس التهاب الكبد الفايروسي نوع B ، توافره الحيوي جيد عند إعطائه فمياً . عمر النصف له 5-7 ساعات وعمر النصف داخل الخلايا أطول ويصل أكثر من 12 ساعة . يطرح غير متأيض في البول ، يستخدم الدواء مع الأدوية الأخرى لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب AIDS بجرعة 150 ملغم مرتين يومياً مع الأدوية الأخرى . وعلاج التهاب الكبد الفايروسي نوع B بجرعة 100 ملغم مرة احدة يومياً الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 100 و150 ملغم ومخلوط على شكل حبوب تحوي (150 ملغم لاميفودين و300 ملغم زيدوفدين) .

الدواء قليل السمية وأعراضه الجانبية تتضمن الصداع والتعب والغثيان وفقدان الشهية وألم بطني ، ومن النادر التهاب البنكرياس واعتلال الأعصاب .

- ديدانوسين didanosine

وهو نظير للنوكليوسيدات البيورينية purine nucleoside , يتحول داخل الخلايا الى ديدانوسين ثلاثي الفوسفات ، يثبط أنزيم الترانسكريبتيز العكوس لفايروس HIV . نتيجة قلة ثباتية الدواء في الوسط الحامضي فإن امتصاصه عند الإعطاء الفمي متذبذباً . يتأيض الدواء ويطرح على شكل دواءً غير متغير مع مؤيضاته في البول . قد يسبب الدواء التهاب البنكرياس واعتلال الأعصاب المحيطة والإسهال وألم بطني وغثيان الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم ويعطى لعلاج مرض المناعة المكتسب بجرعة 200ملغم مرتين يومياً .

- اباكافير abacavir

وهو نظير للكوانوسين يستخدم لعلاج مرضى نقص المناعة المكتسب في البالغين والأطفال ويستخدم كجزء من العلاج المتعدد للمرض . يتعرض الدواء لايض واسع في الكبد وينبغي تحاشي الدواء عند وجود الأمراض الكبدية . كما يجب تقييم وظائف الكبد بشكل مستمر عند العلاج بالدواء ، الكحول ينافس على أنزيم الكحول ديهيدرجينيز فيعطل ايضه ويرفع منسوبه في الدم . الأعراض الجانبية للدواء تشمل القيء والغثيان والصداع والأرق وقد يحدث تفاعلات فرط حساسية شديده في 5% من المرضى في بداية العلاج ، وان الحمى والطفح الجلدي أشيع مظاهر تلك التفاعلات .

- زالسيتابين zalcitabine

وهو نظير للسايدينين cytidine فعال ضد فايروسات مرض نقص المناعة المكتسب HIV₁ و HIV₂ والتهاب الكبد الفايروسي نوع B ، يستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب كجزء من العلاج المتعدد الأدوية للمرض ، ويبدو انه اقل فعالية من بقية أدوية المجموعه وأقل استخداما سريريا ، وقد يحث الدواء نسبه عاليه من اعتلال الأعصاب المحيطة الطرفية والتهاب المعدة وتقرح المرئ و له سميته على الكبد و قد يحدث الطفح الجلدي والتهاب البنكرياس ، ويجب ان يستخدم بحذر في الذين يعانون من امراض كبدية او امراض البنكرياس او المدمنين على الكحول . ولا يستخدم خليطاً مع الديدانوسين واللاميفودين والسنافيودين .
(خصائص الحركية الدوائية لمثبطات انزيم الترانسكريبتيز العكوس النوكليوسيدية تظهر في جدول 51)

جدول 51: خصائص الحركية الدوائية لمثبطات انزيم الترانسكريبتيز العكوس النوكليوسيدية

الادوية	التوافر الحيوي %	عمر النصف البلازمي (ساعة)	نسبة الارتباط ببروتينات البلازما %	الطرح عن طريق الجهاز البولي %
اباكافير abacavir	83	1,5	50	1
ديدانوسين didanosine	42	1,5	اقل من 5	18
لاميفودين lamivudine	86	7-5	اكثر من 36	71
سنافيودين stavudine	86	1,4	قليل جداً	40
زالسيتابين zalcitabine	اكثر من 80	2	اقل من 4	60
زيدوفودين zidovudine	64	3-0,5	اقل من 38	14

2- مثبطات أنزيم الترانسكريبتيز العكوس غير النيوكليوسيدية

وهي مثبطات لأنزيم الترانسكريبتيز العكوس ولكنها ليست نيوكليوسيدية التركيب . لا تحتاج في تثبيطها للأنزيم ان تنشط بالفسفرة داخل الخلايا . وهي أكثر فعالية من الزيدوفويدن ضد فايروس مرض المناعة المكتسب نوع HIV₁ ولكن ليس لها فعالية ضد HIV₂ . تضم هذه المجموعة النيفيرابين nevirapine وايفافيرينز efavirenz ، النيفيرابين يمتص بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم ويتأيض بشكل واسع في الكبد ، عمر النصف البلازمي له 30 ساعة ، لكن امتصاص الايفافيرينز عن طريق الفم غير كامل وعمر النصف البلازمي له أطول يصل الى 48 ساعة . هذه الأدوية توصف ضمن المنهج العلاجي لمرض الايدز ، النيفيرابين يعطى بجرعة 200 ملغم / يوم يزداد الى 400 ملغم /يوم ، أعراضه الجانبية تشمل الطفح الجلدي ، الغثيان ، الحمى والصداع . والايفافيرينز يعطى بجرعة 200 ملغم مرة واحدة يومياً ، أعراضه الجانبية تشمل الطفح والصداع وأعراض عصبية نفسية . الدوائين محضرة على شكل حبوب تحوي 200 ملغم .

3- الأدوية المثبطة لانزيم البروتيز protease inhibitors

ان أنزيم البروتيز مسؤل عن تصنيع البروتينات التركيبية وبعض الأنزيمات الأخرى ومنها أنزيم الترانسكريبتيز العكوس ، تضم هذه المجموعة العديد من الأدوية ومنها : ريتونافير nelfinavir ، امبرينافير amprenavir ، لوبينافير Lopinavir ، ساكوينافير saquinavir . امتصاص هذه الأدوية وتوافرها الحيوي متفاوت تتأيض بواسطة CYP_{3A4} وانزيمات اخرى منها CYP_{2C19} ، CYP_{2D} . تستخدم هذه الأدوية ضمن المنهج العلاجي المتعدد الادوية لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب وأشيع الأعراض الجانبية لها ، الصداع ، الخدر ، الطفح الجلدي ، الأعراض المعوية المعوية .

الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا Anti-influenza

امانتادين amantadine و ريمانتادين rimantadine انهما دوائين يمنعان نزع غلاف الفايروس uncoating من خلال غلق بروتين الغشاء الفايروسى (M₂) الذي يعمل كقناة ايونية ion channel تؤدي مهمة اندماج الغشاء الفايروسى مع غشاء الخلية . ان طيف فعاليتها محدودا بالتأثير على فايروس الانفلونزا A ، وقد وجد انهما فعالان في العلاج والوقاية حيث إنهما فعالان 70-90% في منع الإصابة بالفايروس اذا تم إعطائهما في وقت او قبل وقت التعرض للفايروس . كما إنما يقللان فترة وشدة المرض اذا تم إعطائهما بعد التعرض ، الامانتادين يتوزع بشكل واسع في الجسم ويخترق الجهاز العصبي المركزي لكن الريمانتادين لا يخترق حاجز الدم الدماغ بنفس تركيز الامانتادين . الامانتادين لا يتأيض بنسبة عالية وي طرح عن طريق البول وقد يتجمع في حال عدم الكفاية الكلوية حتى يصل التراكيز السامة . أما الريمانتادين فإنه يتأيض في الكبد بنسبة أعلى . الأعراض الجانبية للامانتادين غالباً عصبية تتضمن القلق والدوار والترنح ويجب ان يعطى الدواء بحذر لمرضى الصرع وتصلب الشرايين المخية ومرضى عدم الكفاية الكلوية . اما الريمانتادين فإن أعراضه العصبية

قليلة لقلة ما يصل منه الى الجهاز العصبي مقارنة بالامانتادين . وعموماً ان الدوائين يحدثان اضطرابات هضمية ، كما يجب إعطائهما بحذر للحوامل والمرضعات لأنهما ماسخان للأجنة .

المضادات الفايروسية غير الانتقائية

-لقد تم التطرق الى اللاميفيودين lamivudine الذي يمتلك سعة فعالية ضد فايروسات HIV والتهاب الكبد الفايروسي B .

-ريبافايرين ribavirin

وهو نظير للكلوكوسيدات البيورينية له فعالية مضادة للفايروسات واسعة تتضمن فعاليته ضد فايروسات الانفلونزا A و B و respiratory syncytial virus والعديد من فايروسات DNA و RNA الاخرى تضاف له الفوسفات عدة مرات ليتحول إلى ثلاثي الفوسفات داخل الخلايا , يثبط الكوانوسين ثلاثي الفوسفات وتصنيع RNA ولم تسجل مقاومته للدواء . التوافر الحيوي له 50 % يتأيض بشكل جزئي ويتجمع في الجسم لعدة اشهر بعد العلاج . يعطى عن طريق الفم والوريد يستخدم لعلاج الإصابة بفايروسات الانفلونزا والتهاب الكبد الفايروسي والعديد من الإصابات الفايروسية الأخرى قد يحدث الدواء تحلل الدم , فقر الدم أعراض عصبية وهضمية كما انه يحدث تشوهات جنينية عند إعطائه للحوامل . يعطى بجرعة 200ملغم ثلاث مرات يومياً وللأطفال 10 ملغم / كغم /يوم .

-انترفيرون الفا

الانترفيرون هو مجموعة من الكلايكوبروتينات تنتج من خلايا المضيف استجابة للإصابة الفايروسية , لقد تم تصنيع العديد منها بتقنية زرع DNA المشفر لها في البكتريا وتوجد على الأقل ثلاث أنواع من الانترفيرونات , الفا وبيتا وكاما , احد أنواع الانترفيرون الفا وهو انترفيرون α - 2b ثبتت فعاليته في علاج التهاب الكبد الفايروسي نوع B و C . وبعض انواع السرطانات ويعتقد إن آلية عمله تتم من خلال حث أنزيمات الخلايا المضيفة لاثبات ترجمة RNA .

الانترفيرون لا يعطى عن طريق الفم وربما يحقن في الآفات المرضية بشكل مباشر او يحقن تحت الجلد وفي الوريد . يختفي الدواء سريعاً من الدم وان تركيزه في الدم لا يتواءم مع فعله السريري وان اختفائه من الدم ينتج عن أخذه من قبل الخلايا فضلاً عن ايضه في الكبد والكلى .

يحدث الانترفيرون بعض الأعراض الجانبية ومنها أعراض تشبه الأنفلونزا والحمى والقشعريرة واضطرابات معدية معوية وتختفي هذه الأعراض مع الاستمرار في العلاج . غير انه قد يحدث أعراضاً شديدة مثل اثبات نخاع العظم وأعراض عصبية مثل اضطرابات سلوكية وتعب شديد وفقدان الوزن وأعراض المناعة الذاتية مثل التهاب الدرقية . ونادراً ما تحصل أعراض قلبية وعائية وكبدية وتفاعلات فرط حساسية .

الادوية المضادة للفطريات Antifungal drugs

غالباً ما تكون الاصابات الفطرية اكثر صعوبة في العلاج من الاخماج البكتيرية ذلك لان الفطريات بطيئة النمو كما ان الاصابات الفطرية تحصل في انسجة ليس من السهولة ان تصل الادوية اليها بتركيز فعال . ان علاج الاصابات الفطرية غالباً ما يحتاج فترة طويلة . وقد بدأ يتصاعد تسجيل حدوث الاصابات الفطرية المهددة للحياة بسبب زيادة اعداد المرضى ذوي المناعة المنخفضة , مثل مرضى نقص المناعة المكتسبة AIDS ومرضى زرع الاعضاء وزرع نخاع العظم , وكذلك الامراض التي يصاحبها انخفاض اعداد الكريات الدم البيضاء , كما ان استخدام المضادات الحيوية ادى الى زيادة الامراض الفطرية الغازية للانسجة .

الاصابات الفطرية السطحية تتضمن اصابة السطوح الجلدية والاطافر والشعر والاغشية المخاطية مثل تجويف الفم والبلعوم والاصابات الفطرية للمهبل . اما الاصابات الجلدية العميقة والجهازية فأنها تحتاج الى علاج مكثف .

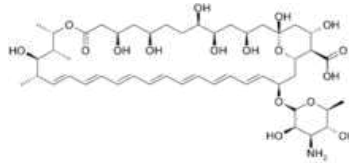
وقد تقسم المضادات الفطرية الى :-

- الادوية الجهازية systemic (عن طريق الفم او الحقن) والتي تعطى للاصابات الفطرية الجهازية .
- الادوية الفمية للاصابات الفطرية الجلدية والمخاطية .
- الادوية الموضعية Local للاصابات الفطرية الجلدية والمخاطية .

امفوترسين – ب amphotericin-B

وهذا الدواء من مجموعة البوليين Polyene ينتج من قبل الفطر *Streptomyces nodosus* يرتبط هذا الدواء مع الاركوسيتيرول ، أحد مكونات غشاء الخلية الفطرية مؤدياً الى زيادة نفاذية الغشاء وفقدان المكونات الخلوية . وعموماً الامفوترسين اقل الفة للارتباط بالكولستيرول احد مكونات اغشية خلايا الانسان ولكن عموماً فإن هذا التداخل مسؤولاً عن اغلب الاعراض الجانبية للدواء . يستخدم الامفوترسين لعلاج الاصابات الجلدية الجهازية المتسببة بأنواع خميرة الكانديدا *candida* و *Cryptococcys neoformanse* وانواع *Aspergillus* وفطر *Histoplasma* و *Coccidioides immitis* و *Blastomyces dermatidis* و *Sporothrix schenckii* وعموماً يبقى الاستخدام الوريدي للامفوترسين – ب هو الخيار الاول في الاصابات الجهازية الخطيرة التي لا تستجيب لبقية الادوية ، وعموماً لوحظ ان بعض الفطريات تطور مقاومة للامفوترسين من خلال تغيير الاركوسيتيرول في الغشاء الخلوي غير ان هذه المقاومة ليست ذات اهمية كبيرة سريرياً . امتصاص الامفوترسين من الجهاز الهضمي قليل والدواء هو ابتداءً دواء وريدي , بعد اعطائه وريدياً يؤخذ سريعاً من قبل الكبد والاعضاء الاخرى ثم يتحرر ببطئ عائداً الى الدورة الدموية , ارتباطه ببروتينات البلازما 90% . تركيز الدواء في سائل البلورا , البريتون , السائل الزلالي , السائل الزجاجي للعين يصل الى ثلثي تركيزه في الدم . يتأيض الامفوترسين – ب بشكل كامل تقريباً ما عدا نسبة قليلة (5%) تطرح غير متأيضة بالبول او الصفراء , ويستمر وجود الدواء في البول بعد 7 اسابيع او اكثر من قطع العلاج .

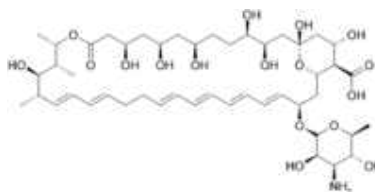
الاعراض الجانبية : تتضمن ارتفاع الحرارة وقشعريرة وسرعة التنفس تحدث لفترة قصيرة بعد الحقن الوريدي وعموماً تمثل هذه الاعراض فرط تحسس من الدواء وهي نادرة الحدوث ولمنع حصول هذه الاعراض فمن الممكن ان يعطى المريض قبل اعطائه الامفوترسين - ب ، الاسيتامينوفين او الاسبيرين بمفردهما او مع مضادات مستقبلات الهستامين H_1 ، وبالامكان اعطاءهما مع الستيرويدات ايضاً . غير ان الاعراض الكلوية اشيع الاعراض الجانبية حدوثاً واكثرها خطورة فأن الامفوترسين - ب يحدث تقلص الاوعية الدموية الواردة للكلية مقللاً الجريان الدموي الكببي والنبيبي وربما يؤدي هذا الى تلف الخلايا النبيبية وخسارة البوتاسيوم والمغنيسيوم مع نقص البوتاسيوم والمغنيسيوم بالدم وحصول الحمض الجهازي . ومن الممكن الاقلال من الاعراض الكلوية بتحاشي اعطائه مع ادوية اخرى لها سمية كلوية مثل الامينوكلولوسيدات . كما تقلل السمية الكلوية بأعطاء محلول الملح الفسلجي قبل اعطاء الامفوترسين - ب وكذلك تحاشي اعطاء المدررات معه . قد يحصل فقر دم مع استخدام الامفوترسين - ب . كما قد تحصل قلة في كريات الدم البيض والصفائح الدموية . المستحضرات الدهنية للامفوترسين - ب Lipid formulations of amphotericin B حضرت مستحضرات دهنية للامفوترسين - ب للاقلال من سميته ومنها Ambisome, Amphotec ,Amphocil ، ان تشكيل الامفوترسين - ب مع الدهون يغير توزيع الدواء ويقلل كمية الدواء الواصل الى الكلى مما يقلل سميته على الكلية مع احتفاظ هذه المستحضرات بنفس الفعالية التي يمتلكها الامفوترسين - ب في علاج الامراض الفطرية .



امفوترسين - ب

نستاتين Nystatin

النستاتين من مجموعة البولين polyene وله تركيبية حلقيه مشابهة للامفوترسين - ب كما ان له نفس آلية فعل الامفوترسين - ب على الفطريات . ولكنه لا يستخدم استخداماً جهازياً لسميته ، ويقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعية للاصابات الفطرية السطحية المسببة بخميرة المبيضات الكانديديا خصوصاً اصابات الفم والمريء والمهبل .



نستاتين

الأزولات Azoles

الأزولات هي مضادات فطرية مصنعة لها طيف واسع في اثباط النمو الفطري ، ومن الممكن تقسيمها الى قسمين:

القسم الاول : هو مجموعة الترايازول الجديدة مثل فلوكونازول fluconazole و اتراكونازول itraconazole والتي تضم نواة الأزول فيها ثلاث ذرات نايتروجين .

القسم الثاني : هو مجموعة الاميدازول الفرعية التي تضم نواة الأزول فيها ذرتين نايتروجين .

كل الأزولات لها فعالية مضادة للفطريات من خلال ارتباطها بالساييتوكروم ب-450 Cytochrome p450 الانزيم المسؤول على ازالة مثيل لانوستيرول lanosterole وتحويله الى اركوستيرول ergosterol , وان قلة الاركوستيرول في غشاء الخلايا الفطرية يؤدي الى تحطم واختلال وظائف الغشاء . وان السمية الانتقائية لهذه المركبات تعتمد على الفتها لانزيم الساييتوكروم ب-450 في الفطريات مقارنة بالفته لنفس الانزيم في اللبائن . وتعد ادوية الترايازول اقل اعراضاً جانبية وفضل امتصاصاً وفضل توزيعاً في الجسم وقل تداخلاً مع الادوية الاخرى .

1- مجموعة الترايازول

أ- فلوكونازول Fluconazole

يمتص 80-90 % من الجرعة الفمية ولايحتاج بيئة حامضية كشرط لامتصاصه مثل كيتوكونازول . عمر نصف الدواء 27-37 ساعة ويعطى مرة واحدة يومياً , نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 11% الدواء يتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل حتى اغشية السحايا الملتهبة والسليمة . ويصل تركيزه في السائل المخي الشوكي 60-80% من تركيزه في الدم. يطرح 80% منه في البول بشكل غير مؤيوض و10% تطرح غير مؤيوضه في البراز . ويتطلب خفض الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية .

الدواء فعال في علاج اغلب انواع المبيضات الكانديدية خصوصاً في الفم فإنه فعال حتى في الاصابات المقاومة للكيوتوكونازول والنستاتين , كما تستجيب له اصابات المريء بالمبيضات الكانديدية , وان جرعة مفردة 150 ملغم تكون فعالة في اصابات المهبل , وان علاجاً لمدة 3 ايام سيكون كاف لمعالجة اصابات الجهاز البولي بالمبيضات الكانديدية .

ويستخدم الفلوكونازول بديلاً عن الامفوترسين – ب كعلاج اولي لالتهاب السحايا المتسبب بالفطر Cryptococcus neoformans , وقد اصبح افضل من الامفوترسين – ب كعلاج وقائي لمنع عودة المرض , كما ان التهاب السحايا بفطريات cocidiodes تستجيب ايضاً للفلوكونازول , على أي حال يبدو ان aspergillosis و mucormycoses لاتستجيب لهذا الدواء . اما sporotrichosis

و histoplasmosis و blastomycosis فأنها تستجيب بشكل جيد للفلوكونازول ولكنها تستجيب بشكل افضل للاتراكونازول itraconazole .

الاعراض الجانبية :- الدواء من الممكن تحمله بسهولة وقد سجلت مع استخدامه بعض الاعراض الجانبية ومنها الغثيان والقيء والم البطن , الاسهال , والحكة الجلدية في 3% من المرضى .

ب- اتركونازول Itraconazole

يختلف الاتراكونازول عن الفلوكونازول انه محب للدهون lipophilic وغير ذائب في الماء ويحتاج ارتفاع حامضية المعدة (انخفاض PH) لامتصاصه , التوافر الحيوي له يصل 50-60% عندما يؤخذ مع الغذاء و20% فقط عندما يؤخذ على معدة فارغة , ارتباطه ببروتينات البلازما عالي جداً 99% , يتأيض في الكبد , عمر النصف البلازمي 15-20 ساعة ويصل تركيز الدواء الى حالة الاستقرار في الدم بعد اسبوعين من العلاج ويصبح اثنائها عمر نصف الدواء 30-35 ساعة . لا يظهر الدواء بأي تركيز ذو اهمية في البول ولا يظهر في السائل المخي الشوكي .

يعد الاتراكونازول مفيداً جداً في العلاج الطويل الامد في histoplasmosis المنتشر خصوصاً لدى مرضى نقص المناعة المكتسب AIDS كما يستخدم لعلاج التهاب السحايا بـ blastomycosis كما انه دواء الاختيار الاول في علاج كل انواع sporotrichosis ما عدا حالات التهاب السحايا بهذا الفطر , كما ان الاتراكونازول حل محل الكيتوكونازول في علاج Chromomycosis و Paracoccidioidomycosis بسبب قلة اعراضه الجانبية , وانه ايضاً فعالاً في الاصابة بـ aspergillosis الجهازية . كما ان الاتراكونازول فعالاً في الاصابات الفطرية الجلدية والمبيضات الكانديديه ويستخدم بكثرة في علاج اصابات الاظافر بشكل فعال .

الاعراض الجانبية :- الاتراكونازول يتم تحمله بسهولة ولكن ربما يحدث الغثيان وعدم الارتياح البطني والدوار والصداع . وقد تسبب الجرعة العالية انخفاض بوتاسيوم الدم وارتفاع ضغط الدم والاستسقاء وربما يحصل ارتفاع انزيمات الكبد وتعود الى طبيعتها بعد العلاج .

ج- فوريكونازول voriconazole :

وهو مشتق للفلوكونازول ويعد من الجيل الثاني للترايوزول ولديه فعالية جيدة ضد انواع Aspergillus وانواع Fusarium و P. boydii و Penicillium marneffeii و الكانديدا المقاومة للفلوكونازول . كما انه حين يستخدم فمياً فإنه يتميز بتوافر حيوي جيد ويعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز جيد ولكن على خلاف الفلوكونازول فإنه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة كبيرة كما انه يتعرض لايض كبدي واسع حيث انه يطرح كمؤيضات غير فعالة عن طريق البول , على أي حال يقتضي اقلال جرعة الدواء في حالات عدم الكفاية الكبدية ولا يحتاج تخفيض الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية . ولخلوه من الاعراض الجانبية فإنه ملائم للاستخدام الطويل ضد الفطريات الجهازية والكانديدا المقاومة .

2- مجموعة الاميدازول

أ- كيتوكونازول Ketoconazole

يمتص الكيتوكونازول عن طريق الفم مع ضرورة حموضة المعدة (انخفاض PH المعدة) لامتصاصه حيث ينخفض امتصاصه لدى مرضى انخفاض افراز حامض الهيدروكلوريك او الذين يتعاطون غالقات مستقبلات H₂ الهستامينية . يزيد ارتباطه ببروتينات البلازما على 90% ويتأىض الدواء في الكبد وي طرح في الصفراء عمر النصف الابتدائي للدواء 2 ساعة ويزداد الى 9 ساعات لاحقاً . يعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز قليل جدا وهو غير فعال في علاج التهاب السحايا المتسبب بالفطريات . تطرح كمية قليلة من الدواء في البول وهو غير فعال في التهاب المثانة المتسبب بالفطريات .

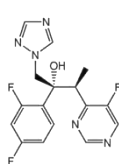
وعموماً لايتأثر تركيز الدواء في البلازما عند انخفاض وظائف الكبد او الكلى ، الكيتوكونازول مفيد في علاج الفطريات الجلدية والمخاطية والخمائر عند عدم فائدة المستحضرات الموضعية , وعموماً حلت محله مجموعة الترايازول في علاج الاصابة بالكانديدا والفطريات الجهازية . ويفضل عليه الاتراكونازول في علاج blastomycosis , histoplasmosis , sportrichosis , paracoccidioidomycosis و chromomycosis ولكن يبقى الكيتوكونازول علاجاً بديلاً . الكيتوكونازول غير فعال في علاج cryptococcosis , aspergillosis , mucomycosis , الاعراض الجانبية للدواء تتضمن الغثيان وفقدان الشهية وعدم الارتياح البطني ويفضل اعطائه مع الغذاء , كما يحدث في 10% من المرضى الحكة الجلدية والتهاب الجلد التحسسي , وترتفع انزيمات الكبد مع العلاج وتعود الى حالتها الطبيعية بعد العلاج , يحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء وقلة اعداد النطف في الذكور ، وتضطرب دورة الحيض في الاناث .

ب- مايكونازول miconazole

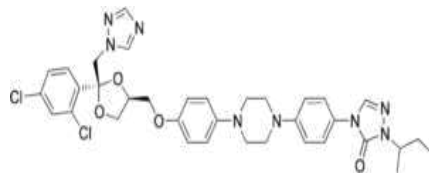
وهو اميدازول واسع الطيف ضد الفطريات يستخدم في العلاجات الموضعية للفطريات الجلدية والكانديدا المخاطية مثل التهاب المهبل الكانديدي . يحدث له امتصاص قليل من الجلد والاعشوية المخاطية , وقد يحدث تخريش موضعي للجلد والاعشوية المخاطية كما قد يحدث الصداع والشري urticaria ومغص البطن .

ج- كلوترايمازول

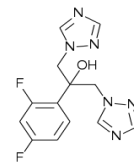
وهو اميدازول واسع الطيف ضد الفطريات يستخدم في العلاج الموضعي في اصابات كانديدا الفم والجلد والمهبل كما يستخدم في العلاجات الموضعية للفطريات الجلدية . يمتص اقل من 10% من الدواء وبالرغم من ان الدواء من الممكن تحمله بسهولة ولكن قد يحصل مغص بطني وزيادة التبول وارتفاع وقتي لأنزيمات الكبد .



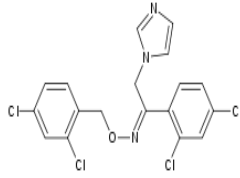
فوريكونازول



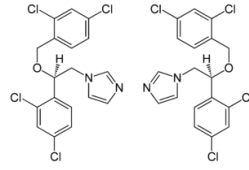
اتراكونازول



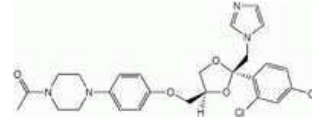
فلوكونازول



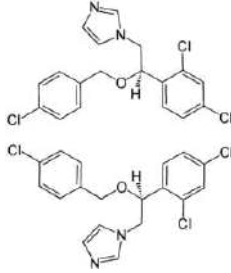
اوكسي كونازول



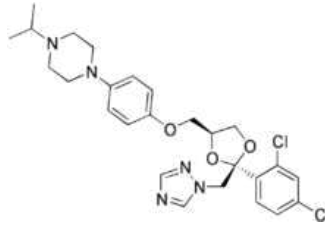
مايكونازول



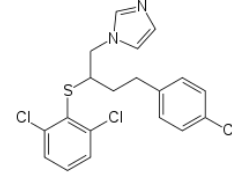
كيتوكونازول



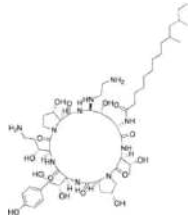
ايكونازول



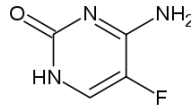
تيركونازول



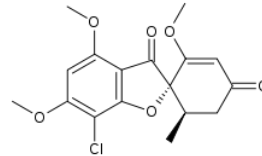
بيتوكونازول



كاسوفنجين



فلوسايتوسين



كريزوفلفين

د- الاميدازولات الاخرى :

العديد من الاميدازولات الاخرى المستخدمة لعلاج الكانديدا للاغشية المخاطية و ring worm و tinea versicolor ، بيتوكونازول butoconazol وتيركونازول terconazole فعالة في علاج كانديدا المهبل ، ايكونازول econazole مفيد في علاج الاصابات الفطرية السطحية للجلد و اوكسيكونازول نايتريت oxyconazole nitrate و سولكانوزول نايتريت sulconazole nitrate مفيدة كعلاجات موضعية للاصابات الفطرية الجلدية ، كما ان تايوكونازول مفيد في علاج اصابات الجلد الفطرية والكانديدية . وان كل هذه الادوية لاتمتص بكميات ذات اهمية طبية عند تطبيقها موضعياً فهي نادراً ما تحدث اعراض جانبية جهازية .

كريزوفلفين Griseofulvin

وهو مضاد فطري يستخدم عن طريق الفم لعلاج الفطريات الجلدية المتسببة ب epidermophyton و microsporum وانواع trichophyton ، ينتج هذا الدواء من فطر Penicillium griseofulvin ويثبط نمو الفطريات بالارتباط بالنبيبات الدقيقة microtubules المسؤولة عن تكوين مغازل الانقسام الفتيلي mitotic spindle ، ويؤدي الى التطور المنقوص لجدار الخلية .

يعطى الكريزوفلغين عن طريق الفم وامتصاصه قليل من المسلك الهضمي ومن الممكن تحسين امتصاصه باعطائه على شكل بلورات دقيقة microcrystalline مع غذاء دهني . يعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 4 ساعات من الجرعة ويتأبض في الكبد , عمر النصف له 24-36 ساعة . يرتبط الدواء بطلائعة الكيراتين keratin precursor والكيراتين المتكون حديثاً في الطبقة الكيراتينية stratum corneum للجلد والشعر والاذافر ، ويوقف تطور الاصابات الفطرية عند استخدامه في علاج السعفة القرعية ringworm لشعر الوجه وفروة الرأس وبقية السطوح الجلدية فإنه يتطلب استمرار العلاج 4-6 اسابيع . ولا تستجيب له اصابات الكانديدا ، الدواء يتم تحمله بشكل جيد ويكون الصداع احد الاعراض الجانبية الشائعة مع بداية العلاج وربما يحدث اضطراب هضمي وخلل في وظائف الكبد .

فلوسايتوسين Flucytosine

وهو 5- فلوسايتوسين . ان الدواء يتحول الى 5- فلورويوراسيل داخل الخلية الفطرية بالانزيم الفطري سايتوسين دي اميناز cytosine deaminase , يتداخل 5- فلورويوراسيل مع تصنيع الحامض النووي DNA للفطر من خلال التنافس على انزيم تصنيع الثايميديلات thymidylate synthetase ، وان انحشار 5- فلورويوراسيل في حامض RNA للفطر يؤدي الى اثباط تصنيع البروتين .

يتمص الدواء بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم حيث يصل التوافر الحيوي له اكثر من 90% , عمر النصف البلازمي 3-5 ساعات ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 4-6 ساعات من الجرعة المفردة . يتوزع الدواء بشكل جيد في سوائل الجسم ويصل في السائل المخي الشوكي الى تركيز 60-80% من تركيز الدواء في الدم . كما ان الدواء يصل الى افرازات القصبات الهوائية , والسائل الزجاجي ، ويطرح 90% منه في البول ويتطلب اقلال الجرعة لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية . يستخدم الدواء ضد الاصابة بجميع انواع الكانديدا وكذلك ضد الاصابة بالفطر C.neoformans والاصابة بـ chromomycosis . يستخدم مع الامفوترسين – ب لعلاج التهاب السحايا بفطر C.neoformans والاصابات الجهازية العميقة بخميرة الكانديدا .

الاعراض الجانبية : يحدث الدواء طفح جلدي وألم بطني واسهال وارتفاع انزيمات الكبد خصوصاً في مرضى عدم الكفاية الكلوية او حينما يعطى مع الامفوترسين – ب ، للدواء سمية على نخاع العظم وقد يؤدي الى نقص كريات الدم البيض والصفائح الدموية .

كابسوفنجين capsosungin

وهو ببتايد دهني نصف مصنع يعرف ايكينوكاندين echinocandin وهو ممثل لمجموعة من مضادات الفطريات التي تثبط تصنيع β -(1,3)-D-glucan احدى مكونات جدار الخلية في الفطريات الخيطية filamentous fungi , للدواء فعالية ضد Aspergillus flavus , Aspergillus fumigatus ,

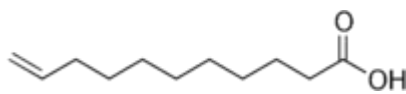
Aspergillus terreus . ان الدواء لا يمتص من المسلك المعدي المعوي , ويرتبط ببيروتينات البلازما بنسبة عالية جداً , وعمر النصف البلازمي له 9-11 ساعة . ويتعرض الى ايض كبدي ولا يطرح في البول .
التأثيرات الجانبية ناجمة عن تحرر الهستامين متضمنة هرش جلدي , حمى , حكة جلدية , قيء , غثيان .
ويتطلب انقاص الجرعة في حالة عدم الكفاية الكبدية .

مركبات الأليل امين **Allylamines**

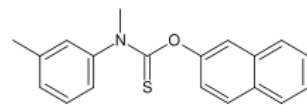
تتضمن هذه المركبات نافنتين هايدروكلورايد **naftifine-HCl** وتربنافين هايدروكلورايد **terbinafine-HCl** وهما مثبطين عكوسين غير تنافسيين **reversible noncompetitive inhibitors** لانزيم سكولين مونو أوكسجينيز (**squalene monooxygenase (squalene 2,3-epoxidase)** الذي يحول السكولين الى لانوستيرول **lanosterol** وبالتالي يقل انتاج الاركوستيرون **ergosterol** مؤثراً على تكوين تصنيع غشاء الخلية الفطرية وعلى وظائف الغشاء ، هذه الادوية لها فعل قاتل للفطريات الجلدية وفعل مثبط ضد الخمائر **Yeasts** . يحضر نافنتين هايدروكلورايد كعلاج موضعي لعلاج الاصابات الجلدية الفطرية واصابات الكانديدا وله فعالية مشابهة لمركبات الازول في هذه الاصابات . تربنافين هايدروكلورايد حضر للاستخدام الموضعي والجهازي (بأعطائه فمياً) في علاج اصابات الجلد والاطافر الفطرية . وعندما يعطى الدواء فمياً فإنه يرتبط ببيروتينات البلازما بنسبة 99% ويتجمع الدواء في الانسجة الشحمية والجلد والاطافر ويبقى لاسبوع . اختراق الدواء الى السائل المخي الشوكي ليس اكثر من 10% كما يجب انقاص الجرعة في مرضى عدم الكفاية الكبدية او الكلوية . وعموماً يتم تحمل التربنافين عن طريق الفم بسهولة ولكن قد يسبب اضطرابات المسلك المعدي المعوي وارتفاع انزيمات الكبد .

المضادات الفطرية الموضعية الاستخدام الاخرى

- حضر سكلوبايروكس **ciclopirox** وهو مشتق للبايريدين **pyridine** للاستخدام موضعياً في الفطريات والكانديدا الجلدية , الدواء يقتل الفطريات بأثباطه تكون الجزيئات الكبيرة **macromolecule** .
- تولنافتيت **Tolnaftate**: دواء فعال في بعض الفطريات الجلدية بالتطبيق الموضعي .
- حامض الانديسايلينك **undecylenic acid** من الادوية القديمة التي تستخدم في علاج فطريات الجلد كمستحضر موضعي .



حامض الانديسايلينك



تولنافتيت

الأدوية المضادة للطفيليات Anthelmintic drugs

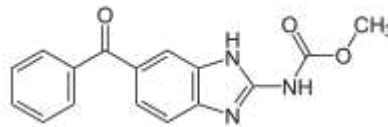
الأدوية المضادة للديدان

تصنف الطفيليات (الديدان) إلى ثلاثة مجاميع ، الديدان المدورة nematodes ، الديدان المسطحة trematodes والديدان الشريطية cestodes وغالبا ماتكون الأدوية المستخدمة لعلاج الطفيليات تستهدف مكونا او طريقا أيضا في الطفيلي وهذا المكون الخلوي او الطريق الايضي اما ان يكون غير موجود في المضيف او ان تكون خصائصه وحيثياته في المضيف تختلف عما في الطفيلي .

الأدوية التي تستخدم في علاج الديدان المدورة Treatment of nematodes

- مبندازول mebendazole

هو واحد من مركبات البنزاميدازولات المصنعة ، له فعالية واسعة ضد العديد من الطفيليات ويعد دواء الاختيار الأول ضد طفيليات الترايكورس ، الديدان الدبوسية ، الاسكارس ، والديدان السطحية ، في اغلب الحالات تصل نسبة الشفاء أكثر من 90 % . يعمل المبندازول من خلال إعاقة اخذ الكلوز مؤديا الى نضوب مصدر الطاقة للطفيلي كما انه يرتبط بالنبيبات الدقيقة microtubules معيقا النقل الى الجهاز العضلي للطفيلي skeletal transport حيث تطرح الطفيليات المتأثرة به في البراز ، يعطى الدواء على شكل حبوب للمضغ chewable والدواء غير ذائب في الوسط المائي ولا يمتص من الجهاز الهضمي ويمتص القليل منه عند أخذه مع وجبة طعام دسمة ، يتعرض الجزء الممتص منه الى أيض المرور الأول ويتحول الى مؤيضا غير فعالة . المبندازول خال من الأعراض الجانبية تقريبا ولكن ربما يحدث آلام في البطن وإسهال ، ولوجود احتمالية إحدائه للتشوهات الجنينية فيجب عدم إعطائه للحوامل . لعلاج أغلب الطفيليات يعطى على شكل حبوب للمضغ تحوي 100 ملغم مرتين يوميا لعدة أيام اما الديدان الدبوسية فمن الممكن شفاؤها بجرعة واحدة تعاد بعد 14 يوم . الإصابة بالفيليريا filariasis تعالج أحيانا بالمبندازول كخيار ثاني وهنا يجب استمرار العلاج لمدة شهر .

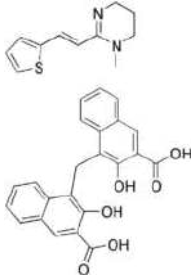


مبندازول

- بايرانتيل بامويت pyrantel pamoate

البيرانتيل فعال ضد الإسكارس والديدان الدبوسية والديدان الشصية ، آلية عمله تتضمن غلقه للوصلات العصبية العضلية من خلال تنشيط العمل النيكوتيني وحصول شلل استقطابي depolarizing paralysis حيث تطرح الديدان المشلولة مع البراز . يمتص قليل من الدواء من الجهاز الهضمي لذلك تتعرض الديدان

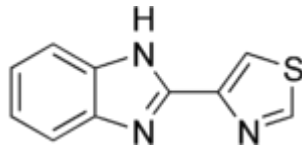
لتركيز عالي من الدواء ، على أي حال ان الكمية الممتصة منه قد تحدث أعراض جانبية خفيفة مثل الدوار والصداع والحمى والطفح الجلدي . الدواء محضر على شكل معلق او شراب فمي 50 ملغم / مل . من الممكن إعطائه جرعة فموية واحدة ليعطى نسبة شفاء أكثر من 90% لديدان الإسكارس والديدان الدبوسية والديدان الشصية .



بايرانتيل بامويت

- ثايابندازول Thiabendazole

وهو أول فرد من مجموعة البنزاميدوزولات دخل الى الاستخدام وهو فعال ضد الديدان الخيطية نوع *Strongyloides stercoralis* ، واليرقات الجلدية المهاجرة *cutaneous larva migrans* والمراحل المبكرة لطفيلي *Trichinella spiralis* ، آلية عمله تشبه المبندازول ، الدواء غير ذائب في الماء تقريبا ويمتص عند إعطائه فميا ويتأبض بإضافة مجموعة الهيدروكسيل في الكبد وي طرح في البول على شكل مقترنات ، يحدث أعراض جانبية منها الغثيان والقشعريرة ، الدوار ، انخفاض الضغط ، الهلوسة ، انخفاض أعداد كريات الدم البيض ، البول البلوري . ان هذه الأعراض قد حدثت من استخدام الدواء . الدواء حضر على شكل حبوب للمضغ تحوي 500 ملغم ومعلق فمي 500 ملغم / 5 مل ، ويعطى مرتين يوميا لمدة يومين بعد الطعام لعلاج الديدان الخيطية .

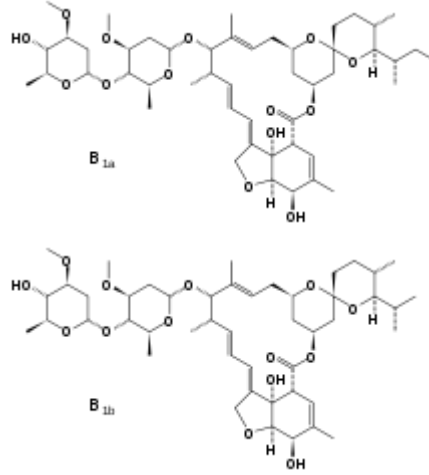


ثايابندازول

- ايفرمكتين Ivermectin

الايفرمكتين هو مركب لاكتوني كبير الحلقة macrocyclic له فعالية واسعة ضد الطفيليات خصوصا طفيلي *Onchocerca* الذي يسبب عمى النهر او عمى السباحة *river blindness* وكذلك طفيليات البرقة الجلدية المهاجرة *cutaneous larva migrans* وطفيليات *strongyloides* ، الدواء يعمل على أفنية الكلورايد فتؤدي الى زيادة دخول الكلورايد الذي يؤدي الى فرط الاستقطاب *hyperpolarization* الذي ينجم عنه شلل الطفيلي . الدواء يعطى عن طريق الفم لا يدخل الجهاز العصبي المركزي وليس له تأثيرات

عصبية . يجب عدم إعطائه الى مرضى التهاب السحايا ، لاحتمالية عبوره الى الجهاز العصبي المركزي عند وجود الالتهابات ، وكذلك لا يعطى للحوامل ، الدواء يتميز بعمر نصف طويل وقد يحدث الحمى والصداع وآلام المفاصل وقد يحدث طفح وتورم الغدة اللمفية . يعطى بجرعة 150 مايكروغرام /كغم مرة واحدة يعاد بعد 6-12 شهر .



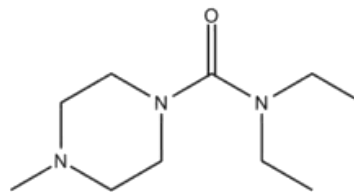
ايفرمكتين

- داي اثيل كاربامازين Diethylcarbamazine

انه احد مشتقات البيرازين ويعد دواء الخيار الأول لعلاج طفيلي *filaria* وهو أكثر فعالية على *microfilaria* حيث يعطى لعلاج *Onchocerca volvulus* كما انه فعال في علاج *Wucheria bancrofti* و *Brugia malayi* ، يمتص بشكل سريع بعد الإعطاء الفمي حيث يعطى مع الغذاء ويطرح بشكل سريع عن طريق الجهاز البولي .

يعتقد ان الأعراض الجانبية المصاحبة له تعود الى تفاعلات المريض مع الطفيليات المقتولة ، وان ضراوة الأعراض تعتمد على شدة الإصابة وعدد الطفيليات المقتولة ، تتضمن الأعراض الحمى والقشعريرة والطفح الجلدي والألم العضلي والصداع وزيادة أعداد كريات الدم البيض وربما تحتاج هذه الأعراض إعطاء مضادات الهستامين او الستيرويدات .

بيرازين ستريت *piperazine citrate* : يستخدم كدواء بديل لعلاج الإصابة بالديدان الدبوسية والإسكارس ، يمتص من الجهاز الهضمي ويحدث أعراض جانبية هضمية وتفاعلات حساسية .



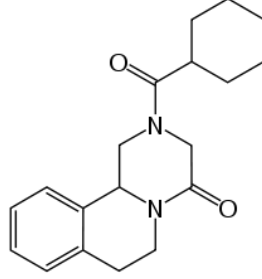
داي اثيل كاربامازين

الأدوية التي تستخدم في علاج الديدان المسطحة Treatment of Trematodes

- برازكوانتيل Praziquantel

هو دواء الخيار الأول لعلاج جميع أنواع الـ schistosoma والديدان المسطحة الأخرى ، كما ان له فعالية واسعة فهو فعال ضد بعض الديدان الشريطية مثل الدودة الشريطية القزمية H.nana و Cysticercosis ، انه يزيد نفاذية الطفيلي لايونات الكالسيوم مؤديا الى شلل الطفيلي وموته . يمتص البرازكوانتيل بشكل سريع من الجهاز الهضمي بعد الإعطاء الفمي ويعطي ذروة التركيز بعد 1-3 ساعة ويصل السائل المخي الشوكي ويعطي تركيز عالي في الصفراء ، يتأيىض بالأكسدة ومؤيضاته غير فعالة وتطرح عن طريق البول والبراز .

الأعراض الجانبية له تتضمن النعاس والصداع والغثيان والطفح الجلدي والدوار والقشعريرة وربما آلام البطن . لا ينصح بإعطائه للحوامل او المرضعات، ولا ينصح باستخدامه لعلاج Cysticercosis في العين لان قتل الطفيلي في العين يؤدي الى تلفها . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 600 ملغم يعطى لعلاج البلهارزيا حبتين - ثلاث حبات في يوم واحد ليعطي شفاء يزيد على 90% ، ويعطى لعلاج Cysticercosis بجرعة 50 ملغم /كغم تقسم على ثلاث جرع يوميا لمدة 15 يوم .



برازكوانتيل

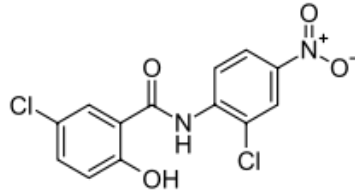
- اوكسامنكوين Oxamniquine : هو دواء بديل للإصابة بـ Schistosoma mansoni .
- بثيونال Bithional يستخدم كعلاج بديل للديدان المسطحة في الكبد والكلية ولكنه اقل فعالية من البرازكوانتيل .

الأدوية التي تستخدم لعلاج الديدان الشريطية Treatment of cestodes

- نكلوزمايد Niclosamide

ان النكلوزمايد هو دواء الاختيار الأول لأغلب الديدان الشريطية انه يثبط الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation في مايتوكوندريا الديدان الشريطية . ويقتل رأس الدودة scolex والقطع الأخرى ولكن لا يؤثر على البيوض ، تظهر الديدان المقتولة في البراز ، ويفضل إعطاء المليينات قبل النكلوزمايد لتسهيل طرح الديدان . لا ينبغي ان يستخدم الدواء إذا كان هناك انسداد في الأمعاء . الدواء لا يمتص عند

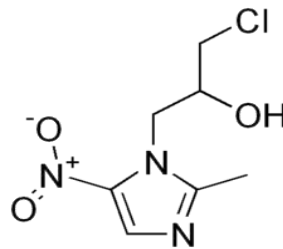
إعطائه فميا ، ويحث أعراض جانبية مثل الغثيان وألم البطن والحكة بنسبه قليلة جدا من المرضى . الدواء محضر على شكل حبوب للمضغ تحوي 50 ملغم . البالغين والأطفال اكبر من 8 سنوات يعطون جرعة 2 غرام لعلاج الدودة الشريطية البقرية ودودة الخنزير الشريطية والدودة الشريطية للأسماك *Diphyllobothrium latum* .



نكلوزمايد

- ألبندازول *Albendazole*

وهو أيضا من مجموعة البنزاميدازولات وله نفس آلية فعلها في الديدان المدورة . يستخدم لعلاج الإصابة بالديدان الشريطية خصوصا *Cysticercosis* الطور اليرقي للدودة الشريطية للخنزير وكذلك الأكياس المائية التي تحدثها *Echinococcus granulosus* . يزداد امتصاص الألبندازول من الجهاز الهضمي عند إعطائه مع الوجبات الدسمة . ويتعرض الى أيض المرور الأول بنسبة عالية ويتضمن أيضه تكوين السلفوكسيدات التي تملك هي الأخرى نفس فعالية الدواء . يطرح الألبندازول ومؤيضاته في البول بشكل رئيسي عندما يستخدم الألبندازول لعلاج الديدان المدورة من (يوم - ثلاثة أيام) فان أعراضه الجانبية قليلة تمثل بالصداع والغثيان . ولكن حينما يستخدم لعلاج الأكياس المائية (عدة أشهر) فقد يرتفع خطر سمية الدواء على الكبد وعلى مكونات الدم. كما ان فعله القاتل ليرقات الديدان الشريطية قد يصاحبه تفاعلات حساسية ، لا يعطى الدواء للحوامل ولا للأطفال بعمر اقل من 2 سنة . (استخدامات مضادات الطفيليات تظهر في جدول رقم 52)



ألبندازول

جدول رقم 52 : مضادات الطفيليات وعلاج كل نوع من الطفيليات

التصنيف	الطفيليات	الدواء
Intestinal nematodes الديدان المدورة المعوية	Strongyloides stercoralis الديدان الخيطية (threadworm)	ثايابندازول ، ايفرمكتين
	Trichuris trichura الديدان السوطية (whipworm)	مبندازول
	Enterobius vermicularis الديدان الدبوسية (pine worm)	مبندازول او بابرانتيل بامويت ، البندازول
	Ascaris lumbricoides (round worm) ديدان الاسكارس (الديدان المدورة) الصفر الخراطيني	مبندازول او بابرانتيل بامويت او البندازول
	Nector americanus and Ancylostoma duodenale الديدان الشصية	مبندازول او بابراينيل بامويت ، البندازول
	Trichostrongylus انواع الترايكوسترونجلس species	بايرانتيل بامويت او ثايابندازول
Extraintestinal nematodes الديدان المدوره خارج الامعاء	Wuchereria bancrofti , W . malayi , loa loa	داي اثيل كاربامازين ، ايفرمكتين
	Onchocerca volvulus	ايفرمكتين
	Dracuculus medinesis (guinea worm دودة غينيا	مبندازول
	Trichinella spirals (trichinosis)	مبندازول ، البندازول
	Larva migrans (creeping eruption) البرقة المهاجرة	ثايابندازول او داي اثيل كاربامازين
Trematodes الديدان المسطحة	Schistosoma haematobium دودة البلهazia	برازكوانتيل
	S. japonicum , S.mekongi , S. mansoni	برازكوانتيل
	Clonorchis sinensis	بثيانول
Cestodes الديدان الشريطية	Diphyllobothrium latum , Taenia saginta , Taenia solium , Dipylidium caninum	نكلوزمايد او برازكوانتيل
	Hymenolepsis nana الديدان القزمة (dwarfworm)	برازكوانتيل او نكلوزمايد
	Cysticercus cellulosae	برازكوانتيل او البندازول
	Echinococcus granulosus	البندازول

الادوية المضادة للطفيليات وحيدة الخلية (الأوالي) Antiprotozoal drug

علاج الاصابة بالاميبا

الاميبا طفيلي وحيد الخلية يصيب الامعاء ويوجد هذا الطفيلي Entamoeba histolytica في الامعاء بشكلين الكيس Cyst والتروفوزويت Trophozoite ، يغزو التروفوزويت المتحرك ظهارة

الامعاء ويحدث التهاب الامعاء وقد يغزو عبر الدم كل من الكبد والرئة والدماغ مؤديا لحدوث الخراج الاميبي amebic abscess وتحت الظروف غير الجيدة فان التروفوزويت يحيط نفسه بغلاف ويتحول الى كيس Cyst .

لذا فان ادوية الاميبا تقسم الى قسمين ، القسم الاول هي الادوية التي تعمل على تجويف الامعاء والقسم الثاني تلك التي تعمل على الانسجة .

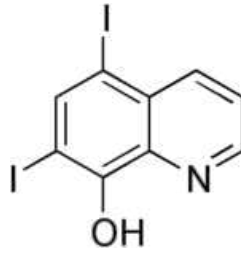
1- الادوية التي تعمل على تجويف الامعاء Drug acting in the lumen

هذه الادوية تعمل بشكل مباشر على الطفيلي في تجويف الامعاء وهي قليلة الامتصاص من الامعاء وتستخدم بشكل رئيسي لعلاج اصابة الامعاء .

وتتضمن هذه الادوية الهيدروكسي كوينولين المهلجية Halogenated hydroxy quinolines و دايلوكنسايد فيورويت diloxanide furoate و بارومومايسين paromomycin .

- ايودوكوينول Lodoquinol

وهو هايدروكسي كوينولون وهو دواء قاتل لطفيليات الاميبا ويؤثر على التروفوزويت والاكياس داخل الامعاء ، يعتقد انه يثبط انزيمات طفيلي الاميبا كما انه يهلجن بروتينات الطفيلي ، يمتص جزئيا من الامعاء وربما يؤدي الى زيادة كمية اليود في الدم ، تسجل عليه اعراض جانبية منها الطفح الجلدي والاسهال ، واعتلال عصبي neuropathy وربما يحدث اعتلال العصب البصري عند الاستخدام المطول للدواء لذا يجب تجنب استخدامه لفترة طويلة وقد أوقف استخدامه في العديد من الدول .



ايودوكوينول

- دايلوكنسايد فيورويت diloxanide furoata

وهو دواء فعال ضد طفيلي الاميبا داخل الامعاء . يقتل التروفوزويت بشكل مباشر ، يتحلل استر الفيورويت مائيا في الامعاء ويحرر الدايلوكنسايد الذي تكون فعاليته اقل من الدايلوكنسايد فيورويت . وبالرغم من ان الدايلوكنسايد يتحرر في الامعاء ويمتص ولكن لم يثبت ان له فعالية في الاصابات الاميبية النسيجية ، وي طرح الدايلوكنسايد الممتص في البول ، يعطى الدواء بجرعة 500 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 5-10 ايام ، الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 500 ملغم وايضا على شكل مستحضرات مع التيناديوزول 250 ملغم / 150 ملغم او 500 ملغم / 300 ملغم ومع الميترينادوزول 250 / 200 ملغم و 500 ملغم / 400 ملغم .

- بارومومايسين paromomycin

وهو من مجموعة الامينوكلايكوسيدات فعال فقد في الاميبيا المعوية . وانه دواءا بديلا للبارومومايسين ، وله افعال دوائية اخرى ضد cryptosporidia ، تمتص نسبة قليلة منه عند اعطائه عن طريق الفم والكمية الممتصة تطرح عن طريق البول ، يعتقد ان تأثيره على الاميبا ناجم عن تأثيره على الغشاء الخلوي ، اعراضه الجانبية تشمل الآلام المعدية المعوية والاسهال .

2- الادوية التي تعمل على الاميبا النسيجية Drugs acting on tissue amoebiasis

وقد تقسم هذه المجموعة الى قسمين :

- أ- الادوية التي تؤثر على الاميبا المعوية والنسيجية ويضم نايتروميدوزولات nitrodaazoles مثل (تينيدازول tinidazole ، ميترونيدازول metronidazole ، سكينيدازول secnidazole ، اورنيدازول ornidazole ، ساترانيدازول satranidazole) .
- ب- الادوية التي تؤثر على الاميبا النسيجية مثل كلوروكوين chloroquine .

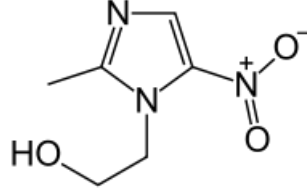
- ميترونيدازول metronidazole

وهو من مجموعة الناييتواميدوزولات بدأ استخدامه عام 1959 لعلاج طفيلي الترياكوكونس trichomonas ووجد لاحقا انه فعال ضد الاميبا ، له فعالية واسعة ضد الاوالي مثل الجارديا والترياكومونس والاميبا كما ان الكثير من الجراثيم اللاهوائية مثل B. fragilis ، Fusobacterium ، Clostridium perfringens ، Clostridium difficile حساسة له كما ان جرثومة Helicobacter pylor حساسة له ايضا وكذلك المكورات السببية اللاهوائية .

لوحظ ان مجموعة الناييترو في المركب تختزل ببعض redox proteins الموجود في الجراثيم اللاهوائية فقط الى جذر نايتروجين الذي يتلف الحامض النووي للجرثومة وبعض الجزيئات الكبيرة الاخرى ، الدواء يمتص من الامعاء وكمية منه لا تمتص وتصل الى القولون . يتوزع الدواء بشكل واسع في الجسم ويعطى تراكيز علاجية في الافرازات المهبلية والسائل المنوي واللعاب والسائل المخي الشوكي. يتأريض الدواء في الكبد بالاكسدة ثم الاقتران بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول . عمر النصف للدواء 8 ساعات . الاعراض الجانبية للميترونيدازول تتضمن فقدان الشهية ، الغثيان ، طعم معدني في الفم ، مغص معوي ، اما الاعراض الاقل شيوعا فتتضمن الصداع وجفاف الفم والدوار والطفح الجلدي ، عموما اعطاء الدواء لفترة طويلة قد يحدث اعتلال الاعصاب المحيطية واختلاجات .

لا ينبغي ان يعطى الدواء عند وجود الامراض العصبية وفي الاشهر الاولى من الحمل وللمدمنين على الكحول . الدواء محضر على شكل حبوب 200 و 500 ملغم وملغ 200 ملغم / 5 مل عن طريق الفم (على شكل بنزويل ميترونيدازول) و 500 ملغم / 100 مل للاعطاء الوريدي .

يستخدم الدواء لعلاج الاميبيا ، الجارديا giardiasis ، التريكومونس المهبلي Trichomonas الاصابة بالبكتيريا اللاهوائية ، علاج التهاب الامعاء والقولون الغشائي الكاذب Pseudo membranous enterocolitis الاصابة بالجراثيم H. pylori كجزء من العلاج الثلاثي او الرباعي للقرح الهضمية . كما يستخدم لعلاج الاصابة بدورة غينيا Guinea worm infection .



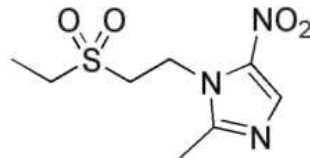
ميترنيدازول

-تينيدازول Tinidazole

وهو يشابه الميترونيدازول من حيث الفعالية باستثناء ان ايضه ابطأ وعمر النصف له يصل الى 12 ساعة وفترة فعله اطول لذا يستخدم كجرعة مفردة للعلاج ، او جرعة واحدة يوميا . كما ان بعض الدراسات السريرية اظهرت ان التينيدازول اكثر فعالية من الميترونيدازول في علاج الاميبيا ، كما ان تحمل المريض له افضل والاعراض الجانبية اقل حيث يحدث طعم معدني في الفم في 2% من المرضى وغثيان في 1% وطفح جلدي في 2و0% من المرضى . التينيدازول محضر على شكل حبوب تحوي 300 ، 500 ، 1000 ملغم ومحلول للتسريب الوريدي 800 ملغم / 400 مل . يستخدم لعلاج الاميبيا بجرعة مفردة يوميا مقدارها 2 غم لمدة 3 ايام والاطفال 30-50 ملغم /كغم / يوم ، كما قد يعطى للبالغين بجرعة 600 ملغم مرتين يوميا لمدة 5-10 ايام .

في علاج التريكومونس والجارديا يعطى بجرعة 2 غم جرعة مفردة او 600 ملغم جرعة مفردة يوميا لمدة 7 ايام .

وفي الاصابة بالجراثيم الهوائية يعطى علاجيا بجرعة 2 غم ابتداءً ومن ثم 500 ملغم يوميا لمدة 5 ايام كما يعطى وقائيا بجرعة 2 غم جرعة مفردة قبل جراحة القولون والمستقيم . في علاج H. pylori يعطى بجرعة 500 ملغم مرتين يوميا لمدة 1-2 اسبوع كجزء من العلاج الثلاثي .

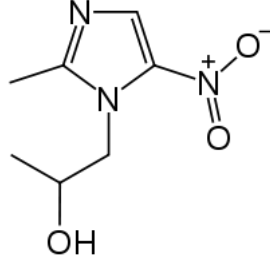


تينيدازول

- سكينيدازول Secnidazole

له نفس فعالية الميترونيدازول ، امتصاصه بعد الاعطاء الفمي اسرع ، لكن الايض ابطأ ، عمر النصف 17-29 ساعة . حيث بعد 48 ساعة من جرعة 2 غم يبقى تركيزه في الدم اعلى من التركيز المثبط

الادنى MIC ضد الجراثيم الحساسة ، وعند اعطائه بجرعة 2 غم جرعة مفردة لوحظ ان نسبة الشفاء مساوية لاعطاء عدة جرع من الميترونيدازول والتينيدازول . الاعراض الجانبية تحدث في 2-10 % من المرضى وهي مشابهه للاعراض الجانبية للميترونيدازول يعطى بجرعة 2 غم جرعه مفردة لعلاج الاميبا المعدية والجارديا والترايكوموناس المهبلي والتهاب المهبل البكتيري ويعطى بجرعة 15ر1 غم / يوم لمدة 5 ايام في علاج الخراج الاميبي الكبدي . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 500 و 1000 ملغم .



سكنيدازول

- اورنيدازول Ornidazole

فعله مشابه للميترونيدازول لكن ايضه ابطأ وعمر النصف له 12-14 ساعة . الجرعة وفترة العلاج لحالات الاميبا المعوية والجارديا والترايكوموناس المهبلي والاصابة بالجراثيم اللاهوائية والتهابات المهبل البكتيرية مشابهة للتينيدازول ، كما ان الاعراض الجانبية مشابهة للتينيدازول ايضا . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5 مل وفيالات للتسريب الوريدي تحوي 500 ملغم / 100 مل .

- ساترانيدازول Satranidazole

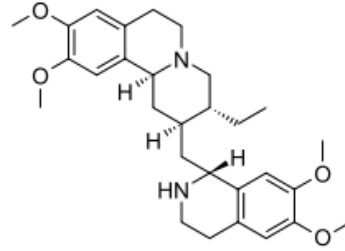
وهو عضو اخر من مجموعة النايترواميدازولات له عمر نصف 14 ساعة ومن ايجابياته انه اقل احداثا للاعراض الجانبية حيث لا يحدث غثيان ولا قيء ولا طعم معدني في الفم ولا يحدث اعراضا عصبية ، يعطى بجرعة 300 ملغم مرتين يوميا لمدة 3-5 ايام لعلاج الاميبا المعوية ، ويعطى على شكل جرعة مفردة 600 ملغم لعلاج الجارديا والترايكوموناس المهبلي . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 300 ملغم .

- اميتين Emetine

وهو قلويد يستخلص من *Cephaelis ipecacuanha* يحدث القيء ، الامتين قاتل لطفيلي الاميبا بشكل مباشر يقتل التروفوزويت ولكن ليس له تأثير على الكيس cyst يعمل من خلال اثباته تصنيع البروتين بايقاف انتقال tRNA- aminoacid من جانب الى جانب في الرايبوسومات . انه ينظف الامعاء من التروفوزويت عن اعطائه في الدزنتري الحاد وتختفي الاعراض خلال 1-3 ايام ، كما انه فعال في علاج الخراج الاميبي الكبدي ، الاميتين لا يعطى فميا لانه يحدث القيء ولكنه يعطى تحت الجلد او في العضل 60 ملغم مرة واحدة يوميا ولا يعطى اكثر من 10 ايام بحال من الاحوال ، انه يتراكم في الكبد والكلى والطحال والرئة حيث يطرح في البول ويستمر طرحه 1-2 شهر ، ولا ينبغي ان

يعطى مرة اخرى الا بعد مرور 6 اسابيع على فترة العلاج الاولى ، الاعراض الجانبية عالية . يحدث موضعيا التخريش والالم والتصلب وافات اكزما في منطقة الحقن . يحدث القيء مركزيا حيث يحفز قدام المتقبل الكيمياوي CTZ ، غير ان القيء الاول عند اول جرعة فمية يحدث نتيجة التخريش المعدي . يحدث تقلصات بطنية واسهال وضعف وتشنج عضلي كما يحدث انخفاض الضغط وسرعة النبض والتهاب عضل القلب ويجب ان يخلد المريض الى الراحة خلال فترة العلاج ، كما يجب عدم اعطائه لمرضى القلب او الكلى، وبناءا على الاعراض اعلاه فان الأمتين من النادر استخدامه اليوم ، الدواء محضر على شكل حقن 60 ملغم / 2 مل .

الداي هايدرو امتين : وهو مشتق نصف مصنع للامتين ومساوي له في الفعالية ولكنه اقل منه تراكما واقل احداثا للاعراض الجانبية القلبية ويفضل على الامتين ، الدواء محضر على شكل امبولات 30 ملغم / 1 مل ويعطى بجرعة 60-100 ملغم مرة واحدة يوميا لفترة لا تزيد على 10 ايام .

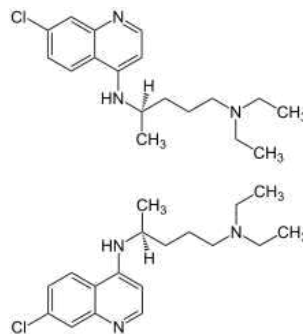


امتين

- الكلوروكوين Chloroquine

ان الكلوروكوين يقتل التروفوزويت لطيفلي الاميبا ويتركز بكثافة في الكبد لذا يستخدم في علاج الخراج الاميبي الكبدي ، انه يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي ولا يتركز في جدار الامعاء وغير مؤثر في الاميبا المعوية والذنتري المخرق Invasive dysentery .

ولان الدواء يتمتع بالامان لذا يعطى مباشرة او بعد اعطاء الميترونيدازول حيث ينبغي اعطاء دواء يعمل على الاميبا المعوية مع الكلوروكوين للقضاء على الاصابة المعوية عند علاج الخراج الاميبي الكبدي، يعطى الكلوروكوين بجرعة 600 ملغم لمدة يومين ثم 300 ملغم يوميا لمدة 2-3 اسابيع . وقد اقتصر استخدامه الان فقط حينما لا يكون الميترونيدازول مؤثرا .



كلوروكوين

علاج الاصابة بالجادريا Drugs for Giardiasis

ان طفيلي Giardia lamblia هو طفيلي وحيد الخلية له مرحلتين حياتيتين هي التروفوزويت ثنائي النواة الذي يحتوي على اربعة اسواط والكيس رباعي الانوية . هذا الطفيلي الذي تحدث الاصابة به عن طريق الفم قد يتواجد في الامعاء دون ان يحدث اعراضا وقد يحدث اسهالا شديدا وتعالج الاصابة بالعديد من الادوية ومنها

3- الميترونيدازل 200 ملغم ثلاث مرات يوميا (ولاطفال 15 ملغم / كغم/يوم) لمدة 7 ايام وقد يعطى التينيدازول 600 ملغم يوميا لمدة 7 ايام 1 و 2 غم جرعة مفردة ، كما يعطى السكينيدازول 2 غم جرعة مفردة .

4- ميباكرين mepacrine

ويعطى بجرعة 100 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 5 ايام ولكن لاعراضه الجانبية من النادر ان يستخدم اليوم .

علاج الاصابة بالترايكوموناس المهبلي Drugs for Trichomoniasis

وهو طفيلي وحيد الخلية ذو اسواط يحدث التهاب المهبل والاشفار المهبلية vulvovaginitis ويعالج بالادوية التالية : ميترونيدازول 400 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 7 ايام او تينيدازول 600 ملغم يوميا لمدة 7 ايام او 2 غرام جرعة مفردة .

كما يستخدم سكينيدازول 2 غم جرعة مفردة . وان الشفاء بهذه الادوية يصل الى اكثر من 90 % . ان استخدام ادوية موضعية على شكل تحاميل للقضاء على الطفيلي قد يكون مطلوبا .

علاج الملاريا Drugs for Malaria

الملاريا مرض يحدثه طفيلي وحيد الخلية من جنس plasmodium وفيه اربعة انواع

P.malariae , P.ovale , P.vivax , P.falciparum

تقسم ادوية الملاريا الى قسمين

- الادوية القاتلة للشايزونت في الانسجة Tissue schizonticides

وتضم بريماكوين primaquine ، كلوركونايد (بروكوانيل) (proguanil) chlorguanide

- الادوية القاتلة للشايزونت في الدم Blood schizonticides

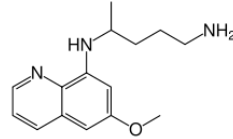
وتضم الكينين quinine ، كلوروكوين chloroquine مفلوكوين mefloquine ، ارتمسينين

Artemisinin وخليط بايريميثامين - سلفادوكسين pyrimethamine - sulfadoxine .

الادوية القاتلة للشايرونت في الانسجة Tissue schizonticides

- بريماكوين Primaquine

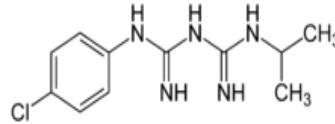
وهو الاكثر فعالية من بين افراد مجموعة 8- امينو كوينولين حيث يقتل المراحل خارج كريات الدم الحمر لنوع *P. flaciparum* و *P. vivax* والشكل خارج كريات الدم الحمر الثانوي للاصابة بنوع *P. vivax* و *P. ovale* المعاودة والتي ربما تبقى كامنة في الكبد بعد القضاء على اشكال الطفيلي في كريات الدم الحمراء . كما ان جميع الاشكال الجنسية (الكميات) للانواع الاربعة من جنس البلازموديوم تقتل في الدم لهذا يمنع من انتقال المرض الى البعوض ، على أي حال ان الدواء غير فعال ضد المراحل التي تقطن كريات الدم الحمر لطفيلي الملاريا لهذا قد يستخدم مع الادوية القاتلة للشايرونت مثل الكنين والكلوركوين والمفلوكوين، البرايماكوين يمتص بشكل جيد بعد اعطائه فميا ولا يتركز في الانسجة ويتأيض سريعا بالاكسدة لعدة مركبات اشيعها المزالة الأمين ، وتطرح مؤيضاته في البول . يحدث البريماكوين اعراض جانبية قليلة ، يحدث فقر دم تحلي في المرضى الذين لديهم نقص وراثي في G- 6PD ، الجرعة العالية تحدث اضطرابات هضمية خصوصا عند اعطائه مع الكلوركوين ، ويجب عدم اعطاء الدواء للحوامل .



بريماكوين

- الكلوركونايد (بروكوانيل) Chlorguanide (Proguanil)

وهو دواء مضاد للملاريا بطيء الفعل يستخدم لاثبات وليس لعلاج الملاريا تأثيره يعود لمضادته لحامض الفوليك ، من مساوئه الدواء تتطور ضده مقاومة من قبل البلازموديوم ومن فوائده انه دواء امين ، لايعطى الدواء مع البريماكوين لانه يثبط ايضه ويرفع منسوبه ويزيد سميته .



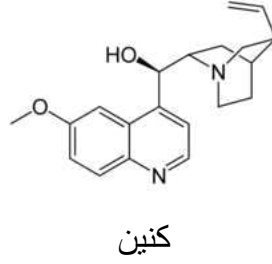
بروكوانيل

الادوية القاتلة للشارنزونيات في الدم Blood schizonticides

- الكنين Quinine

من النادر ان يستخدم بمفرده بسبب الاعراض الجانبية ، يقتل مراحل الطفيلي في كريات الدم الحمر . يستخدم عن طريق الفم ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويعبر المشيمة الى الجنين . ان الاعراض الجانبية للدواء تتضمن متلازمة التسمم بالكنين cinchonism المتلازمة التي تسبب الغثيان والقيء وطنين الاذن

والدوار ، يقتصر استخدامه اليوم بأعطائه مع الادوية الاخرى في الاصابة بالنوع P.falciparum المقاومة للكلوركوين بسبب سرعة عمله .

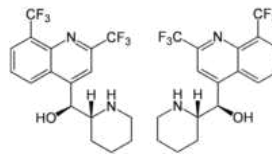


- الكلوركوين Chloroquine

وهو 4-امينوكوينولين فعال جداً ضد مراحل الطفيلي في كريات الدم الحمراء ، يمتص بشكل سريع وكامل من الجهاز الهضمي ويتركز في الكبد ، ويعد دواء الاختيار الاول في علاج مراحل P.falciparum في كريات الدم الحمر لكنه اقل تأثيراً ضد P.vivax . انه فعال بشكل خاصة ضد المراحل اللاجنسية للطفيلي كما انه فعال في علاج الاميبا النسيجية (خارج الامعاء) وله فعلاً مضاداً للالتهابات حيث يستخدم في علاج التهاب المفاصل الرثوية (الروماتزميه) .

- مفلوكوين Mefloquine

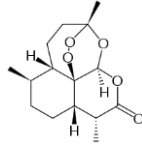
انه دواء فعال خصوصاً في P. falciparum متعددة المقاومة ، يمتص بشكل جيد بعد الإعطاء الفمي ويتركز في الكبد والرئة ، عمر النصف له طويل (17يوم) ، يتعرض الدواء الى الايض ويطرح بشكل رئيسي عن طريق البراز ، من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء والدوار وفقدان التركيز والهلوسة والكآبة وقد يحدث تغيرات في تخطيط القلب خصوصاً عند إعطائه مع الكنين او الكوندين .



مفلوكوين

- ارتميسينين Artemisinin

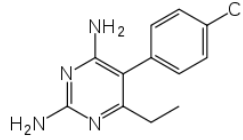
وهو مستخلص نباتي يستخدم في علاج نوع P.falciparum المتعدد المقاومة . تتضمن آلية عمله انتاج جذوره حرة داخل الفجوات الغذائية للطفيلي، كما يعتقد انه يرتبط مع بعض البروتينات ويؤدي الى اتلافها . استخدم في الطب الصيني وحضرت منه مستحضرات فمية ومستقيمية ووريدية . لكن قصر نصف العمر يجعله غير مفيد كعلاج وقائي . يتأيض الدواء في الكبد ويطرح في الصفراء . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان والقيء والاسهال ولكنه يعد أميناً غير ان الجرع العالية قد تحدث سمية عصبية واستطالة فترة QT في تخطيط القلب .



ارتمسينين

- باريميثامين Pyrimethanine

يستخدم كخليط مع السلفادوكسين للعلاج والوقاية من *P.falciparum* المقاومة للكوركين وهو بطيء الفعل , آلية عمله تتضمن غلق أنزيم مختزل داي هايدرو حامض الفوليك *dihydrofolic acid* reductase الذي يحتاجه الطفيلي لصناعة الـ *tetrahydrofolate* ومن ثم تصنيع البيورينات والبايرامدينات . يجب عدم اعطاء الدواء للحوامل لاحتمالية التأثير الماسخ للاجنة . فعال في علاج *P. falciparum* , وعند خلطه مع السلفنميدات يستخدم ضد الاصابه بالنوع *P. malaria* والاصابة بالتوكسوبلازما *Toxoplasma gondii*.



باريميثامين

علاج الاصابة بطفيلي الليشمانيا Drugs for Leishmaniasis

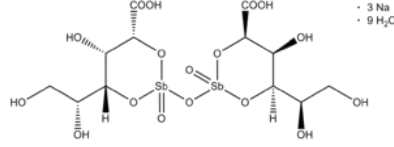
تعالج الليشمانيا الاحشائية (الكلازار) التي يسببها طفيلي *Leishmania donovani* بمركبات الانتيمون مثل ستيوبوكلوكونيت الصوديوم *sodium stibogluconate* , و مركبات الديامين *Diamidine* مثل البنتامدين *pentamidine* وادوية اخرى مثل الامفوترسين - ب و الكيتوكونازول , اما الليشمانيا الجلدية فتعالج بالستيوبوكلوكونيت صوديوم والميياكرين *mepacrine* .

علاج الليثمانيا الاحشائية

- ستيوبوكلوكونيت الصوديوم Sodium stibogluconate

وهو دواء الاختيار الاول في الكلازار , آلية عمله وسميته لاماستكويت الليشمانيا *amastigotos* يعتقد انها تتم من خلال اثباطه الانزيمات المعتمدة على مجموعة SH , كما انه يغلق تحلل الكلايكوجين واكسدة الاحماض الشحمية . الدواء ذائب في الماء لا يمتص عن طريق الفم ويمتص بسرعة عند اعطائه في العضل , ويطرح غير متأيض في البول خلال 6-12 ساعة ونسبة قليلة منه تدخل الانسجة وتبقى لفترة طويلة وتتراكم بالجرع المتكررة . ينصح بأعطائه 20 ملغم / كغم يومياً عن طريق العضل (اقصى جرعة يومية 850 ملغم) او في الوريد لمدة 20-30 يوم او اكثر , وبالإمكان التحكم في فترة العلاج بناءً على الاستجابة السريرية .

اعراضه الجانبية تتضمن الألم في منطقة الحقن واضطرابات معدية معوية ولا نظامية القلب . ربما يحدث تلف كلوي او كبدي ويجب تقييم وظائف الكبد والكلية خلال فترة العلاج .



ستييوكلوكونيت الصوديوم

- بنتامدين Pentamidine

وهو دواء فعال ضد *L. donovani* وكذلك طفيليات التريبانوسوما و *Pneumocystis carinii* وبعض البكتيريا والفطريات . يعتقد انه يثبط انزيم *topoisomerase II* ويتداخل مع تحلل الكلايكوجين الهوائي .

الجرعة 4 ملغم بالحقن العضلي العميق او الحقن الوريدي البطيء (1 ساعة) بين يوم واخر لمدة 5-25 اسبوع وقد اظهرت بعض الدراسات ان اربعين حقنه تعطي نسبة شفاء 98% . بعد امتصاص الدواء من منطقة الحقن فانه ينتشر سريعاً في الانسجة خصوصاً الكبد والكلية ويبقى لاشهر حيث يطرح ببطئ في البول كدواء غير متأيض . اختراق الدواء للدماغ ضعيف , سمية الدواء عالية حيث انه يسبب تحرر الهستامين محدثاً انخفاض الضغط ووهط *collapse* قلبي وعائي وضيق النفس وخفقان خصوصاً بعد الحقن الوريدي . وهذه الاعراض اخف في الحقن العضلي , لكن الحقن العضلي قد يحدث تنخر *necrosis* الانسجة في منطقة الحقن . الاعراض الجانبية الاخرى تشمل الطفح الجلدي , التداخل الذهني , تلف كبدي وكلوي , تغيرات في تخطيط القلب ولانظامية القلب . كما انه قد يتلف خلايا بيتا في البنكرياس مؤدياً الى تحرر الانسولين وانخفاض السكر وقد يحدث حالات سكر من النوع المعتمد على الانسولين في بعض الحالات المعالجة به . يستخدم لعلاج الكلازار في بعض البلدان عند فشل الستييوكلوكونيت.



بنتامدين

- كما تستخدم ادوية اخرى في علاج الليشمانيا الاحشائية ومنها الامفوترسين- ب و كيتوكونوزول وغيرها .

علاج الليشمانيا الجلدية

- الستييوكلوكونيت صوديوم *stibogluconate*

ويعطى بحقن 2 مل من (100 ملغم ستييوكلوكونيت / مل) حول القرحة الجلدية .

- الميباكرين *mepacrine*

حيث تذاب 100 ملغم في 2 مل وبالامكان حقنها في القرحة ، الحقن مؤلم .

- استخدم حقن محلول الملح الفسلجي لعلاج قرح الليشمانيا الجلدية .

الادوية المضادة للسرطان Anticancer drugs

السرطان هو نمو غير مسيطر عليه للخلايا يتميز بغزو invasion الانسجة المجاورة والانبثاث methastasis للانسجة البعيدة . تختلف الاورام في سرعة نموها وقدرتها على الغزو والانبثاث واستجابتها للادوية . تستخدم الجراحة والمعالجة الاشعاعية في العلاج التي قد تشفي بعض الاورام ولكن يبقى العلاج الكيماوي ضرورياً في الكثير من السرطانات خصوصاً تلك التي حصل لها انبثاث لانسجة عديدة ، وعموماً هناك العديد من المبادئ الاساسية التي ينبغي ان نضعها في البال عند استخدام الادوية المضادة للسرطان .

المبادئ الاساسية في معالجة السرطان :-

1- ان الخلية السرطانية هي خلية لها مدى غير محدود على الانقسام لذا فأن كفاءة الدواء المضاد للسرطان تعتمد على قابليته على قتل جميع الخلايا السرطانية حيث ان بقاء اي كمية من الخلايا السرطانية يؤدي الى معاودة المرض .

2- ان الخلايا السرطانية قد تنمو في اماكن لا يصلها تركيز علاجي من الدواء لذا فأن بعض انواع طرق الاعطاء مثل الاعطاء الشوكي قد يكون مهماً في بعض سرطانات الجهاز العصبي المركزي .

3- ان الزرع النسيجي والتجارب المختبرية اظهرت اهمية منحنى الجرعة – الاستجابة لذا فعند تحديد الجرعة الكافية adequate dose يجب ان يكون قد اخذ بالاعتبار تركيز الدواء بعد اعطاء هذه الجرعة وفترة تعرض الورم للدواء drug exposure ، وتحديد عدد مرات حقن الدواء بناءً على التركيز وفترة التعرض المطلوبة .

4- اغلب ادوية السرطان تتميز بدليل علاجي واطى low therapeutic index ، كما ان آلية عملها غير خاصة او انتقائية بالخلايا السرطانية ، لذا فأن الخلايا التي تتميز بالانقسام السريع يتلفها الدواء ايضاً مثل (نخاع العظم ، المبايض ، الخصى ، ظهارة الفم ، بصيلات الشعر) .

5- يعتقد ان الجرعة العالية المتقطعة اكثر فعالية من الجرعة القليلة المعطاة بشكل يومي مستمر . ان المنهج المتقطع يعطي وقتاً لاعادة بناء انسجة المريض الطبيعية بين فترات العلاج .

6- غالباً تستخدم خلطات من عدة ادوية للعلاج وهي اكثر تأثيراً من استخدام الادوية المفردة ذلك لان لكل واحد منها آلية عمل مختلفة وسمية مختلفة لذا فأن كل واحد من الممكن اعطائه بجرعة اقل من اقصى جرعة للتحمل .

7- من الافضل اعطاء العلاج وما زال هناك عدد صغير من الخلايا السرطانية (عبء ورمي قليل low tumor burden) حيث مازال الورم لم يغزو الانسجة الاخرى ولم يحصل له انبثاث في الجسم ومقاومته للادوية قليلة .

8- تستخدم عدة اساليب علاجية مثل الجراحة والعلاج الاشعاعي radiotherapy فضلاً عن العلاج الكيماوي chemotherapy لعلاج السرطان للحصول على نسبة نجاح عالية .

وقد تقسم مضادات السرطان على اساس انها قد تؤثر على الخلايا السرطانية في اي مرحلة كانت cell cycle independent مثل الكلورمبيوسيل والملفيلان او انها تؤثر على مرحلة مفيد من مراحل انقسام الخلية وكما يظهر في جدول 53.

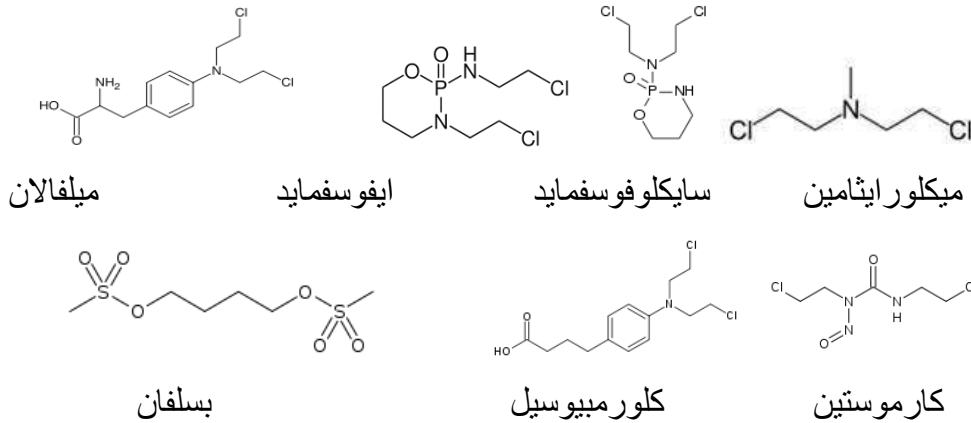
جدول رقم 53 : مراحل انقسام الخلية التي تؤثر عليها الادوية المضادة للسرطان

الملاحظات	الادوية التي تؤثر عليها	المرحلة
G ₀ : مرحلة الراحة	بليومايسين ، سايكلوفوسفاميد	مرحلة G ₂
G ₁ : مرحلة تهيئة الخلية لاستنساخ DNA	فنبلاستين ، فنكرستين	مرحلة M
S : مرحلة استنساخ الحامض النووي DNA	6- ميركابتيوبورين ، مايتومايسين- سي	مرحلة G ₁
G ₂ : مرحلة التحضير للانقسام الفتيلي Mitosis	ميثوتركسيت ، سايكلوفوسفاميد	مرحلة S
M : مرحلة الانقسام الفتيلي	5- فلورويوراسيل ، دوكسوروبسين مايتومايسين - سي	مرحلة G ₁
	دوكسوروبسين - سي	مرحلة G ₂

تصنيف مضادات السرطان

1- الأدوية المؤيكة alkylating drugs :

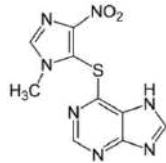
وتضم ميكلورايتامين mechlorethamine ، سايكلوفوسفاميد cyclophosphamide ، ايفوسفاميد ifosfamide ، ميلفالان melphalan ، مركبات النايتروزويوريز nitrosourea [وتضم كارموستين (BCNU) carmustin) و لومستين (CCNU) lomustine و methyl-CCNU]، ودواء كلورمبيوسيل chlorambucil و بسلفان busulfan .



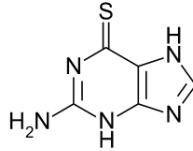
2- مضادات الايض antimetabolites

وتضم :-

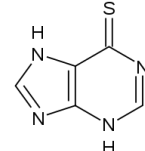
- مضادات حامض الفوليك مثل الميثوتراكسيت methotrexate
- مضادات البيورينات purins مثل 6- ميركابتيوبورين 6- mercaptopurine و 6- ثايوكوانين 6-thioguanine و ازاثيوبيرين azathioprine .
- مضادات البيراميدينات pyrimidines مثل 5- فلورويوراسيل 5- fluorouracil وسائتارابين او سايتدين ارابينوسايد (cytarabine) cytosine arabinoside .



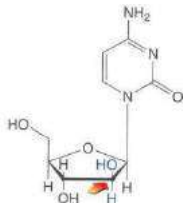
ازاثيوبيرين



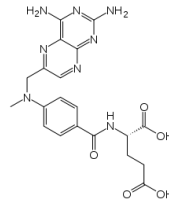
6- ثايوكوانين



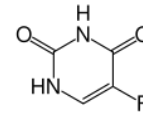
6- ميركابتيوبورين



سائتارابين (سايتدين ارابينوسايد)



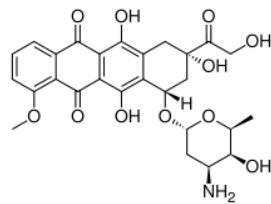
ميثوتركسيت



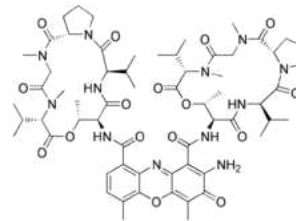
5- فلورويوراسيل

3- المضادات الحيوية antibiotics

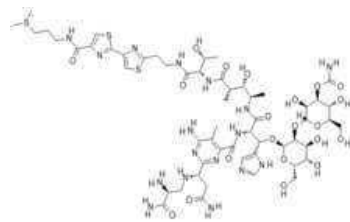
وتضم اكتينومايسين- د (دكتينومايسين) actinomycin-D (Dactinomycin) و دوكسوروبسين doxorubicin و دونوروبسين daunorubicin و بليوماسين bleomycin (مايتومايسين - سي mitomycin) . (C



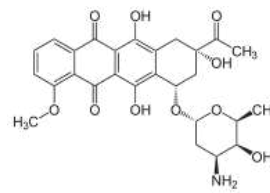
دوكسوروبسين



اكتينومايسين- د



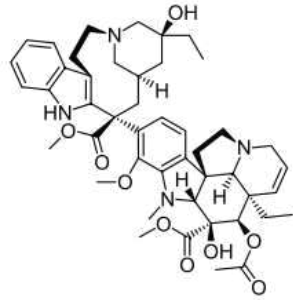
بليوماسين



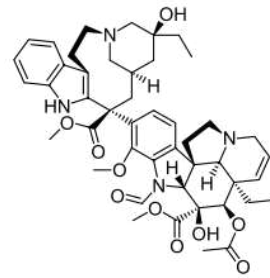
دونوروبسين

4- مثبطات النبيبات الدقيقة microtubules inhibitors

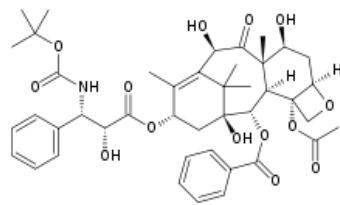
وتضم قلويدات نبات vinca (تضم فنكرسين (اونكوفين) vincristine و فينبلاستين vinblastine) وكذلك مجموعة تاكسان Taxanes (تضم باكليتاكسيل paclitaxel و دوسيتوكسيل docetaxel).



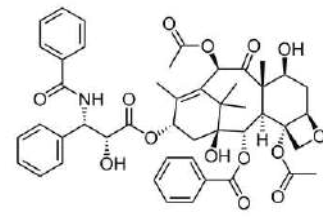
فينبلاستين



فنكرسين

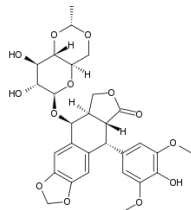


دوسيتوكسيل

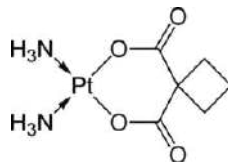


باكليتاكسيل

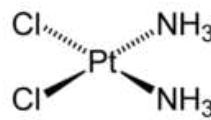
5-ادوية اخرى وتضم بروكاربازين procarbazine , ل- اسبراجنيز L-asparaginase , سسبلاتين cisplatin , كاربوبلاتين carboplatin , ايتوبوسايد etoposide , ايرينوتيكان irinotecan , توبوتيكان topotecan , اوكسالايلاتين oxaliplatin , ايمانيتيب imanitib وجيفينيتيب gefinitib . وغيرها .



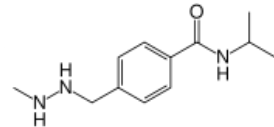
ايتوبوسايد



كاربوبلاتين



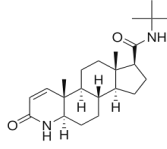
سسبلاتين



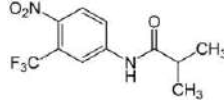
بروكاربازين

الهرمونات ومضاداتها :

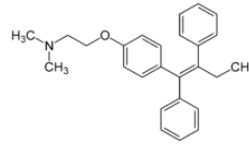
- الهرمونات الستيرويدية القشرية glucocorticoides مثل البردنيزون وغيرها .
- الايستروجينات مثل فوسفوستيرول fosfostrol واثيل استراديول .
- مضادات الايستروجين مثل تاموكسيفين tamoxifen .
- الاندروجينات مثل فلوتاميد flutamide .
- مثبطات انزيم 5- الفارديكتيز مثل فيناستيرويد finasteride .
- نظائر GnRH مثل نافيريلين nafarelin وكوسرلين goserelin .



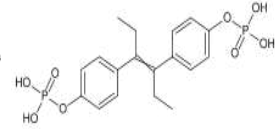
فيناستيرايد



فلوتمايد



تاموكسفين



فوسفوستيرول

الادوية المؤيكلة : alkylating drugs

هذه المجموعة تضم ادوية تعد من اوائل الادوية المستخدمة لعلاج السرطان . تحوي على مجاميع ألكيل (CH₃CH₂Cl) في تركيبها الكيميائي وهذه المجاميع مهمة في آلية عملها .

ان مجاميع الألكيل ترتبط بالعديد من الجزيئات المهمة بايلوجياً . مثل القواعد البيورينية والبايراميدينية في الاحماض النووية . ان كل مجموعة ألكيل ترتبط كيميائياً مع ذرات الهيدروجين والكاربون والاكسجين في الجزيئات الهدف , مركبات الخردل تولد جسور بين الجزيئات التي تستهدفها مولده ترابطات عرضية داخل سلسلة الحامض النووي DNA وكذلك بين سلسلتي الحامض النووي DNA ، وبين الحامض النووي والبروتينات النووية nucleoproteins , وهذه التفاعلات تمنع انفصال سلسلتي الـ DNA عند الاستنساخ ثم موت الخلية . افراد هذه المجموعة تحدث سمية مرتبطة بالجرعة تتضمن اثباط فعالية نخاع العظم وهبوط في اعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophils كما انها تحدث الغثيان والقيء التي تختفي سريعاً (في اقل من 24 ساعة من اعطاء الدواء). ويحدث سقوط الشعر بعد فترتين علاجيتين فأكثر كما انها لها تأثيرات سمية على اجهزة التكاثر فضلاً عن تأثيرات على المادة الوراثية . فأن هذه الادوية تحدث انقطاع الحيض في النساء نتيجة التأثير على فترة العلاج وعمر المريض . ان التأثيرات على المادة الوراثية قد تحدث اورام ثنائية second malignancies لدى المريض كما انها تحدث تشوهات جنينية .

- ميكلورايتامين mechlorothamine

هذا الدواء هو عبارة عن مادة كيميائية عالية الفعالية ، استخدم منذ عام 1942 لعلاج مرض السرطان اللمفي lymphoma حيث يقلل من حجم الغدد اللمفية . الدواء يعطى عن طريق الوريد ويجب ان يحقن بعناية شديدة اذ ان خروج الدواء خارج الوريد يحدث تنخر نسيجي شديد يحتاج الى اشهر للشفاء . وعموماً الاستخدام السريري للدواء محدود , ما زال يستخدم في مرض هوجكن كما انه مفيد في سرطانات الثدي والمبايض والرئة . غير انه استبدل بأدوية اخرى من نفس المجموعة اكثر فعالية . يحضر الدواء على شكل فيالات تحوي مسحوقا من الدواء (10ملغم) حيث يتم حله قبل الحقن .

- سايكلوفوسفاميد cyclophosphamide

هذا الدواء غير فعال لكنه يتنشط الى مؤيضاات مؤيكلة بفعل انزيمات الاكسدة المايكروسومية الكبدية . من الممكن اعطائه عن طريق الفم والوريد ويطرح الدواء في البول , غير ان المؤيضاات مخرشة لظاهرة المثانة وربما يحدث التهاب المثانة الكيماوي chemical cystitis . يستخدم الدواء في علاج اللوكيميا والاورام اللمفية وسرطانات الرئة والثدي . الدواء محضر على شكل حبوب 50 ملغم ومستحضرات للحقن تحتوي 200 و500 و1000 ملغم .

- ايفوسفامايد ifosfamide

انه مجاني congener للسايكلوفوسفامايد ولكنه ذو عمر نصف اطول , يستخدم في سرطانات الرئة والقصبات , سرطان الثدي , سرطانات الخصى , سرطان المثانة , سرطانات الرأس والرقبة , osteogenic sarcoma وبعض السرطانات اللمفية . ان العرض الجانبي الذي يعد محدداً لاستخدام الدواء ومحدداً للجرعة المعطاة من الدواء هو التهاب المثانة النزفي haemorrhagic cystitis , الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 200 و 1000 ملغم من الدواء .

- ميلفالان melphalan

وهو عبارة عن L-phenylalanine mustard يتم اخذه من قبل الخلايا بالنقل الفعال , يعطى الدواء عن طريق الفم , تمتص 50% من الجرعة المعطاة , يستخدم لعلاج الميلانوما المتعددة multiple melanoma وسرطانات المبيض والثدي . يحدث الدواء اثباطا لنخاع العظم واسهال والتهاب البنكرياس كأعراض جانبية . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 او 5 ملغم .

مركبات النايتروزويوريز nitrosourea :

وتضم هذه المجموعة :-

-كارموستين carmustin وهو Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) و لومستين lomustine وهو methyl-CCNU chloroethyl-cyclohexyl nitrosourea (CCNU) وهذه الادوية تمتاز عن بقية مجموعة الادوية المؤيكلة انها ذائبة في الدهون وتنتشر بشكل واسع وتصل الجهاز العصبي المركزي وفعالة في سرطانات الدماغ حيث لا يتمتع بقية افراد مجموعة الادوية المؤيكلة بهذه الخاصية . تعطى هذه الادوية كل 6-8 اسابيع بدل من 3-4 اسابيع لبقية الادوية المؤيكلة . الكارموستين يعطى عن طريق الفم والوريد ولكن اللومستين methyl-CCNU تعطى فمياً . تستخدم هذه الادوية في علاج السرطانات اللمفية وسرطان الرئة وسرطان الدماغ وسرطانات الجهاز الهضمي .

- كلورمبيوسيل chlorambucil

وهو دواء مؤيكل بطيء الفعل فعال في السرطانات اللمفية , اللوكيميا اللمفية المزمنة , مرض هوجكن , وبعض الاورام الصلبة solid tumors , كما انه دواء مثبط للمناعة الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 و 5 ملغم.

- بسلفان busulfan

وهو دواء فعال على خلايا المايلويد myeloid وان طلائع كريات الدم البيض الجيبية grannlocyles اكثر حساسية له ثم الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر . له تأثير قليل على النسيج اللمفي ونسيج الجهاز المعدي المعوي , يحدث ارتفاع حامض اليوريك في الدم وتليف رئوي كما يحدث العقم , وهو دواء الاختيار الاول في علاج chronic myeloid leukemia . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 ملغم من الدواء .

مضادات الايض antimetabolites

مضادات حامض الفوليك Folic acid antagonists

- الميثوتركسيت methotrexate

من اقدم الادوية التي ثبتت كفاءتها في علاج بعض انواع السرطانات الميثوتركسيت تثبط انزيم dihydrofolate reductase غالقة تحول dihydrofolic acid الى tetrahydrofolic acid الانزيم المصاحب الضروري لتصنيع البيورينات فضلاً عن تحولات inter-conversion الاحماض الامينية , الميثوتركسيت تعمل على مرحلة تصنيع الحامض النووي (مرحلة S) كما انها ايضاً تثبط تصنيع RNA والبروتينات .

الميثوتركسيت تمتص عن طريق الفم , وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة 50% , تتأیض نسبة قليلة منها واغلبية الجرعة تطرح غير متأیضة في البول .

ان سمية الميثوتركسيت لا يمكن الحد منها بأعطاء حامض الفوليك لانه لايتحول الى الانزيم المصاحب الفعال , اما حامض الفولينك folinic فإنه يعكس فعل الميثوتركسيت سريعاً . الميثوتركسين تشفى الـ choriocarcinoma عند اعطائها بجرعة 30-45 ملغم / يوم لمدة 5 ايام عن طريق الفم وكذلك عن طريق العضل والوريد بجرعة 20-40 ملغم / م² مرتين اسبوعياً . كما انها فعالة للمحافظة على انحسار اللوكيميا الحادة في الاطفال وهي مفيدة في اورام اخرى وفي امراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثوي والصدفية والربو , سميتها تتركز على نخاع العظم وتؤدي الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا لكن الجرع العالية ربما تثبط انتاج جميع خلايا نخاع العظم . الميثوتركسيت محضره على شكل حبوب 2,5 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 5 او 10 او 50 ملغم / فيال من الدواء .

مضادات البيورينات purins

- 6- ميركابتيوبورين 6- mercaptopurine و6- ثايوكوانين 6- thioguanine هذين الدوائين فعالين ضد بعض الاورام السرطانية , انهما يتحولان في الجسم الى monoribonucleotides المناظرة التي تثبط تحول inosine monophosphate الى كلوكوسيدات الادينين والكوانين . يستخدم الدواءان في علاج اللوكيميا الحادة في الاطفال , وكذلك ال- choriocarcinoma وبعض الاورام الصلبة , 6- ميركابتيوبورين محضر على شكل حبوب تحوي 50 ملغم و6- ثايوكوانين على شكل حبوب تحوي 40 ملغم.

- ازاثايوبرين azathioprine

ان الازاثايوبرين مثبّطاً مناعياً يثبط المناعة الخلوية cellular , يعطى عن طريق الفم , يستخدم لاثبات المناعة عند زرع الاعضاء وكذلك في امراض المناعة الذاتية . انه طليعة دواء prodrug يتأیض الى 6- ميركابتيوبورين ثم الى النيوكليوتايد المناظر . اعراضه الجانبية تشمل الغثيان والقيء . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 50 ملغم من الدواء .

مضادات البيراميدينات pyrimidines

- 5- فلورويوراسيل 5- fluorouracil

هذا الدواء يتحول في الجسم الى النيوكليوتايد المناظر 5- فلورو-2- دي اوكسي يورين احادي الفوسفات , الذي يثبط انزيم thymidylate synthetase ويغلق تحول حامض deoxyuridilic الى حامض deoxythmidylic مما يعيق تصنيع الحامض النووي لقلّة thmidylates , الفلورويوراسيل ايضاً ينحشر في الحامض النووي . يستخدم لعلاج العديد من السرطانات ومنها سرطان الثدي , القولون , المثانة , الكبد والعديد من السرطانات الصلبة solid tumors الاخرى . كما انه يطبق موضعياً لعلاج سرطان الخلايا القاعدية basal cell carcinoma . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 250 ملغم ومستحضر للحقن الوريدي يحتوي 250 ملغم / 5 مل , ومحلول للاستخدام الموضعي بتركيز 1%.

- سايتارابين cytosine

ان هذا الدواء يفسر phosphorylation في الجسم الى النيوكليوتايد المناظر الذي يثبط تصنيع الحامض النووي حيث ان السايتارابين ثلاثي الفوسفات يثبط انزيم DNA polymerase ويغلق تكون حامض cytidilic ويعتقد ان السايتارابين ينحشر في الحامض النووي ايضاً . هذا الدواء يعمل على مرحلة استنساخ الحامض النووي (S) . يستخدم لعلاج اللوكيميا في البالغين كما يستخدم في علاج مرض هوجكن وسرطانات الغدد اللمفية . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 100 او 500 او 1000 ملغم من الدواء.

المضادات الحيوية antibiotics

- اكتينومييسين - د (دكتينومييسين) (Dactinomycin)actinomycin-D

وهو مضاد حيوي يتم الحصول عليه من فطر streptomycin وهو مضاد للسرطان فعال في wilm's tumors و rhabdomyosarcoma كما انه يعطي نتائج جيدة في chorio carcinoma المقاومة للميثوتركسيت , انه يستخدم في سرطان الخصى وبعض الاورام اللمفية والميلانوما والسااركوما . الدواء يحدث ترابطات في بنية الاحماض النووية معيقاً استنساخها . الاكتينومييسين يختفى سريعاً من البلازما . لا يدخل الجهاز العصبي ولا يتعرض للأبيض ولا يرتبط ببيروتينات البلازما ويطرح في البول والصفراء . قد يسبب الدواء قيء شديد واثباط لنخاع العظم , والتهاب الاغشية المخاطية واسهال وسقوط الشعر . كما ان الدواء يعد مثبّطاً مناعياً وقد يحدث اوراماً ثانية second tumors الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 0,5 ملغم للحقن الوريدي .

-دوكسوروبيسين doxorubicin ودونوروبيسين (روبيدومييسين) daunorubicin

(rubidomycin) ، وهما من مجموعة الانثراسايكلين anthracycline يستخلصان من فطر streptomycin , يستخدم دونوروبيسين في علاج اللوكيميا الحادة لكن نظيره الكيماوي (دوكسوروبيسين) يعد مضاداً سرطانياً واسع الطيف واكثر فعالية . يحدث الدواء ان ترابطات في بنية الاحماض النووية معيقان استنساخها . كما انهما يطلقان جذور حرة (كوينون quinone) تؤدي الى تلف الجزيئات الكبيرة macromolecules ، الدوائين لا يعطيان عن طريق الفم . ولسعة فعالية الدوكسوروبيسين فسيتم التركيز عليه . الدوكسوروبيسين يحدث تنخر نسيجي عند الحقن العضلي او الحقن تحت الجلد , يتوزع في اغلب الانسجة عدا الجهاز العصبي المركزي , ونتيجة سعة ارتباطه بالانسجة فان عمر النصف له طويل . يؤيض في الكبد بالاكسدة والاقتران ، تطرح مؤيضاته المقترنه بشكل رئيسي في الصفراء . يستخدم الدواء في علاج سرطانات المبيض والثدي وبطانة الرحم والمثانة والغدة الدرقية . وسرطان نوع oat cell في الرئة . كما انه يستخدم ضمن خلطات العلاج المتعدد الادوية للسرطانات اللمفية ومرض هوجكن كما انه يستخدم في اللوكيميا الحادة و Ewing sarcoma و osteogenic sarcoma , وساركوما الانسجة الرخوة و neuroblastoma والميلانوما المتعددة والكارسنوما الغديه adenocarcinoma وسرطان الجلد والبروستات وسرطان الخصى . تتركز سمية الدوائين في احداثهما سمية على القلب التي تظهر بشكل حاد مع تغيرات في تخطيط القلب , ولا نظامية القلب , وانخفاض ضغط الدم والتي غالباً ما تكون معكوسة وتختفي عند ايقاف العلاج او تكون التأثيرات القلبية متأخرة مثل عجز القلب الاحتقاني , كما انهما يحدثان اثباطاً لنخاع العظم وسقوط الشعر والتهابات فمية وقيء . الدوكسوروبيسين محضر على شكل فيالات للحقن تحوي 10 و 50 ملغم / فيال . دونوروبيسين محضر على شكل فيالات تحوي 20 ملغم / فيال .

-بليوماسين bleomycin

وهو خليط لكلايكوبروتينات متشابهة له فعالية مضادة للاورام انه يحدث ترابطات في بنية الاحماض النووية , انه يخلب chelate ايونات النحاس والحديد مكوناً جذور حرة تحدث ترابطاً بين سلاسل الحامض النووي

DNA معيقاً الاستنساخ . الدواء فعال في علاج سرطان الخصى وسرطانة الخلايا الحرشفية squamous cell carcinoma للجلد , وسرطانات الرأس والرقبة والجهاز البولي والتناسلي وسرطان المريء ويفيد في مرض هوجكن . يحدث الدواء سمية على الانسجة المخاطية ويحدث تليف رئوي لكن تأثيره على نخاع العظم قليل . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 15 ملغم .

- مايتومايسين – سي mitomycin C

وهو دواء مضاد للسرطان فعال يستخدم في الحالات المقاومة لسرطان المعدة وعنق الرحم والقولون والمستقيم والمثانة . آلية عمله تشبه الادوية المؤيكة . سميته تتركز على اثباط نخاع العظم وعلى الجهاز الهضمي . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 2 و10 ملغم .

مثبطات النبيبات الدقيقة microtubules inhibitors

- قلويدات نبات vinca

هذه القلويدات تثبط الانقسام الفتيلي من خلال ارتباطها بالنبيبات الدقيقة microtubules وتمنع بلمرتها polymerization فيحدث توقف في مرحلة metaphase . تضم هذه المجموعة دوائين هما :-

- فنبلاستين vinblastine

لقد استخدم هذا الدواء مع الادوية الاخرى في علاج مرض هوجكن وسرطانات الخصى ، يحدث الدواء اثباطاً لنخاع العظم غير ان سقوط الشعر والسمية العصبية له اقل من الفنكريسين . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 10 ملغم من الدواء .

- فنكريسين (اونكوفين) vincristine(oncovin)

وهو دواء سريع الفعل خصوصاً في اللوكيميا الحادة في الاطفال لكنه غير جيد كدواء للمحافظة maintenance . يستخدم الفنكريستين ايضاً في مرض هوجكن Hodgkins وورم Wilm's tumor و Ewing's sarcoma وسرطانات الرئة . يحدث الدواء اعتلال الاعصاب المحيطية وسقوط الشعر وتأثيره على نخاع العظم اقل من الفنبلاستين الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تضم 1 ملغم من الدواء .

مجموعة تاكسان Taxanes

- باكليتاكسيل paclitaxel

يستخلص من ساق شجرة الطقسوس الغربي western yew tree (الفصيله الصنوبريه) . يحدث فعله المضاد للسرطان بالآية معاكسة لقلويدات الـ vinca حيث انه يحث بلمرة التيوبولين tubulin ان ذلك يؤدي الى تثبيت النبيبات الدقيقة stabilization مما يؤدي الى اثباط اعادة التنظيم الديناميكي dynamic reorganization للنبيبات الدقيقة الضروري للترتيب للانقسام الفتيلي . يعطى الدواء لعلاج سرطانات

المبايض والثدي بعد فشل علاجها او بعد معاودة المرض بعد الاعلاج بالادوية الاخرى . كما انه يعطى لسرطانات الرئة صغير الخلايا small cell وسرطانات الرأس والرقبة وسرطانات البروستات التي تعصي العلاج الهرموني . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 30 ملغم /5مل . من اعراضه الجانبية تثبيط خلايا المايلويد في نخاع العظم واعتلال الاعصاب المحيطية وألم الصدروألم العضلات .

- دوسيتاكسيل docetaxel

وهو مجانس congener للباكليتاكسيل اكثر فعالية منه، يؤدي فعله بنفس آلية العمل . يستخدم لعلاج سرطانات المبايض وسرطان الثدي التي تعصي العلاج بالادوية الاخرى وسرطان الرئة صغير الخلايا small cell lung cancer وسرطانات البنكرياس والمعدة والرأس والرقبة ، اعراضه الجانبية تتضمن اعتلال الاعصاب المحيطية , انخفاض اعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophil ، وانخفاض ضغط الدم وقد يحصل عجز القلب في حالات قليلة . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 20 و80 ملغم من الدواء .

مضادات السرطانات الاخرى

- هايدروكسي يوريا hydroxy urea

الهايدروكسي يوريا يغلق تحول ribonucleotides الى deoxy ribonucleotides من خلال اثباط انزيم ribonucleoside diphosphate reductase لذا يمنع استنساخ ال-DNA اي انه يعمل على مرحلة (S) مرحلة تصنيع الحامض النووي ، يستخدم في علاج chronic myloid leukemia , وداء الصدفية كما انه يخفض اعداد كريات الدم البيض الحبيبية في لوكيميا الخلايا الحبيبية المزمن chronic granulocytic leukemia . الدواء يعطى فمياً ويمتص سريعاً من الجهاز الهضمي ويعطى ذروة التركيز بعد 1-2 ساعة , عمر النصف البلازمي 2-3 ساعات يطرح عن طريق البول , الكمية المطروحة 30-40 % منها غير متأيض . الدواء يحدث سمية على نخاع العظم وتتاثر كريات الدم البيض اكثر من الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر , ربما يحدث فرط تقرن وفرط تصبغ في الجلد في الاستخدام المطول للدواء .

- بروكاربازين procarbazine

وهو دواء غير فعال الا بعد عدة تفاعلات اكسدة تؤدي الى تنشيطه الى مركب فعال ، يثبط تصنيع الاحماض النووية DNA وRNA والبروتينات . وهو جزء من العلاج المتعدد لمرض هوجكن كما انه فعال في الورم اللمفي اللاهوجكن non Hodgkin's . يعطى الدواء عن طريق الفم والحقن ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويعطى تركيز في السائل المخي الشوكي يقارب تركيز الدواء في البلازما , الدواء يتعرض الى الايض ويطرح مع مؤيضاته في البول .

اعراضه الجانبية تشمل اثباط نخاع العظم و حدوث القيء والاسهال ، الدواء يعد مثبط خفيف لانزيم مونوامينواوكسيداز MAO لذا فإنه يظهر اعراضاً عصبية تتراوح بين الدوار و الهلوسة كما انه والسبب اعلاه يجب عدم تعاطي المرضى الذين يعالجون به للتايرامين في الغذاء ، ويجب تحاشي تعاطي الكحول اثناء العلاج به كما يجب عدم اعطائه للحوامل لان الدواء ماسخ للاجنة .

- ل- اسبراجيناز L-asparaginase

هذا الانزيم يتوسط ازالة الأمين من الاسبراجيناز asparaginase فيحوه الى حامض الاسبارتيك aspartic acid وامونيا ، الانزيم الذي يستخدم علاجياً يستخلص من البكتريا ويستخدم في علاج اللوكيميا اللمفاوية الحادة في الاطفال Lymphocytic leukemia مضافاً الى الفنكرستين والبردنيزولون .

آلية عمله تستند الى ان بعض الخلايا السرطانية تحتاج مصدر خارجي للاسبراجين لقابليتها المحدودة على تصنيع هذا الحامض الاميني لاسناد النمو والتكاثر . هذا الانزيم يحلل الاسبراجين ويمنع على الخلايا السرطانية الاستفادة منه لتصنيع البروتين . المقاومة للدواء تأتي من تطوير الخلايا السرطانية لآلية لزيادة تصنيعها من الاسبراجين . هذا الانزيم يتحطم بالعصارة المعدية ويجب حقنه عضلياً او وريدياً ، أعراضه الجانبية تشمل فرط التحسس ، قلة عوامل التخثر و تغيرات كبدية والتهاب البنكرياس وقد تحصل اختلاجات واغماء على اثر التسمم بالامونيا الناتجة عن تحلل الاسبراجين .

- سيسبلاتين cisplatin

وهو platinum coordination complex يتحلل في الخلايا حيث يفقد الكلورايد ثم يرتبط بذرة النايتروجين 7 (N7) للكوانين في الحامض النووي محدثاً ترابطات عرضية داخل السلسلة وبين سلسلتي الحامض النووي ، معيقاً الاستنساخ .

ان السيسبلاتين يرتبط ببيروتينات البلازما ويدخل الانسجة ويطرح ببطيء غير متأيذ في البول ، عمر النصف البلازمي له 72 ساعة ، وتدخّل الجهاز العصبي كمية قليلة جداً منه . الدواء فعال في سرطانات المبايض والخصى المنتشر ، كما ان له فعالية في بعض الأورام الصلبة الأخرى . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 10 ملغم / 10 مل و 50 ملغم / 50 مل من الدواء .

- كاربوبلاتين carboplatin

وهو مشابه للسيسبلاتين يتم تحمله في المرضى بشكل اسهل ، وان سميته على الأعصاب والكلى والاذن أقل من السيسبلاتين ، قد يحدث القيء والغثيان ولكن نقص الصفيحيات الدموية قد يحد من الاستمرار بأستخدامه . انه يرتبط ببيروتينات البلازما بنسبة اقل ولذلك يطرح بشكل اسرع عن طريق البول . عمر النصف البلازمي له 4-6 ساعات . يستخدم لسرطانات المبيض وسرطان الخصى ويستخدم لعلاج سرطان الرئة صغير الخلايا ، السرطان الحرشفية للرأس والعنق squamous carcinoma . يحضر الدواء على شكل فيالات للحقن تحوي 150 او 450 ملغم .

- ايتوبوسايد etoposide

وهو مشتق نصف مصنع للبودوفلوتوكسين podophyllotoxin القلويد النباتي . ان آلية عمله تتضمن ايقاف الخلية على مرحلة G_2 حيث يثبط وظيفة انزيم توبوايزوميريز 2 (DNA topoisomerase II) . يستخدم لعلاج سرطان الخصى وسرطان المثانة . يحدث الدواء سقوط الشعر وانخفاض اعداد كريات الدم البيض واضطرابات معدية معوية . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 50 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 100 ملغم / 5 مل .

العلاج بالهرمونات ومضاداتها

ان الهرمونات ليست قاتلة للخلايا لكنها تؤثر في الاورام المعتمدة على الهرمونات hormone dependent tumors واغلب الهرمونات تستخدم كعلاج داعم وملطف palliative .

-الستيرويدية القشرية :

الستيرويدات القشرية لها فعل حال للانسجة اللمفية lympholytic وتستخدم لعلاج اللوكيميا الحادة في الاطفال والاورام اللمفية ، كما انها تستخدم كعلاج داعم في مرض هوجكن ولها دور داعم ثانوي في سرطان الثدي . البردنيزولون والدكساميثازون هي الاشيع في الاستخدام .

-الايستروجينات : تستخدم في علاج سرطانة البروستات التي تعتبر من السرطانات المعتمدة على الاندروجينات . كما انها تستخدم في سرطانة الثدي في الرجال ويستخدم غالباً فوسفستيرون fosfestrol حيث انه مشتق فوسفاتي للستلبيستيرون stilbestrol خصوصاً في سرطانة البروستات . الدواء محضر على شكل حبوب 120 ملغم / حبة , ومستحضر للحقن يحتوي 300 ملغم / 5 مل .

مضادات الايستروجين : تاموكسيفين tamoxifen : يستخدم في سرطان الثدي قبل وبعد سن اليأس سواء كان الورم موجب او سالب لمستقبلات الايستروجين . الاستجابة افضل له بعد سن اليأس .

-مضادات الاندروجينات : مثل فلوتاميد flutamide : يضاد الاندروجينات ويعطى في سرطانة البروستات .

-مثبطات انزيم 5- الفا رديكتيز : فيناستيرويد finasteride : يثبط هذا الدواء تحول التستستيرون الى شكله الفعال (داي هايدروتستستيرون) . يستخدم في علاج سرطان البروستات .

-نظائر GnRH او (GnRH agonist) : هذه الادوية تثبط بشكل غير مباشر افراز الايستروجينات والاندروجينات وتستخدم في اورام الثدي والبروستات المعتمدة على الهرمونات .

-بروجستيرونات : تستخدم في علاج سرطانة بطانة الرحم المنتشرة وسرطانة الثدي المنتشرة التي لا تستجيب للتاموكسيفين .

الفصل التاسع

البروستاغلاندينات والليكوترينات

Prostaglandins and leukotrienes

في عام 1930 وصف كل من فون ايلور Von Euler من السويد وكولدبلات Goldblatt من انكلترا كل على حدة وصفوا التأثير الخافض للضغط والمقلص للعضلات الملساء للخلاصة الدهنية للسوائل المنوية . ان فون ايلور اشار الى ان هذه الفعالية تعود لمادة غير معروفة ولانه اعتقد انها تأتي من البروستات فقد اسماها بروستاكلاندينات ثم تم استخلاص اثنين من هذه المواد ذات الفعالية البايولوجية واسمها بروستاكلاندينات E و F ثم بعد ذلك عرف ان هذه المواد تأتي من حامض الاراكيدونك arachidonic acid .

ان حامض الاراكيدونك (5، 8، 11، 14 - حامض الايكازا تترائينوك) هو حامض دهني اساسي غير مشع يتكون من 20 ذرة كاربون ويأتي من الدهون الفسفورية للاغشية الخلوية بواسطة انزيم الفسفولايبيز A₂ (phospholipase A₂) . يتحول هذا الحامض الى بروستاكلاندينات بواسطة انزيم السايكلو اوكسجيناز (COX) cyclooxygenase والى ليكوترينات بواسطة انزيم اللايوكسجيناز lipoxigenase . ان جميع البروستاكلاندينات تحوي نفس الهيكل الكربوني مع درجات متفاوتة من عدم الاشباع unsaturation ويسمى هذا الهيكل حامض البروستانوك prostanic acid . يحول انزيم اللايوكسجيناز حامض الاراكيدونك الى 5- هايدوكسي حامض ايكوزاتترا اينوك 5- hydroxyl eicosa tetraenoic acid الذي يتحول انزيمياً الى ليكوترينات F₄,E₄,C₄,B₄,A₄

اما انزيم السايكلو اوكسجيناز (COX) فانه يحول حامض الاراكيدونك الى بيروكسيدات حلقيه غير مستقرة unstable cyclic peroxides وهي بروستاكلاندين G₂ (PGG₂) و بروستاكلاندين H₂ (PGH₂) التي يطلق عليها اندوبيروكسيدات endoperoxides ومن هذه الاندوبيروكسيدات تتكون البروستاكلاندينات F₂,E₂,D₂ (PGE₂,PGD₂,PGF₂) بواسطة انزيم بروستاكلاندين اندوبيروكسايد ايزوميريز Prostaglandin endoperoxide isomerase ، ويتكون الثرمبوكسان A₂ (TXA₂) بواسطة انزيم تصنيع الثرمبوكسان ويتكون البروستاسايكلين بانزيم تصنيع البروستاسايكلين وقد يطلق على كل هذه الانزيمات معقد انزيمات تصنيع البروستاكلاندينات prostaglandin synthetase complex ومن الجدير بالذكر يوجد نوعين من انزيمات السايكلو اوكسجيناز يطلق عليهم (COX1) الذي يتواجد في جميع الخلايا و (COX2) الذي تتواجد في الخلايا اللمفية والبلعيمات والخلايا الالتهابية (شكل رقم 32).

الفعاليات البايولوجية والادوار الامراضية للبروستاكلاندينات، الليكوترينات والبروستوسايكلين:

- الجهاز القلبي الوعائي :

- البروستاكلاندين F₂α, E₂ (PGE₂, PGF₂α) تحدث ارتخاء وعائي في اغلب (ولكن ليس كل) الشعيرات الدموية .

- PGH2, PGG2 تقلص الاوعية الدموية ولكن قد تحدث ارتخاء وعائي او تأثير من نوعين بسبب تحولها السريع الى بروستاكلاندينات اخرى .

- PGF2α, PGE2 يحفزون القلب بشكل مباشر ولكن تأثيرهم الانعكاسي الذي يحدث تحفيز للقلب ناجما عن خفضهم للضغط اكثر من تأثيرهم المباشر .

- يعتقد ان PGE2 ينتج في القناة الشريانية ductus arteriosus في الحياة الجنينية للمحافظة على بقائها مفتوحة لذا فان الاسبرين او الاندوميثازين يؤديان الى اغلاقها عندما يحصل الفشل في اغلاقها ذاتياً
- البروستاكلاندينات والليكوترينات يحدثان ارتخاءاً وعائياً وتكون النضوح الالتهابية.

- PGH2, PGG2 تحفز تجمع الصفائح الدموية .

- الرحم :

- PGF2α, PGE2 يحدثان تقلص الرحم في النساء سواء أكان الرحم حامل او غير حامل ، وان حساسية الرحم تزداد خلال الحمل . ولكن التأثير على قطع رحم المرأة المعزول، فان PGF2α يحدث تقلص الرحم اما PGE2 فيحدث ارتخاء الرحم غير الحامل ولكن يحدث تقلصاً في الرحم الحامل كما ان البروستاكلاندينات تؤدي الى نعومة soften عنق الرحم وتسهيل الولادة .

- وعموما فان انسجة الجنين تنتج البروستاكلاندينات ويرتفع مستواها في دم الام وان هذه البروستاكلاندينات تتوسط احداث وتطور مجريات الولادة . لذا فان اعطاء الاسبرين يعطل احداث الولادة ويطيل فترتها .

- البروستاكلاندينات موجودة بكمية كبيرة في السائل المنوي وتشارك هذه البروستاكلاندينات في تنظيم حركة الحيامن للوصول الى منطقة الاخصاب .

- عسر الحيض في بعض النساء تتزامن مع زيادة البروستاكلاندينات من بطانة الرحم مما يحدث تقلصات رحمية غير متسقة تضغط على الاوعية الدموية وتحدث الأختناق او الأقفار في النسيج الرحمي والألم لذا يعطى حامض الميفيناميك قبل موعد الحيض للحد من آلام عسر الطمث الناجمة عن الزيادة في تصنيع البروستاكلاندينات .

- القصبات الهوائية

- PGD2, PGF2α والثرمبوكسان A2 يعتبرون من العوامل المحفزة بشدة لتقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية . اما PGE2 فهو مرخي قوي للعضل الاملس للقصبات الهوائية ، فيما يحدث البروستاسايكلين ارتخاءا بسيطا وربما تحدث نوبة الربو نتيجة عدم الوازن في افراز البروستاكلاندينات كما ان الليكوترينات تعد مقلصات شديدة للقصبات الهوائية . ويعتقد ان حدوث زيادة كمية في حامض الراكيدونك التي تتحول الى ليكوترينات التي تعد من اقوى الوسائط المقلصة للعضل الاملس للقصبات الهوائية هي السبب في حدوث نوبة الربو لدى بعض المرضى الذين يتعاطون مثبطات السايكلووكسجينز .

- الجهاز الهضمي :

- يلاحظ في الامعاء المعزولة ان كل من $PGF2\alpha, PGE2$ تقلص العضل الطولي و $PGF2\alpha$ يقلص العضل الحلقى ايضاً اما $PGE2$ فيرخيه . ان البروستوكلاندينات خصوصاً $PGE2$ تحدث تقلصات القولون وتحدث اسهال مائي .

- $PGE2$ يقلل افراز الحامض في المعدة . يقل حجم العصارة المعدية والبيسين كما يبدو ان له دوراً في تنظيم الجريان الدموي في ظهرة المعدة كما انه يزيد افراز المخاط في المعدة ولذلك يعتبر مضاد للقرح المعدية . لذا فان الادوية المثبطة لتصنيع البروستاكانلدينات قد تحدث التقرح المعدي لانها تؤدي الى خسارة المعدة للخواص الواقية للبروستاكانلدينات .

- الكلى

- ان $PGE2$ تزيد من طرح الماء والصوديوم والبوتاسيوم ولها تأثيراً مدرراً .
- $PGE2$ لوحظ ان له فعل يشبه فعل الفروسمايدي حيث يثبط اعادة امتصاص الكلور .
- البروستاكانلدينات تحدث ارتخاء وعائي كلوي وتثبط اعادة الامتصاص النبيبي وحيث ان $PGE2$ يضاد فعل الهرمون المانع للابالة ADH فان هذا يضاف على فعله المدرر . الثرمبوكسان $A2$ يحدث تقلص الاوعية الكلوية .

- $PGE2$ و PGD_2 يحفزون افراز الرنين ،

- لذا فان اعطاء الادوية المثبطة لتصنيع البروستاكانلدينات تؤدي الى حدوث اعتلال كلوي $nephropathy$

- الجهاز العصبي المركزي

- البروستاكانلدينات تلعب دوراً في تنظيم التهيج العصبي $excitability$
- كما انها ترفع درجة الحرارة من خلال الاضطراب الحاصل بين مركز انتاج ومركز فقدان الحرارة في الغدة تحت المهاد . لذا فان الادوية المثبطة لتصنيع البروستاكانلدينات تستخدم كخافضات للحرارة .
- تحدث البروستاكانلدينات الألم عند حقنها في الجلد ، حيث انها تزيد حساسية النهايات العصبية للألم المحدث بالبريديكابينات والهستامين .

- الغدد الصماء

- تحفز البروستاكانلدينات تحرر الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكظرية النخامي $ACTH$ ، وهرمون النمو وهرمون البرولاكتين والكونادوتروبينات وهرمون المحفز للدرقية .

- الالتهابات

- البروستاكانلدينات تؤازر الوسائط الالتهابية والألمية الأخرى مثل الهستامين والبريديكابينات .
- البروستاكانلدينات ($E1, E2$) والبروستاسايكلين مرخية للاوعية الدموية وتؤازر البريديكابينات والليوكوترينات $B4, D4$ لاحداث الاستسقاء - كما ان البروستاكانلدينات تلعب دوراً في الالتهابات المزمنة للمفاصل وتحدث تحطم في الغضاريف وارتشاف العظام.

- الليكوترينات D4,C4 (LtD4 , LtC4) تسبب تضيق الشريان التاجي وتقلل الضخ القلبي وتزيد نفاذية الاوعية الدموية وتحدث استسقاءات موضعية local odema وتخفف ضغط الدم .
- الليكوترين B4 (LtB4) عامل جذب كيميائي للخلايا العدلة neutrophil والمونوسايت ويزيد من هجرة الخلايا العدلة الى مناطق الالتهابات .
- الليكوترينات وسائط التهابية تنتج مع البروستاكلاندينات في مناطق الالتهابات ، كما ان الليكوترينات D4,C4 تحدث نزوحات التهابية exudates .
- الليكوترينات D4,C4 تحدث تقلص العضل الاملس ولها تأثير مشنج للقصبات الهوائية قوي جداً وهي من الوسائط المهمة في حدوث الربو حيث يزداد انتاجها وانتاج البروستاكلاندينات استجابة لتفاعل الانتجين مع IgE في الخلايا الجذعية في الجهاز التنفسي . كما ان الليكوترين B4 يزيد من حساسية النهايات العصبية للألم في مناطق الالتهابات .

البروستاسايكلين Prostacyclin

وهو بروستاكلاندين (PGI₂) الذي يعتبر المنتج الرئيسي لانزيم السايكلواوكسجين في الشرايين والاوردة وربما في انسجة أخرى . ويعد هذا البروستاكلاندين مركباً غير ثابت له عمر نصف 2-3 دقائق ويتأيض ليكون 6-اوكسو بروستاكلاندين F1 α . له تأثير واضح في الدم حيث يثبط تجمع الصفائح الدموية ويثبط تكون الخثر الدموية ويعد طرفاً مهماً في الحفاظ على سوانلية الدم بالتوازن مع الثرمبوكسان A2 حيث ان اختلال توزنه مقارنة بالثرمبوكسان له دوراً امراضياً كبيراً في تكون الخثر الدموية والالتهابات .

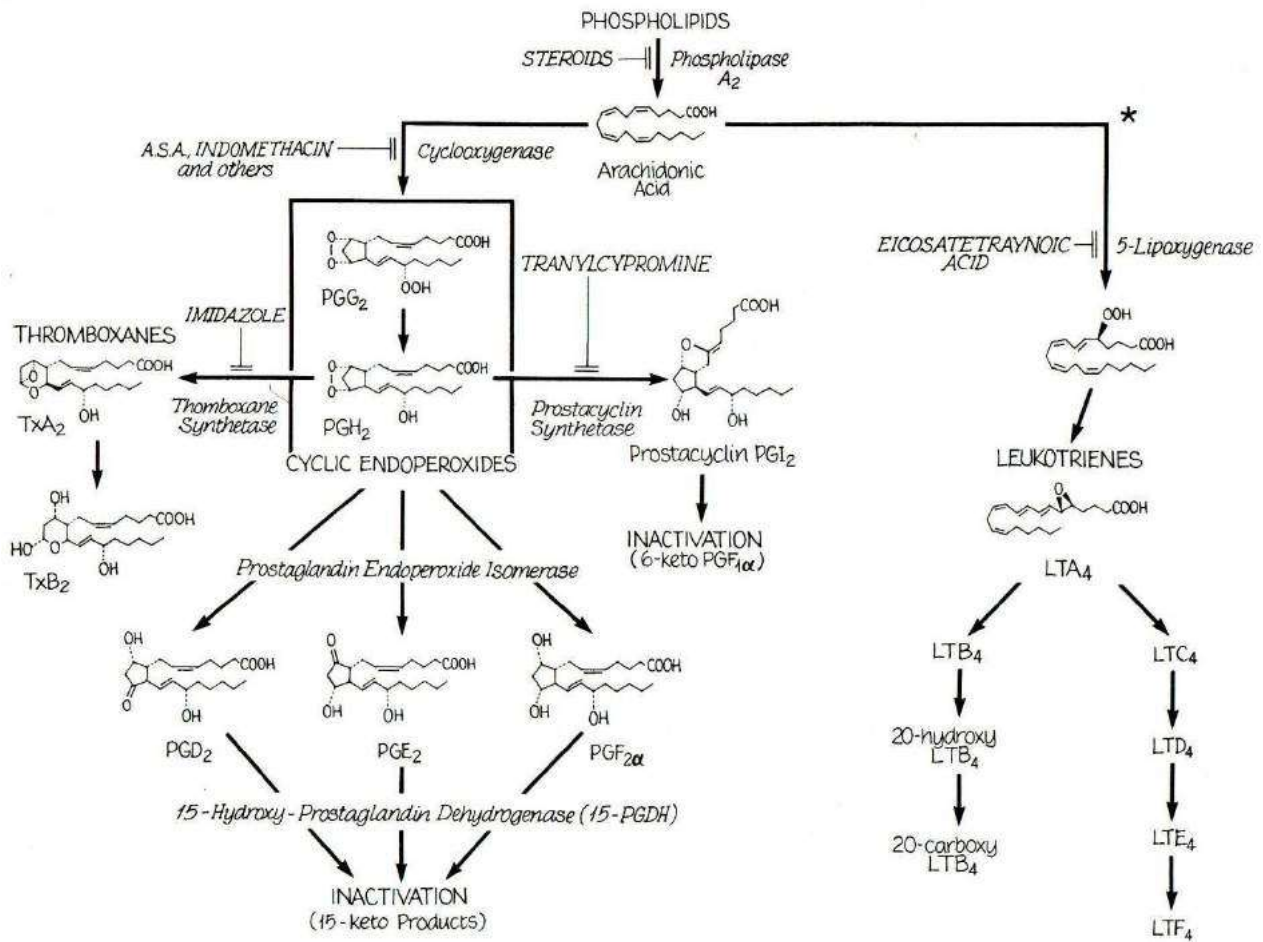
كما ان البروستاسايكلين موسع وعائي في الشبكة الدموية الدماغية والكلى والرئوية والمعدية والمساريقية . كما انه واقى ضد التقرح المعوي ويحمي ضد العديد من المؤثرات التي تتلف الظهارة المعوية . ويشار الى انه يقلل التلف عند حصول احتشاء العضلة القلبية كما يقلل حالات التلف الاختناقى في انسجة عديدة hypoxic damage ويشار الى انه يحفز افراز الرنين ويزيد طرح الصوديوم والبوتاسيوم والكلور .

البروستاسايكلين ذو عمر نصف قصير ويتطلب استخدامه علاجياً اعطائه بالتسريب الوريدي وقد طبق بنجاح محدود في امراض الاوعية الدموية الطرفية والذبحة الصدرية . اعراضه الجانبية تتمثل بالصداع والغثيان وتشنج الامعاء .

الثرمبوكسان Thromboxanes

وهي مجموعة من المركبات تتكون من الاندوبيروكسيديات بواسطة انزيم تصنيع الثرمبوكسان ، الانزيم الذي يتواجد بشكل رئيسي في الصفائح الدموية ولكن ايضا يتواجد في كريات الدم البيض ، الارومات الليفية الرئوية والخلايا البلعمية . هذه المركبات لها عمر نصف قصير جداً ، ويعد الثرمبوكسان A2 (TXA₂) اقوى هذه

المجموعة في احداث تجمع الصفائح الدموية ، وله فعل مقلص للاوعية الدموية كما انه يقلص العضلات الملساء في الجهاز التنفسي وعموما فانه له دورا اساسياً في تكون الخثر الدموية والاختناق او الاقفار Ischemia لذا فان الادوية التي تمنع تصنيع الثرمبوكسان لها دورا علاجيا كبيرا في منع تكون الخثر والجلطات داخل الاوعية الدموية ، وعموما تستخدم البروستوكلاندينات لاحداث الاجهاض ولاحداث الولادة ولعلاج النزف مابعد الولادة وفي علاجات القرحة الهضمية وقد تم التطرح الى هذه الاستخدامات في الاماكن الخاصة بها .



شكل رقم 32 : تصنيع البروستاكتاندينات والليكوترينات

مضادات الالتهابات المسكنة الخافضة للحمى غير الستيرويدية

Non steroidal Anti inflammatory antipyretic Analgesic drugs

الساليسيلات Salicylates

الاسبرين (أستيل حامض الساليسليك acetyl salicylic acid)

تضم الساليسيلات العديد من المركبات ومنها الاسبرين ، حامض الساليساليك ، ساليسيلات الصوديوم ، ساليسيلات الكولين وغيرها واغلبها يتحول في الجسم الى حامض الساليسليك الذي تعود له اغلب الافعال الدوائية ويعد الاسبرين نموذجاً لهذه المجموعة واشيعها استخداماً . بل هو الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهابات الاخرى من حيث فعاليتها او سميتها .

التأثيرات الدوائية للاسبرين

- الفعالية المضادة للالتهابات والمسكنة والخافضة للحمى :

الاسبرين يؤسئل acetylation بشكل غير معكوس ويثبط انزيم السايكلووكسجيناز لذا فانه يمنع تصنيع البروستاغلاندينات التي تعمل كوسيط التهابي كما انه يثبط هجرة كريات الدم البيض وعملية البلعمة ويثبط اللايزوزومات مانعاً تحررها حيث يعقب تحررها تلف للتراكيب الخلوية ، كما انه يثبط البلازمين الذي يعد منشط للكينينات وبهذا فان الاسبرين يثبط جميع المظاهر الالتهابية . على أي حال وان كان الاسبرين يثبط ظهور العمليات الالتهابية لكنه لا يؤثر على تقدم المرض .

كما ان البروستوكلاندين E2 (PGE2) يزيد من حساسية التهابات العصبية للبريديكابينات والهستامين والوسائط الكيمائية الاخرى وباتباط هذا البروستوكلاندين فان الاسبرين يثبط الاحساس بالالم وهو فعال في تسكين الالم غير الحشوية المتوسطة الشدة .

كما انه يثبط البروستوكلاندين E2 (PGE2) في تحت المهاد المسؤول عن احداث الحمى باخلاله بالتوازن بين مركز انتاج ومركز فقد الحرارة .

- التأثيرات الايضية metabolic :

في الجرعة المضادة للالتهابات يزيد الاسبرين من الأيض الخلوي خصوصاً في العضل الهيكلية ويزيد في أخذ الكلوكرز لذا فانه يزيد من تحلل الكلايكوجين ويخفض سكر الدم لكنه قد يرفع سكر الدم في الجرعة السامة بفعله المركزي المحفز للجهاز العصبي الذاتي الودي حيث يزيد تحر النورادرينالين . الجرعة العالية لفترة طويلة تحدث توازن نايتروجيني سالب بزيادة تحول البروتينات الى سكريات ، كما انه يقلل الاحماض الدهنية والكولستيرول في الدم .

- التأثير على التنفس :

الاسبرين بالجرع المضادة للالتهابات يحفز التنفس بزيادة الانتاج المحيطي لثاني اوكسيد الكربون وزيادة حساسية مركز التنفس لثاني اوكسيد الكربون . يحدث الاسبرين اثباط لمركز التنفس وحماض جهازى نتيجة الاستمرار فى انتاج ثاني اوكسيد الكربون .

- التأثير على القلب والاوعية الدموية :

بالجرع العلاجية لا يحدث الاسبرين تأثيرا على القلب ولكن فى الجرع العالية يزيد الضخ القلبي لتلبية الاحتياج المحيطي للاوكسجين، كما ان الاسبرين يحدث توسع وعائى مباشر . الجرع السامة تثبط المركز الوعائى vasomotor ويهبط الضغط كما انه لزيادة عمل القلب وارداد الماء والاملاح فقد يحدث عجز القلب الاحتقاني فى المرضى المؤهلين لذلك حيث انه يثبط PGE₂,PGH₂ المسؤولة عن المحافظة على الجريان الدموي الكلوي مؤديا الى حدوث ارتداد السوائل والاملاح والتهاب كلوي خلالي او مايسمى بالاعتلال الكلوي الناجم عن المسكنات analgesic nephropathy .

كما يثبط الاسبرين الثرمبوكسان A₂ ويمنع تجمع الصفائح الدموية بجرع اقل من الجرع المطلوبة للتأثير المسكن او المضاد للالتهابات . وعند اعطاء الاسبرين بجرع عالية لفترة طويلة فانه يقصر عمر كريات الدم الحمر ويتداخل مع أيض الحديد ويقلل البروثرومبين فى البلازما .

- التأثير على الجهاز المعدي - المعوي :

ان البروستوكلاندين I₂ (PGI₂) يثبط افراز حامض الهايدروكلوريك فى المعدة كما ان كل من البروستوكلاندين (PGE₂ and PGF₂α) F₂α,E₂ يحفزان انتاج المخاط الواقي فى كل من المعدة والامعاء ، لذا فان استخدام الاسبرين يؤدي الى زيادة افراز حامض الهايدروكلوريك وقلة انتاج المخاط الواقي مؤديا الى حدوث عدم ارتياح والم معدي وتقرح ونزف معدي يشار الى انه مع الجرع الاعتيادية للاسبرين يحصل فقدان 3-8 مل من الدم من الجهاز الهضمي وي طرح فى البراز كل يوم . كما لوحظ ان مستحضرات الاسبرين المغطاة coated لا تعالج هذه المشكلة وتستخدم مضادات مضادات مستقبلات الهستامين H₂ ومثبطات مضخة البروتون للتقليل من خطر الاسبرين على الجهاز الهضمي .

- التأثير على الغدد الصماء:

بالاضافة الى تحفيزه تحرر النورادرينالين فان الاسبرين يزيد من مستوى الستيرويدات القشرية فى الدم نتيجة تحفيز الغدة تحت المهاد على تنبيه تحرير هرمون ACTH النخامي .

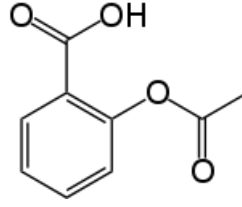
كما ان الاسبرين يقلل من ارتباط هرمونات الدرقية بالالبومين .

- طرح حامض البول uric acid excretion

ان الاسبرين بالجرع القليلة او المعتدلة يقلل طرح حامض البول اما بالجرع العالية فانها تزيد طرح حامض البول لانها تثبط اعادة امتصاصه فى النبيبات الكلوية . ويستخدم الاسبرين فى علاج النقرس المزمن .

- التأثير على الحمل :

يعتبر الحمل من موانع استخدام الاسبرين حيث انه يعبر حاجز الدم المشيمة وان اعطائه في الـ 16 اسبوع الاولى من الحمل تتزامن مع حصول تشوهات جنينية . كما ان اعطائه في الفترة الاخيرة من الحمل يؤدي الى اطالة الحمل واطالة المخاض وزيادة خسارة الام للدم خلال الولادة .



الأسبرين

الحركية الدوائية :

الاسبرين يمتص من المعدة والامعاء الدقيقة فيزال منه الاستيل في الجهاز الهضمي والبلازما والانسجة الاخرى ويحرر حامض الساليسليك وهو المؤيذ الفعال ، يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 80% وله حجم توزيع 0 و17 لتر / كغم . يدخل الدماغ ببطئ ويعبر المشيمة بحرية . ان كل من الاسبرين وحامض الساليسليك يقترنان مع الكلايسين ومع حامض الكلوكورونيك . المؤيذات تطرح بالترشيح الكببي والافراز النببي ، وتطرح فقط 10% على شكل حامض الساليسليك غير مقترن . ان زيادة قلوية البول يؤدي الى سرعة ازالة الاسبرين كما انه يزيد كمية حامض الساليسليك الغير مقترن في البول . عمر النصف للاسبرين 15-20 دقيقة ولكن عمر النصف له ومؤيذه الفعال (حامض الساليسليك) يصل 3-5 ساعات ، غير ان الازالة مرتبطة بالجرعة لذا فان نصف العمر لجرعة الاسبرين المضادة للالتهابات يصل 8-12 ساعة وقد يصل عمر النصف للجرعة السامة الى 30 ساعة .

الاستخدامات

- مسكن في حالات الصداع وآلام الظهر والألام العضلية وآلام المفاصل ، وآلام الشد العضلي وآلام الأسنان والالام العصبية ، وهو فعال كمسكن بجرعة (3 و0-6 و0غم كل 6-8 ساعات).

- خافض للحمى : الاسبرين فعال في خفض الحمى ايا كان سببها بجرعة مشابهة لجرعته المسكنة ، ويفضل عليه البراسيتامول لقلّة الاعراض الجانبية .

- الحمى الرثوية الحادة acute rheumatic fever

- التهابات المفاصل الرثوية rheumatoid arthritis

- الفصال العظمي osteoarthritis

- بعد احتشاء العضلة القلبية post myocardial

الاعراض الجانبية

- الاعراض الجانبية التي تحصل مع الجرعة المسكنة تتضمن الغثيان والقيء وألم أعلى البطن وزيادة طرح الدم في البراز وأكثرها أهمية تلف ظهارة المعدة وحدوث التقرحات المعدية .
- تفاعلات الحساسية : قد يصاحب اعطاء الاسبرين بعض تفاعلات الحساسية مثل الطفح الجلدي والشري urticaria وجريان الانف وربو وتفاعلات تأقية وقد يحدث في حالات نادرة نزف معدي واسع .
- الجرعة المضادة للالتهابات للاسبرين قد تحدث الدوار وطنين الأذن واختلالات سمعية وبصرية وتهيج عصبي واختلاط ذهني وفرط تهوية واضطراب توازن الشوارد (الاملاح) .
- يحدث الاسبرين في الاطفال تلف كبدي في حالات قليلة مع ارتفاع انزيمات الكبد كما سجلت متلازمة ري Reyes syndrome وهي حالة نادرة من الاعتلال الدماغي الكبدي hepatic encephalopathy في الاطفال المصابين بالامراض الفايروسية الذين يتعاطون الاسبرين .

- التسمم الحاد بالاسبرين : وهو اكثر شيوعاً في الاطفال . ان الجرعة السامة للاسبرين في البالغين هي 15-30 غم وهي اقل في الاطفال وقد سجلت سمية شديدة عندما يصل تركيز الاسبرين في الدم 50 ملغم /100 مل وتتميز حالة التسمم بالقيء والجفاف وعدم توازن الشوارد وتنفس حمضي acidotic breathing وانخفاض او ازدياد سكر الدم ونزوفات نقطية وعدم الارتياح والهذيان والهلوسة ارتفاع درجة الحرارة اختلاجات واغماء نتيجة الفشل التنفسي والوهط collapse القلبي الوعائي . العلاج غالبا اسنادي وقد يقتضي اجراء تبريد خارجي للمريض واعطاء السوائل الحاوية على الصوديوم والبوتاسيوم والبايكاربونات والكلوكوز وحسب الحاجة التي يحددها التقييم المستمر لحالة المريض . اجراء غسيل المعدة لازالة الجزء غير الممتص وازالة الكمية الممتصة بالادرار القلوي الاجباري forced alkaline diuresis او الديليزة الدموية . ويجب تعويض الدم واعطاء فيتامين K اذا حصلت نزوفات واسعة.

مستحضرات الساليسيلات

- يحضر الاسبرين على شكل حبوب 75 و100 و 325 و 650 ملغم كما يحضر مع مضادات الحموضة في بعض المستحضرات .
- ويحضر للحقن على شكل lysine acetylsalicylic (اسبرين 900 ملغم + كلايسين 100 ملغم) على شكل فيالات يتم حلها في 5 مل ماء مقطر للحقن الوريدي .
- حامض الساليسليك له تأثير حال للكيراتين Keratolytic فيستخدم على شكل مراهم ولصقات لعلاج الثآليل والمسامير اللحمية ويحضر حامض الساليسليك على شكل محاليل او مراهم (3%) وتسمى ونتركرين Winter green لعلاج تشققات وفتور الأقدام . ويحضر بتركيز أعلى للاستخدام في علاج الصدفية .
- الساليسيلات الاخرى مثل ساليسيل اميد، بينورليت، داي فلونيسال من النادران تستخدم اليوم.

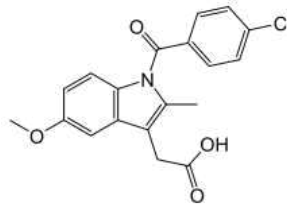
مشتقات البرازولون pyrazolones

أدخل الفنيل بيوتازون phenyl butazone للاستخدام عام 1949 ومن ثم أدخل مؤبضه الفعال اوكسي فنيوتازون oxyphenbutazone ومن النادر ان يستخدمان اليوم بسبب اثباطهم لنخاع العظم واحداثهم لفقر الدم والتهاب الكلية والفشل الكلوي والتلف الكبدي .

مشتقات الاندول insole derivatives

الاندوميثاسين indomethacin

وهو مضاد قوي للالتهابات كما انه خافض للحمى ومسكن للألام المصاحبة للالتهابات او الأذى النسيجي . انه مثبط قوي للبروستاغلاندينات كما انه يثبط حركة كريات الدم البيضاء العدلة neutrophil يمتص بشكل جيد عند اعطائه فميا ، امتصاصه عن طريق المستقيم بطيء ولكنه يعطي فعالية سريرية جيدة يرتبط بروتينات البلازما بنسبة 90% يتأبض جزئيا في الكبد الى مؤبضات غير فعالة ويطرح عن طريق الكلى ، عمر النصف البلازمي للاندوميثاسين 2-5 ساعات .



اندوميثاسين

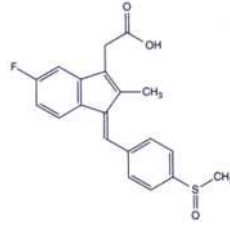
يستخدم الدواء في التهاب المفاصل الرثوي الذي لم تتم السيطرة عليه بالاسبرين كما انه فعال فعال في التهاب الفقار القسطي ankylosing spondylitis والتعاضم الحاد للأعتلالات المفصالية التمزقية destructive arthropathies والتهاب المفاصل الصدفي psoriatic arthritis كما ان فعاليته سريعة في النقرس . ويستخدم في ارتفاع الحمى الخبيث المصاحب لبعض الاورام السرطانية والذي لا يستجيب للادوية الاخرى كما انه يستخدم لغلق القناة الشريانية ductus arteriosus عند فشل انغلاقها ذاتيا .

الاعراض الجانبية قد تحدث في 50% من المرضى وتشمل الاعراض المعديه المعوية مثل تخريش القناة الهضمية والغثيان والقيء وتقرح ونزف المعدة والاسهال ، كما تحصل اعراض عصبية منها صداع جبهي frontal headache ودوار وترنح واختلاط ذهني وهلوسة وكآبة وفصام ، ويحدث الطفح واعراض تأقية اخرى كما يزداد احتمال النزف لمنعه تجمع الصفائح الدموية . يجب تحاشي اعطاء الدواء للاطفال والحوامل ومرضى

الصرع وامراض الكلية والمرضى الفصامين . الدواء محضر على شكل كبسول 25 ملغم وكبسول 75 غم بطيء التحرر وتحاميل مستقيمة تحوي 50 ملغم .

سولنداك sulindac

يرتبط كيميائياً بالاندوميثاسين وهو طبيعة دواء prodrug يتحول في الجسم الى مؤيذات سلفيدية sulfide فعالة . فعاليته المضادة للالتهابات اقل من الاندوميثاسين وسميته اقل ايضاً ، وبالجرع القليلة لا يؤثر على وظائف الكلى ولا يتداخل مع الادوية الخافضة للضغط يستخدم لنفس استخدامات الاندوميثاسين .



سولنداك

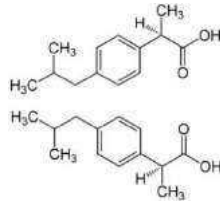
مشتقات حامض البروبيونيك Propionic acid derivatives

ايبوبروفين Ibuprofen وهو اول هذه المجموعة يدخل الى الاستخدام حيث استخدم عام 1969 وكان تحمله من قبل المرضى افضل من الاسبرين ، ثم تلا الايبوبروفين عدة ادوية من هذه المجموعة منها نابروكسين Naproxen ، كيتوبروفين Ketoprofen ، فلوربيبروفين Flurbiprofen وجميع هذه الادوية متشابهة في فعاليتها الدوائية غير انها تختلف في قوة هذه الفعالية وفترة الفعل . وعموما تعد الفعالية المضادة للالتهابات والمسكنة والخافضة للحرارة لهذه المجموعة اقل من الاسبرين . ان جميعها تثبط تصنيع البروستاغلاندينات ولكن يبدو ان النابروكسين اكثرها قوة ، كما انها تثبط تجمع الصفائح الدموية وتطيل فترة النزف . جميع ادوية هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عند اعطائها فمياً وترتبط بروتينات البلازما بنسبة 90-99 % ، جميعها تقلل فعالية خافضات ضغط الدم من مجموعة المدررات (الثيازيد ومدررات العروة) وغالقات مستقبلات بيتا الادرينالية ، جميعها تدخل الدماغ والسوائل الزلالية وتعتبر المشيمة ، تتايبض باضافة الهيدروكسيل والاقتران بحامض الكلوكورونيك وتطرح في البول والصفراء .

ايبوبروفين Ibuprofen

الايبو بروفين يستخدم كمسكن وخافض للحمى وهو واسع الاستخدام في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي Osteoarthritis والاضطرابات الهيكلية العضلية الاخرى خصوصا حينما يكون الالم اكثر ظهوراً من الالتهاب . كما يوصف الايبوبروفين في أدبيات الأنسجة الرخوة والكسور وآلام الاسنان وآلام ما بين الولادة وآلام مابعد العمليات الجراحية للتقليل من التورمات والالتهابات . يمتص الدواء بسرعة بعد الاعطاء الفمي ويعطي ذروة التركيز خلال 30-60 دقيقة وعمر النصف له 2 ساعة . يعطى الدواء بجرعة 200-400 ملغم ثلاث مرات

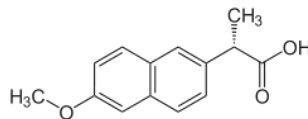
يوميًا ، الدواء محضر على شكل حبوب 200 و 400 ملغم وكذلك على شكل معلق suspension يحتوي 100 ملغم / 5 مل . الاعراض الجانبية تتضمن الصداع والدواء والقيء واضطرابات معدية .



ايبوبروفين

نابروكسين Naproxen

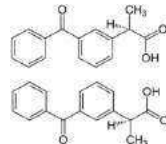
وهو مضاد للالتهابات فعال ومسكن وخافض للحرارة وله فعالية ممتازة في اثباط هجرة كريات الدم البيض يستخدم في علاج التهاب المفاصل نظير الرئوي ، والتصلب الصباحي morning stiffness ، وهو اكثر فائدة في نوبات النقرس الحادة ، كما ينصح باعطائه في مرضى الفقار القسطي ankylosing spondulitis . يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم ويعطى ذروة تركيزه في البلازما خلال ساعة وعمر النصف له 12-15 ساعة . يعطى مرتين او ثلاث مرات يوميا . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان والقيء والصداع واضطرابات هضمية . الدواء محضر على شكل حبوب 125 و 250 ملغم .



نابروكسين

كيتوبروفين Ketoprofen

وهو دواء مضاد للالتهابات ومسكن وخافض للحرارة كما ان له فعالية في تثبيت اللايزوزومات lysosomes stabilization يستخدم لعلاج التهابات المفاصل الرئوية والنقرس ، يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم عمر النصف له 2-3 ساعات ويعطى بجرعة 50-100 ملغم مرتين الى ثلاث مرات يوميا . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم وكبسول 50 ملغم وحبوب بطيئة التحرر تحتوي على 200 ملغم . اعراضه الجانبية تشمل الغثيان والقيء واضطرابات هضمية.

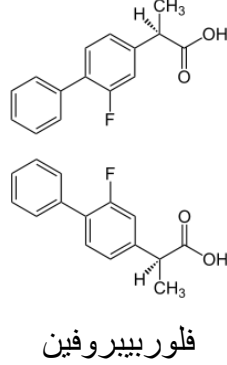


كيتوبروفين

فلوربيروفين Flurbiprofen

وهو دواء مضاد للالتهابات ومسكن وخافض للحرارة وهو اكثر فعالية مضادة للالتهابات من الايبوبروفين ولكن اعراضه الجانبية على المعدة اكثر ايضاً ، يمتص الدواء سريعا عند الاعطاء الفمي وعمر النصف له 4-6 ساعات

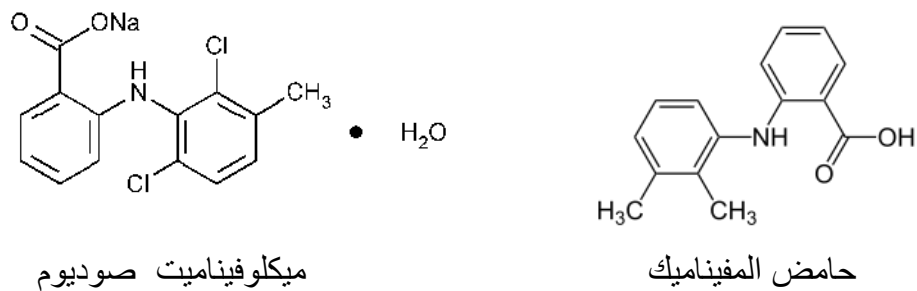
ويطرح بسرعة . يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الرثوي ونظير الرثوي . كما انه يستخدم على شكل قطرات في الالتهابات العينية ocular (0 و3%) . اعراضه الجانبية اغلبها هضمية . يستخدم الدواء بجرعة 50 ملغم مرتين او ثلاث مرات يومياً وهو محضر على شكل حبوب 50 و 100 ملغم وحبوب بطيئة التحرر 200 ملغم .



مشتقات حامض الانثرانليك Anthranilic

وتضم هذه المجموعة دوائين هما حامض الميفيناميك mefenamic acid الذي يستخدم كمسكن ولعلاج عسر الحيض انه يتميز بفعل مسكن محيطي ومركزي وله فعل مضاد للالتهابات قليل ، يعطى عن طريق الفم امتصاصه بطيء ولكن يمتص بشكل كامل ، يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية جدا ، يتأیض بشكل جزئي وي طرح في البول والصفراء ، عمر النصف البلازمي له 2-4 ساعات تتضمن اعراضه الجانبية الاسهال وألم معدي ، طفح جلدي ، دوار وعموما الاعراض الجانبية له اقل من بقية مضادات الالتهابات . يستخدم الدواء كخافض للحمى ومسكنا للالام المفصليية والعضلية والام الانسجة الرخوة حينما يكون التسكين مطلوبا اكثر من مضادة الالتهاب . الدواء محضر على شكل حبوب 250 و 500 ملغم وكبسول 250 ملغم وشراب 50 ملغم / مل .

الدواء الثاني من هذه المجموعة هو ميكلوفيناميت صوديوم meclofenamate sodium وله فعالية مضادة للالتهابات اكثر من حامض الميفيناميك ولكنه يحدث اعراض جانبية أكثر حيث ان الاسهال قد يحتم ايقاف العلاج ، كما انه يحدث الغثيان والقيء والم البطن والنزف والقرح المعدي ولانه قد يحدث فقر دم تحليي وان كانت نسبة الحدوث نادرة لكن ذلك يقتضي اجراء الفحوصات الدموية في الاستخدام الطويل للدواء.

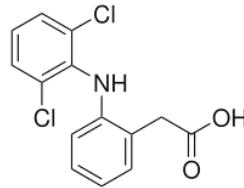


مشتقات اريل حامض الخليك Aryl acetic acid derivative

دايكلوفناك الصوديوم diclofenac sodium

وهو دواء مضاد للالتهابات وخافض لدرجة الحرارة ومسكن ، يشابه في فعاليته دواء النابروكسين . انه يثبط تصنيع البروستاغلاندينات وله تأثير مانع لتجمع الصفائح الدموية قصير الامد ، كما انه يقلل فعاليات الجذب الكيماوي لكريات الدم البيض العدلة neutropil و انتاج الجذور الحرة . يمتص بشكل جيد عند اعطائه فميا . يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99% ويتأيض ويطرح في البول والبراز ، عمر النصف البلازمي له 2 ساعة . وله قدرة جيدة الاختراق الانسجة ويعطي تركيزاً علاجياً في السوائل الزلالية المفصلية لفترة 3 مرات اطول من عمر النصف البلازمي . يستخدم في علاج التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي والفقار القسطي ويستخدم بعد الكدمات والرضوض وبعد العمليات الجراحية للتقليل من الالتهابات ويستخدم في عسر الحيض كما يستخدم موضعياً في التهابات العين .

اعراضه الجانبية متوسطة الشده وتشمل الم معدي ، غثيان ، صداع ، دوار وان حدوث تقرح المعدة والنزف المعدي اقل حدوثاً من بقية مضادات الالتهابات القوية مثل الاسبرين والاندوميثاسين . الوء محضر على شكل حبوب 50 ملغم مغلفة و100 ملغم بطية التحرر وحقن تحوي 75 ملغم للحقن العضلي ، وعلى شكل هلام gel 1% للاستخدام الموضعي.



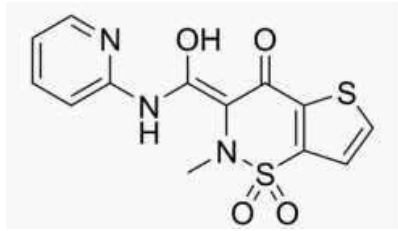
دايكلوفناك

مشتقات الاوكسيكام oxicom derivatives

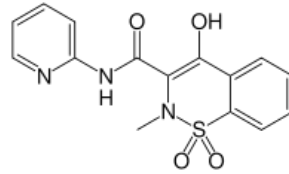
بايروكسيكام piroxicam

وهو مضاد للالتهابات طويل المفعول فعاليته المضادة للالتهابات تشابه الاندوميثاسين وله فعالية مسكنة وخافضة للحرارة . يثبط انزيم السايكلوواوكسجينز ويقلل مستوى البروستاغلاندينات في السوائل الزلالية المفصلية ويمنع تجمع الصفائح الدموية ، ويطيل فترة النزف bleeding time كما انه يقلل انتاج IgM ويقلل الجذب الكيماوي لكريات الدم البيض ويقلل نسبة T- helper الى T- suppressor . يمتص بشكل جيد وكامل عند اعطائه عن طريق الفم . يرتبط بروتينات البلازما بنسبة 99% ويتأيض بشكل واسع في الكبد ويطرح في البول والصفراء ، عمر النصف له يصل الى 48 ساعة وبالامكان اعطائه مرة واحدة يومياً . يستخدم البايروكسيكام كمضاد للالتهابات ومسكن في التهابات المفاصل الرثوية ، الفصال العظمي ، الفقار القسطي ، الجروح والكدمات في العضلات الهيكلية ومرض النقرس الحاد . اعراضه الجانبية يتضمن الحرقه أعلى المعدة ولكنه اقل في احداثه لتقرحات المعده وافضل تحملاً من قبل المرضى مقارنة بالاندوميثاسين والفنيل بيوتازون يحدث خسارة الدم في

البراز اقل من الاسبرين . ويحصل الطفح الجلدي والحكة في 1% من المرضى . الدواء محضر على شكل كبسول 10 و 20 ملغم ومحلول للحقن 1 او 2 مل , يحتوي 20 ملغم /مل .



تينوكسيكام



بايروكسيكام

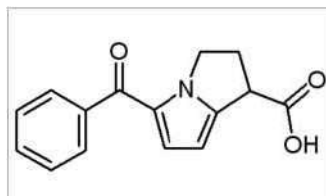
تينوكسيكام Tenoxicam

مشابه للبايروكسيكام ويستخدم لذات الاستخدامات وقد حضر على شكل كبسول يحتوي 20 ملغم من الدواء , ويعطى مرة واحدة يومياً .

مشتقات بايرونلو – بايرونلي pyrrolo – pyrrole deriratives

كيتورولاك ketorolac

وهو مسكن قوي ومضاد التهابات متوسط الفعل . وفي الآلام بعد الجراحة فأن فعاليته المسكنة مساوية للمورفين . لكنه لا يرتبط بمستقبلات المورفين في الدماغ ولا يحدث اثباطاً تنفسياً ولا انخفاضاً في الضغط ولا امسك ، ولا يحصل له اعتياد او ادمان . يثبط تصنيع البروستاكلاندينات ويعتقد ان فعله المسكن فعل محيطي وليس مركزي يمتص الدواء بسرعة عند اعطائه فمياً او في العضل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية ويؤيض الدواء بالاقتران بحامض الكلوكورونيك ويطرح 60% منه في البول . يستخدم الكيتورولاك في الالام بعد العمليات الجراحية وفي الرضوض والجروح العضلية الهيكلية يعطى بجرعة مقدارها 10-20 ملغم كل 6 ساعات لفترة قصيرة كمسكن للالام المتوسطة , ولا ينصح باعطائه اكثر من 5 ايام . كما يستخدم للمغص الكلوي والشقيقة والام سرطانات الانبثاث العظمي ويعطى عن طريق العضل والوريد بجرعة 15-30 ملغم كل 6 ساعات . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان , الم البطن , تفرح المعدة , اسهال , الدوار , الحكة والالام في منطقة الحقن . والدواء محضر على شكل حبوب 10 ملغم وحقن 30 ملغم/ مل .



كيتورولاك

مشتقات بار امينوفينول Para-amino phenol derivatives

لقد استخدم الفيناستين من هذه المجموعة عام 1887 غير انه تحدد استخدامه ومنع في الكثير من البلدان بسبب احداثه للاعتلال الكلوي بالمسكنات analgesic nephropathy .

الباراسيتامول (الاسيتامينوفين acetaminophen)

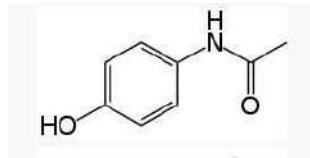
وهو المؤيض الفعال للفيناستين دخل الاستخدام منذ بداية القرن العشرين ولكن شاع استخدامه منذ 1950 . ان الفعل المسكن للباراسيتامول مشابه للاسبرين حيث انه يرفع عتبة الشعور بالالم pain threshold , و الباراسيتامول خال من التأثير المضاد للالتهابات انه لا يؤثر على تصنيع البروستاغلاندينات محيطياً ولكنه فعال في اثباط انزيم السايكواوكسجينز في الدماغ ويعلل ذلك بأن الباراسيتامول له قابلية ضعيفة في اثباط السايكلواوكسجينز عند وجود البيروكسيدات التي تحرر في منطقة الالتهابات والغير موجودة في الدماغ . الباراسيتامول له فعلاً ممتازاً في خفض الحمى . وبالمقارنة بالاسبرين فإن الباراسيتامول لا يحفز التنفس ولا يؤثر على التوازن الحامضي القاعدي ولا يزيد الايض الخلوي . كما انه لا يمتلك تأثيراً على القلب والاوعية الدموية وتأثيره المخرش للمعدة غير ذي قيمة ولا يحدث تقرح ظهارة المعدة او النزف الا في حالات نادرة وفي الجرعة العالية . لا يؤثر الباراسيتامول على وظائف الصفائح الدموية او عوامل التخثر كما انه لا يؤثر على طرح حامض البول (اليوريك) .

يمتص الباراسيتامول من الجهاز الهضمي بشكل جيد بعد اعطائه فمياً ، يتوزع بشكل جيد في الجسم ويرتبط ثلث الجرعة ببيروتينات البلازما . يقترن الدواء مع حامض الكلوكورونيك والسلفات ويطرح سريعاً في البول . عمر النصف البلازمي له 2-3 ساعات وتأثير الجرعة الفموية يستمر 3-5 ساعات .

الباراسيتامول واحد من اشيع المسكنات استخداماً للصدع والالم العضلي, كما انه واحد من افضل الادوية الخافضة للحمى . وهو الدواء المفضل على الاسبرين كمسكن في الحالات غير الالتهابية حيث انه لا يحدث اعراضاً معدية كالتخرش والتقرح المعدي وبالامكان اعطائه حتى للمرضى اصحاب القرحة الهضمية , كما انه لا يطيل وقت النزف bleeding time ولا تصاحبه حالات فرط الحساسية ولا يحدث تأثيرات ايسه او تأثيرات على التوازن الحامضي- القاعدي, كما ان الباراسيتامول بالامكان استخدامه في كل الاعمار, الاطفال والرضع والشيوخ والحوامل والمرضعات , كما انه ليس له تداخلاً دوائياً ذو اهمية مع بقية الادوية .

الاعراض الجانبية : الدواء أمين بالجرع المسكنة او الخافض للحمى وقد يحصل اعتلال كلوي nephropathy بعد استخدامه لسنين بجرع عالية, حيث يحصل تنخر حليمي papillary necrosis , وضمور النبيبات tubular atrophy يعقبه تليف كلوي renal fibrosis . التسمم الحاد بالباراسيتامول قد يحصل مع تعاطي جرعة عالية من الباراسيتامول (150 ملغم / كغم او اكثر من 10 غرام في البالغين) وغالباً ما يحصل لدى الصغار الذين يتميزون بضعف قدرة الكبد على ادامة الاقتران بحامض الكلوكورونيك مع الجرعة اعلاه قد يحصل سميته خطيرة وتحصل الوفاة بالجرع التي تصل اكثر من 250 ملغم / كغم . الاعراض الاولية للتسمم تتضمن الغثيان والقيء والم البطن مع عدم فقدان الوعي . بعد 12-18 ساعة يحصل تنخر في الكبد وربما تنخر في النبيبات الكلوية وانخفاض سكر الدم وربما الاغماء . اليرقان يبدأ بعد يومين وقد ينتهي بالعجز الكبدي والموت .

ان آلية التسمم تتضمن ان الباراسيتامول بالجرع الاعتيادية يعطي قليل من مؤيـض N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NABQI) وهذا المؤيـض شديد الفعالية ولكن يحصل له اقتران بالكلوتاثيون وتزال سميته . غير ان تعاطي الباراسيتامول بجرع عالية يؤدي الى زيادة تكون هذا المؤيـض يستنفذ الكلوتاثيون الكبدي الذي يحصل له اشباع فيرتبط هذا المؤيـض مع بروتينات الكبد والنيبيات الكلوية مؤدياً الى تنخرها . تعالج حالة التسمم باحداث القيء او غسل المعدة . ويعطى الفحم المفعـل activated charcoal فمياً لمنع امتصاص الباراسيتامول . ويعطى N-acetyl cysteine بجرعة 150 ملغم / كغم عن طريق الوريد خلال 15 دقيقة يليها نفس الجرعة وريدياً على مدى 20 ساعة لسد النقص في خزين الكلوتاثيون في الكبد وبالتالي منع ارتباط (NABQI) بالبروتينات الخلوية . وكلما اعطي العلاج سريعاً كلما كان افضل وقد لا يكون فعالاً عند تأخره 20 ساعة من بداية التسمم. الباراسيتامول يحضر على شكل حبوب 500 و 650ملغم وشراب 150 ملغم / 5 مل وقطرات للرضع 150 ملغم / مل وحضر كمحلول للحقن يحتوي 300 ملغم / 2 مل .

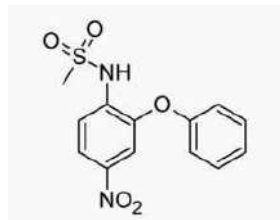


باراسيتامول

مضادات الالتهابات ذات الميل لاثباط انزيم السايكلووكسجيناز 2 (COX-2 inhibitors)

نميسلايد Nimesulide

وهو مضاد التهابات له ميل اكثر لاثباط انزيم COX-2 , كما انه يثبط تحرر الجذور الحرة من قبل كريات الدم البيضاء العدلة neutrophil ويثبط تصنيع PAF وتحرر TNF α , كما ان له القدرة على نزح الجذور الحرة . وهو مضاد للالتهابات ومسكن وخافض للحمى , يستخدم لآلام الالتهابات القصيرة الفترة مثل جروح الرياضيين , التهاب الجيوب الانفية واضطرابات الانف والاذن والحنجرة الاخرى وجراحة الاسنان وآلام أسفل الظهر وآلام عسر الحيض , الفصال العظمي والحمى . يمتص بشكل جيد وكامل عند اعطائه فمياً , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99 % يتأيض بشكل واسع ويطرح بشكل رئيسي في البول , عمر النصف البلازمي له 2-5 ساعات . اعراضه الجانبية الغثيان وحرقة المعدة واحياناً طفح جلدي وحكة وارق ودوار , ربما يحدث تفرح المعدة واعتلال كلوي . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم ومعلق 50 suspension ملغم / 5 مل .



نميسلايد

ميلوكسيكام meloxicam

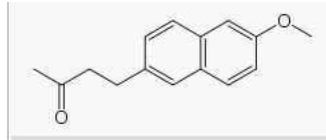
وهو من مجموعة الاوكسيكام له الفه للارتباط بالـ COX-1:COX-2 بنسبة 10:14 فعالية الدواء في علاج التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي مشابه للبايروكسيكام . وهو اقل احداثاً للاعراض الجانبية في الجهاز الهضمي من البايروكسيكام ولكن في الاستخدام الطويل قد يحدث نزف وتقرح الجهاز الهضمي وانتقاب القرع الهضمية . الدواء محضر على شكل حبوب 7,5 و 15 ملغم .



ميلوكسيكام

نابيوميثون Nabumetone

الدواء مثبط لانزيم COX-2 اكثر من اثباطه لانزيم COX-1 . له فعالية مضادة للالتهابات ومسكنة وخافضة للحمى . فعال في علاج التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي وجروح الانسجة الرخوة . يحدث اعراض جانبية على الجهاز الهضمي اقل من بقية مضادات الالتهابات . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم .

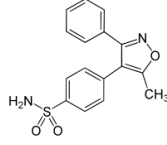


نابيوميثون

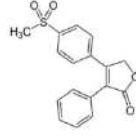
مثبطات انزيم السايكلووكسجينز 2 – selectire cox-2 inhibitors

سليكوكسيب celecoxib

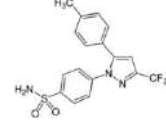
وهو مثبط انتقائي لانزيم COX-2 له فعالية مضادة للالتهابات ومسكنة وخافضة للحمى وليس له تأثير مخرش او مقرر على الجهاز الهضمي . الدراسات السريرية اظهرت ان فعاليته في التهاب المفاصل الرثوية مشابهة للنابروكسين والدايكولونفاك ولم يؤثر على ظهارة المعدة حتى في الجرح العلاجية القصوى . اعراضه الجانبية الاكثر حدوثاً هي الم البطن وعسر الهضم والاسهال . يمتص الدواء ببطئ عند اعطائه فمياً ويرتبط بروتينات البلازما بنسبة 97% يتأيض بشكل رئيسي بـ CYP2C9 وعمر نصفه 11 ساعة . يستخدم في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي بجرعة 100-200 ملغم مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 100 و 200 ملغم .



فالدكوكسيب



روفيكوكسيب



سليكوكسيب

روفيكوكسيب Rofecoxib

وهو دواء اكثر انتقائية في اثباط انزيم COX-2 وجد ان له فعالية مشابهة لمضادات الالتهابات الاخرى في التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي والم عسر الحيض والام الاسنان والالام بعد العمليات الجراحية وآلام العضلات الهيكلية بجرعة 12,5-25 ملغم مرة واحدة يومياً . اعراضه على الجهاز الهضمي قليلة او نادرة , قد يحدث الدوار وارتفاع وقتي في ضغط الدم والصداع احياناً . يمتص الدواء بشكل جيد من الجهاز الهضمي , ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 87% ويتأيض بشكل واسع وعمر النصف البلازمي له 17 ساعة . ويجب عدم اعطائه الى مرضى الكبد او الكلى او المرضى والذين يتعاطون الريفامبسين والوارفرين والميثوتريكسيت . الدواء محضر على شكل حبوب 12,5 و 25 و 50 ملغم ومعلق 12,5 suspension ملغم / 5 مل .

فالدكوكسيب Valdecoxib

وهو دواء مثبط لانزيم COX-2 بشكل انتقائي له نفس الفعالية والامان الذي تمتع به الروفيكوكسيب . عمر النصف البلازمي له 8-11 ساعة ينصح بأعطائه بجرعة 10 ملغم مرة واحدة يومياً في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي وفي آلام عسر الطمث والالام بعد الجراحة يعطى بجرعة 20 ملغم مرة او مرتين يومياً ، الدواء محضر على شكل حبوب 10 ملغم .

الادوية المضادة للرثوية المحورة للمرض Antirheumatic modifying drugs

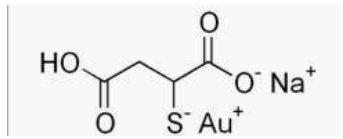
الذهب Gold

دخل الاستخدام عام 1929 لايقاف الالتهاب الرثوي ومنع انتشاره الى المفاصل الاخرى . ان الذهب يقلل الجذب الكميائي chemotaxis وعملية البلعمة ونشاط اللايزوزومات ويثبط المناعة الخلوية عموماً ويقلل مستوى العامل الرثوي rheumatoid factor ويقلل سرعة ترسب كريات الدم الحمر ESR وبتأثيره على الغشاء الزلالي والكولاجين فإنه يحد من تحطم المفصل ويؤدي الى شفاء التاكل العظمي . انه فعال في التهابات المفاصل الرثوية والتهاب المفاصل الصدفي psoriatic , غالباً يوصف لانواع التهابات المفاصل التي تتطور سريعاً، وتحصل الفائدة بعد 4-6 اسابيع من العلاج حيث يظهر ثلثي المرضى استجابة جيدة او معتدلة اما الثلث الاخير فأما ان تكون الاستجابة لديه قليلة او تكون الاعراض الجانبية شديدة وتدفع لايقاف العلاج .

المستحضرات المستخدمة :

- اوروثايماليت صوديوم (aurothiomalate sodium , gold sod.thiomalate):

ويحوي المستحضر 50% ذهب وهو ذائب في الماء , جرعة البدء هي 10 ملغم عن طريق العضل كل أسبوع ، تزداد تدريجياً الى 50 ملغم في العضل أسبوعياً : جرعة المحافظة 50 ملغم في العضل كل شهر لعدة أشهر وحسب تحمل المريض . الذهب يرتبط بشدة ببروتينات البلازما وبروتينات الأنسجة ويبقى في الجسم لسنوات , الأعراض الجانبية والسمية تشمل توسع وعائي وانخفاض ضغط الدم الناجم عن تبدل الوضع postural بعد إعطاء الجرعة . التهاب جلد تقشري وهرش وحكة جلدية , والتهاب الفم والتهاب كبيبات الكلية وطرح الألبومين في البول والتهاب الكبد والتهاب الأعصاب واعتلال دماغي , واثباط نخاع العظم .

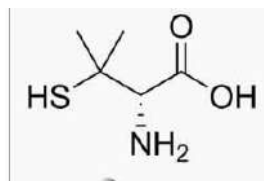


اوروثايماليت الصوديوم

- اورانوفين auranofin : يحتوي المستحضر على 29% ذهب وهو احد المركبات الفعالة عن طريق الفم . التوافر الحيوي له 25% يعطى مستوى في البلازما اقل من الاوروثايماليت لكنه اقل سمية منه على الجلد والاعشوية المخاطية والكلية ونخاع العظم . يفصل في الإصابات المتوسطة بطيئة التطور العرض الجانبى الرئيسي هو الاسهال (30% من المرضى) وتشنجات بطنية وقد يحدث تبدل طعم الفم وحكة وفقر دم وسقوط الشعر . الدواء محضر على شكل كبسول 3 ملغم . ويعطى بجرعة 6 ملغم يومياً على شكل جرعة او جرعتين .

البنيسلامين – د penicillamine-D

وهو دواء من النادر استخدامه اليوم لعلاج التهاب المفاصل انه دواء خالب او لاقط chelating للنحاس وهو اقل من فعالية الذهب في علاج التهابات المفاصل الرثوية . يزيد من الكولاجين الذائب ويثبط تشكل اليف الكولاجين التي تزداد في التهاب المفاصل وله تأثيرات مناعية . غير انه لا يشفي التآكلات العظمية . يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم وي طرح في البول غير متأيىض ، ولتفادي الاعراض الجانبية يجب زيادة جرعته بشكل تدريجي . اعراضه الجانبية تشمل التهابات الجلد والأغشية المخاطية واضطرابات هضمية واثباط نخاع العظم ونقص خلايا الدم البيض والحمرة والصفائح الدموية والتهابات كلوية وكبدية والتهابات عصبية , ويعد الذهب أفضل منه باعتبار الكفاءة والأعراض الجانبية .



بنيسلامين

كلوروكوين وهايبروكسي كلوروكوين chloroquine and hydroxychloroquine

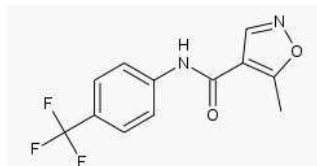
هذه الادوية من الادوية المضادة لطفيلي الملايا (انظر ادوية الملايا) , وجدت انها تحدث تحسناً في 50 % من مرضى التهاب المفاصل الرثوي . اقل فعالية واقل سمية من مركبات الذهب . آلية عملها غير معروفة . غير انها تثبط تحرر الانترلوكين 1 لوحيدات الخلايا monocyte interleukin-1 . وتثبط المناعة الخلطية ولعلاج التهاب المفاصل الرثوي حيث تعطى هذه الادوية لفترة طويلة فيحدث لها تراكم في الانسجة وتحدث اعراضاً جانبية اخطرها تلف الشبكية وظلامة او عدم شفافية القرنية ولان تأثير الهايدروكسي كلوروكوين تأثيراً عكسياً، أي ان القرنية تعود الى وظيفتها الطبيعية بعد العلاج لذا فإن الهايدروكسي كلوروكوين يفضل على الكلوروكوين . الاعراض الجانبية الاخرى تتضمن طفح جلدي وتحول الشعر الى اللون الرمادي وتهيج القولون واعتلال عضلي وعصبي . ان هذين الدوائين يستخدمان للحالات المعتدلة الشدة ويعطى الكلوروكوين بجرعة 150 ملغم والهايدروكسي كلوروكوين بجرعة 400 ملغم يومياً لمدة 4-6 اسابيع .

السلفاسالازين sulfasalazine

يتكون الدواء من السلفابايردين و 5- امينو حامض الساليسليك , وقد تم التطرق اليه في علاج تقرح القولون . لوحظ ان الدواء يثبط تطور التهاب المفاصل الرثوي بآلية غير معروفة . ان السلفابايردين ينفصل في القولون بواسطة البكتريا ويمتص ويعتقد انها هي الجزء الفعال . ان الدواء يثبط الجذور الحرة والساييتوكاينين المفغرز من قبل الخلايا الالتهابية . فعاليته مشابهة للهايدروكسي كلوروكوين ويتم تحمله افضل من الذهب والبنيسلامين يستخدم في حالات التهاب المفاصل المعتدلة الشدة 1-3 غرام / يوم مقسمة على ثلاث جرع .

ليفلونومايد leflunomide

وهو دواء معدل مناعي immunomodulator يثبط تكاثر اللمفوسايت في مرضى التهاب المفاصل الرثوي فيظهر تحسن في الاعراض ويوقف تطور المرض كما يلاحظ شعاعياً . لوحظ ان له فعالية مساوية للميثوتركسيت والسلفاسالازين وان بداية فعله اسرع . ان الليفلونومايد يتحول في الجسم الى مؤيضاً فعال , وان مؤيضاته يثبط انزيم داي هايدرواوروتيت دي هايدروجيناز dihydro orotate dehydrogenase كما انه يثبط انزيمات اخرى ويثبط المناعة الخلوية . ويثبط استنساخ الاحماض النووية وتصنيع البروتينات ولكن لازالت آلية عمله بالدقة غير معروفة . الدواء فعال في علاج التهاب المفاصل الرثوي انه يقلل الالتهابات والالام ويبطئ تطور المرضي وتلف التراكيب المفصالية وبالإمكان استخدام الليفلونومايد كدواء مفرد بديلاً عن الميثوتركسيت كما بالإمكان استخدامه خليطاً مع الميثوتركسيت ، الاعراض الجانبية للدواء تتضمن الاسهال والصداع والغثيان والطفح الجلدي وسقوط الشعر ونقص الصفائح الدموية وارتفاع انزيمات الكبد . الدواء لا يستخدم للحوامل والاطفال . وهو على شكل حبوب 20 ملغم .



ليفلونومايد

- الميثوتركسيت methotrexate وازوثايوبرين azathioprine (ينظر الادوية المضادة للسرطان) .
- الستيرويدات القشرية glucocorticoides (ينظر الغدة الكظرية) .

علاج داء النقرس Treatment of gout

النقرس هو اضطراب أيضي يتميز بارتفاع مستوى حامض البول uric acid في الدم وترسب يوريت الصوديوم sodium urate في الانسجة خصوصاً الكلى والمفاصل . ان يوريت الصوديوم هي المنتج النهائي لايض البيورينات في الانسان وان ترسبها يؤدي الى حدوث العمليات الالتهابية التي تتضمن ارتشاح كريات الدم البيض الحبيبية لبلعمة بلورات اليوريت urate وهذه العملية تؤدي الى تكوين مؤيضات اوكسجينية التي تتلف الانسجة وتؤدي الى تحرر اللايزوزومات (الانزيمات الحالة) lysosomal enzymes التي تثير الاستجابة الالتهابية . فضلاً من ان انتاج اللاكتيت lactate وانخفاض PH يؤدي الى ترسب مزيد من يوريت الصوديوم . ان زيادة حامض البول في الدم ناجمة عن فرط انتاج هذا الحامض مقارنة بقدرة المريض على طرحه لذا فأن اغلب الادوية المستخدمة في علاج النقرس تعمل من خلال تخفيض حامض البول تحت حالة الاشباع لمنع ترسب اليوريت في الانسجة وهذا قد يكون من خلال :-

- التداخل مع تصنيع حامض البول مثل استخدام الالوبيورينول allopurinol .
- زيادة طرح حامض البول مثل استخدام البروبنيسيد probenecid او سلفابايرازون sulfin pyrazone
- اثباط دخول كريات الدم البيض في المفاصل المتأثرة مثل استخدام الكولجسين colchicine .
- استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية .

علاج النقرس الحاد

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

يستخدم الاندوميثاسين والنابروكسين والبايروكسيكام لاثباط هجرة كريات الدم البيضاء الحبيبية الى المفاصل المصابة وقلل الالام والالتهابات. ان مضادات الالتهاب غير الستيرويدية فعالة في انهاء نوبة المرض خلال 12-24 ساعة . الاستجابة لها ابطاً من الاستجابة للكولجسين ولكن هذه الادوية يتم تحملها بشكل افضل . غير انها لا تفضل للاستخدام المطول .

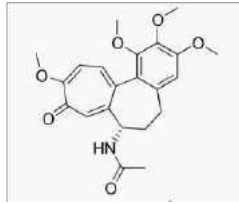
الكولجسين colchicine

وهو قلويد نباتي يستخلص من نبات *colchicum autumnale* حيث كان هذا النبات يستخدم لعلاج النقرس منذ فترة طويلة وقبل استخلاص الكولجسين . الكولجسين ليس له تأثير مسكن او تأثير مضاد للالتهابات ولا يثبط تصنيع او يزيد في طرح حامض البول . على حال ان الكولجسين يرتبط بالتوبيولين , بروتين النبيتات الدقيقة ويزيل بلمرته *depolymerization* لذا فإنه يتداخل مع الوظائف الخلوية مثل حركة كريات الدم البيض الحبيبة فيقلل من هجرتها الى المفاصل المصابة كما انه يغلق الانقسام الخلوي بأرتباطه بالمغازل الفتيلية *mitotic spindles* , كما انه يثبط تصنيع وتحرر الليكوترينات لذا فإن فعاليته المضادة للالتهابات خاصة بمرض النقرس فضلاً من انه يزيل الالام خلال 12 ساعة غير ان الاندوميثاسين حل محله في علاج النوبات الحادة ويستخدم الان وقائياً لمنع معاودة النوبة . الكولجسين يعطى عن طريق الفم ويمتص سريعاً من الجهاز الهضمي , كما حضر مخلوطاً مع البروبنيسيد . يطرح الكولجسين غير متأيض في البول والبراز .

الاعراض الجانبية للدواء تتضمن الغثيان والقيء والم البطن والاسهال . ويؤدي استخدامه المطول الى اعتلال عضلي وفقر دم لا تكويني وسقوط الشعر . لا يستخدم الدواء من قبل الحوامل ويجب ان يستخدم بحذر في الذين يعانون من امراض كبدية وكلوية وامراض قلبية وعائية .

الدواء محضر على شكل حبوب 0,5 ملغم . يعطى بجرعة اولية 1 ملغم عن طريق الفم ثم 0,25 ملغم كل 3 ساعات حتى تتم السيطرة على النوبة . ويعطى وقائياً بجرعة 0,5 – 1,5 ملغم / يوم ولكنه من النادر ان يستخدم اليوم لهذا الغرض .

قد تعطى الستيرويدات داخل المفصل في الحالات التي تعصي العلاج . اما الاعطاء الجهازى للستيرويدات فيستخدم في الحالات التي لا تستجيب للدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية .



كولجسين

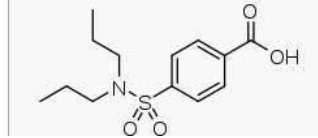
علاج النقرس المزمن

الادوية التي تزيد من طرح حامض البول

البروبنيسيد *probenecid*

وهو حامض عضوي ذائب في الدهون تم تطويره عام 1951 لاثبات الافراز النببي للبنسلين لاطالة فترة فعاليته , وقد لوحظ انه يغلق تنافسياً النقل الفعال للاحماض العضوية في النبيتات الكلوية هذا النقل هو ثنائي الاتجاه لذا فإن تأثيره البروبنيسيد هو اثبات الافراز فيتثبط اعادة الامتصاص المصاحب للافراز , أي انه يثبط اعادة امتصاص

حامض البول . الدواء يمتص بشكل كامل عند اعطائه فمياً ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% ، يتأيض جزئياً بالاقتران ويطرح عن طريق الكلى. عمر النصف البلازمي له 8-10 ساعات. يجب استخدامه بحذر في مرضى القرحة الهضمية وقد يحدث طفح جلدي واعراض تحسسية اخرى ، الجرعة السامة تحدث اختلاجات وفشل تنفسي ، يعطى في النقرس المزمن بجرعة 250 ملغم مرتين يومياً تزداد الى 500 ملغم مرتين يومياً بعد اسبوع . الجرعة القصوى 1000 ملغم مرتين يومياً ويجب ان يعطى مع كمية كافية من السوائل . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم .



برونسيد

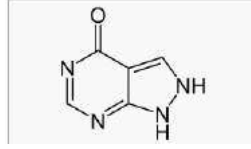
سلفنبايروزون sulinpyrazone :

وهي من مشتقات البايرازولون ليس لها تأثير مسكن ولا مضاد للالتهابات ولكنها تزيد طرح حامض البول حيث تثبط اعادة الامتصاص النببي له ، تمتص بشكل جيد من الفم وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة 98% . تطرح بشكل سريع بالافراز الفعال عن طريق النيببات الكلوية الدانية . ويجب تحاشي اعطائها لمرضى القرحة الهضمية . تستخدم في النقرس المزمن حيث تعطى بداية بجرعة 100-200 ملغم يومياً وتزداد بناءً على الاستجابة . الجرعة القصوى 800 ملغم يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 200 ملغم .

الادوية المثبطة لتصنيع حامض البول

ألوبيورينول allopurinol

ان الدواء يثبط انزيم زانثين اوكسيديز الانزيم المسؤول عن تصنيع حامض البول ان الدواء قصير الفعل , عمر النصف البلازمي له 2 ساعة . غير ان مؤيضة ألوزانثين alloxanthine طويل الفعل (عمر النصف له 24 ساعة) ويثبط انزيم الزانثين أوكسيديز بشكل غير تنافسي مما يعطيه فترة فعل طويلة (يعطى مرة واحدة يومياً) ، يعطى الألوبيورينول عن طريق الفم ويمتص 80% من الجرعة , لايطرح الدواء في البول والبراز ، ثلثه غير متأيض . الألوبيورينول يتم تحمله بشكل جيد ولكن قد تحصل تفاعلات فرط حساسية خصوصاً طفح جلدي وكذلك حمى الدواء وآلم عضلي لكنها تختفي عند قطع العلاج . يعطى الدواء بجرعة 100 ملغم مرة واحدة يومياً تزداد تدريجياً الى 300 ملغم / يوم , والجرعة القصوى 600 ملغم / يوم . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 100 ملغم .



ألوبورينول

الفصل العاشر

مضادات الهستامين

Antihistamines

مضادات الهستامين Antihistamines

الهستامين مشتق من Histos وتعني النسيج و amine وتعني مركب أميني ، ويوجد الهستامين في أنسجة بعض النباتات مثل نبات القريص stinging nettle والحيوانات ، يتواجد الهستامين في حبيبات الخزن storage granules في الخلايا الجذعية mast cells ، الأنسجة الغنية بالهستامين تشمل الجلد وظهارة المعدة والأمعاء ، الرئة ، الكبد والمشيمة . الهستامين الغير مخزون في الخلايا الجذعية يشمل الدماغ وأدمة الجلد . ان سرعة أيض هستامين الخلايا الجذعية بطيئه فيما يكون أيض الهستامين الغير مخزون في الخلايا الجذعية سريعا . الهستامين أيضا موجود في الدم واغلب إفرازات الجسم .

الهستامين هو بيتا اميدازوليل أثيل أمين β -imidazole ethylamine ، يصنع من الحامض الأميني الهستدين بواسطة إنزيم إزالة الكربوكسيل histidine decarboxylase ، ويتأيض الهستامين بالأكسدة oxidation والميثلة methylation . ان الهستامين يمر بمسلكين أيضيين انزيمين ، في الانسان يتأيض اولا الى 1- ميثيل هستامين (1-methyl histamine) بواسطة imidazole-N-methyl transferase ثم ان المنتجات المميثلة (المضاف لها المثيل) methylated تتحول الى 1- ميثيل اميدازول -4- حامض الخليك (1- methyl imidazole-4- acetic acid) الذي يقترن اقله بالرايبوز ويطرح كرايبوسايد riboside . كما ان بعض الهستامين يطرح كأستيل هستامين (N-acetyl histamine) بعد استئله بالبكتريا في الامعاء . وفي الانسان الطبيعي فأن 2-3 ملغم من الهستامين يتحرر يوميا من الانسجة ويطرح في البول . ان حالات الحساسية والكيمياويات المحفزة لتحرير الهستامين من الخلايا الجذعية وكريات الدم البيض القعدة basophil تزيد بشكل ملحوظ تحرره وطرحه ، ان هناك العديد من الحالات التي تؤدي الى تحفيز تحرر الهستامين ومنها سموم الافاعي والعقارب والنحل ، والكثير من المواد الكيمياوية والادوية مثل الاتروبين والتيوبوكورارين والافيونات مثل المورفين والكوداين ، وبعض الادوية المستخدمة في علاج التريبانوسوما والليشمانيا ، والبرد الشديد ، وبعض المنظفات ، ومركب 80/48.

التأثيرات البايولوجية للهستامين (جدول رقم 54) :

- التأثير على القلب والاوعية الدموية :

ان حقن الهستامين ببطئ عن طريق الوريد يؤدي الى توسع وعائي كبير للشريينات والوريدات والاوعية الشعرية ، ان ذلك يؤدي الى خفض الضغط كما ان احمرار الجلد واحمرار الوجه يحدث بسبب توسع الاوعية الدموية .

وان الصداع النبضي يحصل نتيجة توسع اوعية الدماغ . ان توسع الاوعية الدموية يتم عن طريق مستقبلات H1 و H2 كما ان تحفيز مستقبلات H3 في نهايات الاعصاب الذاتية الودية يثبط تحرر النورابنفرين وبالتالي تأثيره المقلص للأوعية .

الهستامين يزيد نفاذية الاوعية الشعرية مؤديا الى ارتشاح السوائل والبروتينات محدثا الوذمة او الاستسقاء edema ، وهذا التأثير تتوسطه مستقبلات H1 ، كما ان الهستامين يحدث تأثيرا اينوتروبي موجب وتأثير كرونوتروبي موجب على القلب من خلال مستقبلات H2 .

- التأثير على بقية العضل الاملس :

الهستامين يؤدي الى تقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية ويعتبر جزء من امراضية مرض الربو وهذا التأثير يتم عن طريق مستقبلات H1 ، الهستامين يحدث تقلص العضل الاملس في الرحم وان هذا التأثير قليل عادة في الانسان ولكن تحرر كميات كبيرة من الهستامين في التفاعلات التأقية يؤدي الى الاجهاض في النساء الحوامل ، كما ان الهستامين يقلص العضل الاملس في المسلك المعدي المعوي ومع الكميات العالية يؤدي الى حدوث الاسهال .

- النسيج الغدي glandular :

الهستامين يحفز افراز حامض الهايدروكلوريك والببسين من المعدة عن طريق مستقبلات H2 في الخلايا الجدارية parietal ويحفز افراز اللعاب وافرازات الغدد المعوية ، كما ان الهستامين يحفز افراز الكتيكولمينات من لب الغدة الكظرية .

المعايير	مستقبل H1	مستقبل H2	مستقبل H3	مستقبل H4
الشادات الانتقائية agonists	2-methyl histamine (H1 : H2 = 1 : 8) 2-pyridylethylamine (H1 : H2 = 30 : 1) 2-thiozolyethylamine (H1 : H2 = 90 : 1)	4-methyl histamine (H1 : H2 = 1 : 170) Dimaprit (H1 : H2 = 1 : 2000) Impromidine (H1 : H2 = 1 : 10000)	α-Methyl histamine (H1 : H2 = 1 : 3000)	—
الضادات الانتقائية antagonists	Mepyramine (H1 : H2 = 6000 : 1) Chlorpheniramine (H1 : H2 = 15000 : 1)	Cimetidine (H1 : H2 = 1 : 500) Ranitidine (H1 : H2 = 1 : > 500)	Thioperamide (H1 : H2 = 1 : 23000) Burimamide (H1 : H2 = 1 : 100)	—
نوع المستقبلات	يرتبط ب G-protein	يرتبط ب G-protein	يرتبط ب G-protein	يرتبط ب G-protein
طريقة التأثير	تحلل الفوسفوتيديل اينوسيتول ثنائي الفوسفات PIP2 ، تحرير الكالسيوم من المادخر الخلوية ، تنشيط (protein kinase C)	تنشيط الادينيليت سايكليز يؤدي الى رفع الادينوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي فيؤدي الى فسفرة البروتينات	يحدد من جريان الكالسيوم تنشيط اقية اليوتاسيوم يقلل الادينوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي	يقلل جريان الكالسيوم
توزيعه في الجسم وفعاله البيولوجية	-المعضلات الملساء:(الامعاء ، القصبات الهوائية ، الرحم) يؤدي الى تقلصها . -الاعوية الدموية : يؤدي الى تحرر EDRF العامل المرخي المعتمد على البطانة الوعائية endothelial dependent relaxant factor وكذلك البروستوسايلكلين مؤديا الى ارتخاء وعائي وكذلك يؤدي الى زيادة	-الغدد المعدية : يؤدي الى زيادة افراز الحامض . -الاعوية الدموية : ارتخاء . -القلب : الادين كرونوتروبي موجب البطين اينوتروبي موجب -الرحم (الجرذ) ارتخاء -الدماغ : ناقل عصبي	-الدماغ : ماقبل الاشتهاك اثباط الهستامين ، الشعور بالنعاس -الرئة ، الطحال ، الجلد ، الظاهرة المعدية : يقلل محتوى الهستامين -المعي ، المسلك التنفسي يثبط افراز الاستيل كولين	نخاع العظم ، الدماغ ، كريات الدم البيض ، الرئة لاتعرف فعاليات الهستامين البيولوجية على هذا المستقبل ولاتتوفر ضادات او شادات له لحد الان .

	بعض الاوعية الدموية : يثبط تحرر النورادرينالين مؤديا الى الارتخاء .		النفاذية الشعرية . تحفيز النهايات العصبية الواردة . تحفيز خلايا العقدة العصبية . تحفيز لب الغدة الكظرية على افراز الادرينالين . في الدماغ يعمل كناقل عصبي	
--	---	--	--	--

جدول رقم 54 : التأثيرات البايولوجيه للهستامين

- الجهاز العصبي :

مستقبلات H1 و H2 مابعد الاشتباك العصبي مسؤولة عن العديد من فعاليات الهستامين في الجهاز العصبي . مستقبلات H1 تتوسط المحافظة على حالة اليقظة wakeful state . كما ان مستقبلات H1 و H2 تشارك في تنظيم ضغط الدم ، حرارة الجسم ، توازن السوائل والاحساس بالالم . مستقبلات H3 قبل الاشتباك العصبي تعمل كتغذية راجعة لاثباط تحرر الهستامين ونواقل عصبية اخرى . وفي الجهاز العصبي الذاتي في الاعصاب الحسية وبشرة الجلد يتوسط مستقبل H1 حصول الحكمة والالم . كما انه يزيد حساسية النهايات العصبية للألم .

- التآق anaphylaxis :

خلال التفاعلات التأقية فأن كميات كبيرة من الوسائط الالتهابية تتحرر بشكل سريع . لذا فأن تعاطي مواد محسسة سواء أكانت دواء او غذاء يؤدي الى تحرر سريع لمحتويات الخلايا الجذعية وان الهستامين المتحرر يؤدي الى خفض الضغط ويضطرب التنفس ويؤدي الى تشنجات بطنية وحصول الشري . وان التفاعلات التأقية قد تكون خطيرة على الحياة وتتطلب تدخلا طبيا سريعا .

جدول انواع مستقبلات الهستامين وتوزيعها وفعالها البايولوجية

- استجابة لويس الثلاثية Lewis triple response

ان هذه الاستجابة هي وصف لتأثيرات الهستامين عند حقنه في ادمة الجلد بجرعة 10 مايكروغرام . تتكون الاستجابة من تولد بقع حمراء red spot نتيجة توسع الشعيرات الدموية والوريدات ، وخزب او استسقاء edema نتيجة نضوح السوائل من الشريينات والوريدات الدمويه ، وتوهج flare ، احمرار يحيط المنطقة المحقونة نتيجة تمدد الشريينات .

مضادات مستقبلات H1 الهستامينية :

وهي مجموعة من الادوية تضاد تنافسيا فعل الهستامين على مستقبل H1 . دخل اول دواء من هذه المجموعه الى الاستخدام في نهاية الثلاثينيات من القرن العشرين ثم بدأت المجموعه تتوسع . كما دخلت مجموعة اكثر خصوصية واكل احداثا للنعاس اعتبرت الجيل الثاني من هذه المجموعه وعموما تعد هذه المجموعه مختلفة في تراكيها الكيمياوية ولكن اغلبها تحوي سلسلة الاثيل أمين ethylamine الجانبية .

ادوية الجيل الاول first generation drugs

تضم هذه المجموعه مركبات الايثانولامينات (كاربينوكسامين ، كليماستين ، دايفين هايدرامين ، دايمين هايدرنيت) ، ومركبات اثلين داي امين (بايريلامين، ترايبيلين امين) ، ومركبات الكيل امين (كلورفينرامين برومفينرامين) ، ومركبات البييرازين (سايكليزين ، هايدروكسي زين ، مكلزين) ، ومركبات الفينوثيرامين (بروميثازين) ومركبات بايردين (سبروهبتادين) ، وتتشابه هذه المجموعه في افعالها الدوائية غير انها تختلف في خصائصها المنومة وخصائصها المضادة للكولين . وتتضمن الفعاليات الدوائية لها :

- الفعالية المضادة للهستامين

ان هذه الادوية تغلق فعل الهستامين المقص للعضل الاملس للقصبات الهوائية والامعاء والعضل الاملس في الانسجة الاخرى . كما انها تغلق استجابة لويس الثلاثية ، وتغلق استجابة لب الغدة الكظرية للهستامين وتغلق انخفاض الضغط المحدث بالهستامين .

- الفعالية المضادة للحساسية :

ان العديد من مظاهر الحساسية الانية (تفاعل النوع الاول type 1 reaction) تنتبض بمضادات الهستامين على مستقبل H1 – الجيل الاول ، كما ان هذه الادوية تثبط حدوث الشري urticaria والحكة والاستسقاء ، اما انخفاض الضغط التآقي anaphylactic فيمنع جزئيا . الربو في الانسان لا تؤثر به هذه الادوية ذلك لان مشاركة الهستامين في احداث تقلص العضل الاملس للقصبات الهوائية قليلة مقارنة بالنواقل او الوسائط الاخرى مثل الليكوترينات والعامل المنشط للصفائح PAF .

- التأثيرات على الجهاز العصبي :

لهذه المجموعه درجات متفاوتة في اثباط الجهاز العصبي واحداث النعاس (جدول رقم 55) ويبدو ان ذلك يعتمد على قابلية المركب لاختراق حاجز الدم الدماغ وألفته لمستقبلات H1 المركزية . بعض مضادات مستقبلات H1 تمنع حصول دوار السفر motion sickness (جدول رقم 55) ولايعرف فيما اذا كان هذا التأثير يعود الى مضادتها الفعل الهستاميني مركزيا او نتيجة فعاليتها المضادة للكولين .

البروميثازين ومضادات اخرى تمنع الارتعاش والتخشب في مرض الباركسون . وبعضها فعلا كمضاد للسعال antitussive .

- الفعالية المضادة للكولين Anticholenergic:

بعض مضادات مستقبلات H1 تضادد المستقبلات المسكرينية ايضا . وتتفاوت مضادات الهستامين في فعاليتها المضادة للكولين فمنها ما يتميز بفعالية مضادة للكولين عالية ومنها تكون فعاليتها متوسطة او قليلة (جدول رقم 55) .

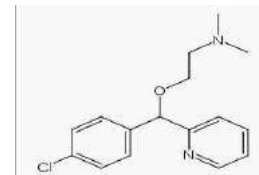
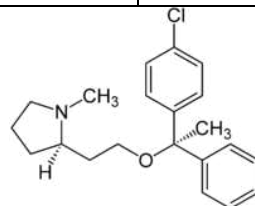
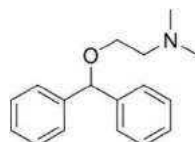
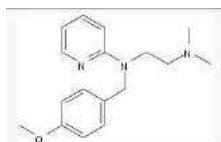
- الفعل المخدر الموضعي local anesthetic :

بعض مضادات مستقبلات H1 الهستامينية لها فعل مخدر موضعي مثل ميبرامين حيث ان لها فعلا مثبتا للغشاء الخلوي stabilizing مانعة انتقال الايونات وحصول جهد الفعل غير انها لا تستخدم طبيا لهذا

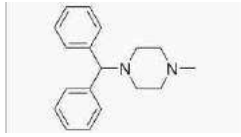
الغرض لان لها تأثيرا مخرشا عند حقنها تحت الجلد، يشارالى ان افراد المجموعة التي لها فعلا مثبتا للأغشية الخلوية ايضا لها فعل مضاد للانظامية القلب

جدول رقم 55 : مضادات مستقبل الهستامين H1 وعمر النصف البلازمي وتأثيراتها المنومة والمضادة لدوار السفر والمضادة للكولين

الادوية	فترة الفعل (ساعة)	الفعالية المنومة	الفعالية المضادة لدوار السفر	الفعالية المضادة للكولين
الجيل الاول :				
-1 الايثانولامينات ethanolamines				
- كاربيوكسامين carbinoxamine	6-3	++		+++
- كليماستين clemastin	12	++		+++
- دايفين هايدرامين diphenhydramine	6-4	+++	++	+++
- دايمين هايدرنيت dimenhydrinate	6-4	+++	++	+++
-2 اثيلين داي امين ethylenediamines				
- بايريلامين pyrilamine	6-4	++		+
- تريابيلين امين tripelennamine	6-4	++		+
-3 الكيل امينات alkylamines				
- كلورفينرامين chlorpheniramine	6-4	+		+
- برومفينرامين brompheniramine	6-4	+		+
-4 بييرازينات piperazines				
- سايكليزين cyclizine	6-4	+	++	++
- هايدروكسي زين hydroxyzine		+++	+++	+++
- مكلزين meclizine	24-12	+	++	++
-5 فينوثيازينات phenothiazine				
- بروميثازين promethazine	6-4	+++	+++	+++
-6 بايردينات piperidines				
- سيروهبتادين cyproheptadine	6-4	++		++
الجيل الثاني :				
-1 بايردينات piperidines				
- لوراتادين loratadine	24			
- فكسوفينادين fexofenadine	12			
-2 بييرازينات piperazines				
- ستايرزين cetirizine	24-12			
- استيميزول astemizole	24			

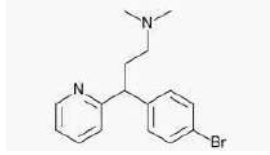


بايريلامين



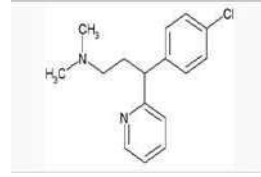
سايكلازين

دايفين هايدرامين



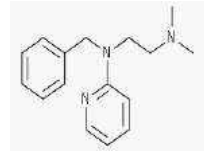
برومفينرامين

كليماستين

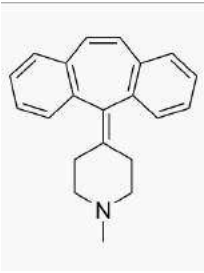


كلورفينرامين

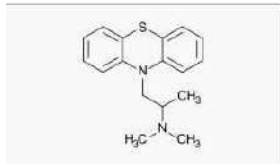
كاربينوكسامين



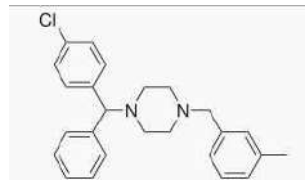
ترايبيلين امين



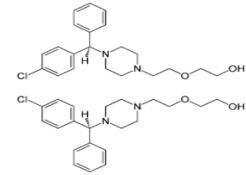
سبروهبتادين



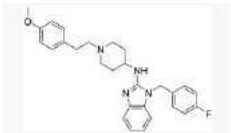
بروميثازين



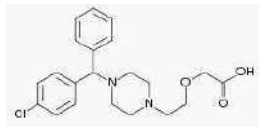
مكلزين



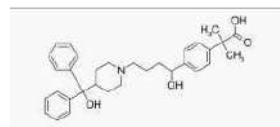
هايدروكسي زين



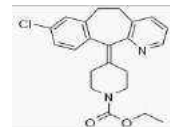
استيميزول



ستايرزين



فكسوفينادين



لوراتادين

- تثبيط اعادة اخذ النورادرينالين :

بعض مضادات مستقبلات H1 تثبط اخذ الاعصاب الودية للنورادرينالين مما يؤدي الى تنشيط الفعل الادريناليني ، كما يحصل مع الكوكايين .

الحركية الدوائية: جميع هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عند اعطائها فميا او عن طريق الحقن ، تتأيض في الكبد وتطرح في البول، تتوزع في الجسم بشكل واسع وتدخل الدماغ ، فترة الفعل لاغلبها 4-6 ساعات . الاعراض الجانبية غالبا ماتكون بسيطة مثل النعاس ، فقدان الانتباه والتركيز ، اضطراب حركي ، تعب . ويجب ان ينصح من يتعاطى هذه الادوية عدم التعامل مع المكنائ خصوصا مكنائ القطع وعدم سياقة السيارات . كما تحدث هذه الادوية جفاف الفم ، اضطراب الرؤية ، اضطراب حركة الامعاء . الجرعة الكبيرة قد تسبب تهيج الجهاز العصبي واختلاجات وانخفاض الضغط واعراض مضادات الكولين ويحدث الموت بسبب فشل القلب والتنفس .

- مضادات مستقبلات H1 - الجيل الثاني second generation antihistamines :

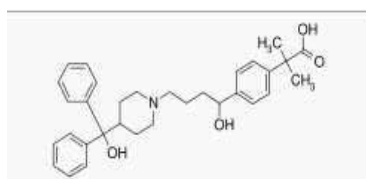
وهذه المجموعة ظهرت بعد الثمانينات وتتميز بواحد او اكثر من المميزات التالية :

- لها انتقائية عالية لمستقبلات H1 وليس لها فعالية على المستقبلات المسكرينية .
- لاتحدث تأثيرات على الجهاز العصبي خصوصا النعاس .
- لها فعالية مضادة للحساسية اضافة ، فضلا عن مضادتها لمستقبلات H1 الهستامينية ، فان بعضها يثبط المراحل المتأخرة من تفاعلات الحساسية بالفعل المضاد لليكوترينات والعامل المنشط للصفائح الدموية .

APF .
أي ان هذه الادوية لاتحدث خلا في الاداء الحركي ولاتحدث النعاس ولاتؤازر الفعل المثبط للجهاز العصبي للبنزوديازيبينات والكحول . تستخدم لعلاج حالات الحساسية والحالات الاخرى مثل حالات الحكة والزكام ، والدوار وخصوصا دوار السفر .

- فكسوفينادين **fexofenadine**

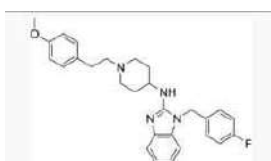
وهو مؤيض فعال للتيرفينادين **terfenadine** الذي ترك استخدامه لاحدائه تسمم على القلب حيث يغلق اقنية البوتاسيوم ويحدث تسارع البطين . فكسوفينادين لا يحدث هذا التأثير الجانبي الا في عدد قليل من المرضى الذين لديهم تباطئ القلب او نقص البوتاسيوم او الذين يتميزون بفترة QT طويلة. الدواء لايعبر حاجز الدم الدماغ ولا يحدث النعاس ولا يحدث خلا في الوظائف الحركية . يمتص سريعا عند اعطائه فميا ويطرح غير متأيض في البول والصفراء ، عمر النصف له 12 ساعة وفترة فعله 24 ساعة .



فكسوفينادين

- استيميزول **astemizole** :

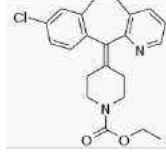
فعله مثل الفكسوفينادين ولكنه ابطأ في بداية الفعل (4-2 ساعة) وفترة فعله اطول 2-5 ايام يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 97% يتأيض الى مؤيضات فعالة عمر النصف الاول 20 ساعة وعمر نصف المؤيضات 12-19 يوم يطرح اقله في البول ، يصل الدواء استقرار التركيز في الدم بعد 1-3 أسابيع لذا فإنه من الافضل ان يستخدم دواء محافظة **maintenance** ، غير ملائم في الحالات التي تتطلب فعلا سريعا.



استيميزول

- لوراتادين **Loratadine** :

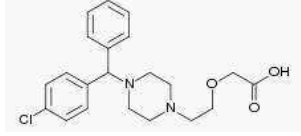
وهو ايضا مضاد مستقبلات H1 طويل المفعول ، يعمل بشكل خاص على المستقبلات المحيطية وليس له تأثير على الجهاز العصبي المركزي ، وسريع الفعل ، يتأيىض جزئيا الى مؤيىضات فعالة ، عمر النصف 24 ساعة . لا يحدث لانظامية القلب .



لوراتادين

- سيتايرزين cetirizine :

انه مؤيىض لمركب هايدروكسيزين hydroxyzine مع ألفة شديدة لمستقبلات H1 المحيطية ، القليل منه يعبر حاجز الدم الدماغ ، يحدث النعاس في الجرعة العالية ، ولا يحدث لانظامية القلب . السيتايرزين ايضا يثبط تحرر الهستامين والوسائط الخلوية الاخرى من الصفائح الدموية وكريات الدم البيض الحامضية خلال المرحلة الثانية من تفاعلات الحساسية . لذا فإن له عدة افعال مضادة للحساسية ، يعطي تركيز عالي لفترة فعل طويلة جعلته الأفضل في علاج الشري urticaria حيث يستخدم مرة واحدة يوميا . كما يوصف في حساسية الجهاز التنفسي العلوي والربو الموسمي . ان الجيل الثاني من الادوية : التيرفينادين والاستيميزول يحدثون لانظامية البطن لذلك سحبت من الاستخدام في العديد من الدول . الاعراض الجانبية لبقية ادوية الجيل الثاني نادرة الحدوث .



سيتايرزين

- مضادات مستقبلات H2 الهستامينية

(ينظر ادوية الجهاز الهضمي – علاج القرحة الهضمية)

- الادوية المانعة لتحرر الهستامين : الكرومولين cromolyn و نيدوكروميل nedocromil (ينظر ادوية الربو) .

المصادر

- Aminoff , MJ (ed.) Neurology and general medicine :Neurological aspects of medical disorders.3rded .Churchill-Livingston,Newyork , 2001.
- Bone, I.; Fuller , F (ed.); Neurology in practice:Epilepsy , J.Neurol. Neurosurg . Psychiatry, 2001,70 (suppl I).ii1-27
- Bone, I.; Fuller, F (ed.); Neurology in practice : Sleep and coma. J.Neurol. Neurosurgery. Psychiatry,2001,70(suppl II).I1-27.
- Clark ,WG.;Brater , DC.; and Johnson,AR.;Goth's medical pharmacology, 13th ed . Mosby year book , 1992 .
- Ebadi , M. Pharmacology : An illustrated Review with questions and explanations. 3rd ed . Little , Brown and Company , Boston,1996.
- Foster , RW.; Basic pharmacology , 4th ed . Butter Worth- Heinemann ,2000.
- Gilman , AG.; Rall,TW.;Nies , AS.; and Taylor ,P. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics , 8th ed. Pergamon Press , New York , 1990.
- Grahame –Smith DG.; and Aronson , JK.; Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy . 3rd ed. Oxford University Press , 2002.
- Harvey , RA.; Champe , PC.; Howland , RD.; And Mycek ,MJ.; Lippincott's illustrated reviews , pharmacology ,3rd ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2006.
- Haslett , C.;Chilvers , ER.; Boon , NA.; and Colledge , NR.; Davidson's principles and practice of medicine .19th ed .Churchill-Livingstone , 2002.
- Harvey , RA.;Champe , PC.;Finkel , R.;Cubeddu , L.; and Clarke , MA.;
- Lippincotts illustrated reviews pharmacology , 4th ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2008.

Hinter , N.; And Nagle , B.Pharmacology : An introduction . Boston 2005 .

-Kalant , H.; Roschlan , WHE.; and sellers , EM. Principles of medical pharmacology , 4th ed .University of Toronto , Canada ,1985.

-Katzung , BG.; Basic and clinical pharmacology .11th ed .Mac Graw – Hill ,2006 .

-Kruk , ZL.;and Pycock , CJ.; Neurotransmitters and drugs , 5th ed, Chapman and Hall ,London , 2001.

-Modell , W.; Drug of choice .C.V.Mosby company , 2004.

-Rang , HP.; Dale , MM.; Ritter , JM.; and Flower , RJ. Pharmacology . Elsevier 2007.

-Rang , HP. The receptor concept : Pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol . 2006 , 147 suppl : S 9-16.

- Tripathi, KD . Essential of Medical Pharmacology , 5th ed.Jaypee Brothers medical Publications , New Delhi 2003.

الصفحة	الموضوع
5	الإهداء
7	مقدمة المؤلف
9	الفصل الأول : اليناميكيه والحركات الدوائيه
11	تعريف
12	اسماء الادويه

الفهرست

226	العلاج بالأدوية الهوائية
229	علاج أمراض المعى الالتهابية
243	الفصل الثاني: الجهاز العصبي المستقل
237	المقينات ومضادات القيء
242	الفصل الثالث: الجهاز البطني للتنفس
243	مرخيات القصبات الهوائية
248	للأدوية المضطادة او الغالقه للادرينالين
247	المشعات
249	لمشكلات السعال
255	الفصل الخامس : أدوية الجهاز البولي
250	المشكلات لتوصله العصبية العضلية والمرخيات العضلية
268	الأدوية التي تزيد حموضة البول
269	للأدوية التي تقلل من إفرازات البول
271	الفصل السادس : أدوية القلب والأوعية الدموية
273	علاج التذبذب للجهاز العصبي المركزي
280	أدوية لا نظامية القلب
292	للأدوية وعيوب القلب
299	علاج ارتفاع ضغط الدم
309	للأدوية التي تقلل من إفرازات البول
319	الأدوية المخفضة للدهون
329	للأدوية التي تقلل من إفرازات البول
331	الفصل السابع : أدوية الغدد الصماء
334	للأدوية التي تقلل من إفرازات البول
340	أدوية الغدة الدرقية
345	أدوية الغدة الكظرية
355	الهرمونات والأدوية المؤثرة على الأيض في العظام
360	الأيستروجينات والبروجسترونات
371	السيطرة على الخصوبة
375	الأوكسيتوسين والأدوية العاملة على الرحم
380	الاندروجينات
388	الستيرويدات البنائية
389	الأدوية التي تستخدم في علاج انتعاض القضيب
391	أدوية الداء السكري
403	الفصل الثامن : المضادات الجرثومية
405	المقدمه
411	مجموعة البتالاكتام
431	الأمينوكلوكوسيدات
436	السلفنميدات - التراي ميثوبريم
442	التترا سايكلينات
446	الماكروليدات واللينكوساميد
451	الكلورمفينيكول
454	البولي بيتيدات

457	الكوينولونات
464	علاج مرض السل
468	علاج مرض الجذام
470	الادويه المضاده للفايروسات
478	الادويه المضاده للفطريات
486	الادويه المضاده للطفيليات
502	الادويه المضاده للسرطان
515	الفصل التاسع : البروستاكلاندينات والليكوترينات
522	مضادات الالتهابات المسكنه غير الستيرويديه
538	علاج مرض النقرس
541	الفصل العاشر : مضادات الهستامين
551	المصادر
553	الفهرست

دار الضياء للطباعه والنشر

النجف - العراق 2012

