المحتويات

أولاً: الأدوية الغدية Endocrine Drugs

هرمونات الوطاء والنخامى

هرمونات الدرق

الستيروئيدات القشرية

الهرمونات الجنسية

ثانياً: أدوية العلاج الكيميائي Chemotherapeutic Drugs

الصادات الحيوية ومضادات السل والجذام

مضادات الفطور

مضادات الفيروسات

أدوية السرطان.

الأدوية المناعية

ثالثاً: متفرقات

الأدوية التنفسية

مسكنات الألم المركزية

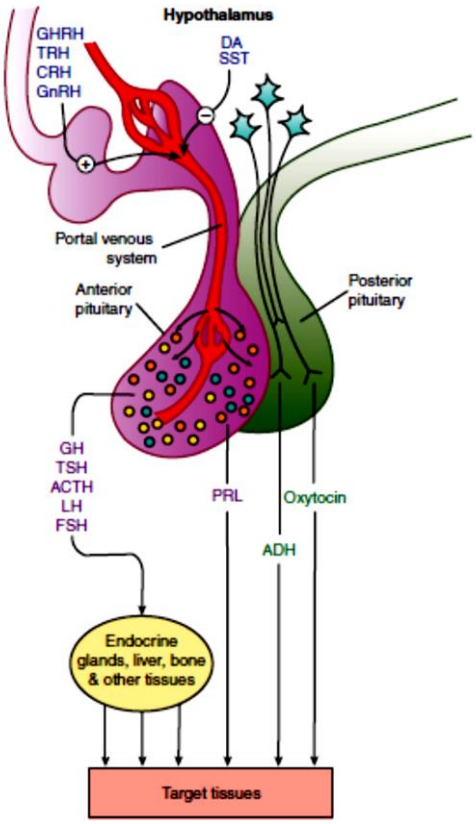
د. نعمى حسن

هرمونات الوطاء والغدة النخامية

Hypothalamic & Pituitary Hormones

الغدة النخامية من الناحية التشريحية والوظيفية:

الغدة النخامية هي غدة مفرزة مركزية تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على التوازن في الجسم وتنظيم الوظائف الفيزيولوجية الأساسية كالنمو والتكاثر والاستقلاب. تقع هذه الغدة في أسفل الدماغ في كهف عظمي يدعى *sella turcica* وتزن حوالي 0.6غ وترتبط تشريحياً ووظيفياً بالوطاء الذي يقوم بتنظيم عملها. تتألف الغدة النخامية من فصين مختلفين وظيفياً وتشريحياً وهما الفص الأمامي أو النخامة الغدية (adenohypophysis) والفص الخلفي أو النخامة الخلفية (neurohypophysis) بالإضافة إلى الفص المتوسط الذي يتواجد في الفقاريات الأدنى من الانسان.



يتألف الفص الأمامي من خمس أنواع من الخلايا الغدية المفرزة وهي:

- الخلايا الموجهة الجسدية (Somatotrophs) وهي الخلايا المفرزة لهرمون النمو Growth hormone GH المسؤول عن عملية النمو في الأشهر الأولى بعد الولادة وفي الحفاظ على معدل نمو طبيعي خلال الطفولة.
- الخلايا الموجهة للقند (Gonadotrophs) وهي الخلايا المفرزة للهرمون اللوتيئيني (Luteinizing hormone LH) والهرمون المحرض للجريب (Follicle-stimulating hormone FSH) الذين ينظمان عمل جهاز التكاثر من انتاج البويضات والنطاف والهرمونات الجنسية.
- الخلايا الموجهة القشرية (Corticotrophs) وهي الخلايا المفرزة للهرمون الموجه لقشر الكظر (Adrenocorticotropic hormone ACTH) الذي يعتبر المنظم الأساسي في انتاج الستيروئيدات القشرية.

د. نعمى حسن

- الخلايا الموجهة للدرق (Thyrotrophs) والمفرزة للهرمون الموجه للغدة الدرقية (Thyroid-stimulating hormone TSH) الذي ينظم انتاج وافراز triiodothyronine T3 والتيروكسين T4.
- الخلايا الموجهة اللبنية (Lactotrophs) المفرزة للبرولاكتين (PRL) المنظم لعملية الارضاع وانتاج الحليب لدى الثدييات.

يتألف الفص الخلفي من النهايات العصبية المحورية للخلايا العصبية المفرزة الناشئة من الوطاء. وتكون هذه النهايات العصبية على نوعين: النهايات العصبية المفرزة للأوكسيتوسين OXT الهرمون الأساسي في عملية المخاض والولادة والنهايات العصبية المفرزة للفازوبريسين VP أو الهرمون المضاد للادرار ADH الذي يفرز بالاستجابة لعوامل فيزيولوجية معينة كالتجفاف.

يتم تنظيم افراز هرمونات الغدة النخامية بواسطة مجموعة من هرمونات الوطاء التي تصل إلى النخامة عبر الدوران البابي (portal system) وتتضمن:

- الهرمون المحرر لهرمون النمو Growth hormone-releasing hormone GHRH المحرض لافراز هرمون النمو والسوماتوستاتين Somatostatin SST المثبط لافراز هرمون النمو.
- الهرمون المحرر لموجهة الدرق Thyrotropin-releasing hormone TRH.
- الهرمون المحرر للغونادوتروبينات Gonadotropin-releasing hormone GnRH المحرض لافراز الغونادوتروبينات (FSH, LH).
- الهرمون المحرر للموجهة القشرية Corticotropin-releasing hormone CRH المحرض لافراز ACTH.
- الدوبامين DA الذي يثبط افراز البرولاكتين ولا يفرز الوطاء هرموناً يحرض افراز البرولاكتين علماً أن TRH قد ينبه افراز البرولاكتين عندما يفرز بتراكيز عالية في حالة قصور الغدة الدرقية الأولية.

يخضع افراز هرمونات النخامة والوطاء أيضاً إلى عملية تلقيم راجع سلبي من قبل الهرمونات التي تؤدي إلى افرازها:

- يُثبط افراز TRH وTSH من قبل T3, T4 المنتجة من الغدة الدرقية.
- يُثبط افراز GnRH, FSH, LH بواسطة الاستروجين والبروجسترون عند المرأة والتستوسترون والأندروجينات الأخرى عند الرجل.
- يثبط افراز ACTH وCRH بواسطة الكورتيزول المفرز من قشر الكظر.
- يثبط افراز هرمون النمو بواسطة وسيطه IGF-1.

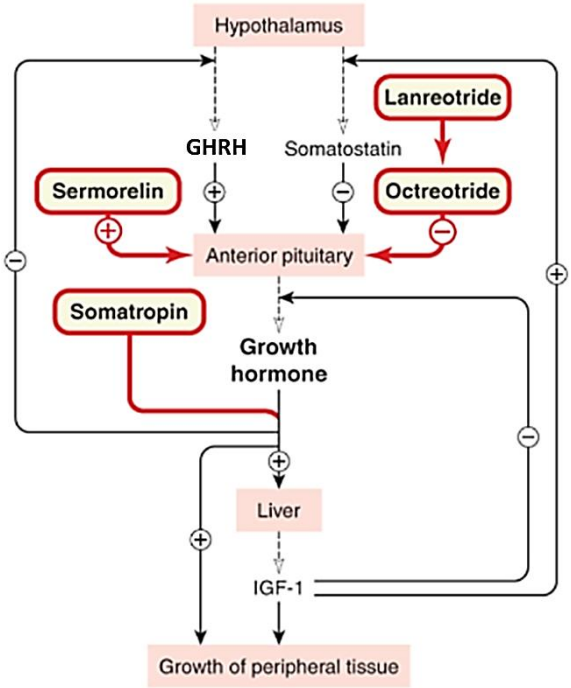
هرمون النمو Growth hormone

وهو هرمون ضروري خلال مرحلة الطفولة والمراهقة لتحقيق حجم طبيعي للإنسان البالغ حيث يحرض النمو الطولي للعظام حتى نهاية سن المراهقة. وله أيضاً تأثيرات هامة على استقلاب الدسم والسكريات وعلى كتلة الجسم العضلية وكثافة العظم طوال الحياة. حيث يمتلك تأثيراً بنّاءً على العضلات وهادماً على الشحوم مما يزيح توازن كتلة الجسم بحيث تزداد الكتلة العضلية وتنقص الكتلة الشحمية.

يفرز بتراكيز عالية عند حديثي الولادة حتى سن 4 سنوات وبعدها تصبح تراكيزه متوسطة إلى ما بعد البلوغ لتعود وتنخفض من جديد. عمره النصفي 20 . 25 دقيقة ويتم تصفيته كبدياً.

الآلية: يرتبط بمستقبلات خاصة من عائلة JAK/STAT (مستقبلات السيتوكين) ويؤثر من خلال زيادة افراز عامل النمو المشابه للإنسولين Insulin-like growth factor (IGF-1) أو somatomedin C من الكبد ومن العديد من الأنسجة الأخرى كالغضاريف والعظام والعضلات والكلى.

له تأثير مختلط على استقلاب السكريات بسبب التأثيرات المتعاكسة لـ GH و IGF-1 على حساسية الإنسولين. حيث يقلل GH من الحساسية للإنسولين مما يسبب حدوث ارتفاع معتدل فيه بينما يمتلك IGF-1 تأثيراً مشابهاً للإنسولين على نقل الغلوكوز. ولذلك فإن المرضى غير المستجيبين على العلاج بـ GH والمعالجين بـ IGF-1 قد يعانون من انخفاض سكر الدم بسبب التأثيرات المشابهة للإنسولين لـ IGF-1.



يسبب نقص GH خلال الطفولة قصر القامة وفشل في الوصول إلى الطول الطبيعي وزيادة في شحوم الجسم ونقصان كتلة العضلات وقد يحدث أيضاً انخفاض في سكر الدم بسبب غياب التأثير المعاكس للإنسولين.

ويسبب نقصه في مرحلة البلوغ انخفاض الكتلة العضلية وحدوث السمنة والضعف وانخفاض النتاج القلبي. وقد تكون أسباب نقصه إما جينية أو نتيجة أذية على الغدة النخامية أو الوطاء (ولادة عسرة، أورام داخل القحف، التهابات، نزوف، التعرض للأشعة.....).

يولد هؤلاء الأطفال بحجم طبيعي لأن النمو قبل الولادة يعتمد على IGF-1.

د. نعمى حسن

https://manara.edu.sy/

يتوفر العديد من المستحضرات المؤشبة من GH مثل السوماتوتروبين **somatotropin** وهو مشابه تماماً للهرمون الطبيعي.

يعالج نقص GH بإعطاء somatotropin حقناً تحت الجلد من 6 - 7 مرات أسبوعياً حيث يبلغ أقصى تركيز له بعد 2 - 4 ساعات وتبقى تراكيزه الدموية فعالة حوالي 36 ساعة. في بعض الحالات التي لا يستجيب فيها المرضى لـ GH (بسبب وجود أضداد لـ GH أو طفرات في مستقبل GH أو طفرات في الاشارات الخلوية التالية لتفعيل المستقبل) يعطى IGF-1 المؤشب (**Mecasermin**) أو في حالات نقص IGF-1. يسبب هذا الدواء نقص سكر الدم والذي يمكن منعه عن طريق تناول وجبة قبل وقت قصير من تناول الميكاسيرمين.

ويستخدم السوماتوتروبين في علاج الأطفال المصابين بأمراض وراثية مرتبطة بقصر القامة (متلازمة تيرنر، متلازمة نونان، متلازمة برادر ويلي). يحسن علاج هرمون النمو أيضاً النمو لدى الأطفال الذين يعانون من فشل في النمو بسبب الفشل الكلوي المزمن أو حالة صغر سن الحمل. الاستخدام الأكثر إثارة للجدل لـGH هو للأطفال الذين يعانون من قصر القامة مجهول السبب والذين لا يعانون من نقص هرمون النمو. في هذه المجموعة من الأطفال، ينتج عن العلاج بهرمون النمو لعدة سنوات تكلفة كبيرة وبعض مخاطر التسمم وزيادة صغيرة (3.8 – 7.6 سم) في الطول النهائي للبالغين.

هرمون النمو فعال في علاج الهزال المرتبط بالإيدز وقد يحسن وظيفة الجهاز الهضمي في المرضى الذين خضعوا لاستئصال الأمعاء وطوروا لاحقاً متلازمة سوء الامتصاص. يستخدم GH أيضاً من قبل الرياضيين لزيادة كتلة العضلات والأداء الرياضي وهو أحد الأدوية المحظورة من قبل اللجنة الأولمبية والجمعيات الرياضية.

ت.ج: يعتبر GH جيد التحمل عند الأطفال. تزيد المعالجة بـGH من فعالية الأنزيمات الكبدية cyt p450 مما يقلل من تراكيز الأدوية المستقلبة بها.

يعتبر sermorelin مماثل صنعي لـ GHRH ويستخدم لأغراض تشخيصية (تحري افراز GH).

مضادات هرمون النمو:

تؤدي زيادة افراز GH عند الأطفال إلى حدوث العملقة gigantism وعند البالغين إلى حدوث ضخامة الأطراف acromegaly التي تتجلى بحدوث نمو غير طبيعي في الغضاريف والنسج العظمية للأطراف والوجه وتؤثر سلباً على الاستقلاب والعضلات والجهاز القلبي الوعائي والتنفس.

يثبط افراز هرمون النمو كما ذكرنا سابقاً بالسوماتوستاتين (الذي يثبط أيضاً افراز TSH والغلوكاجون والانسولين والغاسترين) المفرز من الوطاء والبنكرياس ولكن بسبب قصر عمره النصفي تستخدم مشابهاته في علاج فرط افراز GH.

:Octreotide

مضاهئ للسوماتوستاتين هو أقوى بـ 45 مرة في تثبيط GH وبمرتين فقط في تثبيط افراز الانسولين ولذلك فمن النادر حدوث نقص سكر دم أثناء المعالجة. عمره النصفي حوالي 80 دقيقة (30 مرة من العمر النصفي للسوماتوستاتين) وهو يستخدم اضافة إلى علاج ضخامة الأطراف في علاج أورام البنكرياس (gastrinoma)، الأورام المؤدية لزيادة افراز الغلوكاجون (glucagonoma) والاسهال المائي والاسهال السكري ونقص البوتاسيوم.

ت.ج: غثيان، اقياء، تشنجات بطنية، تطبل بطن وحصى مرارية واضطرابات في التوصيل القلبي.

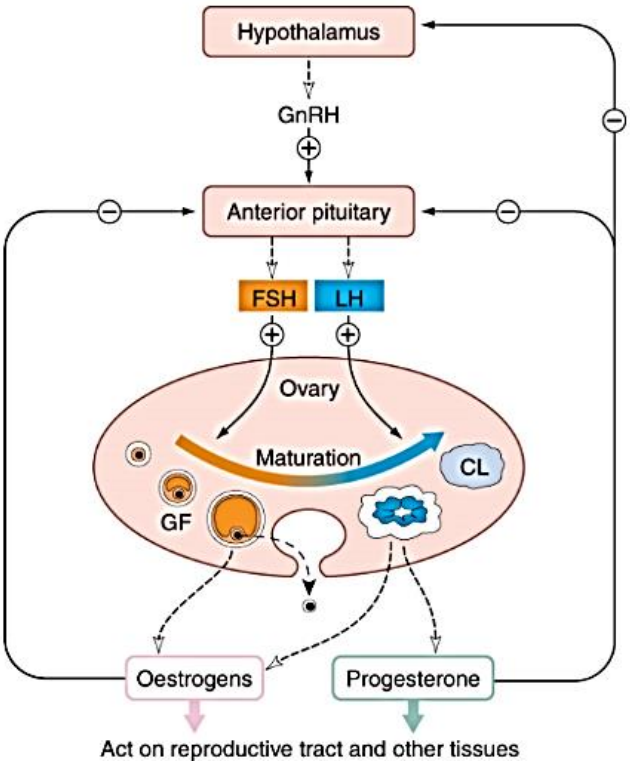
Lanreotide: مشابه لـ Octreotide

Pegvisomant: مضاد لمستقبلات هرمون النمو ويستخدم لعلاج ضخامة الأطراف.

الغونادوتروبينات Gonadotropins

وتتضمن كلاً من LH وFSH المفرزة من النخامة بالاضافة للغونادوتروبين المشيمائي البشري human chorionic gonadotropin (hCG) المفرز من المشيماء أثناء الحمل. يتألف كلاً من LH وFSH وhCG من سلسلتين α وβ حيث تكون السلسة α متشابهة بينما تختلف السلسة β لضمان نوعية المستقبل.

يلعب FSH دوراً في تطور الجريبات المبيضية ويلعب كلاً من FSH وLH دوراً في انتاج الهرمونات الجنسية. يحرض LH على مستوى المبيض انتاج الأندروجين خلال الطور الجريبي من الدورة الشهرية بينما يحرض FSH تحول الأندروجين إلى استروجين أما خلال الطور اللوتيئيني فإن LH ينظم انتاج الاستروجين والبروجسترون وفي حال حدوث الحمل يتم تنظيم افراز هذين الهرمونين من قبل الهرمونات الحملية hCG.



ينظم FSH عند الرجال انتاج النطاف ويحرض LH انتاج التستوستيرون من خلايا Leydig. يساهم FSH في الابقاء على تراكيز عالية من الاندروجين بالقرب من النطاف طور التكوين عن طريق تنبيه البروتين الرابط للاندروجين في خلايا سيرتولي ويحرض FSH تحول التستوستيرون إلى استروجين في خلايا سيرتولي.

يتوافر FSH وLH وhCG بشكل مستحضرات صيدلانية وتستخدم في حالات العقم عند الذكور لتبيه انتاج النطاف وعند الاناث لتحريض الاباضة ويعتبر الاستعمال الأشيع لها خلال التحريض الشديد المراقب للاباضة Controlled ovarian hyperstimulation. تعطى حقناً تحت الجلد أو حقناً عضلياً مرة واحدة يومياً

ويختلف العمر النصفي بحسب طريقة الاعطاء من 10 - 40 ساعة. وتضم هذه المستحضرات:

1. المينوتروبين Menotropins أو human menopausal gonadotropins (hMG): وهو خليط من البروتينات الشبيهة بـ FSH و LH ينقّى من بول النساء بعد سن اليأس وهو أول مستحضر تجاري للغونادوتروبينات.

2. مستحضرات FSH:

- Urofollitropin أو uFSH وينقى من بول النساء بعد سن اليأس.
- FSH المؤشب (rFSH) وله نوعان follitrobin alpha و follitrobin beta وهي أغلى ثمناً وعمرها النصفي أقصر وتمتلك نفس فعالية uFSH.

3. مستحضرات LH:

Lutropin alfa: وهو LH مؤشب عمره النصفي 10 ساعات عندما يعطى حقناً تحت الجلد. يستخدم فقط بالمشاركة مع follitrobin alpha لتحريض تطور الجريب عند النساء العقيمات الذين يعانون نقص في LH.

4. hCG:

تنتج من قبل المشيماء وتطرح مع البول حيث يمكن عزلها وتنقيتها وهي تشابه إلى حد كبير LH ولكنها تختلف عنه بوجود نهاية كربوكسيلية مؤلفة من 30 حمض أميني وتعطى حقناً عضلياً.

Choriogonadotropin alfa وهو نمط مؤشب من hCG (rhCG) ويعطى حقناً تحت الجلد.

تستخدم هذه المستحضرات كما ذكرنا سابقاً لتحريض الاباضة في حالات عدم الاباضة الناجمة عن نقص انتاج الغونادوتروبينات والهرمون المحرر لها GnRH أو متلازمة المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary syndrome أو السمنة وفي حالات Controlled ovarian hyperstimulation. من التأثيرات الجانبية لاستعمال الهرمونات حدوث صداع واكتئاب ووذمة.

يتم اتباع بروتوكولات خاصة لإعطاء هذه الهرمونات بحيث تحقق نجاحاً أفضل وتقلل من أخطار هذه العملية المتمثلة بحدوث الحمل المتعدد أو متلازمة التحريض الشديد للمبايض OHSS والتي تتجلى بحدوث تضخم في المبايض وحبن وتجمع للسوائل في الصدر وانخفاض حجم الدم والصدمة وقد تترافق مع نزف في البريتوان وحمى وانسداد شرياني خثاري.

الهرمون المحرر للغونادوتروبينات GnRH

يفرز بشكل نبضات من الوطاء خلال الحياة الجنينية والحياة الأولى بعد الولادة ويحرض النخامة على افراز FSH وLH. ثم ينخفض انتاجه ابتداءً من عمر السنتين وحتى سن البلوغ وكذلك تقل حساسية الغدة النخامية له. قبل البلوغ مباشرة، تحدث زياة في تواتر وغزارة GnRH وتزداد حساسية الغدة النخامية له وقد يتطلب الأمر من

عدة أشهر إلى السنة من بداية البلوغ onset of puberty حتى تفرز النخامة دفقات من LH وتحدث الاباضة وبعد البلوغ يكون هذا النظام قادراً على الحفاظ على دورة شهرية منتظمة.

المضاهئات الصنعية لـ GnRH:

Gonadorelin: وهو ملح أسيتاتي لـ GnRH عمره النصفي أربع دقائق ويعطى حقناً وريدياً وحقناً تحت الجلد.

Goserelin وhistrelin وleuprolide وnafarelin وtriptorelin وتعطى حقناً عضلياً وحقناً تحت الجلد وداخل الأنف (nafarelin) وعمرها النصفي حوالي 3 ساعات.

يسبب اعطاء مستحضرات GnRH بشكل دفقات وريدية كل 1 . 4 ساعات تحرر FSH وLH. أما الإعطاء المستمر لهذه المستحضرات يسبب استجابة ثنائية الطور: خلال 7 - 10 أيام الأولى تمتلك هذه الهرمونات تأثيراً شاداً يسبب زيادة في تحرر الهرمونات الجنسية لدى الجنسين ولكن استمرار وجود GnRH يسبب تأثيراً مثبطاً ويؤدي إلى نقص انتاج الغونادوتروبينات والهرمونات الجنسية ويعود التأثير المثبط إلى حدوث نقص في التعبير عن مستقبلات GnRH وتغير في الاشارات الخلوية الناتجة عن GnRH.

تستخدم هذه الأدوية بغرض تنبيه تحرر الغونادوتروبينات في الحالات التالية:

- عقم النساء: نادر الاستخدام غالي الثمن ويتطلب مضخة خاصة (لا يستخدم في ظل تواجد الغونادوتروبينات)
- عقم الرجال: نادر الاستخدام حيث يفضل استخدام hCG.
- أغراض تشخيصية (الاستجابة بتحرر LH): يجب أن يؤدي حقن GnRH إلى ارتفاع LH بمعدل أعلى من 15.6 ميلي وحدة دولية/مل وإن عدم الاستجابة يدل على نقص في عمل النخامة والوطاء.

تستخدم هذه الأدوية بغرض تثبيط تحرر الغونادوتروبينات في الحالات التالية:

- Controlled ovarian hyperstimulation
- الانتباذ البطاني الرحمي Endometriosis
- تليف الرحم
- سرطان البروستات
- النضج المبكر الناجم عن سبب مركزي
- سرطان الرحم والمبايض.

مضادات مستقبلات GnRH:

Ganirelix وcetrorelix وdegarelix وهي تثبط افراز FSH وLH بشكل معتمد على الجرعة.

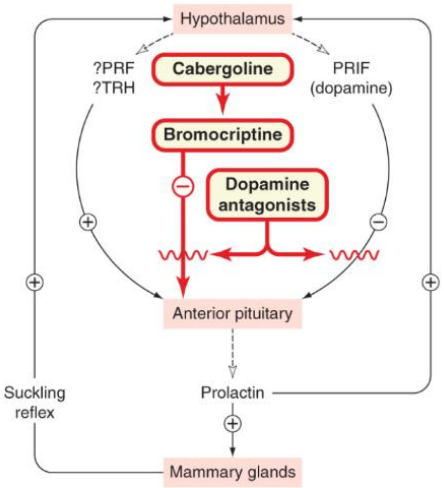
تستخدم لتثبيط انتاج الغونادوتروبينات داخلية المنشأ في تقنية Controlled ovarian hyperstimulation وفي علاج سرطان الكولون المتقدم.

البرولاكتين Prolactin (PRL)

يحرض البرولاكتين انتاج الحليب وذلك بوجود تراكيز مناسبة من الاستروجين والبروجسترون والكورتيزون والإنسولين. نادراً ما يحدث نقص في افراز البرولاكتين إلا في حالات قصور النخامة ويؤدي إلى فشل الإرضاع وحدوث خلل في الدورة الشهرية.

قد يحدث فرط البرولاكتين في حالة تخرب الوطاء (حالة نادرة) بسبب نقص وصول الدوبامين المثبط لافرازه إلى الغدة النخامية. أما في الحالات الشائعة فيكون فرط البرولاكتين نتيجة وجود ورم مفرز للبرولاكتين. يؤدي فرط البرولاكتين إلى حدوث ثر الحليب galactorrhea وانقطاع الطمث عند النساء وفقدان الشحوم والعقم عند الرجال ويعود ذلك إلى تثبيط افراز GnRH. وفي حالة الأورام الكبيرة قد تترافق الأعراض مع تغيرات في البصر بسبب انضغاط العصب البصري نتيجة كبر الورم.

يعالج فرط برولاكتين الدم بشادات الدوبامين.



شادات الدوبامين:

تسبب شادات الدوبامين انكماش أورام النخامة المفرزة للبرولاكتين وتقلل من تراكيز البرولاكتين الدموية وتعيد حدوث الاباضة في 70 % من النساء الذين يعانون من أورام بسيطة و30 % من النساء الذين يعانون من أورام كبيرة. وتستخدم شادات الدوبامين أيضاً (البروموكريبتين) في علاج ضخامة الأطراف لوحده أو بالمشاركة مع Octreotide.

Bromocriptine من مشتقات الارغوت عالية الألفة لمستقبلات D2 عمره النصفي 7 ساعات. يعطى يومياً بجرعة 1.25 مغ وتزداد الجرعة بحسب التحمل. يحتاج معظم المرضى لجرعة 2.5 . 7.5 مغ من البروموكريبتين.

cabergoline من مشتقات الارغوت عالية الألفة لمستقبلات D2. عمره النصفي 65 ساعة. يعطى بجرعة 0.25 مغ مرتين يومياً فموياً أو مهبلياً ويمكن زيادة الجرعة حتى 1 مغ مرتين يومياً.

Quinagolide مشتق غير ارغوتي عالي الألفة لمستقبلات D2، عمره النصفي 20 ساعة.

تسبب هذه الأدوية صداع، غثيان، هبوط ضغط دم انتصابي وتعب. يعتبر الكابرغولين آمن أثناء الحمل.

الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) أو corticotropin

يصطنع ACTH ويتحرر من الخلايا الموجهة القشرية بتأثير الهرمون المطلق لموجهة الكظر CRH. يتم اصطناع ACTH من الطليعة الببتيدية pro-opiomelanocortin (POMC) التي تخضع لعملية تحلل بروتيني بواسطة الأنزيم المحول للطليعة الهرمونية prohormone convertase PC1 ليعطي ACTH و β-lipotropin (β-LPH) الذي يشكل طليعة لـ β-endorphin المسكن للألم وببتيدات أخرى. يفرز ACTH بشكل دفقات يومية تبلغ أقصاها في السادسة صباحاً وأدناها في المساء.

يرتبط ACTH بمستقبلاته الموجودة في قشر الكظر لينبه عملية اصطناع وتحرر الستيروئيدات القشرية والمعدنية (تسريع تحول الكوليسترول إلى بريغنينولون).

يعتبر Tetracosactide مضاهئ صنعي لـ ACTH يستخدم تشخيصياً لقياس كفاءة قشر الكظر (التمييز بين قصور قشر الكظر الأولي أو مرض أديسون وقصور قشر الكظر الثانوي الناتج عن قصور النخامة ونقص انتاج ACTH)

الهرمونات الموجهة للخلايا الميلانية

(Melanocyte-stimulating hormone) أو melanocortins

وتضم α-MSH و β-MSH و γ-MSH التي تحرض بشكل رئيسي انتاج الميلانين من قبل الخلايا الميلانية melanocytes وبالتالي فهي مسؤولة عن لون الجلد والشعر. تفرز من أعصاب تسمى أعصاب POMC في الوطاء وتبدي فعلها من خلال الارتباط بمستقبلات الميلانوكورتين (MC_{1-5}).

يلعب α-MSH أدوراً اضافية وهي إنقاص تحرر بعض السيتوكينات وإنقاص ارتشاح العدلات ويبدي فعلاً مضاداً للالتهاب وخافضاً للحرارة ويلعب دوراً في تنظيم الشهية.

هناك عوامل أخرى ترتبط بمستقبلات الميلانوكورتين وهي agouti-signalling protein و agouti-related peptide والمسماة سوية agouti وهي تعاكس فعل الميلانوكورتينات على مستقبلاتها وتلعب دوراً في تنظيم الشهية.

هرمونات الفص الخلفي

الأكسيتوسين Oxytocin

هو عبارة عن ببتيد مؤلف من 9 أحماض أمينية. يساهم في حدوث المخاض والولادة ويسهل تدفق الحليب عند المرأة المرضع. حيث تبدأ العضلات الملساء الرحمية في النصف الثاني من الحمل بزيادة التعبير عن مستقبلات الأوكسيتوسين وتصبح أكثر حساسية لهذا الهرمون.

يعطى الأوكسيتوسين وريدياً لتحريض المخاض ويعطى حقناً عضلياً للسيطرة على نزف بعد الولادة. لا يرتبط ببروتينات البلاسما ويطرح عن طريق الكلية والكبد وعمره النصفي لا يتجاوز 5 دقائق. يحرض تقلص الرحم من

خلال ارتباطه بمستقبلاته من النوع المرتبط بالبروتين G حيث يؤدي إلى تحرر الكالسيوم وحدوث التقلص. يسبب أيضاً تنبيه تحرر البروستاغلاندينات والليكوتريينات التي تعزز من تقلص الرحم. يسبب اعطاؤه بالجرعات الصغيرة زيادة تواتر وقوة تقلص عضلة الرحم وبالجرعات الأعلى يسبب تقلصاً مستمراً.

يسبب الأوكسيتوسين عند استخدامه للتحريض نقصاً في تدفق الدم المشيمي إلى الجنين ولذلك يجب مراقبة معدل ضربات القلب وقد يستدعي انخفاض معدل ضربات القلب الولادة القيصرية الفورية.

يسبب الأوكسيتوسين أيضاً تقلص الخلايا البطانية العضلية المحيطة بالجيوب الثديية مما يسبب تدفق الحليب وبدونه لا يتم الارضاع الطبيعي. قد يسبب بالجرعات العالية فعالية مضادة للإدرار بسبب ارتباطه بمستقبلات الفازوبرسين.

ت.ج: قد يسبب التحريض الشديد حدوث شدة عند الجنين أو انسلاخ المشيمة أو تمزق الرحم وتسبب التراكيز العالية جداً حدوث احتباس سوائل وانخفاض تراكيز الصوديوم الدموية وفشل قلب ونوبات وموت.

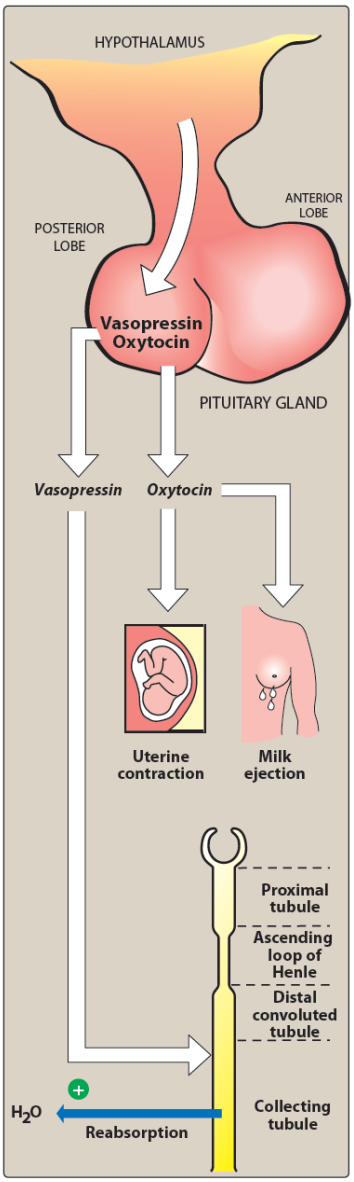
Atosiban مضاد لمستقبلات الأوكسيتوسين يستخدم في بعض البلدان كحال للمخاض لتثبيط الولادة المبكرة.

الفازوبرسين Vasopressin

يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية عند انخفاض ضغط الدم أو ارتفاع توتر البلازما plasma tonicity وهو مقبض وعائي ومضاد للإدرار ويسبب نقصه حدوث السكري التفه diabetes insipidus.

Desmopressin مضاهئ صنعي للفازوبرسين طويل التأثير مع تأثيرات مقبضة أقل وتأثيرات مضادة للإدرار أكبر بـ400 مرة من الفازوبرسين ويعطى وريدياً وتحت الجلد وداخل الأنف وعمره النصفي 1.5 .2.5 ساعة.

يعطى الفازوبرسين حقناً عضلياً أو وريدياً وعمره النصفي حوالي 15 دقيقة ويستقلب كبدياً وكلوياً. يعمل على نوعين من المستقبلات المرتبطة بالبروتين G وهي V1 الموجودة في العضلات الملساء الوعائية وتسبب تقلص الأوعية وV2 الموجودة في خلايا الأنابيب الكلوية وتقلل الادرار من خلال زيادة نفوذية وامتصاص الماء في الأنبوب الجامع الكلوي.



يستخدم الفازوبرسين والديسموبرسين لعلاج السكري التفه الناتج عن مرض نخامي ويستخدم الفازوبرسين في ايقاف نزف دوالي المري ونزوف الكولون.

ت.ج: صداع، غثيان، تقلصات بطنية، هيجان وتفاعلات تحسسية.

يستعمل الفازوبرسين بحذر عند مرضى الشرايين التاجية.

مضادات الفازوبرسين:

Conivaptan ألفته عالية لـ V1 و V2 وTolvaptan الذي يمتلك ألفة أعلى بـ 30 مرة لمستقبلات V2 من V1.

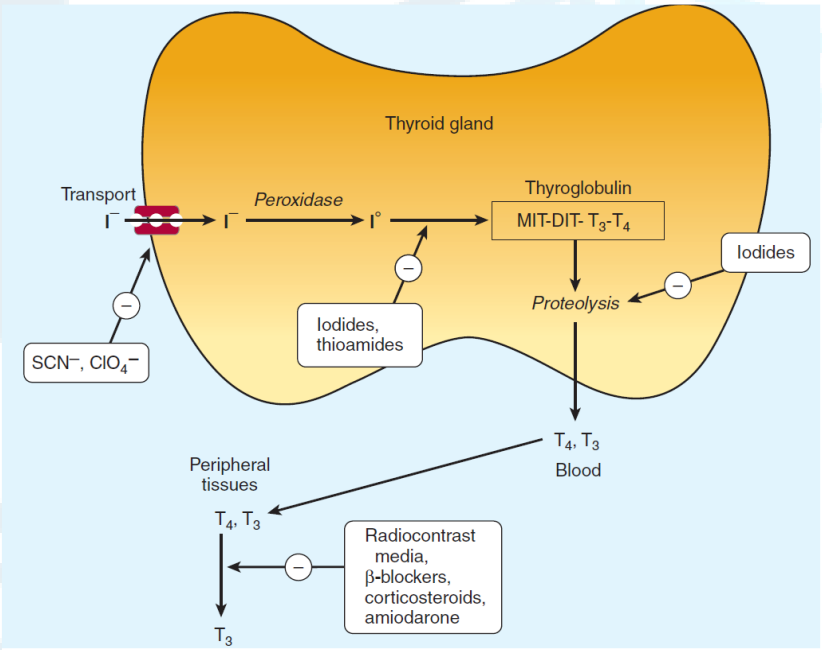
تستخدم في حالات نقص شوارد الصوديوم في الدم وحالات فشل القلب الحاد المترافق مع ارتفاع تراكيز الفازوبرسين.

هرمونات الغدة الدرقية

Thyroid Hormones

تفرز الغدة الدرقية كل من triiodothyronine (T_3) وthyroxine (T_4) بكميات كافية لتأمين نمو وتطور طبيعيين وحرارة جسم وطاقة طبيعية. تحتوي هذه الهرمونات على 59% و65% من اليود بالترتيب. بالمقارنة مع T_4 فإن T_3 يعتبر أكثر فعالية بأربع مرات وأسرع في بدء الفعل ولكن عمره النصفي أقصر. تفرز الغدة الدرقية أيضاً هرمون الكالسيتونين المنظم لاستقلاب الكالسيوم.

الاصطناع الحيوي لهرمونات الدرق:



- ينقل اليود الشاردي (iodide) إلى خلايا الغدة الدرقية بواسطة ناقل اليود/الصوديوم (نقل فعال). تثبط هذه الخطوة بالتيوسيانات SCN^- والبيركلورات ClO_4^-.
- يتم أكسدة اليود الشاردي I^- بواسطة أنزيم البيروكسيداز إلى يود حيث يرتبط مباشرة بثمالات التيروزين في جزيئة التيروغلوبين لتشكل أحادي يود تيروزين MIT وثنائي يود تيروزين DIT. يثبط أنزيم البيروكسيداز بالتراكيز العالية من شوارد اليود وبشكل أطول بأدوية التيوأميد.
- ضمن جزيئة التيروغلوبين ترتبط جزيئتين من DIT لتشكل التيروكسين T_4 وترتبط جزيئة MIT مع DIT لتشكل T_3.

- يتحرر كل من T_3 وT_4 و MIT و DIT بالتحرر الخلوي والتحلل البروتيني للتيروغلوبولين على حدود الخلية الداخلية. يزال اليود من DIT و MIT ويعاد استخدامه مجدداً. تثبط عملية التحلل البروتيني بوجود تراكيز عالية من اليود الشاردي داخل الغدة الدرقية.

نقل الهرمونات الدرقية واستقلابها المحيطي وحرائكها:

تبلغ نسبة T_3 / T_4 في التيروغلوبولين 1/5. ينشأ معظم T_3 الدوراني من الاستقلاب المحيطي لـ T_4.

يرتبط T_3 وT_4 بشكل عكوس ببروتينات البلاسما (الغلوبولين الرابط للتيروكسين TBG). يخرج حوالي 0.04% من T_4 و0.4% من T_3 بشكل حر.

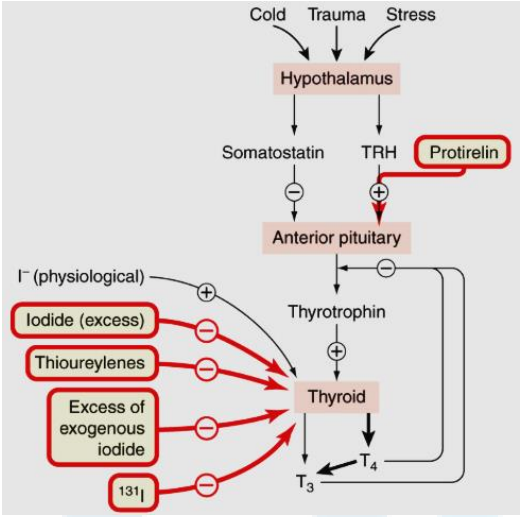
يتم الاستقلاب بإزالة اليود فإما أن تتم ازالة يود واحد من الحلقة الخارجية لينتج T_3 الذي يعتبر أكثر فعالية بأربع مرات من T_4 أو إزالة يود واحد من الحلقة الداخلية لينتج T_3 المقلوب rT_3 غير الفعال. تثبط بعض الأدوية مثل الأميودارون وحاصرات β والكورتيزونات والوسط اليودي المستخدم في التشخيص الشعاعي Iodinated contrast media وبعض الأمراض المزمنة والمجاعة من فعالية الأنزيم المحول لـ T_4 إلى T_3 مما يؤدي إلى انخفاض تراكيز T_3 وارتفاع تراكيز rT_3 غير الفعال.

المتغيرات	T_4	T_3
حجم التوزع	10 لتر	40 لتر
الكمية خارج الغدة الدرقية	800 ميكروغرام	54 ميكروغرام
الانتاج اليومي	75 ميكروغرام	25 ميكروغرام
التصفية الاستقلابية في اليوم	1.1 لتر	24 لتر
العمر النصفي	7 أيام	يوم واحد
التراكيز البلازمية الكلية	4.8–10.4 mcg/dL 62–134 nmol/L	60–181 ng/dL 0.92–2.79 nmol/L
التراكيز البلازمية الحرة	0.8–2.7 ng/dL 10.3–34.7 pmol/L	230–420 pg/dL 3.5–6.47 pmol/L
الكميات المرتبطة	%99.96	%99.6
الفعالية الحيوية	1	4
الامتصاص بعد التناول الفموي	%80	%95

تنظيم افراز الهرمونات الدرقية:

ينظم افراز الهرمونات الدرقية بكل من TSH النخامي والهرمونات الوطائية المنظمة له (TRH والسوماتوستاتين) وتراكيز اليود في الدم. تثبط التراكيز العالية من اليود أنزيم البيروكسيداز وتمنع عملية تضمين اليود ضمن جزيئة التيروزين.

في مرض هاشيموتو، يفرز الجسم أضداد تجاه أنزيم البيروكسيداز أو التيروغلوبولين أو مستقبلات TSH مما يمنع اصطناع الهرمونات الدرقية ويسبب قصور الغدة الدرقية hypothyroidism (مرض مناعي ذاتي).



اضطرابات وظائف الغدة الدرقية:

قصور الدرق Hypothyroidism:

يترافق مع بطء قابل للعكس في جميع وظائف الجسم (القلب وCNS وجهاز الهضم وجهاز التنفس والعضلات الهيكلية والكلية والدم وجهاز التكاثر والاستقلاب) وتتضمن الأعراض:

بطء القلب	نقص الذاكرة والتركيز
تغير الصوت ونقص السمع	عدم تحمل البرد وتساقط الشعر
إمساك وزيادة وزن مع نقصان الشهية	قصر النفس
تعب وضعف في العضلات الهيكلية	ألم وانتفاخ في المفاصل

غزارة وشدة في الدورة الشهرية

يسبب وجوده عند الأطفال تراجع في النمو وقزم dwarfism وتخلف عقلي.

يشخص مخبرياً بانخفاض مستويات التيروكسين وارتفاع مستويات TSH.

أهم أسباب قصور الدرق:

- مرض هاشيموتو (مناعي ذاتي: أضداد تجاه أنزيم البيروكسيداز أو التيروغلوبولين أو مستقبلات TSH)
- عوز في الأنزيم المصنع للهرمونات
- قصور محرض بالأدوية (شوارد اليود، الليثيوم، الفلورايد، التيوأميدات، فينيل بوتازون، الأميودارون، التيوسيانات، البيركلورات)
- العلاج بالأشعة، العلاج باليود المشع، استئصال الدرق
- عوز TSH (خلل نخامي)

قد يحدث في حالات قصور الدرق غير المعالج ما يسمى بسبات الوذمة المخاطية Myxedema Coma وهي حالة مهددة للحياة تتجلى بحدوث ضعف وغيبوبة وانخفاض حرارة الجسم وانخفاض التنفس ونقص سكر الدم ونقص صوديوم الدم وصدمة وموت.

فرط نشاط الدرق hyperthyroidism:

تتشابه أعراض فرط الفعالية الدرقية مع أعراض زيادة الفعالية العصبية الودية (وخاصة على الجهاز القلبي الوعائي) علماً أنه لا يحدث ارتفاع في تراكيز الكاتيكول أمينات ولكن يحدث تغييرات في فعالية الأدنيل سيكلاز المحرض بالكاتيكول أمينات وقد يفسر ذلك بزيادة عدد المستقبلات β أو تضخم الاشارات الخلوية الناتجة عن تفعيلها. وتتضمن الأعراض تسرع القلب، رعاش، انتاج زائد للحرارة، تعرق زائد، قلق ونرفزة ويحدث في الحالات التالية:

- مرض Graves أو الدراق الجحوظي حيث تفرز اللمفاويات أضداداً محفزة لمستقبلات TSH (TSH-R Ab) وتسمى أيضاً بالغلوبولينات المناعية المحرضة للدرق التي ترتبط بالمستقبلات على الغدة الدرقية وتحرضها على انتاج الهرمونات بشكل مشابه لـ TSH مما يسبب فرط في نشاط الدرق وحدوث الانسمام الدرقي. يشخص مخبرياً بارتفاع مستويات T4 وانخفاض TSH
- الانسمام الدرقي العقدي toxic nodular goitre
- العاصفة الدرقية Thyroid Storm

الدراق أو تضخم الغدة الدرقية البسيط غير السام simple, non-toxic goitre:

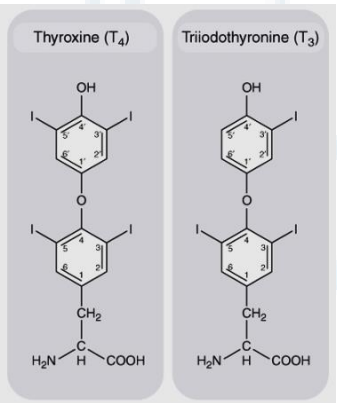
يحدث في حالات نقص الوارد الغذائي من اليود أو تناول مولدات الدراق goitrogens مثل اللفت والشوندر السكري.

الدراسة الدوائية لهرمونات الدرق ومضادات الدرق

هرمونات الدرق

الحرائك الدوائية:

يمتص التيروكسين أفضل ما يمكن من العفج واللفائفي. يتعلق الامتصاص بوجود الطعام والأدوية والحموضة الغاسترية والفلورا المعوية. تبلغ الفعالية الحيوية للتيروكسين بعد التناول الفموي 80% بينما تبلغ لـ T_3 95%.



تزداد التصفية الاستقلابية لهذه الهرمونات ويقل عمرها النصفي في مرضى فرط نشاط الدرق ويحدث العكس في قصور الدرق.

تزيد الأدوية التي تحرض الأنزيمات الكبدية مثل الريفامبين والفينوباربيتال والكاربامازيبين والفنتوئين ومثبطات التيروزين كيناز ومثبطات البروتياز الخاص بـ HIV من استقلاب T_3 وT_4.

آلية التأثير:

تتحرر الأشكال الحرة من T_3 وT_4 من البروتينات الرابطة وتدخل الخلية بالنقل الفعال. يتحول T_4 إلى T_3 داخل الخلية ويدخل T_3 إلى داخل النواة حيث يرتبط بمستقبلات خاصة من نمط المستقبلات النووية داخل الخلوية ويؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى زيادة انتاج RNA وبالتالي زيادة اصطناع البروتين. توجد مستقبلات هرمونات الدرق في الغدة النخامية والكبد والكلية والقلب والعضلات الهيكلية والرئتين والأمعاء وهي الأنسجة الحساسة للهرمونات أما الأنسجة غير الحساسة كالخصى والطحال فيكون عدد المستقبلات أقل. يوجد عدد متوسط من المستقبلات في الدماغ. ووفقاً لفعاليتها الفيزيولوجية فإن ألفة المستقبلات لـ T_4 أقل بعشر مرات من T_3.

تأثيرات هرمونات الدرق:

تعمل هذه الهرمونات على معظم أنواع الخلايا في الجسم الحي حيث تزيد من معدل الاستقلاب الأساسي ومن تصنيع البروتينات وتساعد في تنظيم النمو الطولي للعظم بالتزامن مع GH وفي تطور ونضج الأعصاب وتطور ووظيفة النسج الجنسية. تزيد هذه الهرمونات من حساسية الجسم لفعل الكاتيكول أمينات.

تعتبر هامة جداً في تطور وتمايز كل خلايا الجسم وتنظم استقلاب البروتينات والسكريات والدسم الضرورية لانتاج الطاقة كما وتساهم في استقلاب الفيتامينات وتنظيم حرارة الجسم.

المستحضرات الصيدلانية:

ليفوتيروكسين levothyroxine ، ليوتيرونين liothyronine، ليوتركس liotrix (مزيج من الهرمونين).

يعتبر الليفوتيروكسين الخيار الأفضل في المعالجة المعاوضة للهرمونات بسبب ثباته وقلة كلفته وغياب التأثيرات التحسسية وسهولة قياس التراكيز البلازمية وطول عمره النصفي (7 أيام) مما يسمح بإعطاء الجرعة مرة واحدة يومياً. وكذلك فإن T_4 يتحول إلى T_3 داخل الخلايا (مما يؤمن وجود الهرمونين معاً).

على الرغم من أن ليوتيرونين أقوى بـ 3 . 4 مرات من الليفوتيروكسين إلا أنه غير مفضل في المعالجة المعاوضة للهرمونات بسبب قصر عمره النصفي (24 ساعة) الذي يتطلب اعطاء عدة جرعات يومياً وارتفاع سعره وصعوبة تحري كفايته باستخدام التحاليل العادية. بالإضافة إلى زيادة خطر السمية القلبية (بسبب الفعالية العالية).

يستخدم فقط للمعالجة قصيرة الأمد لتثبيط افراز TSH.

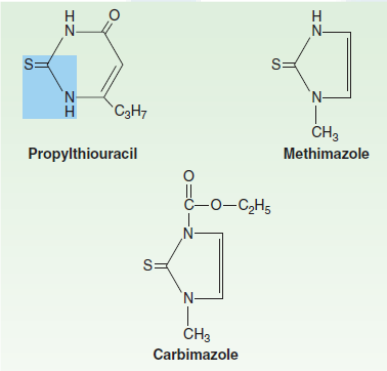
عمر هذه المستحضرات على الرف حوالي السنتين إذا حفظت في عبوات عاتمة.

ترتبط سمية التيروكسين بتراكيزه الدموية وتتجلى عند الأطفال بحدوث الهيجان والأرق وسرعة في النمو ونضج العظام. أما عند البالغين تتجلى بحدوث نرفزة وعدم تحمل الحرارة وخفقان وتسرع قلب أو نقص وزن غير واضح السبب. تسبب المعالجة المزمنة بالتيروكسين وخاصة عند المتقدمين بالسن حدوث لانظميات أذينية وترقق عظام.

مضادات هرمونات الدرق

يتم تخفيض فعالية هرمونات الدرق باستخدام عوامل تتداخل مع انتاج هذه الهرمونات أو تتداخل مع استجابة الأنسجة لهذه الهرمونات أو بالمعالجة الشعاعية أو الجراحية للغدة الدرقية.

التيوأميدات Thiomides



Methimazole و propylthiouracil و carbimazole.

يعتبر Methimazole أكثر فعالية بـ 10 مرات من propylthiouracil وهو الأكثر استخداماً عند الأطفال والبالغين

يستخدم propylthiouracil أثناء الحمل (خصوصاً الثلث الأول) على الرغم من امكانية احداثه لالتهاب الكبد لأنه أقل عبوراً إلى الجنين.

الديناميكية الدوائية:

تعمل هذه الأدوية على تثبيط اصطناع الهرمونات من خلال تثبيط فعل البيروكسيداز وتثبيط تضمين اليود ضمن جزيئة التيروزين. لا تؤثر هذه الأدوية في قبط شوارد اليود من قبل الغدة.

يثبط propylthiouracil وبشكل أقل Methimazole من عملية ازالة اليود من من كل من T_4 و T_3. تحتاج هذه الأدوية من 3-4 أسابيع حتى يظهر تأثيرها.

ت.ج: اضطرابات هضمية واقياء. قد يحدث تغير في احساس الذوق والشم وطفح مع Methimazole.

قد يسبب propylthiouracil حدوث التهاب كبدي مميت.

يترافق استعمال التيوأميدات مع نقص في المحببات agranulocytosis قد يؤدي إلى الموت.

الشوارد السالبة مثل بيركلورات البوتاسيوم (ClO_4^-):

تثبط قبط شوارد اليود من قبل الغدة الدرقية عن طريق تثبيط نواقل اليود. تستخدم في حالات فرط نشاط الدرق الناجم عن استعمال الأميودارون إلا أن استخدامها أصبح نادراً لأنها تسبب فقر دم لا تنسجي.

شوارد اليود iodides:

تمتلك شوارد اليود بالجرعات العلاجية > 6 مغ/اليوم فعلاً مثبطاً لتحرر الهرمونات ربما عن طريق منع تحلل التيروغلوبولين وتتحسن أعراض السمية الدرقية خلال 2-7 أيام. تنقص شوارد اليود من توعية وحجم الغدة المتضخمة مما يجعلها تستخدم قبل جراحة استئصال الغدة.

تزيد المعالجة بشوارد اليود من مخزون اليود داخل الغدة وقد تؤخر من فعل التيوأميدات لذلك تعطى بعد اعطاء التيوأميدات ويجب تجنبها في حال ضرورة المعالجة باليود المشع. لا تستخدم شوارد اليود لوحدها في

المعالجة لأن فعلها سينعكس خلال 2-8 أسابيع وربما يسبب سحبها تسمم درقي شديد. تستخدم في تدبير العاصفة الدرقية ولإعداد المرضى للاستئصال الجراحي للغدة الدرقية شديدة النشاط. لا تعطى بشكل مزمن للحوامل لأنها تعبر المشيمة وتسبب تضخم الغدة الدرقية لدى الجنين.

الأشكال المعتادة لهذا الدواء هي محلول Lugol (اليود ويود البوتاسيوم) والمحلول المشبع من يوديد البوتاسيوم. تتضمن التأثيرات السمية لاستخدام اليود ظهور العد وتضخم العقد اللعابية وتقرح الأغشية المخاطية والتهاب ملتحمة وسيلان أنف وطعم معدني في الفم واضطرابات في النزف ونادراً تفاعلات تحسسية.

اليود المشع Radioactive Iodine ^{131}I:

يعطى فموياً ويمتص بسرعة ليتركز في الغدة الدرقية ضمن الجريبات المخزنة للهرمونات. يؤثر من خلال اصدار أشعة تدمر بعد عدة أسابيع النسيج الداخلي للغدة وتمزق الجريبات. لا يعطى للحوامل لأنه يعبر المشيمة ويخرب الغدة الدرقية لدى الجنين ولا للمرضعات لأنه يعبر إلى الحليب. يعاني المريض بعد تخرب نسيج الغدة من نقص في T_4 وT_3 ولذلك يجب اعطاء معالجة معاوضة.

العوامل الحاصرة للمستقبلات الأدرنرجية:

مثل حاصرات بيتا (Propranolol) التي تقلل من أعراض السمية الدرقية (ارتفاع الضغط وتسرع القلب) ولكن لا تؤثر على تراكيز الهرمونات الدرقية. عندما تتجاوز جرعة Propranolol 160 مغ/اليوم تقل تراكيز T_3 بحوالي 20% بسبب تثبيط التحول المحيطي لـ T_4 إلى T_3.

الستيروئيدات القشرية ومعاكساتها

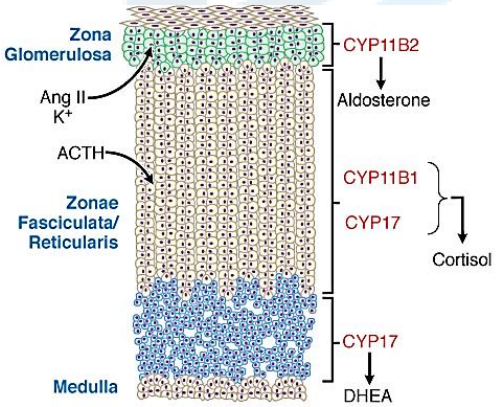
Corticosteroids& Antagonists

مقدمة:

هرمونات قشر الكظر الطبيعية هي جزيئات ستيروئيدية تصطنع وتتحرر من قشر الكظر. تستخدم الستيروئيدات الطبيعية والصنعية لعلاج اضطرابات غدة الكظر بالإضافة إلى العديد من الاضطرابات المناعية والالتهابية.

يفرز قشر الكظر عدد كبير من الستيروئيدات يمكن تصنيفها في ثلاثة أصناف:

- الستيروئيدات القشرية السكرية: (الكورتيزول) لها تأثيرات هامة في الوظائف المناعية والاستقلابية.
- الستيروئيدات المعدنية: (الألدوستيرون) لها فعالية في احتباس الملح.
- الستيروئيدات الأنروجينية والأستروجينية: DHEAS الشكل المسلفن من ديهيدرو ابي أندوستيرون DHEA الأندروجين الكظري الرئيسي (من الناحية الكمية) المفرز من قشر الكظر.



ينظم افراز ستيروئيدات قشر الكظر بواسطة الهرمون النخامي ACTH أو الكورتيكوتروبين بينما يتم تنظيم افراز الألدوسترون بتأثير كل من تراكيز شوارد البوتاسيوم في الدم وتفعيل جملة الرينين أنجيوتنسين.

الستيروئيدات القشرية السكرية (GCs) الموجودة طبيعياً (الكورتيزول أو الهيدروكورتيزون):

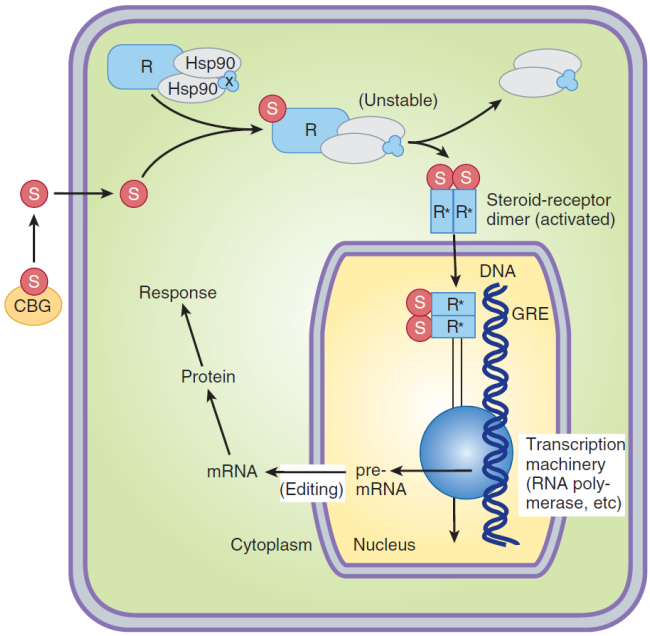
يمتلك الكورتيزول تأثيراً هاماً في تنظيم العمليات الاستقلابية والوظائف القلبية الوعائية والنمو والمناعة. يتم تنظيم اصطناع وافراز الكورتيزول باحكام من قبل CNS ويتأثر بشكل كبير بتراكيز الكورتيزول الدورانية (تلقيم راجع سلبي) وتراكيز الستيروئيدات السكرية خارجية المنشأ (الصنعية).

يتم افراز الكورتيزول بمعدل 10 – 20 مع يومياً بنظام يومي يتأثر بدفعات ACTH التي تبلغ ذروتها في الصباح الباكر وبعد الوجبات وخاصة الغداء أما أقلها فيكون عند منتصف الليل. يرتبط الكورتيزول بالبروتين الدوراني المسمى الغلوبولين الرابط للستيروئيدات الكظرية CBG الذي يربط حوالي 90 % من الكورتيزول في الحالات الطبيعية. (يرتفع CBG في الحمل وحالات فرط الدرق والمعالجة بالاستروجينات وينخفض في حالات قصور الدرق ونقص البروتين).

ترتبط الستيروئيدات القشرية السكرية الصنعية (ديكسامستازون) بالألبومين أكثر من ارتباطها بـ CBG. يبلغ عمره النصفي 60-90 دقيقة ويزداد في حالات الشدة وقصور الدرق.

آلية التأثير:

ترتبط GCs بمستقبلاتها التي تنتمي إلى عائلة المستقبلات النووية وتتداخل هذه المستقبلات مع محضض promotor الجينات وتنظم عملية النسخ الخاصة بهذه الجينات.



تكون هذه المستقبلات بشكل أوليغوميرات في سيتوبلاسما الخلية مرتبطة بمعقد مع بروتينات الصدمة الحرارية Hsp وبروتينات أخرى. يدخل الكورتيزول من الدم إلى الخلية بشكله الحر ويرتبط بمستقبله ليشكل معقد آخر غير ثابت يخضع لتغيرات بنيوية تسمح له بالانفصال عن Hsp 90. يتماثر القسم المتبقي ليشكل ثنائي يدخل إلى نواة الخلية ويرتبط بـ GRE عنصر الاستجابة للستيروئيدات القشرية السكرية الموجود على المنطقة المنظمة للجين وتنظم النسخ المتواسط بـ RNA polymerase. (زيادة أو تثبيط التعبير الجيني). تساهم العديد من العوامل المنظمة في تسهيل أو تثبيط الاستجابة للستيروئيدات. ينتج عن ذلك تعديل في mRNA الذي ينقل إلى الستوبلاسما ويترجم لاحقاً إلى بروتينات تسبب حدوث الاستجابة للهرمون.

التأثيرات الفيزيولوجية:

1. تأثيرات استقلابية Metabolic effects: تؤثر GCs بشكل مرتبط بالجرعة في استقلاب السكريات والبروتينات والدسم وتعتبر نفس هذه التأثيرات مسؤولة عن ت.ج لدى الاستعمال العلاجي لهذه العوامل.

تحرض GCs الاصطناع الجديد للغلوكوز gluconeogenesis من الحموض الأمينية واصطناع الغليكوجين في حالة الصيام حيث تحرض الأنزيمات (phosphoenolpyruvate carboxykinase، glucose-6- phosphatase، والأنزيم المصنع للغليكوجين) وكذلك تحرض تحرر الأحماض الأمينية في الطور التقويضي الاستقلابي في العضلات (الحاجة إلى الطاقة).

تزيد GCs من مستويات الغلوكوز في الدم وبذلك فهي تحرض افراز الأنسولين وتمنع قبط الغلوكوز من الخلايا العضلية وبنفس الوقت تحرض عملية التحلل الشحمي بتحفيز أنزيم الليباز. يحرض الأنسولين الناتج عملية تشكل الشحوم وبدرجة أقل عملية التحلل الشحمي مما يؤدي إلى زيادة صافية في عملية تصريف الشحوم مترافقة مع زيادة تحرر في الأحماض الدسمة والغليسيرول في الدوران. تظهر النتائج النهائية لهذه الأفعال أثناء الصوم حيث أن عملية الاصطناع الجديد للغلوكوز وتحرر الحموض الأمينية من تقويض العضلات وتثبيط القبط المحيطي للغلوكوز وتحريض عملية تحلل الشحوم جميعها تساهم في الحفاظ على دعم ثابت من الغلوكوز إلى الدماغ.

كخلاصة يمكن القول أن GCs ترفع سكر الدم وتحرض تقويض بروتينات العضلات وتسبب تحرر الأنسولين. وتسبب كل من تحلل وتشكل الشحوم مع زيادة صافية لصالح تراكم الشحوم في مناطق معينة كالوجه والأكتاف والظهر.

2. تأثيرات مقوضة أو مضادة للبناء Catabolic effects:

تمتلك GCs تأثيرات مقوّضة على العضلات والنسج اللمفاوية والنسج الضامة والشحوم المحيطية والجلد وتسبب الجرعات فوق الفيزيولوجية إنقاص كتلة العضلات وضعف ورقة الجلد وترقق عظام (كما يحدث في متلازمة كوشينغ) مما يحد من الاستخدام طويل الأمد لهذه العوامل. كما أنها تثبط النمو عند الأطفال.

3. تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة Anti-Inflammatory and Immunosuppressive Effects

تقللGCs بشكل كبير من المظاهر الالتهابية ويعود ذلك إلى تأثيرها العميق في تركيز وتوزع ووظائف كريات الدم البيض المحيطية وتأثيرها المثبط للسيتوكينات والوسائط الالتهابية الأخرى.

يتصف الالتهاب بغض النظر عن السبب بعملية تدفق وارتشاح كريات الدم البيضاء إلى النسيج المتأثر. يتم تواسط هذه الأحداث بسلسلة معقدة من التفاعلات بين جزيئات الالتصاق في الكريات البيض وبين الخلايا البطانية والتي تتثبط بفعل GCs. بعد جرعة وحيدة من GCs قصيرة التأثير يزيد تركيز العدلات بينما ينخفض تركيز اللمفاويات البائية والتائية والوحيدات والحامضات والأسسات. تبلغ هذه التغيرات ذروتها بعد 6 ساعات وتتلاشى بعد 24 ساعة. يعزى ازدياد عدد العدلات إلى زيادة تدفقها من نقي العظم إلى الدوران وبسبب نقص هجرتها من الأوعية الدموية مما يقلل تواجدها في منطقة الالتهاب. أما انخفاض مستوى اللمفاويات البائية والتائية فيعود إلى حركتها من الدوران إلى النسج اللمفاوية.

تثبط GCs أيضاً عمل ووظيفة البالعات النسيجية والخلايا الأخرى المقدمة للمستضد حيث تقلل من قدرتها على الاستجابة للمستضدات. يؤدي تأثيرها على البالعات إلى الحد من قدرة الأخيرة على البلعمة وقتل الأحياء الدقيقة

وانتاج العامل المنخر للورم TNF-α والانترلوكين 1 والميتالوبروتيناز ومفعل البلاسمينوجين. يقل انتاج IL-12 والانترفيرون غاما من اللمفاويات والبالعات والتي تعد من أهم محرضات T_H1 والمناعة الخلوية.

تثبط GCs أيضاً الفوسفوليباز A2 (PLA2) مما يقلل من انتاج البروستاغلاندينات وPAF (وسيط التهابي) والليكوتريينات. تقللGCs من التعبير عن COX2 الأنزيم المحرض في الخلايا الالتهابية مما يقلل من الكمية المتوفرة لانتاج البروستاغلاندينات الالتهابية. وتقلل من التعبير عن IL-2 وIL3.

تسبب GCs تقلص وعائي عندما تطبق على الجلد مباشرة ربما بسبب منع تحرر الوسائط من الخلايا البدينة وتقلل من النفوذية الشعرية عن طريق تقليل كمية الهيستامين المتحررة من الخلايا البدينة والأسسات.

تقلل الجرعات العالية من GCs من انتاج الأضداد بينما الجرعات المتوسطة (20 مع من البريدنيزون) لا تؤثر في انتاج الأضداد.

4. تأثيرات أخرى:

تسبب الجرعات العالية من GCs حدوث تغيرات سلوكية كالأرق والنشوة يتلو ذلك حدوث اكتئاب.

يسبب الاعطاء المزمن من GCs تقليل افراز ACTH وGH وLH وTSH من الغدة النخامية.

وتسبب الجرعات العالية قرحة معدية ربما أيضاً بسبب إنقاص الاستجابة المناعية المحلية ضد الملتوية البوابية.

تسبب GCs إعادة توزع الشحوم مع ازدياد في الشحوم الحشوية والوجهية وفي مؤخرة العنق وأعلى الترقوة.

تعاكس تأثير Vit D على امتصاص الكالسيوم. تزيد GCs عدد الصفيحات وكريات الدم الحمر.

يسبب عوز الكورتيزول فشل الوظيفة الكلوية وخاصة الترشيح الكبيبي وزيادة افراز الفازوبريسين ونقص القدرة على اطراح حمل الماء.

لـ GCs دور هام في تطور الرئتين عند الأجنة حيث تحفز تشكل Surfactant المادة الفعالة سطحياً الرئوية الضرورية للتنفس.

أهم الستيروئيدات القشرية السكرية:

1. الكورتيزول المذكور سابقاً: يمتص بشكل جيد لدى إعطائه فموياً وتتم تصفيته كبدياً وله زمن تأثير قصير مقارنة بالمركبات الصنعية. على الرغم من أن عبوره ضعيف عبر الجلد السليم إلا أنه يعبر بسرعة عبر الجلد الملتهب والأغشية المخاطية. يسبب احتباس سوائل (بسبب فعاليته أيضاً كقشراني معدني) وهذا السبب الرئيسي لحدوث ارتفاع ضغط الدم عند مرضى ورم الكظر المفرز للكورتيزول أو أورام النخامة المفرزة لـ ACTH (متلازمة كوشينغ).

1. الستيروئيدات السكرية الصنعية:

تعد هذه الأدوية عوامل هامة في علاج الاضطرابات الالتهابية والمناعية والدموية والعديد من الاضطرابات الأخرى. مما حث على تطوير العديد من الستيروئيدات الصنعية بفعالية مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة.

تصنع هذه العوامل من حمض الكوليك الموجود في الماشية. تعمل بنفس آلية الكورتيزول. أهمها prednisone ومستقلبه الفعال prednisolone وdexamethasone وtriamcinolone. تتميز هذه العوامل بأعمار نصفية طويلة مقارنة بالكورتيزول وزمن فعل أطول وتأثير أقل باحتباس السوائل وعبور أكبر عبر الأغشية الدسمة من أجل التطبيق الموضعي. (الجدول للحفظ)

طورت العديد من هذه العوامل للاستخدام في الربو وظروف أخرى حي تتمتع بفعالية سطحية جيدة على الغشاء المخاطي أو الجلد مع تجنب الفعالية الجهازية. فمثلاً budesonide وBeclomethasone تدخل بسرعة مخاطية الطرق الهوائية وتمتلك عمر نصفي قصير جداً بعد وصولها الدم مما يقلل من السمية والتأثيرات الجانبية.

Agent	Activity[1]			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-Inflammatory	*Topical*	*Salt-Retaining*		
Short- to medium-acting glucocorticoids					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable
Methylprednisolone	5	5	0.25	4	Oral, injectable
Meprednisone[2]	5		0	4	Oral, injectable
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5[3]	0	4	Oral, injectable, topical
Paramethasone[2]	10		0	2	Oral, injectable
Fluprednisolone[2]	15	7	0	1.5	Oral
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25–40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	0	250	2	Oral
Desoxycorticosterone acetate[2]	0	0	20		Injectable, pellets

[1]Potency relative to hydrocortisone.
[2]Outside USA.
[3]Triamcinolone acetonide: Up to 100.

الاستخدامات السريرية:

A: تشخيص وعلاج اضطرابات وظائف الكظر:

1. علاج فشل قشر الكظر:

- المزمن: مثل مرض أديسون ويستخدم هنا الهيدروكورتيزون إضافة للفلودروكورتيزون المسبب لاحتباس السوائل. لا تعطى الستيروئيدات القشرية الصنعية طويلة الأمد في هذه الحالة.
- الحاد: المترافق مع ظروف مهددة للحياه كالصدمة والالتهاب والرضوض. ويستخدم الهيدروكورتيزون أيضاً.

2. زيادة أو انخفاض وظيفة قشر الكظر:

- تضخم الكظر الخلقي: خلل في اصطناع الكورتيزول نتيجة خلل في أنزيماته المصنعة يؤدي إلى زيادة افراز ACTH وزيادة تحفيز قشر الكظر لافراز 17 هيدروكسي بروجسترون مما يؤدي إلى تضخم الغدة. هنا يعطى الهيدروكورتيزون وريدياً وتصحح السوائل والشوارد وبعد ذلك يستخدم الهيدروكورتيزون فموياً لضمان نمو طبيعي. يعطى الفلودروكورتيزون للمحافظة على ضغط دم طبيعي.
- بعد الجراحة لدى مرضى متلازمة كوشينغ: (ورم نخامي مفرز لـ ACTH أو ورم كظري) تتميز بوجود وجه ممتلئ مدور وسمنة جذعية وضعف عضلات، سهولة في رض وجرح الجلد، خطوط وأثلام قرمزية ونقص في التئام الجروح وترقق عظام. بالإضافة إلى ارتفاع الضغط والسكري. تعالج هذه المتلازمة جراحياً وبعد الجراحة يوضع المريض على الكورتيزون.
- المقاومة المعممة الأساسية لـ GCs (متلازمة كروسوس)

3. استخدامات تشخيصية:

تشخيص متلازمة كوشينغ أو تشخيص الاكتئاب. يعطى الديكساميتازون: يحدث الديكساميتازون عادة تثبيط لافراز الهرمونات بنسبة 50%. في المرضى الذين لا يحدث لديهم تثبيط في افراز الكورتيزول وتكون مستويات ACTH مرتفعة فذلك يعني ورم مفرز لـ ACTH أما اذا كانت مستويات ACTH منخفضة فذلك يعني أن الورم كظري.

B: تنشيط بلوغ الرئتين عند الجنين:

يفضل استخدام البيتاميتازون لأن عبوره أكبر عبر المشيمة.

C: الاستخدامات خارج الكظرية:

التفاعلات التحسسية: الربو، عضات النحل، التهاب الجلد التماسي، التفاعلات الدوائية، التهاب الأنف التحسسي، الشري.....

الأمراض الوعائية المرتبطة بالكولاجين: التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة والذئبة الحمامية المختلطة متلازمات النسيج الضام، ألم العضلات الروماتيزمي، التهاب المفاصل الروماتيزمي، التهاب الشرايين الصدغي.

أمراض العين: التهاب القزحية الحاد والتهاب الملتحمة التحسسي والتهاب المشيمية والتهاب العصب البصري

الأمراض المعدية المعوية: داء الأمعاء الالتهابي، الذرب غير الاستوائي (سوء امتصاص مع تسطح للزغابات المعوية)، النخر الكبدي تحت الحاد

الاضطرابات الدموية: فقر الدم الانحلالي المكتسب، فرفرية الحساسية الحادة، اللوكيميا، اللمفوما، فقر الدم الانحلالي المناعي، فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب، الورم النخاعي المتعدد.

الالتهابات الجهازية: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (العلاج المستمر بجرعة معتدلة يسرع الشفاء ويقلل من الوفيات)

الأخماج: الالتهابات متلازمة الضائقة التنفسية الحادة، تعفن الدم

التهاب العظام والمفاصل: التهاب المفاصل والتهاب الجراب والتهاب غمد الوتر.

الاضطرابات العصبية: الوذمة الدماغية (يتم إعطاء جرعات كبيرة من الديكساميتازون للمرضى بعد جراحة الدماغ لتقليل الوذمة الدماغية في فترة ما بعد الجراحة)، التصلب المتعدد.

زرع الأعضاء: الوقاية والعلاج من الرفض

الأمراض الرئوية: ذات الرئة الاستنشاقية، والربو القصبي، والوقاية من متلازمة الضائقة التنفسية للرضع، والساركويد

الأمراض الكلوية: المتلازمة الكلوية

الأمراض الجلدية: التهاب الجلد التأتبي، الأمراض الجلدية، الحزاز البسيط المزمن (التهاب الجلد العصبي الموضعي)، الفطريات الفطرية، الفقاع، التهاب الجلد الدهني، الجفاف.

أمراض الدرق: أمراض الغدة الدرقية جحوظ خبيث، التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد

أمراض أخرى: فرط كالسيوم الدم، داء الجبال.

السمية والتأثيرات الجانبية:

تنتج التأثيرات الجانبية الرئيسية لـ GCs بسبب فعلها الهرموني مما يؤدي لظهور الصورة السريرية لمتلازمة كوشينغ (وجه مدور، ضخامة جذعية، شعرانية، بثور، قلق وزيادة شهية). (يحدث ذلك بجرعة يومية 100 مغ من الهيدروكورتيزون لمدة أسبوعين أو ما يعادله من الستيروئيدات المصنعة).

إن الهدم المستمر للبروتين وتحويل الحموض الأمينية إلى غلوكوز يسبب زيادة الحاجة للأنسولين ومع الزمن تحدث زيادة الوزن، اختزان حشوي للشحوم، ضعف وضياع عضلي، رقة في الجلد، أثلام قرمزية وضعف في التئام الجروح، ارتفاع سكر الدم وسكري، ترقق عظام. يجب إعطاء حمية غنية بالبروتين والبوتاسيوم للمرضى المعالجين بـ GCs.

تحدث أيضاً القرحة الهضمية، ويحدث تقنيع للالتهابات البكتيرية والفطرية.

قد يحدث ذهان حاد لدى المرضى المعالجين بجرعات عالية، مع اكتئاب وساد.

يرتفع الضغط داخل العين ويتحرض الزرق. قد يحدث ارتفاع طفيف للضغط داخل القحف.

تراجع للنمو عند الأطفال.

احتباس صوديوم وسوائل وفقدان للبوتاسيوم (مع الهيدروكورتيزون والأدوية التي تمتلك خاصية الستيروئيدات المعدنية) مما يسبب ارتفاع الضغط لدى المرضى الطبيعين ووذمة لدى مرضى الكلية والكبد وفشل قلب لدى مرضى القلب.

يحدث تثبيط الكظر (بسبب تثبيط المحور النخامي الكظري ويثبط افراز الهرمونات الستيروئيدية) عند استعمال GCs لمدة تزيد عن أسبوعين لذلك يجب أن توقف هذه الأدوية تدريجياً لتعود وظيفة الكظر بالتدريج كما ويسبب السحب المفاجئ عودة أعراض المرض الذي استعملت من أجله هذه الأدوية.

عندما تستعمل GCs لمدة تقل عن أسبوعين فإنه من غير العادي ظهور أعراض جانبية حادة ولكن قد يحدث أرق، تغيرات سلوكية وقرحة معدية حادة بعد عدة أيام من المعالجة. بالجرعات العالية قد يحدث التهاب بنكرياس (نادر ولكن شديد الخطورة).

الستيروئيدات القشرية المعدنية:

الألدوسترون والديوكسي كورتيكوستيرون DOC والفلودروكورتيزون الصنعي:

ينظم افراز الألدوسترون بواسطة ACTH وجملة الرينين أنجيوتنسين وهو هام في تنظيم حجم الدم وبالتالي ضغط الدم. يرتبط الألدوسترون بمستقبلاته الموجودة على الخلايا الرئيسة في الأنبوب المعوج البعيد ويعمل بآلية مشابهة للكورتيزون ويؤدي في النهاية إلى زيادة التعبير عن مضخات Na/K ATPase وقنوات ENaC الظهارية مما يسبب زيادة في عود امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسيوم.

يستخدم الفلودروكورتيزون لمعالجة نقص احتباس السوائل المرافق لقصور الكظر مع نقص الستيروئيدات المعدنية أو بعد استئصال الكظر.

مثبطات اصطناع ومعاكسات الستيروئيدات القشرية السكرية:

Aminoglutethimide وKetoconazole وMetyrapone وTrilostane وAbiraterone تثبط خطوات مختلفة من اصطناع GCs وتستخدم في علاج متلازمة كوشينغ أما Mifepristone (RU-486) فهو معاكس لـ GCs على مستقبلاتها وكذلك يستخدم في علاج متلازمة كوشينغ.

الستيروئيدات السكرية المستخدمة موضعياً في الأمراض الجلدية

Concentration in Commonly Used Preparations	Drug
Lowest efficacy	
0.25–2.5%	Hydrocortisone
0.25%	Methylprednisolone acetate (Medrol)
0.1%	Dexamethasone[1] (Decaderm)
1.0%	Methylprednisolone acetate (Medrol)
0.5%	Prednisolone (MetiDerm)
0.2%	Betamethasone[1] (Celestone)
Low efficacy	
0.01%	Fluocinolone acetonide[1] (Fluonid, Synalar)
0.01%	Betamethasone valerate[1] (Valisone)
0.025%	Fluorometholone[1] (Oxylone)
0.05%	Alclometasone dipropionate (Aclovate)
0.025%	Triamcinolone acetonide[1] (Aristocort, Kenalog, Triacet)
0.1%	Clocortolone pivalate[1] (Cloderm)
0.03%	Flumethasone pivalate[1] (Locorten)
Intermediate efficacy	
0.2%	Hydrocortisone valerate (Westcort)
0.1%	Mometasone furoate (Elocon)
0.1%	Hydrocortisone butyrate (Locoid)
0.1%	Hydrocortisone probutate (Pandel)
0.025%	Betamethasone benzoate[1] (Uticort)
0.025%	Flurandrenolide[1] (Cordran)
0.1%	Betamethasone valerate[1] (Valisone)
0.1%	Prednicarbate (Dermatop)

Concentration in Commonly Used Preparations	Drug
Intermediate efficacy (continued)	
0.05%	Fluticasone propionate (Cutivate)
0.05%	Desonide (Desowen)
0.025%	Halcinonide[1] (Halog)
0.05%	Desoximetasone[1] (Topicort L.P.)
0.05%	Flurandrenolide[1] (Cordran)
0.1%	Triamcinolone acetonide[1]
0.025%	Fluocinolone acetonide[1]
High efficacy	
0.05%	Fluocinonide[1] (Lidex)
0.05%	Betamethasone dipropionate[1] (Diprosone, Maxivate)
0.1%	Amcinonide[1] (Cyclocort)
0.25%	Desoximetasone[1] (Topicort)
0.5%	Triamcinolone acetonide[1]
0.2%	Fluocinolone acetonide[1] (Synalar-HP)
0.05%	Diflorasone diacetate[1] (Florone, Maxiflor)
0.1%	Halcinonide[1] (Halog)
Highest efficacy	
0.05%	Betamethasone dipropionate in optimized vehicle (Diprolene)[1]
0.05%	Diflorasone diacetate[1] in optimized vehicle (Psorcon)
0.05%	Halobetasol propionate[1] (Ultravate)
0.05%	Clobetasol propionate[1] (Temovate)

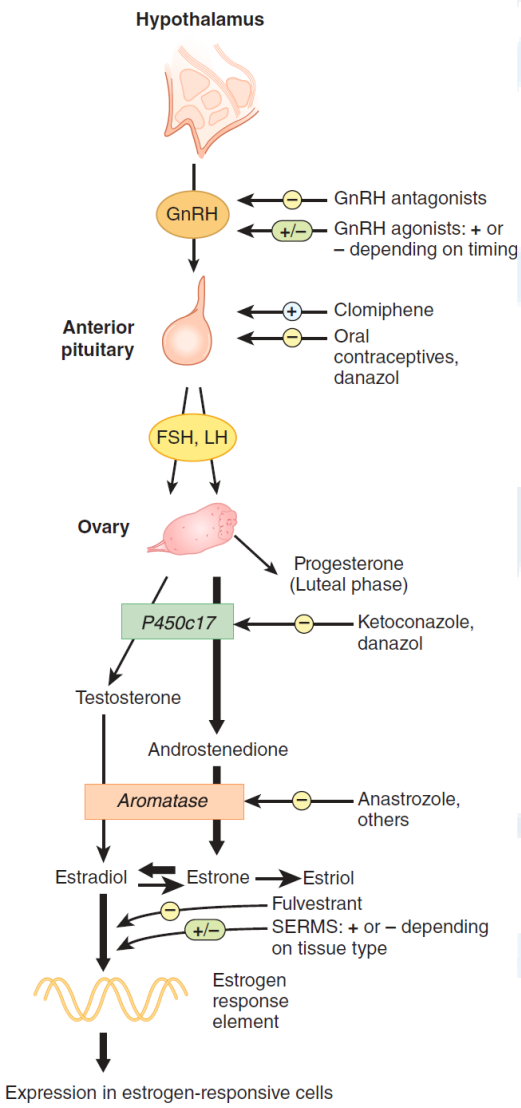
الهرمونات الجنسية

Gonadal Hormones

تشمل هرمونات الغدد التناسلية ستيروئيدات المبيض (الاستروجين والبروجستين) والخصية (التستوستيرون بشكل رئيسي).

نظرًا لأهميتها كموانع للحمل، فقد تم إنتاج العديد من الاستروجينات والبروجستينات الصنعية. وتشمل هذه مثبطات الاصطناع، ومعاكسات المستقبلات، وبعض الأدوية ذات التأثيرات المختلطة (مثل التأثيرات الشادة في بعض الأنسجة والتأثيرات المعاكسة في الأنسجة الأخرى). تسمى الشادات المختلطة ذات التأثيرات الاستروجينية بمعدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية (SERMs).

تستخدم أيضاً الأندروجينات الصنعية بما في ذلك تلك ذات النشاط الابتنائي سريرياً. تُستخدم مجموعة متنوعة من الأدوية ذات التأثيرات المضادة للأندروجين في علاج سرطان البروستات وتضخم البروستات الحميد عند الرجال، وزيادة الأندروجين عند النساء.



هرمونات المبيض Ovarian Hormones:

يعد المبيض المصدر الأساسي للهرمونات الجنسية عند النساء خلال سنوات الإنجاب (أي بين سن البلوغ puberty وانقطاع الطمث menopause).

تتكون كل دورة شهرية من الأحداث التالية (عندما يتم تنظيمها بشكل صحيح عن طريق الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون اللوتيئيني (LH) النخاميين): ينضج الجريب في المبيض، ويفرز كميات متزايدة من هرمون الاستروجين ويحرر البويضة ويتحول إلى الجسم الأصفر الذي يفرز هرمون البروجسترون. إذا لم يتم تخصيب البويضة يتحلل الجسم الأصفر وتسقط بطانة الرحم (التي تكاثرت تحت تحفيز هرمون الاستروجين والبروجسترون) كجزء من تدفق الطمث، وتتكرر الدورة. تتضمن آلية عمل كل من الإستروجين والبروجسترون الدخول إلى الخلايا،

والارتباط بمستقبلات داخل السيتوبلاسما، وانتقال معقد مستقبلاتهرمون إلى النواة، حيث يُنظّم التعبير الجيني.

أولاً: الإستروجينات Estrogens

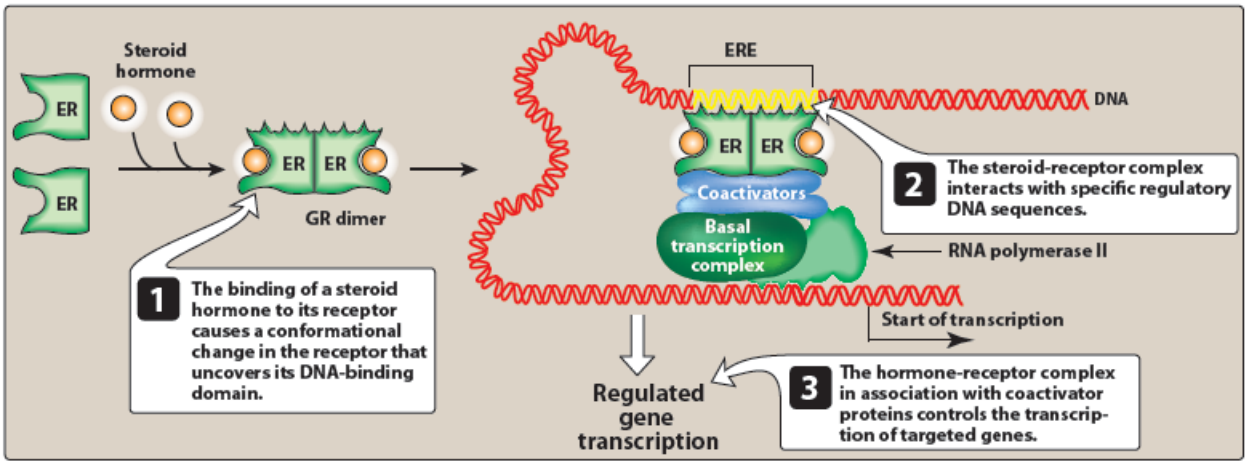
الإستروجين المبيضي الرئيسي عند النساء هو الإستراديول. يمتلك الإستراديول توافر حيوي فموي منخفض ولكنه متوفر بشكل ميكروني (Micronized estradiol) للاستخدام الفموي. يمكن اعطاؤه أيضاً عبر الجلد (transdermal patch) أو بشكل كريم مهبلي أو حقن عضلي. يمكن إعطاء أسترات الإستراديول طويلة المفعول التي يتم تحويلها في الجسم إلى إستراديول (مثل سيبيونات استراديول) عن طريق الحقن العضلي (IM). تُستخدم مزائج الاستروجين المقترن من مصادر بيولوجية (الاسم العالمي بريمارين) عن طريق الفم للعلاج التعويضي باستخدام الهرمونات البديلة (HRT). يتم استخدام الإستروجينات الاصطناعية ذات التوافر الحيوي العالي (إيتينيل استراديول ethinyl estradiol وميسترانول mestranol) في موانع الحمل الهرمونية.

تفرز مقادير زهيدة من الاستروجينات من قشر الكظر وبكميات كبيرة من المشيمة خلال الحمل وهناك نسج يتكون فيها الأستروجين محيطياً كالنسيج الشحمي والثدي والدماغ.

الطبيعية	الصنعية الستيروئيدية	الصنعية غير الستيروئيدية
Estradiol استراديول	Ethinyl estradiol إيتينيل استراديول	Diethylstilbestrol دي إيتيل ستيلبوستيرول
Estrone و Estropipate	Mestranol ميسترانول	Chlorotrianisene كلوروتريانيزين
Estriol استريول	Quinestrol كوينيسترول	Methallenestril ميتالينيستريل

الآلية والتأثيرات:

يرتبط الاستروجين في البلازما والسائل الخلالي بـ SHBG (sex hormone-binding globulin). يدخل الاستروجين الحر الخلية ويرتبط بالمستقبلات داخل الخلوية التي تكون بحالة مثبطة في حال عدم وجود الاستروجين. بعد الارتباط يرتبط معقد استروجين – مستقبل مع منطقة على DNA تدعى EREs (estrogen response elements) ويسبب تنظيم التعبير الجيني.



يعد الإستروجين ضرورياً للنمو التناسلي الطبيعي للأنثى. وهو مسؤول عن نمو البنى التناسلية (المهبل والرحم والقنوات أو الأبواق الرحمية) أثناء الطفولة وظهور الصفات الجنسية الثانوية وزيادة النمو المرتبطة بالبلوغ. يسبب تكاثر خلايا البطانة الرحمية ونمو غدد هذه البطانة التي تستعمل لتغذية البيضة المنغرسة في البطانة (ويسبب التعرض المستمر لها فرط تنسج البطانة الرحمية واضطرابات نزفية).

للإستروجين العديد من التأثيرات الاستقلابية:

- يعدل مستويات البروتين في الدم (تزداد المستويات البلازمية للغلوبولين الرابط للستيروئيدات القشرية CBG والغلوبولين الرابط لهرمون الغدة الدرقية TBG، الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG، الترانسفيرين، الأنجيوتنسينوجين والفيبرينوجين). مما يؤدي إلى زيادة التراكيز البلازمية للتيروكسين والإستروجين والتستوستيرون والحديد والنحاس ومواد أخرى.
- يقلل من ارتشاف العظام (عن طريق تعزيز الموت الخلوي المبرمج للخلايا الناقضة للعظم).
- يعزز من تجلط الدم (تزيد مستويات بعض عوامل التخثر في الدم وتقلل مستويات الأنتي ترومبين من خلال تأثيراتها المباشرة على الكبد.)
- يزيد مستويات ثلاثيات الغليسيريد في البلازما مع تقليل الكوليسترول منخفض الكثافة (LDL) وزيادة الكوليسترول عالي الكثافة (HDL).
- يمنع التناول المستمر للإستروجين خاصةً مع البروجستين إفراز الغونادوتروبين GnRH من الغدة النخامية الأمامية.

الاستخدام السريري:

يستخدم هرمون الاستروجين في علاج قصور الغدد التناسلية عند الإناث اليافعين. ويستخدم أيضاً هو العلاج التعويضي بالهرمونات في النساء المصابات بنقص هرمون الاستروجين الناتج عن فشل المبيض المبكر، أو انقطاع الطمث (سن الضهي)، أو الاستئصال الجراحي للمبايض. يحسن العلاج التعويضي بالهرمونات من الهبات

الساخنة والتغيرات الضمورية في الجهاز البولي التناسلي. كما أنه فعال في منع الفقد العظمي وهشاشة العظام.

يعد هرمون الاستروجين من مكونات موانع الحمل الهرمونية.

السمية:

في علاج قصور الغدد التناسلية عند الفتيات يجب أن تحدد جرعة الإستروجين بعناية لمنع الإغلاق المبكر للمشاشات العظمية الطويلة وحدوث قصر القامة.

عندما يستخدم هرمون الاستروجين في المعالجة التعويضية يزيد من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. يتم منع هذا التأثير عن طريق مشاركة الإستروجين مع البروجستين.

يرتبط استخدام الأستروجين بعد انقطاع الطمث بزيادة طفيفة في خطر الإصابة بسرطان الثدي والأحداث القلبية الوعائية (احتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية).

تشمل السمية المعتمدة على الجرعة الغثيان وألم في الثدي وزيادة خطر الإصابة بالصداع النصفي والحوداث الخثارية (الخثار الوريدي العميق) وأمراض المرارة وزيادة شحوم الدم وارتفاع ضغط الدم.

يرتبط استخدام Diethylstilbestrol (DES) وهو مركب استروجيني غير ستيروئيدي بالعقم والحمل خارج الرحم والسرطانة الغدية المهبلية في بنات النساء اللواتي عولجن بالدواء أثناء الحمل في محاولات لمنع الإجهاض التلقائي المتكرر. تقتصر هذه التأثيرات على DES لأنه لا يوجد دليل على أن هرمون الاستروجين والبروجستين المستخدمين في موانع الحمل الهرمونية لهما تأثيرات مماثلة أو تأثيرات ماسخة أخرى.

ثانياً: البروجستينات Progestins

البروجسترون هو البروجستين الرئيسي لدى الانسان. يتم استخدام شكل ميكروني في العلاج التعويضي بالهرمونات، كما تتوفر الكريمات المهبلية المحتوية على البروجسترون. تمتلك البروجستينات الصنعية (ميدروكسي بروجستيرون) توافراً حيوياً أفضل عن طريق الفم. تختلف مركبات 19 نورتوسترون 19-nortestosterone بشكل أساسي في درجة تأثيرها الأندروجيني. تمتلك الأدوية القديمة (L-norgestrel وnorethindrone) تأثيرات إندروجينية أكبر من البروجستينات الأحدث (نورجيستيمات norgestimate، ديسوجيستريل desogestrel).

البروجسترون ومشتقاته:

Hydroxyprogesterone caproate وMedroxyprogesterone acetate وMegestrol acetate

مشتقات 17 ايتينيل توستوسترون: Dimethisterone

مشتقات 19 نورتوسترون: Desogestrel وNorethynodrel وLynestrenol وNorethindrone و Norethindrone acetate وEthynodiol diacetate وL-Norgestrel وnorgestimate وgestodene

التأثيرات:

يؤدي البروجسترون إلى إحداث تغييرات إفرازية في بطانة الرحم وهو ضروري لاستمرار الحمل. البروجستينات الأخرى المذكورة أعلاه تعمل أيضاً على استقرار بطانة الرحم ولكنها لا تدعم الحمل.

لا تؤثر البروجستينات بشكل كبير على بروتينات البلازما، لكنها تؤثر على استقلاب السكريات (قد تزيد من مستويات الانسولين) وتحفز ترسب الدهون. تمنع الجرعات العالية إفراز GnRH وغالباً ما تسبب انقطاع الإباضة عند النساء.

الاستخدام السريري:

تستخدم البروجستينات كموانع للحمل إما بمفردها أو بالمشاركة مع الإستروجين. يتم استخدامها مع الاستروجين في العلاج التعويضي بالهرمونات للوقاية من سرطان بطانة الرحم الذي يمكن أن يحدث مع الاستروجين لوحده. يستخدم البروجسترون في تقنيات التلقيح المساعدة لتعزيز الحمل والحفاظ عليه.

السمية:

سمية البروجستين منخفضة ومع ذلك فقد تزيد من ضغط الدم وتقلل من HDL. يرتبط الاستخدام طويل الأمد للجرعات العالية في النساء قبل انقطاع الطمث بانخفاض قابل للعكس في كثافة العظام (تأثير ثانوي لتثبيط المبيض وانخفاض إنتاج الإستروجين المبيضي) وتأخر عودة الاباضة بعد انتهاء العلاج.

ثالثاً: موانع الحمل الهرمونية Hormonal Contraceptives

تحتوي موانع الحمل الهرمونية إما على مزيج من الإستروجين والبروجستين أو البروجستين وحده. تتوفر موانع الحمل الهرمونية في مجموعة متنوعة من المستحضرات بما في ذلك الحبوب الفموية والحقن طويلة المفعول والغرسات تحت الجلد واللصاقات عبر الجلد والحلقات المهبلية والأجهزة داخل الرحم (IUDs).

تتوفر ثلاثة أنواع من موانع الحمل الفموية في الولايات المتحدة: أقراص لمشاركة من الاستروجين والبروجستين تؤخذ بجرعات ثابتة طوال الدورة الشهرية (مستحضرات أحادية الطور) والمستحضرات المركبة (ثنائية أو ثلاثية أو رباعية الطور) التي تتغير فيها جرعة البروجستين أو الإستروجين أو كليهما خلال الشهر (لتقليد التغيرات الهرمونية في الدورة الشهرية) والمستحضرات التي تحتوي على البروجستين فقط.

تمنع موانع الحمل بعد الجماع (المعروفة أيضاً بموانع الحمل في حالات الطوارئ emergency contraception) الحمل إذا تم تناولها خلال 72 ساعة بعد الجماع غير المحمي. تكون المستحضرات الفموية التي تحتوي على البروجستين (l-norgestrel) وحده أو الإستروجين وحده أو مزيج من الإستروجين والبروجستين فعالة. يسبب المستحضر الذي يحتوي على البروجستين فقط آثاراً جانبية أقل من المستحضرات المحتوية على الإستروجين.

آلية العمل:

تمتلك موانع الحمل الهرمونية المركبة أفعالاً متعددة تتضمن تثبيط الإباضة (الفعل الأساسي) والتأثيرات على الغدد المخاطية لعنق الرحم والأبواق الرحمية وبطانة الرحم التي تقلل من احتمالية الإخصاب والانغراس. لا تمنع العوامل الحاوية على البروجستين فقط الإباضة دائماً وبدلاً من ذلك فهي تعمل من خلال الآليات الأخرى المذكورة. إن آليات عمل موانع الحمل بعد الجماع ليست مفهومة جيداً. عند تناولها قبل تدفق الهرمون اللوتيني فإنها تمنع الاباضة. كما أنها تؤثر على مخاطية عنق الرحم ووظيفة الأبواق وبطانة الرحم.

استخدامات سريرية أخرى: تستخدم موانع الحمل الهرمونية المركبة في الشابات المصابات بقصور الغدد التناسلية الأولي للوقاية من نقص هرمون الاستروجين. تستخدم موانع الحمل الهرمونية المركبة والمكونة من البروجستينات فقط لعلاج حب الشباب والشعرانية وعسر الطمث وانتباذ بطانة الرحم. يقل خطر الإصابة بأكياس المبيض وسرطان المبيض وبطانة الرحم وأمراض الثدي الحميدة ومرض التهاب الحوض لدى مستخدمات موانع الحمل الهرمونية المركبة بالإضافة إلى انخفاض حالات الحمل خارج الرحم وفقر الدم بعوز الحديد والتهاب المفاصل الروماتيزمي.

السمية: انخفض معدل حدوث السمية المعتمدة على الجرعة منذ إدخال موانع الحمل الفموية المركبة ذات الجرعات المنخفضة. وتتضمن:

أ. الخثرات الدموية: ترتبط التأثيرات السامة الرئيسية لموانع الحمل الهرمونية المركبة بتأثير الاستروجين على تخثر الدم. تحدث زيادة في مخاطر حدوث الانصمام الخثاري (احتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية، وتجلط الأوردة العميقة، والانسداد الرئوي) لدى النساء المسنات، والمدخنات، والنساء اللواتي لديهن تاريخ شخصي أو عائلي لمثل هذه المشاكل، والنساء المصابات بعيوب وراثية تؤثر على إنتاج أو وظيفة عوامل التخثر.

ب. سرطان الثدي: تشير الدلائل إلى أن خطر الإصابة بسرطان الثدي لم يتغير مدى الحياة لدى النساء اللواتي يستخدمن حالياً أو سابقًا لوسائل منع الحمل الهرمونية، ولكن قد يكون هناك بداية مبكرة لسرطان الثدي.

ج. السمية الأخرى: تسبب موانع الحمل المركبة ذات الجرعة المنخفضة والتي تؤخذ عن طريق الفم وموانع البروجستين فقط نزيفاً خاصة خلال الأشهر القليلة الأولى من العلاج. تشمل السميات الأخرى الغثيان وألم الثدي والصداع وتصبغ الجلد والاكتئاب. يمكن أن تسبب المستحضرات التي تحتوي على البروجستينات الأقدم والأكثر فعالية اندروجينة زيادة الوزن وحب الشباب والشعرانية. ترتبط الجرعة العالية من الإستروجين في موانع الحمل التالية للجماع المحتوية على الإستروجين بحدوث الغثيان الشديد.

مضادات الأستروجين ومضادات البروجستين Antiestrogens & Antiprogestins:

A. معدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية

مُعدِّلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية (SERMs) هي شادات الإستروجين المختلطة التي لها تأثيرات شادة للإستروجين في بعض الأنسجة وتعمل كشادات جزئية أو مناهضات للإستروجين في الأنسجة الأخرى.

تاموكسيفين Tamoxifen هو عبارة عن SERM فعال في علاج سرطان الثدي المستجيب للهرمونات، حيث يعمل كمعاكس (antagonist) لمنع تنشيط المستقبل بواسطة هرمون الاستروجين الداخلي. يقلل الاستخدام الوقائي للتاموكسيفين من حدوث سرطان الثدي لدى النساء المعرضات للخطر الكبير. بصفته شاداً لمستقبلات بطانة الرحم، يعزز التاموكسيفين تضخم بطانة الرحم ويزيد من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. يسبب الدواء أيضاً الهبات الساخنة (تأثير مضاد) ويزيد من خطر الإصابة بالخثار الوريدي (تأثير شاد). يمتلك التاموكسيفين تأثيراً شاداً أكثر من تأثيره المضاد على العظام وبالتالي يمنع هشاشة العظام عند النساء بعد سن اليأس. يتشابه Toremifene بنيوياً مع التاموكسيفين وله خصائص واستطبابات وسمية مماثلة.

رالوكسيفين Raloxifene: يستخدم للوقاية والعلاج من مرض هشاشة العظام في النساء بعد سن اليأس، له تأثير شاد جزئي على العظام. يمتلك الرالوكسيفين مثل التاموكسيفين تأثيرات شادة في أنسجة الثدي ويقلل من الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء المعرضات لخطر كبير. على عكس التاموكسيفين، فإن الدواء ليس له آثار استروجينية على أنسجة بطانة الرحم. تشمل التأثيرات الضائرة الهبات الساخنة (تأثير مناهض) وزيادة خطر الإصابة بالخثار الوريدي (تأثير شاد). تمت الموافقة على Bazedoxifene وهو أحدث SERM، لعلاج أعراض انقطاع الطمث والوقاية من هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث بالاشتراك مع هرمون الاستروجينات المقترنة.

كلوميفين Clomiphene مركب غير ستيروئيدي ذو تأثيرات انتقائية بحسب الأنسجة. يتم استخدامه لتحريض الاباضة لدى النساء اللاتي يرغبن في الحمل. عن طريق التثبيط الانتقائي لمستقبلات الاستروجين في الغدة النخامية، يقلل الكلوميفين من التلقيم الراجع السلبي ويزيد من إنتاج FSH وLH. تحفز الزيادة في gonadotropins الإباضة.

B. مضادات مستقبلات الاستروجين الصرفة

فولفيسترانت Fulvestrant هو مضاد صرف لمستقبلات الاستروجين (في جميع الأنسجة). يتم استخدامه في علاج النساء المصابات بسرطان الثدي التي طورت مقاومة لعقار تاموكسيفين. ت. ج: الهبات الساخنة، الصداع، تفاعلات في موقع الحقن.

C. مثبطات الاصطناع Synthesis Inhibitors

1. **مثبطات الأروماتاز:** أناستروزول Anastrozole والمركبات المشابهة (مثل ليتروزول letrozole) هي مثبطات تنافسية غير ستيرويدية للأروماتاز وهو الأنزيم المطلوب للخطوة الأخيرة في اصطناع الإستروجين. Exemestane هو مثبط أروماتاز غير عكوس. تستخدم هذه الأدوية في علاج سرطان الثدي. تشمل التأثيرات الجانبية الهبات الساخنة، اضطرابات العضلات والعظام، انخفاض كثافة المعادن في العظام. أعراض المفاصل (ألم والتهاب المفاصل، والتهاب الفقرات الرقبية وانزلاق غضروفي)

2. **دانازول Danazol** يثبط العديد من أنزيمات السيتوكروم المشاركة في اصطناع الستيروئيدات الجنسية وهو شاد جزئي ضعيف لمستقبلات البروجستين والأندروجين وGCs. يستخدم أحياناً في علاج الانتباذ البطاني الرحمي ومرض الثدي الكيسي الليفي. تتضمن التأثيرات الجانبية حب الشباب، الشعرانية، زيادة الوزن، اضطرابات الدورة الشهرية، اختلال وظائف الكبد.

D. مشابهات ومضادات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية

GnRH Analogs and Antagonists

إن الإعطاء المستمر لمنبهات إفراز GnRH مثل leuprolide يثبط إفراز الغونادوتروبينات (FSH, LH) وبالتالي يمنع إنتاج المبيض لهرمون الاستروجين والبروجسترون. تُستخدم شادات GnRH مع عوامل أخرى في التحفيز المفرط للمبيض وتستخدم أيضاً لعلاج البلوغ المبكر عند الأطفال والعلاج قصير الأمد (أقل من 6 أشهر) للانتباذ البطاني الرحمي والأورام الليفية الرحمية عند النساء. يمكن أن يؤدي العلاج بعد 6 أشهر في النساء قبل انقطاع الطمث إلى انخفاض كثافة العظام. تستخدم مضادات مستقبلات GnRH مثل ganirelix وcetrorelix في التحفيز المفرط المضبوط للمبيض.

E. مضادات البروجستين Antiprogestins

الميفبريستون Mifepristone هو مضاد ستيروئيدي فعال فموياً للبروجسترون والستيروئيدات القشرية السكرية. يستخدم بشكل رئيسي كمجهض في الحمل المبكر (حتى 49 يوماً بعد آخر دورة شهرية). إن الجمع بين الميفيبريستون والميزوبروستول المضاهئ للبروستاغلاندين E يحقق الإجهاض الكامل في أكثر من 95٪ من حالات الحمل المبكر. المضاعفات الأكثر شيوعاً هي الفشل في إحداث إجهاض كامل. تشمل الآثار الجانبية التي ترجع بشكل أساسي إلى الميزوبروستول حدوث غثيان واقياء وإسهال بالإضافة إلى التقلصات والنزيف المرتبطين بخروج الحمل.

الاستخدام السريري	الدواء
قصور الغدد التناسلية عند الفتيات	هرمون الاستروجين المقترن، إيثينيل استراديول، استرات استراديول
العلاج التعويضي بالهرمونات	المكون الإستروجيني: الإستروجين المقترن، الإستراديول، الإسترون، الإستريول المكون البروجستيني: البروجسترون، أسيتات الميدروكسي بروجستيرون
موانع الحمل الهرمونية الفموية	المركبة إيثينيل استراديول أو ميسترانول بالإضافة إلى البروجستين البروجستين فقط: نوريثيندرون أو نورجيستريل
موانع الحمل الجهازية	Medroxyprogesterone كحقن عضلية Ethinyl estradiol و norelgestromin كلصاقة أسبوعية Ethinyl estradiol و etonogestrel كحلقة مهبلية شهرية ل-نورجيستريل كجهاز داخل الرحم (اللولب) إيتونوجيستريل كغرسة تحت الجلد
موانع الحمل بعد الجماع	L-Norgestrel، موانع الحمل الفموية المركبة
عسر الطمث المستعصي أو نزيف الرحم	هرمون الاستروجين المقترن، استراديول، موانع الحمل الفموية، شاد GnRH، حقن أسيتات الميدروكسي بروجستيرون Depo-Provera
العقم	كلوميفين hMG و hCG ؛ مشابهات GnRH، البروجسترون، بروموكريبتين
المجهضات	الميفبريستون المجهض (RU 486) والميزوبروستول
الانتباذ البطاني الرحمي	موانع الحمل الفموية، حقن الميدروكسي بروجستيرون أسيتات، شاد GnRH، دانازول
سرطان الثدي	تاموكسيفين ، مثبطات الأروماتاز مثل أناستروزول
هشاشة العظام عند النساء بعد سن اليأس	الاستروجينات المقترنة، استراديول ، رالوكسيفين
قصور الغدد التناسلية عند الأولاد والرجال، المعالجة التعويضية	إنانثات أو سيبيونات التستوستيرون، ميثيل تستوستيرون، فلوكسي ميسترون، هرمون تستوستيرون (لصاقة)
اصطناع البروتين الابتنائي	أوكساندرولون، ستانوزولول
تضخم البروستات (حميد)	فيناستريد
سرطان البروستات	شاد GnRH، ومضادات مستقبلات GnRH، ومضادات مستقبلات الأندروجين (فلوتاميد)
الشعرانية	موانع الحمل الفموية، سبيرونولاكتون، فلوتاميد، شادات GnRH

السيتوكروم P450 وموانع الحمل الهرمونية

تحتوي موانع الحمل الهرمونية عادة على جرعات قليلة من مكونات الإستروجين والبروجستين التي تمنع الحمل. إن الهامش بين التراكيز المصلية الفعالة وغير الفعالة ضيق، مما يشكل خطراً لحدوث نزيف وكذلك الحمل غير المقصود الناتج عن التداخلات الدوائية. يتم استقلاب معظم موانع الحمل الستيرويدية بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450.

1 .كم عدد الأدوية التي يمكنك تحديدها والتي تقلل من فعالية موانع الحمل الهرمونية عن طريق زيادة استقلابها؟

يتم استقلاب الستيرويدات الجنسية ومشتقاتها بشكل أساسي من خلال أنزيمات السيتوكروم CYP3A4. تشمل محفزات CYP3A4 الباربيتورات، كاربامازيبين، الستيروئيدات القشرية، الغريزوفولفين، الفينتوئين، بيوغليتازون، ريفامبين، وريفابوتين. إن الانخفاض المحتمل في فعالية موانع الحمل الهرمونية بواسطة الكاربامازيبين والفينتوئين لهما أهمية خاصة لأن هذه الأدوية معروفة بتأثيرها المماسخ. تحتوي نبتة سانت جون وهي منتج عشبي على مكون يحفز إنزيمات CYP3A4 ويمكن أن تقلل من فعالية موانع الحمل الهرمونية.

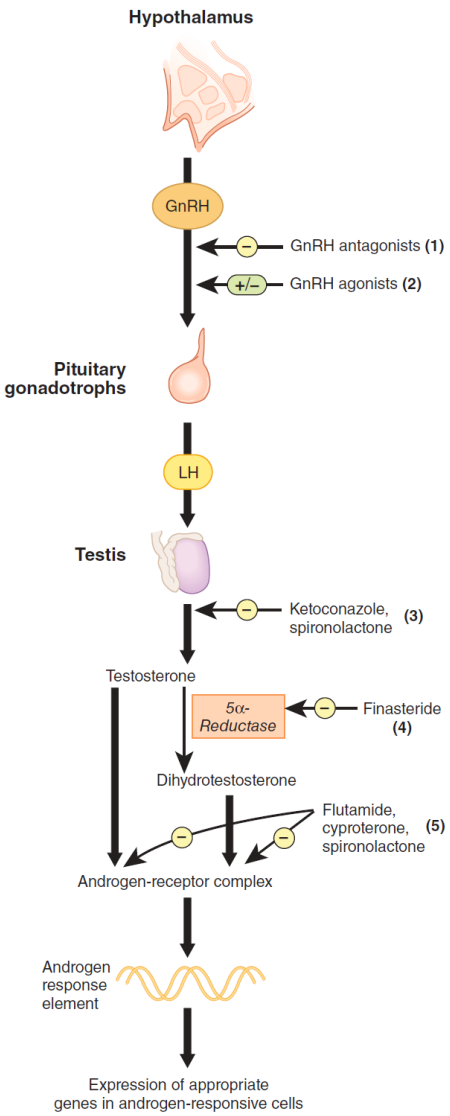
2 .عندما يوصف أحد هذه الأدوية لامرأة تستخدم بالفعل مانع حمل هرموني مركب، ما الذي يجب فعله لمنع الحمل؟

2. لمنع الحمل غير المرغوب فيه، من المستحسن استخدام حبوب منع الحمل الهرمونية المركبة مع جرعة أعلى من الاستروجين (تركيبة تحتوي على 50 ميكروغرام من استراديول). بدلاً من ذلك أو إضافة إلى ذلك، قد تستخدم النساء شكلًا حاجزياً من وسائل منع الحمل أو التحول إلى اللولب IUD.

الأندروجينات Androgens

يتم إنتاج هرمون التستوستيرون والأندروجينات الأخرى في الخصية والغدة الكظرية، وإلى حد ما في المبيض. يتم تصنيع التستوستيرون من البروجسترون وديهيدرو إيبياندروستيرون (DHEA) . يرتبط هرمون التستوستيرون في البلازما جزئياً بالغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG) وهو بروتين ناقل. يتم تحويل الهرمون في عدة أعضاء (مثل البروستات) إلى ديهدروتستوسترون (DHT)، وهو الشكل الفعال في تلك الأنسجة. بسبب الاستقلاب الكبدي السريع، فإن تناول التستوستيرون عن طريق الفم له تأثير ضئيل. يمكن إعطاؤه عن طريق الحقن على شكل أسترات طويلة المفعول أو لصاقة عبر الجلد. توجد أشكال فعالة فموياً.

تم تصنيع العديد من الأندروجينات في محاولة لزيادة التأثير الابتنائي دون زيادة التأثير الأندروجيني. أوكساندرولون Oxandrolone وستانوزولول stanozolol أمثلة على الأدوية التي تمتلك نسبة متزايدة من التأثير الابتنائي مقابل الأندروجيني في الاختبارات المخبرية. ومع ذلك، فإن جميع ما يسمى بالستيروئيدات الابتنائية لها تأثيرات شادة اندروجينية كاملة عند استخدامها في البشر.



آلية العمل

مثل الهرمونات الستيروئيدية الأخرى، تدخل الأندروجينات الخلايا وترتبط بمستقبلات في السيتوبلاسما. يدخل معقد مستقبلات هرمون إلى النواة وينظم التعبير عن الجينات المستهدفة.

التأثيرات

التستوستيرون ضروري للنمو الطبيعي للجنين والرضيع، وهو مسؤول عن التغيرات الرئيسية في الذكر عند البلوغ (نمو القضيب والحنجرة والهيكل العظمي، نمو شعر الوجه والعانة والإبط، تغميق الجلد، تضخم كتلة العضلات). بعد سن البلوغ، يعمل التستوستيرون على الحفاظ على الخصائص الجنسية الثانوية والخصوبة والرغبة الجنسية. كما أنه يعمل على خلايا الشعر لإحداث الصلع الذكوري.

التأثير الرئيسي للأندروجينات، بالإضافة إلى تطوير والحفاظ على الخصائص الذكورية الطبيعية، هو تأثير ابتنائي يتضمن زيادة حجم العضلات وقوتها وزيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء.

يساعد التستوستيرون أيضاً في الحفاظ على كثافة العظام الطبيعية.

تتضمن الأندروجينات: الأندروجينات الفموية وتضم Fluoxymesterone وmethyltestosterone

الأندروجينات الحقنية: وتضم أسترات التوستوسترون testosterone cypionate وTestosterone enanthate

عبر الأدمة وبشكل جيل: Testosterone

الستيروئيدات الابتنائية: Oxymetholone وOxandrolone وNandrolone decanoate

الاستخدام السريري

الاستخدام السريري الأساسي للأندروجين هو العلاج التعويضي في قصور الغدد التناسلية. كما تم استخدام الأندروجينات لتحفيز إنتاج خلايا الدم الحمراء في بعض أنواع فقر الدم ولتعزيز زيادة الوزن لدى المرضى الذين يعانون من متلازمات الهزال (مثل مرضى الإيدز). استغلت التأثيرات الابتنائية بشكل غير مشروع من قبل الرياضيين لزيادة كتلة العضلات وقوتها وتحسين الأداء الرياضي.

السمية

ينتج عن استخدام الأندروجينات من قبل الإناث علامات رجولة (شعرانية، تضخم البظر، صوت عميق) وعدم انتظام الدورة الشهرية. وعلى النقيض فإن الجرعات الزائدة عند الرجال يمكن أن تؤدي إلى علامات أنوثة (تثدي وانكماش الخصية وعقم) نتيجة لتثبيط التلقيم السلبي على الغدة النخامية وتحويل الأندروجينات الخارجية إلى استروجينات. في كلا الجنسين، يمكن أن تسبب الجرعات العالية من الستيرويدات الابتنائية يرقان ركودي صفراوي، وارتفاع مستويات الأنزيمات الكبدية، وربما سرطان الخلايا الكبدية.

مضادات الأندروجين Antiandrogens

يعد الحد من تأثيرات الأندروجين طريقة مهمة في العلاج لكل من أمراض البروستات الحميدة والخبيثة والبلوغ المبكر وتساقط الشعر والشعرانية. توجد العديد من الأدوية التي تعمل في مواقع مختلفة في مسار الأندروجين.

حاصرات المستقبلات

إن فلوتاميد Flutamide والأدوية المشابهة بيكالوتاميد bicalutamide ونيلوتاميد nilutamide وإنزالوتاميد enzalutamide هي مضادات تنافسية غير ستيروئيدية لمستقبلات الأندروجين. تستخدم هذه الأدوية لتقليل

تأثير الأندروجينات داخلية المنشأ في مرضى سرطان البروستات. ت. ج: التثدي، الهبات الساخنة، العجز الجنسي، السمية الكبدية مع فلوتاميد.

يحصر السبيرونولاكتون المدر الحافظ للبوتاسيوم مستقبلات الأندروجين ويستخدم في علاج الشعرانية عند النساء.

مثبطات 5α-Reductase

يتم تحويل التستوستيرون إلى DHT بواسطة إنزيم 5α-reductase. تعتمد بعض الأنسجة وخاصة خلايا البروستات وبصيلات الشعر على DHT بدلاً من التستوستيرون للتحفيز الأندروجيني.

يتم تثبيط هذا الأنزيم عن طريق فيناسترايد finasteride وهو دواء يستخدم لعلاج تضخم البروستات الحميد، وبجرعة أقل لمنع تساقط الشعر عند الرجال. نظراً لأن الدواء لا يتداخل مع عمل التستوستيرون فهو يمتلك احتمالية أقل لاحداث العنانة والعقم وفقدان الرغبة الجنسية مقارنة بمضادات الأندروجين الأخرى. دوتاستيريد Dutasteride هو مثبط أحدث مع عمر نصفي أطول بكثير من فيناسترايد.

مشابهات ومضادات الهرمون المطلق لـ GnRH

يقلل تثبيط إفراز الغونادوتروبينات وخاصة LH من إنتاج هرمون التستوستيرون. يمكن تحقيق ذلك بشكل فعال مع مستحضرات المستودعات طويلة المفعول من لويبروليد leuprolide أو مشابهات GnRH الأخرى. تستخدم هذه المشابهات في سرطان البروستات. خلال الأسبوع الأول من العلاج تتم إضافة مضادات مستقبلات الأندروجين (مثل فلوتاميد) لمنع اتقاد الورم الذي يمكن أن ينجم عن ارتفاع اصطناع التستوستيرون الناجم عن الفعل الشاد الأساسي لمحفزGnRH. ينخفض إنتاج التستوستيرون في غضون عدة أسابيع إلى مستويات منخفضة. تمت الموافقة على استخدام مضادات مستقبلات GnRH abarelix وdegarelix لعلاج سرطان البروستات المتقدم.

موانع الحمل الهرمونية المركبة

تُستخدم موانع الحمل الهرمونية المركبة في النساء المصابات بالشعرانية التي يسببها الأندروجين. يعمل الإستروجين الموجود في موانع الحمل في الكبد على زيادة إنتاج الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية والذي بدوره يقلل من تركيز الأندروجين الحر في الدم الذي يتسبب بحدوث الشعرانية.

مثبطات اصطناع الستيروئيدات

يثبط الكيتوكونازول المضاد للفطريات اصطناع ستيروئيدات الغدد التناسلية والكظرية. يستخدم لتثبيط اصطناع الستيروئيدات الكظرية في المرضى الذين يعانون من سرطان البروستات النقائلي المستجيب للستيروئيدات.

الصادات الحيوية Antibiotics

تصنف الصادات الحيوية بحسب طيف التأثير إلى:

- ضيقة الطيف: تؤثر على عدد محدد من الجراثيم.
- واسعة الطيف: تؤثر على عدد كبير من الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام.

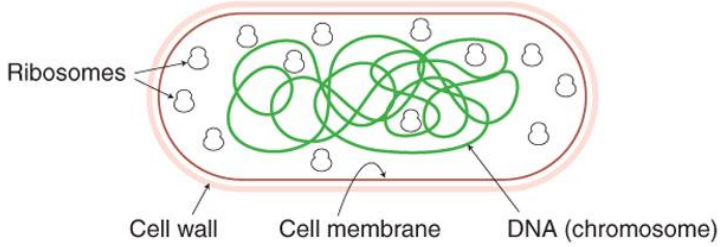
أو بحسب تأثيرها على الجراثيم إلى:

- قاتلة للجراثيم bacteriocidal
- مثبطة لنمو الجراثيم bacteriostatic

أو بحسب آلية تأثيرها إلى:

- مثبطات اصطناع الجدار الخلوي
- مثبطات اصطناع البروتين
- مثبطات اصطناع الحموض النووية
- الصادات التي تتداخل في استقلاب حمض الفوليك.

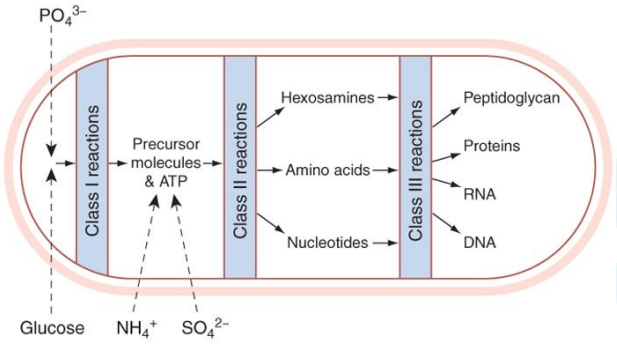
مقدمة عامة:



تتألف الخلية البكتيرية من:

- جدار الخلية: المكون من البيبتيدوغليكان في جميع أنواع البكتيريا ما عدا الميكوبلاسما (لا يوجد في حقيقيات النوى)
- غشاء الخلية: شبيه بغشاء حقيقيات النوى ومؤلف من طبقة ثنائية من الفوسفوليبيدات والبروتينات ولا يحتوي ستيرولات. يقوم جدار الخلية بدعم غشاء الخلية ويشكلان معاً غلاف الخلية.
- السيتوبلاسما: تحتوي بروتينات وأنزيمات وريبوزومات مسؤولة عن اصطناع البروتينات وشوارد لاعضوية.
- الكرموزوم: أو المادة الوراثية وهي غير محاطة بغشاء نووي.
- لا يوجد ميتاكوندريا.

- الغشاء الخارجي الموجود خارج الخلية وهو هام من الناحية التصنيفية من حيث تلونه أو عدم تلونه بصبغة غرام. قد يمنع هذا الغشاء في الجراثيم سلبية الغرام دخول العوامل المضادة الحيوية إلى داخل الخلية وكذلك قد يمنع وصول الليزوزومات الموجودة في الكريات البيض للمضيف من تحطيم البيبتيدوغليكان.



التفاعلات الحيوية التي تعتبر هدفاً للمعالجة الكيميائية:

- الصف الأول: التفاعلات التي تستخدم الغلوكوز ومصادر الكربون الأخرى لانتاج ATP ومركبات كربونية بسيطة.
- الصف الثاني: سبل استقلابية تستخدم الطاقة ومنتجات الصف الأول لانتاج جزيئات صغيرة كالحموض الأمينية والنيكليوتيدات.
- الصف الثالث: سبل استقلابية تحول الجزيئات الصغيرة إلى جزيئات كبيرة كالبروتينات والحموض النووية والبيبتيدوغليكان.

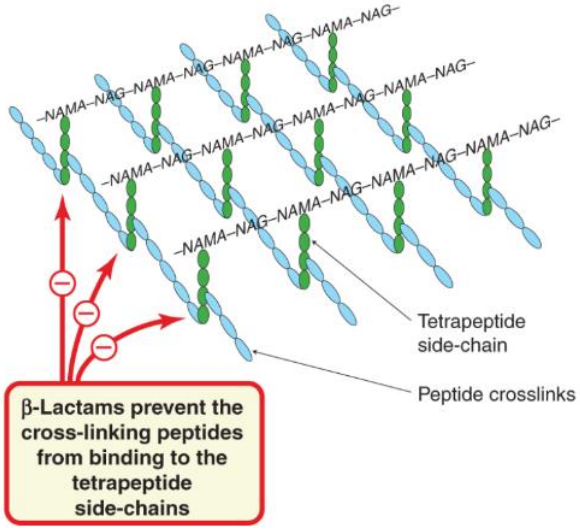
لا تعتبر تفاعلات الصف الأول أهدافاً جيدة للمعالجة الكيميائية لسببين: الأول أن البكتيريا تستخدم نفس الآلية المستخدمة عند البشر لانتاج الطاقة من الغلوكوز والثانية أنه حتى لو تم منع استخدام الغلوكوز فإن البكتيريا قادرة على استخدام بدائل لانتاج الطاقة كالحموض الأمينية واللاكتات.

تتواجد بعض الطرق الاستقلابية عند البكتيريا ولا تتواجد عند البشر مثل اصطناع الحموض الأمينية الأساسية والفيتامينات التي تعتبر عوامل نمو ضرورية.

- يعتبر الطريق الاستقلابي لاصطناع الفولات هدفاً لبعض الأدوية مثل السلفوناميدات التي تشابه حمض الباراأمينوبنزوئيك أسيد PABA وتتنافس معه وبالتالي تمنع اصطناع الفولات.
- يمكن تثبيط استخدام الفولات بمضادات الفولات مثل trimethoprim في البكتيريا و pyrimethamine وproguanil في طفيلي الملاريا وmethotrexate في الخلايا السرطانية.
- تسبب مشابهات البيراميدين مثل fluorouracil ومشابهات البورينات مثل mercaptopurine تصنيع نيكليوتيدات خادعة وتستخدم في علاج السرطان.

تفاعلات الصف الثالث: وتعتبر أهدافاً جيدة للمعالجة الكيميائية النوعية وخاصة أن هناك اختلافات جوهرية بين الثدييات والطفيليات في هذه السبل ومن الأمثلة:

- يمكن تثبيط اصطناع البيبتيدوغليكان بشكل نوعي بصادات البيتالاكتام كالبنسيلينات.
- يمكن تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بشكل نوعي بالصادات التي تمنع ارتباط tRNA كالتتراسيكلينات أو التي تسبب خللاً في ترجمة mRNA مثل الأمينوغليكوزيدات أو التي تسبب عدم انتقال tRNA من الموقع A إلى الموقع P كالاريترومايسين.
- يمكن تثبيط اصطناع الحموض النووية الجرثومية عن طريق تعديل تسلسل الأسس في قالب DNA كالمضاد الفيروسي vidarabine أو بتثبيط DNA بوليميراز كالمضاد الفيروسي acyclovir وfoscarnet أو بتثبيط DNA جيراز مثل السيبروفلوكساسين.



مراحل تصنيع البيبتيدوغليكان:

يوجد البيبتيدوغليكان في جدار الخلية وهو يحيط بالبكتيريا مثل غلاف من شبك ويكون على شكل طبقة واحدة في الجراثيم سلبية الغرام وعدة طبقات في الجراثيم ايجابية الغرام. تتألف كل طبقة من بنية أساسية من سكريات أمينية تتبادل فيها النهاية N- acetylglucosamine مع N- acetylmuramic.

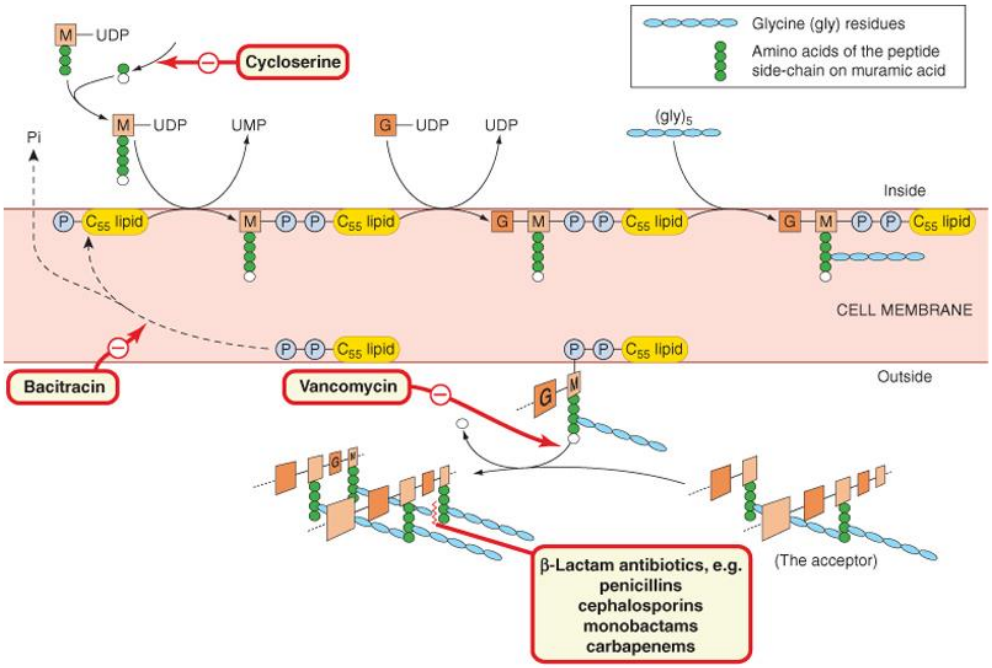
يمتلك N-acetylmuramic سلسلة بيبتيدية جانبية قصيرة (ببتيد رباعي) تتصل مع بعضها لتشكل شبكة بوليميرية قوية كفاية لتتحمل الضغط الأسمولي الناتج من داخل الخلية. يتم هذا الاتصال من خلال واصل ببتيدي يختلف حسب الصنف ويتألف من خمس بقايا من glycine في المكورات العنقودية المذهبة كما هو موضح في الشكل.

لكي تقوم الخلية بتركيب هذه الجزيئة الضخمة غير المنحلة بالماء في المنطقة خارج الغشاء الخلوي فإن عليها أن تتخطى مشكلة نقل أحجار البناء المحبة للماء عبر الغشاء السيتوبلاسمي المحب للدسم. يتم ذلك من خلال ربطها إلى ناقل ليبيدي كبير جداً مؤلف من 55 ذرة كربون قادر على جر هذه الأحجار عبر الغشاء السيتوبلاسمي.

بدايةً ينقل N-acetylmuramic المرتبط باليوريدين ثنائي الفوسفات UDP والببتيد الخماسي إلى الناقل الليبيدي في الغشاء السيتوبلاسمي مع تحرر يوريدين أحادي الفوسفات. يتبع ذلك التفاعل مع UDP-N- acetylglucosamine مما ينتج عنه تشكل معقد خماسي ببتيد ثنائي سكاريد مرتبط إلى الناقل الليبيدي. يعتبر هذا المعقد حجر الأساس في بناء البيبتيدوغليكان.

في المكورات العنقودية المذهبة يرتبط الواصل البيبتيدي المؤلف من خمس بقايا glycine إلى السلسلة البيبتيدية. تنقل وحدة البناء هذه إلى خارج الخلية ويضاف إلى النهاية النامية للبيبتيدوغليكان (the 'acceptor') مع تحرر الناقل الليبيدي C55 المرتبط به جزيئتي فوسفات. يخسر بعدها الناقل C55 مجموعة فوسفات ويصبح جاهزاً لدورة أخرى.

يتم الوصل بين السلسلة الجانبية البيبتيدية للسكر مع طبقة البيبتيدوغليكان ويتم تحرر جزيئة ألانين التي تقوم بتوفير الطاقة المطلوبة.



يمكن أن يتم التداخل في اصطناع البيبتيدو غليكان في عدة نقاط:

يعد Cycloserine مضاهئ بنيوي لـ D-alanine ويمنع اضافة النهاية المؤلفة من جزيئتي ألانين إلى السلسلة البيبتيدية الثلاثية على *N*-acetylmuramic. يمنع الفانكومايسين تحرر وحدة البناء من الناقل الليبيدي وبالتالي يمنع ارتباطه بالبيبتيدوغليكان النامي. يتداخل الباسيتراسين مع اعادة تأهيل الناقل البيبتيدي بمنع ازالة مجموعة فوسفات منه.

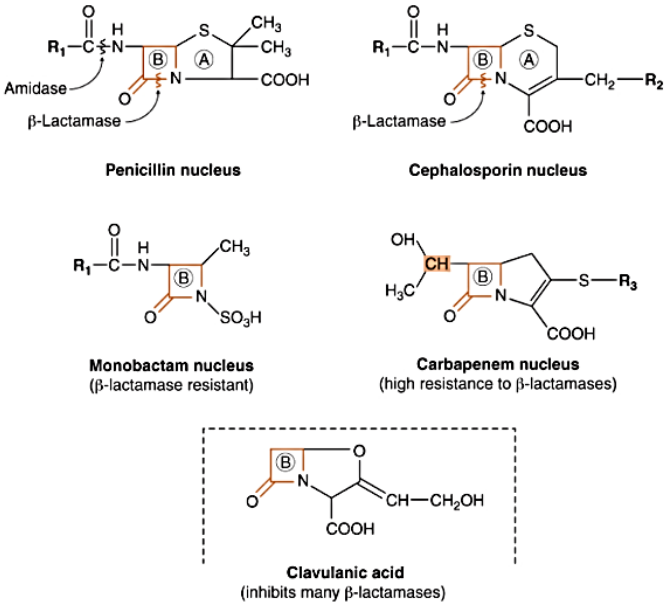
تمنع صادات البيتالاكتام عملية الوصل formation of the cross-links عن طريق تشكيل روابط تشاركية مع البروتينات الرابطة للبنسلين التي تمتلك فعالية transpeptidase وcarboxypeptidase.

أولاً: صادات البيتالاكتام

- البنسلينات penicillins

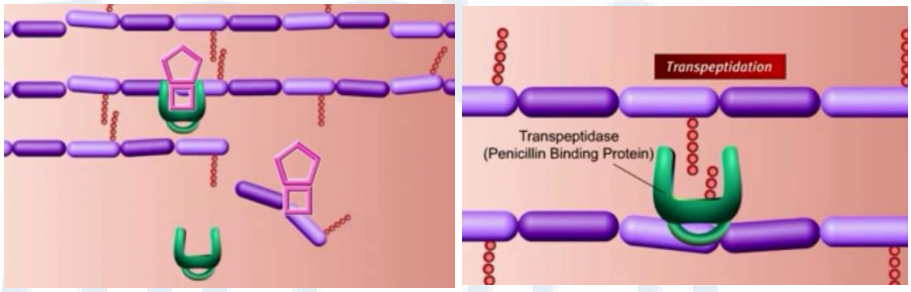
- والسيفالوسبورينات cephalosporins
- والمونوباكتام monobactams
- والكاربابنمات carbapenems
- مثبطات البيتالاكتاماز β-lactamase inhibitors.

تشترك مع بعضها من حيث البنية الكيميائية باحتوائها على هذه حلقة البيتالاكتام



آلية التأثير:

تتداخل صادات البيتالاكتام مع اصطناع ببتيدوغليكان الجدار الخلوي للبكتيريا حيث ترتبط مع البروتينات الرابطة للبنسلين Penicillin-binding protein PBP (التي تمتلك فعالية أنزيمات كاربوكسي ببتيداز وترانس ببتيداز) وتمنع الربط الأخير بين السلاسل الجانبية وهذا يؤدي إلى موت الخلية ربما عن طريق الانحلال الذاتي بالأنزيمات الحالة. تقتل البنسلينات والسيفالوسبورينات الخلايا النامية النشيطة فقط التي تقوم بتصنيع جدارها الخلوي.



المقاومة:

تنتج مقاومة الجراثيم على صادات البيتالاكتام بسبب إحدى الآليات التالية:

- ازالة فعالية الصاد الحيوي بواسطة أنزيم البيتالاكتاماز
- تعديل PBPs .
- تغير نفوذية الغشاء تجاه البنسلينات مما يمنعها من الوصول إلى PBPs.
- طرد الدواء خارج الخلية الجرثومية.

تحتوي بالاضافة إلى حلقة البيتالاكتام B على حلقة تيازوليدين A. يعتبر التكامل البنيوي بين هذين الحلقتين ضروري لفعالية هذه الصادات وإن حلمهة حلقة البيتالاكتام بواسطة أنزيم البيتالاكتاماز الجرثومي يفقد هذه المركبات فعاليتها الحيوية. وتصنف إلى:

أولاً: مجموعة البنسلينات الطبيعية:

وتضم البنسلين G (بنزيل بنسيلين) والبنسلين V (فينوكسي ميتيل بنسيلين) وتعتبر الأعلى فعالية ضد الجراثيم ايجابية الغرام والمكورات سلبية الغرام والجراثيم اللاهوائية غير المنتجة للبيتالاكتاماز إلا أن فعاليتها منخفضة ضد العصيات سلبية الغرام وتتحلمه بواسطة أنزيم البيتالاكتاماز.

يعتبر Penicillin G الدواء المفضل لعلاج الأخماج المحدثة بالمكورات العقدية *streptococci* والسحائية *meningococci* والمعوية *enterococci* والرئوية الحساسة للبنسلين *penicillin-susceptible pneumococci* والعنقوديات غير المنتجة للبيتالاكتاماز (غير المقاومة). بالاضافة إلى العصيات ايجابية الغرام (الجمرة) والملتويات *spirochetes*. يتخرب في القناة الهضمية لذلك يعطى حقناً وريدياً وتعطى أملاح Benzathine و procaineحقناً عضلياً وتمتلك تأثيراً مطولاً (يفضل اعطاء البنسلين G وريدياً على أن يعطى عضلياً بسبب التخريش والألم الموضعي الذي تسببه الجرعات العالية). إن حقنة (1.2 مليون وحدة دولية) من بنزاتين بنسلين فعالة في معالجة التهاب البلعوم بالمكورات العقدية الحالة للدم عندما تعطى مرة واحدة كل 4.3 أسابيع ويستخدم بجرعة واحدة أسبوعياً (2.4 مليون وحدة دولية) لمدة 3.1 أسابيع لمعالجة السفلس.

يستخدم Penicillin V فموياً وبشكل نادر بسبب ضيق طيفه وانخفاض توافره الحيوي والحاجة إلى اعطاء أربع جرعات يومياً ويستخدم Amoxicillin بدلاً عنه.

ثانياً: البنسلينات المقاومة لبيتالاكتاماز المكورات العنقودية:

وتضم nafcillin وmethicillin وoxacillin وcloxacillin وdicloxacillin وflucloxacillin. ولكن طورت بعض سلالات هذه الجراثيم مقاومة على هذه الصادات وسببت بذلك انتانات مكتسبة في المشافي غير مستجيبة على معظم صادات البيتالاكتام (لكنها مستجيبة على الفانكومايسين)

فعالة تجاه المكورات العنقودية *staphylococci* والعقدية *streptococci* والرئوية ولكن ليس ضد المكورات المعوية *enterococci* أو الجراثيم اللاهوائية أو المكورات أو العصيات سلبية الغرام.

يستخدم كل من oxacillin وcloxacillin وdicloxacillin فموياً بجرعة 250 . 500 مغ من 4 . 6 مرات يومياً وللأطفال 15 . 25 مغ/ كغ/ اليوم لعلاج الأخماج المتوسطة الشدة المحدثة بالمكورات العنقودية.

يستخدم flucloxacillin في التهابات الأذن الخارجية وذات الرئة والتهابات العظام والمفاصل والتهاب شغاف القلب.

يقلل الطعام من امتصاصها ولذلك تعطى قبل الطعام بساعة أو بعد الطعام بساعتين (يؤخر الطعام الافراغ المعدي مما يجعلها أكثر عرضة للتخرب بحموضة المعدة أو بالارتباط بالمكونات الطعامية).

ثالثاً: البنسلينات واسعة الطيف:

ampicillin وAmoxicillin وتمتلك فعالية المجموعة الأولى مع فعالية محسنة تجاه الجراثيم سلبية الغرام بسبب قدرتها الأقوى على اختراق الغشاء الخارجي لهذه الجراثيم. ولكنها حساسة للحلمهة بأنزيمات البيتالاكتاماز. وقد أصبحت معظم العنقوديات و60% من سلالات الاشريكية القولونية و20% من سلالات المستدمية النزلية مقاومة لها.

يستخدم Amoxicillin فموياً لعلاج التهابات الجهاز البولي والتهاب الجيوب sinusitis والتهاب الأذن otitis والتهابات الجهاز التنفسي السفلي.

يستخدم amoxicillin وAmpicillin بفعالية لعلاج الأخماج المحدثة بالمكورات الرئوية. يستخدم Ampicillin وليس amoxicillin لعلاج الأخماج المعوية المحدثة بالشيغيلا (لأن الأموكسيسيلين يمتص بشكل كامل من السبيل الهضمي).

يستخدم Ampicillin حقناً وريدياً ضد اللاهوائيات والمكورات والعصيات سلبية الغرام مثل الاشريكية القولونية *E coli* والسالمونيلا والمستدمية النزلية غير المنتجة للبيتالاكتاماز. جرعة الأموكسيسيلين 250 . 1000 مغ كل 8 ساعات أو كل 12 ساعة والأمبيسيلين نفس الجرعة ولكن كل 6 ساعات.

توجد أدوية هذه المجموعة بالمشاركة مع مثبطات البيتالاكتاماز مثل clavulanic acid وsulbactam و tazobactam مما يوسع طيفها ليشمل سلالات العنقوديات المذهبة المنتجة للبيتالاكتاماز وبعض الجراثيم سلبية الغرام المنتجة للبيتالاكتاماز.

رابعاً: البنسلينات المضادة للزوائف antipseudomonal penicillins:

ticarcillin وpiperacillin تمتلك نفس طيف الأمبيسيلين بالاضافة إلى تأثيرها على الزوائف الزنجارية.

يعتبر ticarcillin أقل فعالية من ampicillin تجاه المكورات المعوية. يعتبر piperacillin فعالاً ضد الكليبسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae*. تستخدم هذه الأدوية بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيدات أو الفلوروكينولونات ضد الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* المسببة للالتهاب خارج الجهاز البولي.

الحرائك الدوائية:

يختلف امتصاص البنسلينات الفموية باختلاف ثباتيتها الحمضية وارتباطها بالبروتين. يمتص nafcillin بشكل غير منتظم ولذلك فهو غير مناسب للاعطاء الفموي. يمتص Dicloxacillin وampicillin وamoxicillin بشكل جيد بسبب ثباتيتها تجاه الحمض. يضعف امتصاص البنسلينات الفموية باستثناء amoxicillin بتناول الطعام ولذلك يجب أن تعطى 1 . 2 ساعة قبل أو بعد الوجبات. تتوزع البنسلينات على نحو واسع في سوائل الجسم

وباعتبارها مركبات قطبية فإنها تتواجد في السوائل خارج الخلوية بتراكيز أعلى منها في السوائل داخل الخلوية. تعبر إلى الجنين ولم يثبت أن لها تأثيرات مشوهة للأجنة.

تربط البنسلينات الحقنية مع Benzathine أو procaine لتأخير الامتصاص مما يطول من زمن تأثيرها. تبلغ تراكيز البنسلينات في معظم الأنسجة تراكيزاً قريبة من التراكيز المصلية. تطرح في اللعاب والحليب لحدود 15.3% من التراكيز المصلية. عبورها ضعيف إلى العين والبروستات وCNS ولكن مع ذلك يمكن علاج التهاب السحايا الجرثومي باستخدام تراكيز معينة من الدواء (لأن عبورها يزداد أثناء الحالة الالتهابية). يطرح 90% عن طريق الكلية بعملية الافراز النبيبي عبر حوامل الأحماض العضوية وكذلك بعملية الترشيح الكبيبي ولذلك يجب تعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي. يمتلك البنسلين G عمراً نصفياً حوالي 30 د ويصل إلى 10 ساعات في حال الفشل الكلوي أما الأعمار النصفية للأمبسيلين والبنسلينات واسعة الطيف فتصل إلى ساعة واحدة. يتم اطراح Nafcillin عن طريق الصفراء أما Oxacillin وdicloxacillin وcloxacillin فتطرح عن طريق الكلية وعن طريق الصفراء.

ويمكن إبطاء تصفية البنسلينات بإعطاء البروبنسيد probenecid الذي يثبط عملية الافراز النبيبي.

التأثيرات الجانبية:

تعتبر البنسلينات جيدة التحمل وتعود أخطر التأثيرات غير المرغوبة لحدوث التحسس hypersensitivity الذي يعتبر تصالبياً بين جميع الأفراد.

تتضمن أعراض التحسس حدوث شرى وحمى ووذمة وعائية (تورم في الشفاه واللسان وحول العينين) وتورم مفاصل وصعوبة في التنفس وقد تحدث الصدمة التحسسية anaphylactic shock (نادرة).

قد يحدث آفات في الفم واضطرابات دموية وتطاول في زمن النزف والتهاب أوعية. وقد تسبب حدوث التهاب كولون غشائي كاذب.

قد تسبب الجرعات العالية من البنسلينات عند مرضى الفشل الكلوي حدوث نوبات.

قد يسبب Nafcillin نقص في عدد الكريات البيض و oxacillin التهاب كبد.

تسبب الجرعات العالية المعطاة فموياً حدوث اقياء واسهال.

قد يحدث اصابة مهبلية بالمبيضات البيض تالية لاستخدام البنسلينات.

السيفالوسبورينات

تشابه البنسلينات ولكنها أكثر ثباتاً تجاه أنزيمات البيتالاكتاماز مما يجعل طيفها أوسع.

الجيل الأول ويضم:

- Cefazolin
- Cefadroxil
- Cephalexin
- Cephalothin
- Cephapirin
- Cephradine

✓ فعالة بشدة تجاه المكورات ايجابية الغرام كالمكورات الرئوية والعقدية والعنقودية

✓ غير فعالة تجاه سلالات المكورات الرئوية المقاومة للميتسلين (MRSA)

✓ فعالة أيضاً تجاه E coli والكليبسيلا الرئوية

✓ فعاليتها منخفضة تجاه الجراثيم سلبية الغرام الأخرى والمكورات المعوية.

تعطى فموياً ما عدا Cefazolin الذي يعطى حقناً وريدياً أو عضلياً بجرعة 500 . 2000 مغ كل 8 ساعات. تمتص بشكل جيد وتتوزع في معظم الأنسجة وتتركز بشكل كبير في البول وتطرح عن طريق الكلية. تزداد تراكيزها الدموية بالمشاركة مع البروبنسيد الذي يعيق الاطراح. يجب تخفيض الجرعة في حالات القصور الكلوي.

يعطى سيفاليكسين وسيفرادين للبالغين بجرعة 250 . 500 مغ كل 6 ساعات وللأطفال 25 .50 مغ/كغ/اليوم مقسمة كل 6 أو 12 ساعة.

يعطى سيفادروكسيل للبالغين بجرعة 200 .1000 مغ كل 12 ساعة وللأطفال تحت عمر السنة بجرعة 25 مغ/كغ/اليوم موزعة على جرعتين، وللأعمار 6.1 سنوات 250 مغ كل 12 ساعة وللأعمار فوق 6 سنوات 500 مع كل 12 ساعة.

تستخدم سريرياً لعلاج أخماج الجهاز البولي (حتى أثناء الحمل) والأخماج المحدثة بالمكورات العنقودية والعقدية بما فيها التهاب الأنسجة الضامة cellulitis وخراجات الأنسجة الرخوة soft tissue abscess ولا يمكن الاعتماد عليها في الالتهابات الجهازية العامة الخطيرة.

يدخل Cefazolin معظم الأنسجة ويستخدم بفعالية ويعد الخيار الاول للوقاية من حدوث الأخماج قبل العمليات الجراحية (بما فيها الجراحات العظمية لأنه يصل إلى النسيج العظمي) ولكنه لا يدخل إلى الجملة العصبية المركزية ولا يستخدم لعلاج التهاب السحايا ويعتبر بديلاً عن البنسلينات ضد المكورات العنقودية عند الأشخاص المتحسسين على البنسلين.

الجيل الثاني ويضم:

- Cefaclor
- Cefamandole
- Cefonicid

بالاضافة إلى

- Cefoxitin
- Cefmetazole

- Cefuroxime
- Cefprozil
- Loracarbef
- Ceforanide
- Cefotetan

المشابهة من حيث التركيب والتي تنتمي إلى السيفومايسينات وتمتلك فعالية ضد الجراثيم اللاهوائية

تختلف أفراد هذه المجموعة بالفعالية والحرائك الدوائية والسمية ويمكن القول بالعموم أنها تمتلك فعالية الجيل الأول مع فعالية محسنة تجاه الجراثيم سلبية الغرام بما فيها الكليبسيلا والنيسيريا السيلانية والمستدمية النزلية.

كلها باستثناء سيفوروكسيم غير فعالة تجاه المكورات الرئوية المقاومة للبنسيلينات وغير فعالة ضد المكورات المعوية أو الزائفة الزنجارية.

يمكن أن يعطى Cefaclor وcefuroxime وcefprozil وloracarbef فموياً بجرعة 10 . 15 مغ/ كغ/ اليوم للبالغين مقسمة على جرعتين إلى أربع جرعات أو (250 . 500 مغ كل 8 ساعات) وللأطفال 20 . 40 مغ/ كغ/ اليوم مقسمة على ثلاث جرعات. ويعطى سيفوروكسيم للبالغين بجرعة 250 . 500 مغ كل 12 ساعة وللأطفال 30 مغ/ كغ/ اليوم موزعة كل 12 ساعة.

تعطى حقناً وريدياً ولا يفضل الحقن العضلي لأنه مؤلم.

اطراحها كلوي ويجب تعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي.

الاستعمال السريري:

تعتبر العوامل الفموية فعالة ضد المستدمية النزلية المفرزة للبيتالاكتاماز وتستخدم في علاج التهاب الجيوب والأذن والتهابات الجهاز التنفسي السفلية التي تحدثها هذه العوامل الممرضة.

تستخدم cefoxitin وcefmetazole وcefotetan الفعالة ضد الجراثيم اللاهوائية في علاج التهاب البريتوان والالتهابات الهضمية والتهاب الحوض pelvic inflammatory disease

يستخدم Cefuroxime لعلاج التهاب الرئة بالمستدمية النزلية أو الكلبسيلا الرئوية وعلى الرغم من عبوره للحاجز الدماغي الدموي فهو لا يستخدم في التهاب السحايا (يستخدم ceftriaxone وcefotaxime في هذه الحالة).

الجيل الثالث ويضم:

- Cefoperazone
- Ceftriaxone
- cefditoren pivoxil
- Cefotaxime
- Cefixime
- ceftibuten
- Ceftazidime
- Cefpodoxime proxetil
- moxalactam

- Ceftizoxime
- Cefdinir

الفعالية المضادة الحيوية:

تمتلك هذه الأدوية طيف أوسع من أدوية الجيل الثاني تجاه الجراثيم سلبية الغرام ولبعضها القدرة على عبور الحاجز الدماغي الدموي BBB.

- فعالة ضد سلالات المستدمية والنيسيريا المنتجة للبيتالاكتاماز
- يعتبر Ceftazidime وcefoperazone الدوائين الوحيدين الفعالين ضد الزائفة الزنجارية
- غير فعالة ضد سلالات الأمعائيات *Enterobacter* لذلك لا تستخدم لعلاج الانتانات المحدثة بها
- تعتبر Cefixime وcefdinir وceftibuten وcefpodoxime proxetil عوامل متساوية الفعالية وتعطى فموياً ولكن cefixime وceftibuten أقل فعالية تجاه المكورات الرئوية والعنقوديات المذهبة.

الحرائك الدوائية والاستعمال السريري:

تعطى بالتسريب الوريدي وتدخل إلى سوائل وأنسجة الجسم بشكل جيد باستثناء cefoperazone وتصل إلى السائل الدماغي الشوكي بتراكيز قادرة على منع نمو العوامل الممرضة.

اطراحها كلوي بالترشيح الكبيبي و/أو الافراز الانبوبي ما عدا cefoperazone وceftriaxone التي تطرح صفراوياً ولذلك لا داعي لتعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي.

تستخدم لعلاج الانتانات الخطيرة المسببة بالجراثيم المقاومة للأدوية الأخرى. سيفبودوكسيم أكثر أفراد هذه المجموعة فعالية لأخماج القناة التنفسية العلوية والسفلية.

يستخدم Ceftriaxone وcefotaxime بشكل مرخص لعلاج التهاب السحايا (المسبب بالمكورات الرئوية والمكورات السحائية والمستدمية النزلية والعصيات المعوية سلبية الغرام) وتعتبر أكثر السيفالوسبورينات فعالية ضد المكورات الرئوية المقاومة للبنسيلينات وتستخدم لعلاج ذات الرئة وانتانات الدم عند مضعفي المناعة.

ويستعمل سيفترياكسون وسيفيكسيم في معالجة السيلان وأخماج السلمونيلا.

يعطى Ceftriaxone حقناً بجرعة 4.1 غ مرة كل 24 ساعة وللأطفال بجرعة 100.50 مغ/كغ/اليوم جرعة وحيدة أو جرعتين. و يعطى cefotaxime بجرعة 2.1 غ مرة كل 6 أو 12 ساعة وللأطفال بجرعة 200.50 مغ/كغ/اليوم.

يعطى Cefixime فموياً للبالغين بجرعة 200 مغ مرتين يومياً أو 400 مغ مرة واحدة وللأطفال بجرعة 8 مغ/كغ/اليوم جرعة واحدة أو موزعة كل 12 ساعة.

يعطى cefpodoxime للبالغين بجرعة 200.100 مغ أو 400 مغ كل 12 ساعة وللأطفال بجرعة 5 مغ/كغ/اليوم موزعة كل 12 ساعة.

يعطى cefdinir للبالغين بجرعة 300 مغ كل 12 ساعة وللأطفال بجرعة 7مغ/كغ/اليوم موزعة كل 12 ساعة (أو جرعة وحيدة).

الجيل الرابع:

ويضم Cefepime و cefpirome وهي فعالة ضد طيف واسع من الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام وأكثر مقاومة ضد التحلل بأنزيمات البيتالاكتاماز وحتى تلك المنتجة من قبل الأمعائيات. فعالة ضد الزائفة الزنجارية والأمعائيات والمكورات الذهبية والرئوية. فعالة جداً ضد المستدميات والنيسيريا.

تدخل بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي. تعطى حقناً وتطرح كلوياً.

السيفالوسبورينات الفعالة ضد المكورات العنقودية المقاومة للميتسيلين:

لا تزال هذه الأدوية قيد الدراسة وتضم ceftaroline و ceftobiprole. يمتلك ceftaroline فعالية محسنة للارتباط ب PBP2a المسؤول عن احداث المقاومة في المكورات العنقودية. يمتلك بعض الفعالية تجاه المكورات المعوية وطيف واسع ضد الجراثيم سلبية الغرام.

التفاعلات التحسسية والسمية:

تشبه التفاعلات التحسسية الناتجة عن السيفالوسبورينات تلك الناتجة عن البنسلينات وتضم حمى واندفاعات جلدية والتهاب كلية ونقص محببات وفقر دم انحلالي. من الممكن حدوث حساسية متصالبة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات (خاصة الجيل الأول). ألم في مكان الحقن العضلي والتهاب وريد لدى الحقن الوريدي.

قد يترافق استخدام بعض السيفالوسبورينات مع سمية كلوية.

تخترق المشيمة لكنها تعطى للحوامل بأمان (B) وتطرح بكميات متفاوتة في الحليب.

المونوباكتام

فعالة تجاه العصيات الهوائية سلبية الغرام بما في ذلك الزائفة الزنجارية وليس لها فعالية تجاه الجراثيم ايجابية الغرام أو اللاهوائيات. يعد Aztreonam الدواء الوحيد المسوق. له بنية مشابهة لبنية ceftazidime مما يجعل طيفه ضد الجراثيم سلبية الغرام مشابه لطيف سيفالوسبورينات الجيل الثالث. يدخل السائل الدماغي الشوكي ويعطى وريدياً أو عضلياً ويطرح كلوياً. جيد التحمل من قبل المرضى المتحسسين على البنسلين.

مثبطات أنزيم البيتالاكتاماز

وتضم clavulanic acid، sulbactam، tazobactam وتشبه هذه الأدوية من حيث البنية جزيئات البيتالاكتام ولكن فعاليتها المضادة للبكتيريا ضعيفة. تعتبر مثبطة للعديد من أنزيمات البيتالاكتاماز ويمكنها حماية

البنسلينات القابلة للحلمهة من تأثير هذه الأنزيمات وخاصة تلك المنتجة من قبل المكورات العقدية والمستدمية النزلية والإشريكية الكولونية والمكورات السيلانية. تعتبر مثبطات ضعيفة لأنزيمات البيتالاكتاماز المنتجة من قبل الأمعائيات والزوائف. تتواجد كأشكال صيدلانية فقط بالمشاركة مع بعض أنواع البنسلينات.

الكاربابنمات Carbapenems

تشبه من حيث البنية مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز وتضم:

Doripenem، ertapenem، imipenem، meropenem

تمتلك هذه المركبات فعالية واسعة تجاه المكورات إيجابية الغرام (وحتى المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين) والعصيات سلبية الغرام واللاهوائيات. تستخدم بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيدات لعلاج الانتانات المحدثة بالزوائف. تعطى حقناً. تزال فعالية imipenem بواسطة أنزيم ديهيدروبيبتيداز في الأنابيب الكلوية ولذلك يشارك مع cilastatin المثبط لهذا الأنزيم.

ثانياً: الفانكومايسين:

هو عبارة عن غليكوببتيد يثبط اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي عن طريق ارتباطه بقوة إلى النهاية D-Ala-D-Ala في الببتيدوغليكان المتشكل حديثاً مما يمنع تصالب وحدات الببتيدوغليكان مما يضعف من جدار الخلية ويجعلها أكثر عرضة للتحلل.

تحدث المقاومة للفانكومايسين عند المكورات المعوية والمكورات العنقودية المذهبة بسبب تعديل موقع الارتباط في النهاية D-Ala-D-Ala لتصبح D-Ala-D- lactate.

يمتلك طيف تأثير ضيق ويستخدم لعلاج الانتانات الخطيرة المحدثة بالمكورات العنقودية المقاومة للميتسللين كالتهاب شغاف القلب والانتانات الدموية وبالمشاركة مع ceftriaxone لعلاج التهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة للبنسيلين. ويعطى لمرضى صمامات القلب الصنعية المقيمين في المشافي. يعتبر الدواء الاحتياطي لعلاج التهابات الكولون بالمطثية الصعبة. يشارك مع الأمينوغليكوزيدات لمعالجة التهاب شغاف القلب بالمكورات المعوية. امتصاصه سيء بعد التناول الفموي ويعطى حقناً وريدياً عادة إلا في حالة التهاب الكولون بالمطثية الصعبة فيعطى فموياً.

يطرح في البول بشكل غير متبدل ويجب تعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي.

قد يسبب سمية سمعية أو سمية كلوية عند مشاركته مع الأمينوغليكوزيدات. قد يحدث ما يسمى متلازمة الرجل الأحمر (يسبب تحرر الهيستامين).

Teicoplanin هو عبارة عن غليكوببتيد مشابه للفانكومايسين. يعطى حقناً عضلياً ووريدياً وعمره النصفي أطول.

Telavancin هو عبارة عن ليبوغليكوببتيد مشتق نصف صنعي من الفانكومايسين، فعال ضد الجراثيم ايجابية الغرام وحتى تلك المقاومة على الفانكومايسين. مرخص لعلاج الانتانات المعقدة في الجلد والأنسجة الرخوة وهو دواء مشوه للأجنة لذلك لا يعطى للحوامل.

Dalbavancin هو عبارة عن ليبوغليكوببتيد مشتق نصف صنعي من Telavancin لا زال قيد الدراسة السريرية.

ثالثاً: Daptomycin

هو عبارة عن ليبوببتيد حلقي. يشبه طيف تأثيره طيف تأثير الفانكومايسين وقد يكون فعالاً ضد سلالات الأمعائيات والعنقوديات المذهبة المقاومة للفانكومايسين.

لم تحدد آلية عمله بدقة ولكن من المعروف أنه يرتبط إلى الغشاء الخلوي الجرثومي بواسطة طرفه الليبيدي مما يسبب ازالة استقطاب الغشاء وخروج البوتاسيوم وبالتالي موت الخلية.

يطرح عن طريق الكلية. يستخدم لعلاج انتانات الجلد والأنسجة الرخوة وانتانات الدم والتهاب شغاف القلب.

يمكن أن يسبب اعتلال عضلي والتهابات رئوية عند المرضى المعالجين به لفترات طويلة.

رابعاً: Fosfomycin

يثبط الفوسفومايسين الخطوة الأولية في اصطناع البيبتيدوغليكان الجرثومي حيث يثبط الأنزيم الناقل للإينول بيروفات مما يمنع تشكل N -acetylmuramic acid التي تعتبر الجزيئة الطليعية الأساسية في اصطناع البيبتيدوغليكان. يدخل إلى الخلية بواسطة نواقل خاصة (الغليسيروفوسفات أو غلوكوز 6. فوسفات) وتحدث المقاومة للفوسفومايسين بسبب نقص تراكمه داخل الخلية الجرثومية.

فعال ضد الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام. يتواجد الفوسفومايسين ترومیتامول بالشكل الفموي والحقني. يطرح عبر الكلية بالشكل الفعال ويتواجد في السبيل البولي بتراكيز عالية ولذلك يستخدم لعلاج الانتانات البولية غير المعقدة عند النساء. يعتبر آمن الاستخدام خلال الحمل.

خامساً: Bacitracin

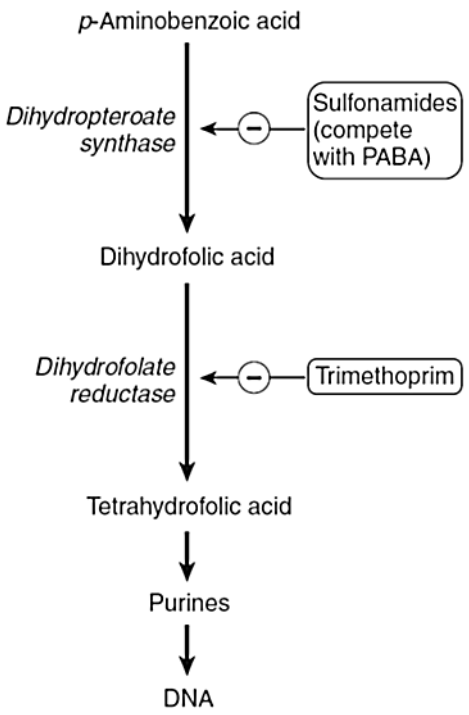
هو عبارة عن ببتيد حلقي فعال ضد الجراثيم ايجابية الغرام يثبط المراحل المتأخرة من تصنيع الببتيدوغليكان. لا يوجد مقاومة متصالبة مع أي من الصادات الحيوية الأخرى. يستخدم موضعياً فقط (غالباً بالمشاركة مع البوليميكسين أو النيومايسين) لأنه سام للكلية.

سادساً: Cycloserine

يثبط اصطناع الببتيدوغليكان بمنع اندماج D-alanine في الببتيد الخماسي. يطرح بالشكل الفعال عبر الكلية.

يسبب سمية عصبية (رعاش، اختلاجات، نوبات ذهان) ولذلك يقتصر استخدامه لعلاج السل tuberculosis المسبب بالمتفطرات السلية المقاومة لأدوية الخط الأول.

الصادات التي تتداخل باصطناع حمض الفوليك



أولاً: السلفوناميدات Sulfonamides:

هي مركبات حمضية ضعيفة تمتلك بنية شبيهة ببنية p-aminobenzoic acid (PABA). وتتضمن:

- المركبات الفموية الممتصة:

  Sulfacytine وSulfisoxazole و

  Sulfamethizole قصيرة التأثير

  Sulfadiazine و

  وSulfamethoxazole

  Sulfapyridine متوسط التأثير

  Sulfadoxine طويل التأثير

- المركبات الفموية غير الممتصة: Sulfasalazine
- المركبات المستخدمة موضعياً: sulfacetamide وsulfadiazine

آلية التأثير:

على خلاف الثدييات، تحتاج المتعضيات التي تتأثر بالسلفوناميدات لاصطناع حمض الفوليك ابتداء من PABA حتى تستطيع تصنيع البورينات ومن ثم DNA (غير قادرة على الحصول عليه من المصادر الغذائية).

تثبط السلفوناميدات اصطناع الديهيدروفولات بشكل تنافسي باعتبارها مضاهئات لـ PABA أي أنها تنقص معدل اصطناع الحمض النووي وبالتالي فهي تثبط نمو وانقسام الخلايا الجرثومية. وهي فعالة ضد الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام والكلاميديا التراخومية وبعض الأوالي. وكذلك تجاه الاشريكية الكولونية والكليبسيلا الرئوية والسالمونيلا والشيغيلا. ولا تعتبر فعالة ضد الريكتيسيا وإنما تزيد من نموها. فعاليتها ضعيفة ضد الأمعائيات وتعتبر الزائفة الزنجارية مقاومة للسلفوناميدات.

إن مشاركة السلفوناميدات مع مثبطات الأنزيم المرجع لديهيدروفولات (تريميتوبريم) يعطي تأثيراً تآزرياً في تثبيط اصطناع حمض الفوليك.

المقاومة:

تنتج المقاومة عن نقص تراكم الدواء داخل الخلية أو ازدياد انتاج PABA من قبل الجرثوم أو نقص حساسية الأنزيم المصنع لديهيدروفولات تجاه هذه الأدوية.

الحرائك الدوائية:

تمتص السلفوناميدات مباشرةً من السبيل الهضمي وتتوزع بشكل واسع في أنسجة وسوائل الجسم (بما فيها CNS والسائل الدماغي الدموي) وتخترق المشيمة إلى الجنين. تستقلب بشكل رئيسي في الكبد وتطرح في البول ويجب تعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي.

الاستعمال السريري:

1) المستحضرات الفموية الممتصة:

- انتانات الجهاز البولي: Sulfisoxazole (1غ، 4 مرات يومياً) وsulfamethoxazole (1غ، 2 . 3 مرات يومياً). تستخدم عند الحوامل في الثلثين الثاني والثالث من الحمل بإشراف الطبيب. علاج الانتانات بالمقوسات القندية toxoplasmosis: Sulfadiazine + pyrimethamine (مشابه للتريميتوبريم)
- الملاريا: pyrimethamine + Sulfadoxine

2) المستحضرات الفموية غير الممتصة:

يستخدم Sulfasalazine لعلاج التهاب الكولون colitis والتهاب الأمعاء enteritis

3) المستحضرات الموضعية:

Sodium sulfacetamide: محلول عيني أو مرهم لعلاج التهاب الملتحمة.

Silver sulfadiazine: للوقاية من انتانات الحروق.

التأثيرات غير المرغوبة :

- هضمية: غثيان وإقياء واسهال
- تفاعلات تحسسية: التهابات جلدية وحمى وحساسية ضوئية
- نقص محببات ونقص صفيحات وفقر دم لاتنسجي وقد تسبب انحلال الدم عند المرضى المصابين بعوز G6PD. يرقان نووي لأن هذه المركبات تزيح البيليروبين من مواقع ارتباطه على الألبومين المصلي.
- سمية كلوية نتيجة ترسب السلفاميدات في البول مسببة تشكل بلورات بولية وبيلة دموية

ثانياً: التريميتوبريم Trimethoprim

آلية التأثير:

يعد التريميثوبريم أساساً ضعيفاً يثبط الأنزيم المرجع لـ ديهيدروفولات الذي يحول الديهيدروفولات إلى تتراهيدروفولات الضرورية لاصطناع البورينات وبالتالي DNA ويعتبر أقل فعالية بحوالي 50000 مرة في تثبيط هذا الأنزيم عند الثدييات.

يعطى التريميتوبريم فموياً ويمتص بشكل جيد من السبيل الهضمي ويتوزع عبر الأنسجة وسوائل الجسم بشكل واسع بما فيها السائل الدماغي الشوكي. يستخدم لوحده لعلاج الأخماج البولية الحادة وبالمشاركة مع السلفاميتوكسازول cotrimoxazole فموياً لعلاج أخماج السبيل البولي المختلطة والتهاب البروستات والانتانات المحدثة بالسالمونيلا والشيغيلا وداخل الوريد لعلاج ذات الرئة بالمتكيس الرئوي.

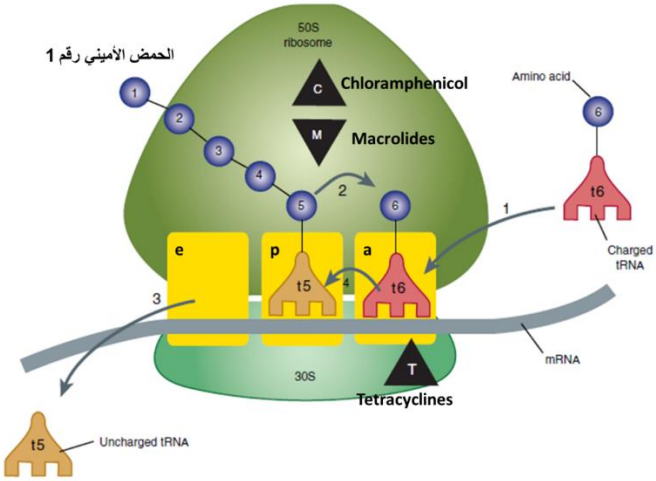
التأثيرات غير المرغوبة:

غثيان وإقياء واضطرابات دموية (نقص محببات، فقر دم) وطفح جلدي. يمكن تجنب الأثر السمي المرتبط بالتأثير الدوائي للتريميثوبريم بإعطاء حمض الفولينيك folinic acid

مثبطات اصطناع البروتين

يتم اصطناع البروتين في الريبوزومات. تختلف الريبوزومات بين طلائعيات النوى وبين حقيقات النوى ويعتبر ذلك أساسياً في السمية الاصطفائية لهذه الأدوية ضد المتعضيات الدقيقة دون التأثير على اصطناع البروتينات في الخلايا الثديية. يتألف الريبوزوم البكتيري من تحت وحدة 50S وتحت وحدة 30S بينما في الثدييات فتوجد تحت الوحدة 60S وتحت الوحدة 40S. من العناصر التي تتدخل في اصطناع البروتين أيضاً هي RNA الرسول (mRNA) الذي يشكل الركيزة الأساسية لاصطناع البروتين وRNA الناقل (tRNA) الذي ينقل وبشكل نوعي الحموض الأمينية المفردة إلى الريبوزوم. يمتلك الريبوزوم ثلاث مواقع ربط هي A، P وE .

حتى تبدأ عملية الترجمة، يرتبط mRNA إلى تحت الوحدة 30S من الريبوزوم ثم ترتبط تحت الوحدة 50S ليتم تشكل الريبوزوم والذي يتحرك على mRNA بحيث تعبر الكودونات المتتالية لـ mRNA على الريبوزوم من موقع إلى آخر. تتوضع الأحماض الأمينية المنقولة بواسطة tRNA حسب الكودون في mRNA ثم ترتبط بروابط ببتيدية بتأثير الببتيديل الترانسفيراز. تؤثر الصادات الحيوية على أي من هذه المراحل لتثبط اصطناع البروتين.



أولاً: التتراسيكلينات Tetracyclines

تمتلك هذه الأدوية بنية متشابهة وتمتلك طيف واسع من الفعالية المضادة للجراثيم (مثبطة لنموالجراثيم) وهناك اختلافات قليلة في فعاليتها ضد متعضيات خاصة.

Chlortetracycline
Oxytetracycline
Tetracycline
Demeclocycline
Methacycline
Doxycycline
Minocycline

آلية التأثير:

تدخل التتراسيكلينات إلى داخل الخلية بالانتشار المسهل وكذلك بالنقل الفعال المعتمد على الطاقة وترتبط بشكل عكوس بتحت الوحدة 30S من الريبوزوم وتثبط ارتباط tRNA المرتبط بالحمض الأميني إلى الموقع المستقبل على معقد (ريبوزوم .mRNA) مما يمنع اضافة حمض أميني جديد إلى الببتيد النامي.

تعتبر التتراسيكلينات فعالة ضد العديد من الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام وأنواع محددة من اللاهوائيات والريكتيسيا والكلاميديا والميكوبلاسما وتمتلك جميع الأفراد الفعالية المضادة الحيوية نفسها ما عدا doxycycline وminocycline وtigecycline التي يمكن أن تكون فعالة ضد السلالات المقاومة للتتراسيكلين.

المقاومة:

تحدث المقاومة للتتراسيكلينات بثلاث آليات مختلفة:

- وجود مورثة تقوم بتشفير مضخات ناقلة تقوم بإخراج التتراسكلينات بفعالية إلى خارج الخلية مانعة تراكم تركيز مثبط للتتراسكلين في السيتوبلازما
- وجود مورثة تقوم بتشفير بروتينات حماية ريبوزومية تتداخل مع الريبوزومات وتمنع ارتباط التتراسكلينات بهذه الريبوزومات
- ازالة فعالية التتراسيكلينات بواسطة أنزيمات معينة.

تعتبر الزوائف الزنجارية مقاومة لكل أفراد التتراسيكلينات.

الحرائك الدوائية:

تختلف التتراسيكلينات بالامتصاص بعد التناول الفموي ويعتبر Tigecycline ضعيف الامتصاص لذلك يجب اعطاؤه داخل الوريد. يتأثر الامتصاص بوجود الطعام (ماعدا doxycycline وminocycline) وبوجود الشوارد الثنائية (Ca^{2+} , Mg^{2+} ,Fe^{2+}) Al^{3+}.

تتوزع التتراسيكلينات بشكل كبير في النسج وتعبر الحاجز المشيمي وإلى حليب الأم. تمخلب الكالسيوم ولذلك تسبب أذية للعظام والأسنان وخاصة العظام النامية. تقلل كل من barbiturates وphenytoin و Carbamazepine والتناول المزمن للكحول من العمر النصفي ل doxycycline إلى النصف بسبب تحفيز الأنزيمات الكبدية التي تستقلبه.

تطرح التتراسيكلينات بشكل رئيسي في البول ما عدا doxycycline الذي يطرح عبر البراز. يعتبر العمر النصفي ل doxycycline وminocycline أطول من باقي التتراسيكلينات.

يعطى تتراسيكلين عادة بجرعة 500 مغ كل 6 أو 8 ساعات. يعطى دوكسيسيكلين: 100 مغ مرتان يومياً أو مرة يومياً. يعطى مينوسيكلين 100 مغ مرتان يومياً.

الاستعمال السريري:

- تعتبر التتراسيكلينات من أدوية الخيار الأول في معالجة ذات الرئة الناجمة عن المتفطرات الرئوية *Mycoplasma pneumonia* عند البالغين وأخماج الكلاميديا (الأمراض المنتقلة بالجنس) والريكتيسيات والملتويات *spirochetes* والضمات *vibrio* (الكوليرا).
- تستخدم في البروتوكول العلاجي للقرحة الهضمية المسببة بالملتوية البوابية *Helicobacter pylori*
- يستخدم doxycycline في والوقاية من بعض الأوالي مثل المتصورات *Plasmodium* (الملاريا)
- تستخدم لمعالجة العد acne (doxycycline، minocycline) والتهاب القصبات وداء لايم Lyme disease (doxycycline)
- يثبط Demeclocycline تأثير الهرمون المضاد للادرار ويستعمل في معالجة المرضى المصابين بالأورام المفرزة لـ ADH.

التأثيرات الجانبية:

- اضطرابات هضمية: بسيطة (غثيان واسهال) إلى شديدة (التهاب كولون مهدد للحياة). اضطرابات في الفلورا تؤدي إلى الاصابة بداء المبيضات في الفم والمهبل.

- البنية العظمية والأسنان: قد يؤدي تعرض الجنين للتراسيكلينات سوء تصنيع ميناء الأسنان واضطرابات في نمو العظام. وتسبب معالجة الأطفال واليافعين سوء تصنيع الميناء وتشوه في التاج عند بزوغ الأسنان.
- سمية كبدية: خاصة عند الحوامل ومرضى الكبد وقد تسبب تنخر كبدي.
- سمية كلوية: قد يسبب استعمال التراسيكلينات منتهية الفعالية نوعاً من الحماض الأنبوبي يدعى متلازمة فانكوني
- الحساسية للضياء (تجاه الأشعة فوق البنفسجية): وخاصة Demeclocycline
- سمية دهليزية: دوخة وتعب وغثيان واقياء مع doxycycline وminocycline.

ثانياً: الماكروليدات Macrolides

وتضم erythromycin الطبيعي وClarithromycin وazithromycin نصف الصنعيين.

الإريترومايسين Erythromycin:

آلية التأثير والفعالية المضادة للجراثيم:

يمتلك تأثيراً مثبطاً للنمو الجرثومي وبالتراكيز العالية تأثيراً قاتلاً للجراثيم وذلك من خلال الارتباط بشكل عكوس بالموقع P من تحت الوحدة S50 من الريبوزوم الجرثومي فيمنع بذلك أنزيم الببتيديل ترانسفيراز من إضافة الببتيد النامي المرتبط بـRNA الناقل إلى الحمض الأميني التالي وبالتالي يمنع استطالة سلسلة الببتيد وكنتيجة لذلك ينفك tRNA المرتبط بالببتيد النامي من الريبوزوم. يثبط الإريترومايسين أيضاً تشكل الوحدة 50S.

يعتبر الإريترومايسين فعالاً ضد المكورات الرئوية والعقدية والعنقودية والوتديات *corynebacteria*. وكذلك ضد الميكوبلاسما الرئوية والكلاميديا الرئوية والليجونيللا المحبة الرئوية *L pneumophila* والملتوية البوابية والليستيريا المستوحدة والنيسيريا والبورديتللا الشاهوقية *Bordetella pertussis* والبارتونيللا واللولبية الشاحبة *Treponema pallidum* والكامبيلوباكتر.

تكون المقاومة للإريترومايسين عادة محمولة على البلاسميد وهناك ثلاث آليات لحدوث المقاومة:

- نقص في نفوذية الخلية الجرثومية للإريترومايسين أو ضخه خارج الخلية.
- انتاج أنزيم الإستراز الذي يحلمه الماكروليدات (سلالات الأمعائيات)
- الحماية الريبوزومية وتكون بتعديل موقع الارتباط إلى الريبوزوم

هناك مقاومة متصالبة بين الإريترومايسين والماكروليدات الأخرى وبين الماكروليدات واللينكوزاميدات والستربتوغرامينات.

الحرائك الدوائية:

يعطى الإريترومايسين فموياً وحقناً وريدياً. عمره النصفي 1.5 ساعة. يطرح معظمه عبر الصفراء (تصفية كبدية) وحوالي 5% في البول. يتوزع بشكل جيد في جميع أنحاء الجسم ما عدا الدماغ والسائل الدماغي الشوكي. يعبر المشيمة ويصل إلى الجنين. يعطى بجرعة 250. 500 مغ كل 6 ساعات وتختلف بحسب الملح المستخدم وللأطفال (40 mg/kg/d). تثبط مستقلبات الإريترومايسين أنزيمات السيتوكروم P450 مما يزيد التراكيز البلازمية للعديد من الأدوية مثل التيوفللين والوارفارين والسيكلوسبورين وميتيل بريدنيزولون. ويزيد من التراكيز البلازمية للديجوكسين الفموي عن طريق زيادة توافره الحيوي.

الاستعمال السريري:

يعتبر الإريترومايسين الخيار الأول لعلاج أخماج الوتديات (الدفتيريا أو الخناق، انتان الدم والوذح وهو التهاب في الجلد erythrasma) والانتانات بالكلاميديا (الرئوية، العينية، التناسلية وعند حديثي الولادة) ولعلاج ذات الرئة المكتسبة بالمجتمع.

يعتبر بديلاً عن البنسلين عند المرضى المتحسسين عليه والمصابين بأخماج المكورات الرئوية والعقدية والعنقودية (التهابات البلعوم والجيوب والتهاب الأذن).

يستخدم للوقاية من التهاب شغاف القلب endocarditis أثناء الاجراءات السنية عند مرضى الصمامات القلبية (أصبح clindamycin بديلاً أفضل منه).

التأثيرات الجانبية:

قهم، غثيان، اقياء واسهال ويعود عدم التحمل الهضمي للإريترومايسين إلى التأثير المباشر على حركية الأمعاء ويعتبر السبب الرئيسي في ايقاف الإريترومايسين واستخدام صاد حيوي بديلاً عنه. قد يحدث التهاب كبدي ركودي صفراوي ناجم عن فرط الحساسية للمستحضر.

الكلاريترومايسين Clarithromycin:

يمتلك نفس آلية عمل الإريترومايسين ونفس طيف التأثير ما عدا أنه أكثر فعالية تجاه المتفطرة الطيرية Mycobacterium avium ويملك تاثيراً ضد المتفطرة الجذامية Mycobacterium leprae والمقوسة القندية Toxoplasma gondii والمستدمية النزلية H influenza.

يستخدم في البروتوكول العلاجي ضد الملتوية البوابية. عمره النصفي 6 ساعات ويعطى بجرعة 250–500 mg مرتين يومياً أو 1000 mg مرة يومياً من المستحضرات مديدة التأثير. له نفس التداخلات الدوائية للإريترومايسين ويعتبر أقل احداثاً للازعاج الهضمي مقارنة بالإريترومايسين.

الأزيترومايسين Azithromycin:

يشابه الكلاريترومايسين ولكنه أقل فعالية ضد المكورات العقدية والعنقودية وأعلى فعالية ضد المستدمية النزلية.

يتوزع في الأنسجة بشكل جيد ويكون تركيزه في الأنسجة المختلفة أعلى منه في البلاسما وعمره النصفي ضمن النسيج يتراوح بين 2 4 أيام مما يسمح باعطائه مرة واحدة يومياً ويقلل من زمن العلاج.

تكفي جرعة وحيدة من الأزيترومايسين 1 غ ما يعادل 7 أيام من العلاج بـ doxycycline في حالات الأخماج البولية التناسلية الناجمة عن الكلاميديا ويستخدم بجرعة أولية 500 مغ ثم 250 مع مرتان يوماً لمدة 4 أيام لعلاج ذات الرئة المكتسبة بالمجتمع أو جرعة 500 مع وحيدة لمدة 3 أيام. يجب أن يعطى بعيداً عن وجبات الطعام (قبل بساعة أو بعد بساعتين) لأن الطعام يقلل من امتصاصه وتؤخر أملاح الألمنيوم والمغنزيوم من امتصاصه وتقلل من تركيزه في البلازما دون أن تؤثر على فعاليته الحيوية. ليس له التداخلات الدوائية التي يبديها المركبان السابقان.

سبيراميسين:

يمتاز أيضاً بالاضافة لما سبق بفعالية تجاه المقوسات القندية ويستعمل في معالجة انتانات الأسنان و يشارك عادة مع ميترونيدازول

الكيتوليدات Ketolides:

تمتلك بنية شبيهة بالماكروليدات. أهم أفرادها التيليترومايسين Telithromycin الذي رخص لعلاج ذات الرئة الجرثومية المكتسبة بالمجتمع حيث يعتبر فعالاً ضد السلالات المقاومة للماكروليدات ولا يستخدم في علاج انتانات الجهاز التنفسي الأخرى بسبب امكانية احداثه لالتهاب أو فشل الكبد.

هناك بعض الصادات الحيوية الأخرى ذات البنية المشابهة للماكروليدات مثل الفلوروكيتوليدات Fluoroketolides وأهمها السوليترومايسين Solithromycin كما ويوجد عدد من الماكروليدات المضادة للفطور مثل الأمفوتريسين Amphotericin B والنيستاتين Nystatin.

ثالثاً: اللينكوزاميدات Lincosamide:

هي صادات جرثومية مثبطة لنمو الجراثيم أهمها اللينكومايسين والكليندامايسين الذي حل محل اللينكومايسين إلى حد كبير حيث أظهر فعالية مضادة للجراثيم أكبر.

الكليندامايسين Clindamycin:

يعمل بآلية مشابهة للإريترومايسين. فعال ضد المكورات الرئوية والعقدية والعنقودية وتعتبر المكورات المعوية والجراثيم الهوائية سلبية الغرام مقاومة له (بسب قلة نفوذية الغشاء الخارجي). تتضمن آليات المقاومة (التي تتصالب مع الماكروليدات):

- حدوث طفرة في موقع المستقبل الريبوزومي.
- تفعيل أنزيم methylase الذي يعدل من المستقبل (حماية ريبوزومية)
- ازالة الفعالية أنزيمياً.

الحرائك الدوائية:

يعطى فموياً بجرعة 150 .3000 مغ كل 8 ساعات وللأطفال (10–20 مغ/كغ/اليوم) ووريدياً بجرعة 800 مغ كل 8 ساعات. يتوزع بشكل جيد في جميع الأنسجة ماعدا الدماغ والسائل الدماغي الشوكي. ينفذ بشكل جيد إلى الخراجات ويتركز في الخلايا البالعة. يطرح في البول والصفراء. عمره النصفي 2.5 ساعة ولا يجب تعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي.

الاستعمال السريري:

يستعمل لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة المحدثة بالمكورات العقدية والعنقودية وكذلك بالسلالات المذهبة المقاومة للميتسيللين ولعلاج العد. يستعمل في علاج الأخماج المعقدة باللاهوائيات بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيدات أو السيفالوسبورينات كعلاج الجراح الحادة في البطن والأمعاء، الالتهابات النسائية، الاجهاض الجرثومي، خراجات الحوض ومرض الحوض الالتهابي وخراجات الرئة.

يستخدم أيضاً للوقاية من التهاب شغاف القلب عند مرضى الصمامات القلبية الذين لديهم تحسس على البنسلين (يعتبر مفضل على الإريترومايسين) والذين يقومون باجراءات سنية.

يعتبر بديلاً عن التريميتوبريم والسلفاميتوكسازول لعلاج مرضى الإيدز المصابين بالتهاب الرئة بالمتكيس الرئوي ويستخدم بالمشاركة مع pyrimethamine لعلاج اصابات المقوسات الدماغية عند هؤلاء المرضى.

التأثيرات الجانبية:

اسهال، غثيان، واندفاعات جلدية. قد يحدث فشل في وظيفة الكبد وقد يترافق ذلك مع يرقان jaundice وقد يحدث قلة عدلات. يعتبر استخدامه عامل خطر للإصابة بالتهاب الكولون بالمطثية الصعبة والاسهال.

رابعاً: الستربتوغرامينات Streptogramins

آلية التأثير والفعالية المضادة للجراثيم:

يستخدم اثنان من الستربتوغرامينات Quinupristin-dalfopristin بالمشاركة مع بعضها لاعطاء تأثير قاتل للجراثيم فوري. تعمل بنفس آلية عمل الماكروليدات والكليندامايسين.

يشمل طيف التأثير المكورات ايجابية الغرام بما فيها المكورات العقدية المقاومة للصادات المتعددة والمكورات الرئوية المقاومة للبنسلين والمكورات العنقودية المقاومة للميتسلين والمكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين.

تنتج مقاومة الجراثيم لهذه الصادات عن طريق تعديل موقع ارتباط quinupristin أو ازالة فعالية dalfopristin أنزيمياً أو بطرد الدواءين خارج الخلية.

الحرائك الدوائية:

تعطى هذه المشاركة وريدياً (7.5 mg/kg كل 12.8 ساعة). قد يسبب التسريب ألماً في مكان الحقن ومتلازمة الألم المفصلي العضلي arthralgia-myalgia syndrome.

يثبط كلا الدواءين أنزيمات CYP3A4 مما يزيد من التراكيز الدموية لـ warfarin وdiazepam وastemizole وterfenadine وcyclosporine.

خامساً: الكلورامفينيكول chloramphenicol

هو عبارة عن مركب منحل بالكحول وضعيف الانحلال بالماء. أما ملح Chloramphenicol succinate فهو عالي الانحلال بالماء ويستخدم حقناً.

آلية التأثير:

يثبط اصطناع البروتين من خلال الارتباط بتحت الوحدة 50S ومنع تشكل الروابط الببتيدية (يثبط أنزيم الببتيديل ترانسفيراز الضروري لربط الأحماض الأمينية). يعتبر مثبطاً لنمو الجراثيم ذو طيف واسع، فعالاً ضد الجراثيم ايجابية الغرام الهوائية واللاهوائية وسلبيات الغرام وتجاه الريكتيسيا ولكن ليس الكلاميديا. تتأثر كل من المستدمية النزلية والنيسيريا السحائية بشدة بالكلورامفينيكول ويعتبر قاتلاً لها. تحدث المقاومة للكلورامفينيكول بسبب نقص نفوذية الخلية الجرثومية له أو بسبب ازالة فعاليته بواسطة أنزيم acetyltransferase.

الحرائك الدوائية:

الجرعة اليومية 50–100 mg/kg/d. يعطى فموياً وحقناً وريدياً. يتوزع إلى جميع الأنسجة بما فيها CNS والسائل الدماغي الشوكي. يطرح معظمه في البول والقليل منه عبر الصفراء ثم البراز. يجب تعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي والكبدي وعند حديثي الولادة والخدج.

الاستعمال السريري:

يعتبر قليل الاستعمال بسبب سميته وتوفر بدائل عنه. يستخدم في أخماج الريكتسيات مثل التيفوئيد وحمى جبال روكي البقعية. يستخدم لعلاج التهاب السحايا عند المرضى المتحسسين على صادات البيتالاكتام. يستخدم في المستحضرات الموضعية كالقطرات العينية لعلاج الانتانات العينية والقطرات الأذنية لمعالجة أخماج الأذن.

السمية:

- اضطرابات هضمية: غثيان، اقياء واسهال.
- اصابة بالمبيضات البيض (الفموية والمهبلية) بسبب قتل الفلورا.
- تثبيط نضج الكريات الحمراء بشكل معتمد على الجرعة. قد يسبب فقر دم لا تنسجي قد يكون مميتاً (تأثير نادر).
- قد يسبب عند الرضع ما يسمى بمتلازمة الطفل الرمادي (اقياء، ارتخاء، انخفاض في الحرارة، لون رمادي، صدمة وووهط وعائي) بسبب تراكم الكلورامفينيكول وعدم نضج الأنزيمات الكبدية التي تقوم باطراحه.
- يثبط الأنزيمات الكبدية مما يزيد من العمر النصفي لبعض الأدوية مثل phenytoin، tolbutamide، chlorpropamide، warfarin.

سادساً: Linezolid

فعال ضد المكورات العقدية والعنقودية والمعوية والمكورات اللاهوائية ايجابية الغرام. وكذلك ضد الميكوباكتيريا السلية. يعتبر صاداً مثبط لنمو الجراثيم (قاتل فقط للمكورات العقدية).

يثبط اصطناع البروتين من خلال الارتباط بموقع خاص على تحت الوحدة 50S مما يمنع تشكل الريبوزوم الضروري لاصطناع البروتين.

يعطى فموياً أو وريدياً بجرعة 600 مغ مرتين يومياً.

يستخدم لعلاج الانتانات المسببة بالمكورات المعوية البرازية المقاومة للفانكومايسين، علاج ذات رئة المشافي والمكتسبة بالمجتمع، التهابات الجلد والأنسجة الرخوة البسيطة والمعقدة المسببة بالجراثيم ايجابية الغرام. يستخدم لعلاج السل المقاوم للأدوية الأخرى.

قد يسبب نقص صفيحات وخاصة عندما يعطى لأكثر من أسبوعين. قد يحدث أيضاً فقر دم ونقص عدلات خاصة عند المرضى مثبطي نقي العظم. قد يحدث اعتلال عصبي وبصري مع الاستعمال الطويل.

لا يعطى مع مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية لأنه قد يسبب حدوث متلازمة السيروتونين (يثبط فعالية MAO بشكل غير انتقائي).

سابعاً: حمض الفوسيديك:Fusidic Acid

هو عبارة عن صاد حيوي ستيروئيدي ضيق الطيف فعال بشكل أساسي ضد الجراثيم إيجابية الغرام. ويؤثر من خلال تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي. يستخدم موضعياً بشكل كريمات أو مراهم لعلاج الانتانات الجلدية وبشكل مستحضرات عينية لعلاج التهاب الملتحمة المسبب بالمكورات العنقودية.

ثامناً: الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

وتضم streptomycin، neomycin، kanamycin، amikacin، gentamicin، tobramycin، sisomicin، netilmicin.

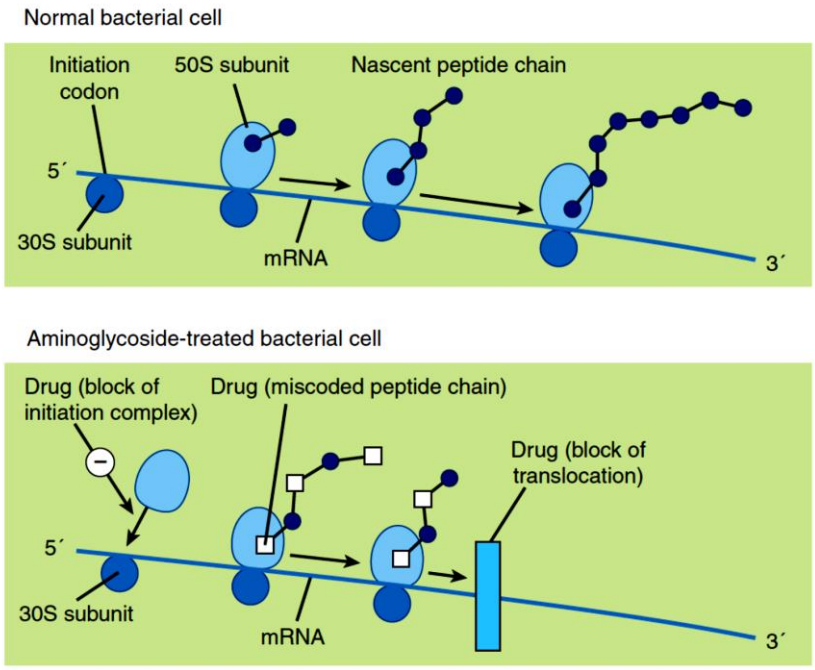
آلية التأثير:

تثبط اصطناع البروتين الجرثومي بشكل غير عكوس. تدخل عبر الغشاء الخارجي بالانتشار السلبي عبر البورينات ثم عبر غشاء الخلية بالنقل الفعال المعتمد على الأوكسجين الذي يتثبط بـpH الحمضية وفي الأوساط اللاهوائية. يزداد هذا النقل بوجود الأدوية الفعالة على الجدار الخلوي كالبنسلينات والفانكومايسين (لهذا تتم مشاركتها مع هذين الدواءين).

ترتبط داخل الخلية إلى بروتينات نوعية في تحت الوحدة 30S مما يمنع اصطناع البروتين عبر:

- التداخل مع تشكل المركب البدئي اللازم للاصطناع الببتيدي (الريبوزوم).
- تسبب قراءة خاطئة للشيفرة على mRNA مما يسبب اصطناع بروتينات غير فعالة وظيفياً وسامة.
- حصر تبادل المواقع على mRNA .

تحدث هذه الفعاليات بشكل متزامن وغير عكوس مما يسبب موت الخلية.



آليات المقاومة:

- ازالة الفعالية أنزيمياً.

- خلل في دخول الأمينوغليكوزيدات إلى الخلية عن طريق احداث طفرات في البورينات أو في النواقل الفعالة المعتمدة على الأوكسجين مما يجعلها غير قادرة على القيام بعملها.
- حذف أو تطفير البروتين المستقبل الذي ترتبط به الأمينوغليكوزيدات على تحت الوحدة 30S.

الحرائك الدوائية:

امتصاصها ضعيف عند تناولها فموياً. تعطى حقناً عضلياً وتسريباً وريدياً. العمر النصفي حوالي 2 . 3 ساعات ويصل إلى 24 . 28 ساعة في حالة الفشل الكلوي. باعتبارها مركبات قطبية فإنها لا تدخل إلى الخلايا مباشرة ولا تدخل إلى العين والجملة العصبية المركزية إلا في حال وجود التهاب inflammation حيث يصل تركيزها في السائل الدماغي الشوكي حوالي 20% من تراكيزها البلاسمية وكذلك في حالة التهاب السحايا عند حديثي الولادة.

يفضل اعطاء الجرعة اليومية دفعة واحدة حيث أن الفعالية القاتلة للجراثيم تزداد بازدياد الجرعة أي كلما ازدادت الجرعة كلما ازداد عدد الجراثيم المقتولة وسرعة القتل. ولكن لا يزال الدواء يوصف مرتين أو ثلاث مرات يومياً في بعض الحالات.

تطرح كلوياً ويجب تعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي. ترتبط تصفية الأمينوغليكوزيدات مباشرة بتصفية الكرياتينين.

الاستعمال السريري:

تستخدم عادة بالمشاركة مع صادات البتالاكتام لعلاج أخماج الجراثيم سلبية الغرام (الإشريكية الكولونية والانتروباكتر والكلبسيلا) وبالمشاركة مع الفانكومايسين أو صادات البيتالاكتام لعلاج التهاب شغاف القلب المسبب بالجراثيم ايجابية الغرام (المكورات المعوية والعنقودية) أو لعلاج السل.

يستخدم الستربتومايسين بجرعة 0.5–1 غ/اليوم وللأطفال 7.5–15 mg/kg/d حقناً عضلياً أو وريدياً لعلاج السل بالمشاركة مع الصادات الأخرى لمنع حدوث المقاومة.

يستخدم الجنتامايسين حقناً عضلياً ووريدياً لعلاج انتانات الدم وذات الرئة بالجراثيم سلبية الغرام كالعصيات الزرق والأمعائيات والكليبسيلا. يستخدم بالمشاركة مع صادات البيتالاكتام لعلاج التهاب شغاف القلب بالمكورات المعوية والعنقودية والعقدية ايجابية الغرام. يستخدم بشكل محاليل وكريمات وزيوت لعلاج الحروق والجروح وآفات الجلد الملتهبة وحقناً تحت الملتحمة أو بشكل قطرةعينية لعلاج الانتانات العينية. يستخدم حقناً داخل السائل الدماغي الشوكي لعلاج التهاب السحايا بالجراثيم سلبية الغرام وقد تراجع هذا الاستخدام بوجود سيفالوسبورينات الجيل الرابع.

يستخدم التوبرامايسين بشكل مشابه للجنتامايسين.

يستخدم الأميكاسين حقناً لعلاج السل بالمشاركة مع الصادات الأخرى.

السمية:

سمية كلوية: (أكثر عند المسنين وعند المشاركة مع الصادات الأخرى التي تسبب سمية كلوية مثل الفانكومايسين والأمفوتريسين) وخاصة الجنتامايسين والتوبرامايسين والنيومايسين.

سمية أذنية: ضعف سمع وخاصة الأميكاسين والكانامايسين والنيومايسين وطنين وسمية دهليزية وخاصة الجنتامايسين والتوبرامايسين. لا تعطى للحوامل لأنها تسبب سمية سمعية للأجنة. تزداد السمية السمعية بالمشاركة مع مدرات العروة.

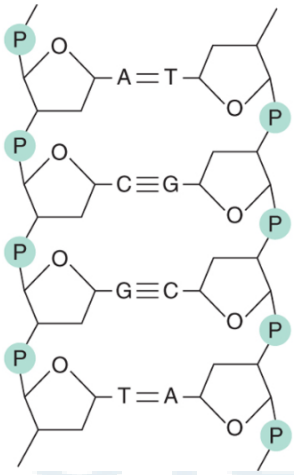
حصر عصبي عضلي بالجرعات العالية وقد يؤدي إلى شلل تنفسي.

تفاعلات جلدية: أكزيما تماس (وخاصة النيومايسين) قد تحدث عند الأشخاص الذين يتعاملون مع الدواء.

تاسعاً: Spectinomycin

له بنية شبيهة ببنية الأمينوغليكوزيدات فعال ضد العديد من الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام. يستخدم لعلاج السيلان البني المقاوم للصادات الأخرى أو عند الأشخاص المتحسسين على البنسلين (يمكن أن يستخدم بجرعة وحيدة 2غ حقناً عضلياً). يسبب سمية كلوية وفقر دم وقد بطل استخدامه في الولايات المتحدة.

مثبطات اصطناع DNA



يتواجد DNA في الخلية بشكل حلزون مزدوج double helix كل طاق أو سلسلة strand هو عبارة عن بوليمير خطي من النيكليوتيدات. يتألف النيكليوتيد من أساس مرتبط بسكر (deoxyribose) ومجموعة فوسفات. تضم الأسس التي تدخل في تركيب purine كل من adenine A وguanine G والأسس التي تدخل في تركيب pyrimidine كل من cytosine C وthymine T.

ترتبط الأسس مع بعضها بروابط هيدروجينية لتشكل البنية الحلزونية لـ DNA ثنائي السلسلة double-stranded helix. يلتف حلزون DNA مجدداً مع بعضه ليشكل ما يشبه الوشيعة coil.

حتى تتضاعف الخلية البكتيرية يجب أن يتم اصطناع DNA جديد حيث يتم بداية فصل السلاسل عن بعضها، بواسطة أنزيم helicase الذي يقطع الروابط الهيدروجينية بين الأسس الآزوتية، ثم اصطناع سلاسل متممة باضافة نيكليوتيدات بواسطة أنزيم DNA polymerase. وعندما تتقدم عملية النسخ يحدث انضغاط لسلسة DNA ويتشكل supercoil ايجابي. حتى يتم اكمال عملية التضاعف يجب ازالة هذا الانضغاط ويتم ذلك بواسطة

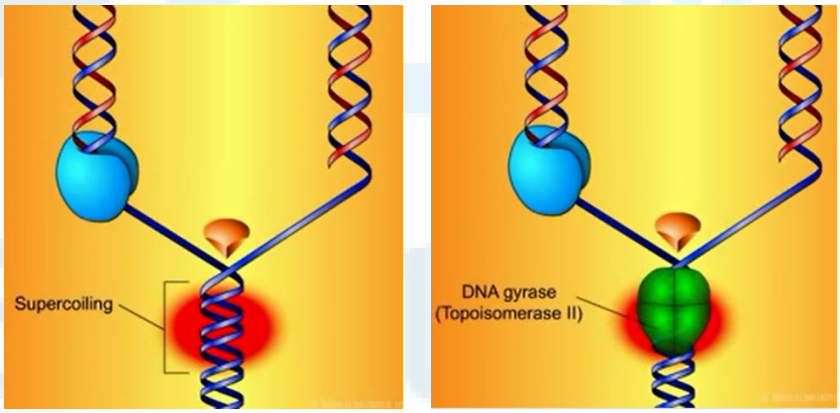
أنزيم DNA gyrase أو topoisomerase II حيث يقطع DNA في منطقة الانضغاط ويعيد ربطها بعد انتهاء التضاعف. في النهاية يتشكل نسختان من DNA الحلقي المتداخلتان مع بعضهما واللتان تنفصلان بواسطة أنزيم topoisomerase IV.

من الممكن التداخل مع اصطناع الحموض النووية بعدة طرق تتضمن:

- تثبيط اصطناع النيكليوتيدات
- التداخل مع ارتباط الأسس في قالب DNA
- بتثبيط DNA polymerase أو RNA polymerase
- بتثبيط DNA gyrase
- بالتأثير على DNA نفسه

الفلوروكينولونات Fluoroquinolones:

Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, pefloxacin



آلية التأثير وطيف التأثير:

تثبط الفلوروكينولونات اصطناع DNA الجرثومي من خلال تثبيط DNA gyrase (أو topoisomerase II) وtopoisomerase IV مما يمنع عملية استرخاء الـ supercoil الايجابي الضرورية لعملية الانتساخ والتضاعف وكذلك من عملية انفصال النسختين الناتجتين عن بعضهما.

تعتبر الفلوروكينولونات عالية الفعالية تجاه البكتيريا الهوائية سلبية الغرام وفعالية محدودة تجاه ايجابيات الغرام وتمتلك الأفراد الجديدة فعالية محسنة تجاه المكورات ايجابية الغرام. يمكن استخدام هذه الفعالية النسبية تجاه ايجابيات وسلبيات الغرام في تصنيف الفلوروكينولونات:

Norfloxacin: يعتبر الأقل فعالية تجاه ايجابيات وسلبيات الغرام.

Ciprofloxacin، lomefloxacin، levofloxacin، ofloxacin، pefloxacin: تمتلك فعالية ممتازة تجاه سلبيات الغرام وخاصة Ciprofloxacin وفعالية معتدلة إلى جيدة تجاه ايجابيات الغرام

Gatifloxacin، gemifloxacin، moxifloxacin: تمتلك فعالية محسنة تجاه ايجابيات الغرام وخاصة المكورات الرئوية.

تعتبر الفلوروكينولونات فعالة أيضاً تجاه الميكوبلاسما الرئوية والكلاميديا والليجونيلا الرئوية والميكوباكتيريا السلية.

الاستعمالات السريرية:

علاج انتانات الجهاز البولي (ما عدا moxifloxacin) المسببة بالعديد من المتعضيات بما فيها الزائفة الزنجارية.

علاج الاسهالات الجرثومية المسببة بـ Shigella و Salmonella و E coli و Campylobacter.

علاج التهابات الأنسجة الرخوة والعظام والمفاصل والانتانات داخل البطن والانتانات التنفسية (ما عدا norfloxacin)

يعتبر Ciprofloxacin الخيار الأفضل للوقاية من الاصابة بالجمرة anthrax

يستخدم Ciprofloxacin و levofloxacin لعلاج التهابات الاحليل وعنق الرحم بالكلاميديا

تستخدم Ciprofloxacin و levofloxacin و moxifloxacin أحياناً لعلاج السل والتهابات الميكوباكتيريا غير النوعية.

تسمى levofloxacin و gatifloxacin و gemifloxacin و moxifloxacin بالفلوروكينولونات التنفسية وتستخدم في علاج الانتانات التنفسية السفلية والعلوية.

الآثار الجانبية:

تعتبر الفلوروكينولونات جيدة التحمل ويعتبر الغثيان والاقياء والاسهال من أشيع التأثيرات الجانبية.

قد يحدث صداع ودوار وأرق واندفاعات جلدية وخلل في وظائف الكبد.

قد يحدث فرط حساسية ضوئية مع lomefloxacin و pefloxacin. يحدث تطاول في زمن QT مع gatifloxacin و levofloxacin و gemifloxacin و moxifloxacin لذلك يجب تجنبها عند المرضى الذين يعرف لديهم وجود خلل في فترة QT أو مرضى نقص البوتاسيوم غير المعالجين وعند المرضى الذين يتناولون بعض الأدوية المضادة للانظميات مثل quinidine و amiodarone و sotalol أو الأدوية الأخرى التي تسبب تطاول QT مثل erythromycin

قد تسبب الفلوروكينولونات تآكل في الغضروف المفصلي arthropathy ولذلك يجب تجنبها عند الأطفال في سن النمو وقد يحدث التهاب أوتار Tendonitis عند البالغين والذي يزيد من خطر تمزق الأوتار.

لا تعطى للحوامل.

نتروفورانتوئين nitrofurantoin

يتحول نترفورانتوئين للشكل الفعال بفعل الانزيمات المنتجة من الجراثيم الحساسة له (مثل *E.coli*) وهو يسبب أذية للدنا الجرثومي من خلال تحوله لمركبات مرحلية شديدة الفعالية التي تسبب أذية للبروتينات أيضاً، وهو نوعي لأخماج القناة البولية، ويمكن أن يعطى للحوامل في المراحل المبكرة، ولا يعطى قبل المخاض، ولكنه يسبب اضطرابات هضمية شديدة، تليف رئوي، ويسبب انحلال الدم في حال عوز خميرة G6PD وتغيرات في لون البول (بني)، وينصح بتناوله مع الطعام.

نيفوروكسازيد nifuroxaside

صاد حيوي من مجموعة النتروفوران فعال ضد السالمونيلا والشيغيلا و *E.coli* والكليبسيلا المسببة للانتانات المعوية.

ميترونيدازول metronidazole وتينيدازول tinidazole

وهي من الأدوية المستعملة في معالجة الأخماج بالطفيليات مثل داء الأميبات والجيارديا.

تملك فعالية ضد عدد من الجراثيم اللاهوائية، وتستعمل في علاج الأخماج داخل البطن، خراجات الدماغ والرئة، انتانات الدم والأخماج السنية. كما وتستعمل في معالجة أخماج المطثية الصعبة، وبرامج المعالجة للمتلوية البوابية، وأخماج القناة البولية التناسلية الناجمة عن المشعرات trichomonas

آلية عملها: تُقبط هذه المركبات من قبل الطفيليات والجراثيم الحساسة لها وبعدها تتحول إلى مركبات وسطية تسبب تغيرات في بنية الـ DNA واحداث أذية فيها، ومن تأثيراتها الجانبية : اضطرابات هضمية، صداع، دوخة، طعم معدني.

الأدوية المستخدمة في علاج السل

تتميز المتفطرة السلية mycobacterium tuberculosis ببنية خاصة تميزها عن بقية الجراثيم، حيث يكون جدارها الخلوي غني بالشحوم يغطيه غلاف شمعي (مكون من حمض الميكوليك والأرابينوغالكتان) وهذا يعيق دخول العديد من الأدوية، وهي عصية مقاومة لعدد من المضادات الجرثومية، تنمو وتتكاثر ببطء وتعتبر جرثومة داخل خلوية (داخل البلاعم macrophages) وهذا يجعل علاجها صعب.

تسبب المتفطرة السلية أخماج خطيرة في الرئة، القناة البولية والتناسلية، العظام والسحايا.

تتطلب الاصابة بالمتفطرات السلية معالجة دوائية طويلة الأمد واستخدام المشاركات الدوائية لتأخير ظهور المقاومة وتعزيز فعالية الأدوية المضادة للمتفطرات.

تضم أدوية الخط العلاجي الأول كل من:

أولاً: Isoniazid (INH)

يتشابه الإيزونيازيد بنيوياً مع البيريدوكسين ويعمل من خلال تثبيط الأنزيمات اللازمة لتركيب حمض الميكوليك وتركيب جدار الخلية المتفطرية. يمكن أن يحصل مقاومة سريعة على الدواء في حال أعطي لوحده دون مشاركة مع أدوية أخرى.

يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي ويدخل إلى داخل الخلايا ويؤثر على المتفطرات داخل الخلوية. يتم استقلابه كبدياً بعملية الأستلة.

ت.ج: التهاب أعصاب محيطي، نفضات عضلية وأرق ناتجة عن زيادة اطراح البيريدوكسين يمكن تخفيف حدة هذه الأعراض باعطاء البيريدوكسين. يسبب سمية كبدية (خلل في وظائف الكبد ويرقان والتهاب كبد) ويثبط الاستقلاب الكبدي للفنتوئين. قد يسبب انحلال دم عند المرضى معوزي خميرة G6PD

ثانياً: Rifampin

يثبط اصطناع mRNA الجرثومي عن طريق تثبيط RNA Polymerase المعتمد على DNA.

يعتبر بالاضافة لكونه من أدوية السل فعالاً ضد عدد كبير من ايجابيات وسلبيات الغرام (المكورات السحائية والمستدمية النزلية والمكورات العنقودية) وهو الأكثر فعالية في معالجة الأخماج الناجمة عن عصية هانسن (الجذام)، ويستعمل في الأخماج العظمية العضلية والتهاب شغاف القلب عند مرضى الصمامات الصنعية.

يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي ويتوزع في معظم أنسجة الجسم بما فيها CNS. يخضع للدورة المعدية الكبدية ويستقلب جزئياً في الكبد.

ت.ج: تلون المفرزات (بول، براز، دمع، عرق) بلون أحمر برتقالي، بيلة بروتينية، نقص صفيحات، التهاب كلية وسوء وظيفة الكبد، فقر دم ونقص صفيحات. يحرض الريفامبين أنزيمات السيتوكروم P450 ويزيد من استقلاب الوارفارين ومانعات الحمل الفموية والكيتوكونازول والميتادون والسيكلوسبورين.

ثالثاً: Ethambutol

يثبط الايتامبوتول أنزيم الأرابينوزيل ترانسفيراز المسؤول عن تركيب الأرابينوغالكتان الذي يدخل في تركيب جدار المتفطرات.

يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي ويتوزع في معظم أنسجة الجسم بما فيها CNS. يطرح دون تبدل في البول ويجب إنقاص الجرعة في حالات القصور الكلوي.

يستخدم بالمشاركة مع الأدوية الأخرى في علاج السل.

ت.ج: اضطرابات في الرؤية (التهاب عصب بصري وعمى ألوان) تتراجع بعد قطع الدواء وقد يحدث صداع وتخليط والتهاب أعصاب محيطية.

رابعاً: Pyrazinamide (PZA)

يجب أن يستقلب هذا الدواء بواسطة أنزيم البيرازيناميداز الموجود في المتفطرة السلية حتى يبدي تأثيره المثبط الجرثومي.

يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي ويتوزع في معظم أنسجة الجسم بما فيها CNS. يستقلب في الكبد ويطرح مع مستقلباته في البول. يزداد عمره النصفي في حال قصور الكلية أو الكبد.

ت.ج: ألم مفصلي، ألم عضلي، تخريش هضمي، اندفاعات جلدية وحساسية ضوئية.

خامساً: Streptomycin

أدوية الخط الثاني وتضم:

Ethionamide: يتشابه مع الايزونيازيد. يمكن أن يسبب تخريش هضمي واضطرابات عصبية.

Capreomycin: يثبط الاصطناع البروتيني، يعطى حقناً عضلياً ويسبب سمية كبدية وسمعية.

Cycloserine: قد يسبب اعتلال عصبي وأعراض ذهانية.

Aminosalicylic acid: مثبط لاصطناع الفولات. أصبح نادر الاستخدام.

Kanamycin & Amikacin

Fluoroquinolones

Linezolid

Rifapentine & Rifabutin: مشابهان للريفامبين.

الأدوية المستخدمة في علاج الجذام

يحدث هذا المرض نتيجة الاصابة بالمتفطرة الجذامية mycobacterium leprae ويتجلى بحدوث أذية جلدية واعتلالات عصبية ومن الأدوية المستخدمة في علاجه:

Dapsone:

مشتق من السلفوناميدات، يثبط اصطناع حمض الفوليك، يعطى فموياً ومن ت.ج: انحلال دم في حال عوز G6PD والتهاب جلد.

Clofazimine:

يمنع انتساخ DNA ويسبب تشكل جذور حرة سامة للمتفطرة الجذامية. يسبب تخريش هضمي وزوال لون الجلد كآثار جانبية.

Rifampin

استخدام الصادات الحيوية خلال الحمل:

تعتبر المضادات الحيوية مثل بيتالاكتام وفانكومايسين ونتروفورانتوين وميترونيدازول وكليندامايسين وفوسفوميسين آمنة وفعالة بشكل عام أثناء الحمل.

يتم تجنب الفلوروكينولون والستربتومايسين والكاناميسين والتتراسيكلين بشكل عام أثناء الحمل.

Antibiotic (Route of Administration)	Adult Dose	Pediatric Dose[1]	Neonatal Dose[2]	Adjusted Dose as a Percentage of Normal Dose for Renal Failure Based on Creatinine Clearance (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} Approx 50 mL/min	*Cl_{cr} Approx 10 mL/min*
Penicillins					
Penicillin G (IV)	$1–4 \times 10^6$ units q4–6h	25,000–400,000 units/kg/d in 4–6 doses	75,000–150,000 units/kg/d in 2 or 3 doses	50–75%	25%
Penicillin V (PO)	0.25–0.5 g qid	25–50 mg/kg/d in 4 doses		None	None
Antistaphylococcal penicillins					
Cloxacillin, dicloxacillin (PO)	0.25–0.5 g qid	25–50 mg/kg/d in 4 doses		100%	100%
Nafcillin (IV)	1–2 g q4–6h	50–100 mg/kg/d in 4–6 doses	50–75 mg/kg/d in 2 or 3 doses	100%	100%
Oxacillin (IV)	1–2 g q4–6h	50–100 mg/kg/d in 4–6 doses	50–75 mg/kg/d in 2 or 3 doses	100%	100%
Extended-spectrum penicillins					
Amoxicillin (PO)	0.25–0.5 g tid	20–40 mg/kg/d in 3 doses		66%	33%
Amoxicillin/potassium clavulanate (PO)	500/125 tid–875/125 mg bid	20–40 mg/kg/d in 3 doses		66%	33%
Piperacillin (IV)	3–4 g q4–6h	300 mg/kg/d in 4–6 doses	150 mg/kg/d in 2 doses	50–75%	25–33%
Ticarcillin (IV)	3 g q4–6h	200–300 mg/kg/d in 4–6 doses	150–200 mg/kg/d in 2 or 3 doses	50–75%	25–33%

[1]The total dose should not exceed the adult dose.
[2]The dose shown is during the first week of life. The daily dose should be increased by approximately 33–50% after the first week of life. The lower dosage range should be used for neonates weighing less than 2 kg. After the first month of life, pediatric doses may be used.

Antibiotic (Route of Administration)	Adult Dose	Pediatric Dose[1]	Neonatal Dose[2]	Adjusted Dose as a Percentage of Normal Dose for Renal Failure Based on Creatinine Clearance (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} Approx 50 mL/min	*Cl_{cr} Approx 10 mL/min*
First-generation cephalosporins					
Cefadroxil (PO)	0.5–1 g qd–bid	30 mg/kg/d in 2 doses		50%	25%
Cephalexin, cephradine (PO)	0.25–0.5 g qid	25–50 mg/kg/d in 4 doses		50%	25%
Cefazolin (IV)	0.5–2 g q8h	25–100 mg/kg/d in 3 or 4 doses		50%	25%
Second-generation cephalosporins					
Cefoxitin (IV)	1–2 g q6–8h	75–150 mg/kg/d in 3 or 4 doses		50–75%	25%
Cefotetan (IV)	1–2 g q12h			50%	25%
Cefuroxime (IV)	0.75–1.5 g q8h	50–100 mg/kg/d in 3 or 4 doses		66%	25–33%
Third- and fourth-generation cephalosporins including ceftaroline fosamil					
Cefotaxime (IV)	1–2 g q6–12h	50–200 mg/kg/d in 4–6 doses	100 mg/kg/d in 2 doses	50%	25%
Ceftazidime (IV)	1–2 g q8–12h	75–150 mg/kg/d in 3 doses	100–150 mg/kg/d in 2 or 3 doses	50%	25%
Ceftriaxone (IV)	1–4 g q24h	50–100 mg/kg/d in 1 or 2 doses	50 mg/kg/d qd	None	None
Cefepime (IV)	0.5–2 g q12h	75–120 mg/kg/d in 2 or 3 divided doses		50%	25%
Ceftaroline fosamil (IV)	600 mg q12h			50–66%	33%
Carbapenems					
Ertapenem (IM or IV)	1 g q24h			100%[3]	50%
Doripenem	500 mg q8h			50%	33%
Imipenem (IV)	0.25–0.5 g q6–8h			75%	50%
Meropenem (IV)	1 g q8h (2 g q8h for meningitis)	60–120 mg/kg/d in 3 doses (maximum of 2 g q8h)		66%	50%
Glycopeptides					
Vancomycin (IV)	30–60 mg/kg/d in 2–3 doses	40 mg/kg/d in 3 or 4 doses	15 mg/kg load, then 20 mg/kg/d in 2 doses	40%	10%
Lipopeptides (IV)					
Daptomycin	4-6 mg/kg IV daily			None	50%
Telavancin	10 mg/kg IV daily			75%	50%

[1]The total dose should not exceed the adult dose.
[2]The dose shown is during the first week of life. The daily dose should be increased by approximately 33–50% after the first week of life. The lower dosage range should be used for neonates weighing less than 2 kg. After the first month of life, pediatric doses may be used.
[3]50% of dose for Cl_{cr}< 30 mL/min.

مضادات الفطور

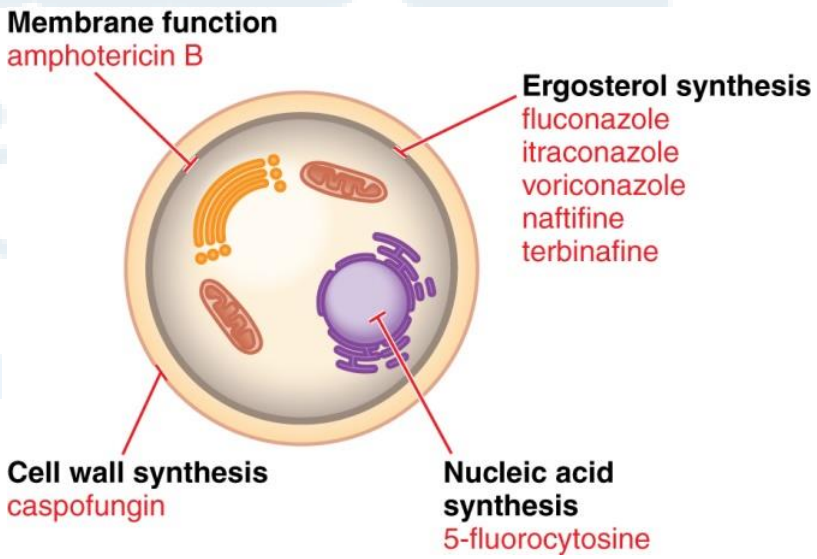
Antifungal Agents

تستخدم مضادات الفطور لعلاج العديد من الإنتانات الفطرية الواردة في الجدول التالي:

المرض الناتج	العامل الممرض
داء الرشاشيات aspergillosis الذي يصيب الجهاز التنفسي ويمكن للأشكال الغازية منه أن تصيب الجيوب والقلب والدماغ والجلد عند المرضى ناقصي المناعة بشدة	*Aspergillus*
داء المبيضات candidiasis ويصيب الفم والبلعوم والمهبل والجلد وقد يصيب الدم	*Candida*
داء النوسجات histplasmosis ويصيب الرئتين بشكل أساسي	*Histoplasma*
التهاب السحايا بالمستخفيات	*Cryptococcus neoformans*
الفطار الكرواني Coccidiomycosis أو حمى الصحراء ويصيب الرئتين	*Coccidioides*
داء الفطار البرعمي Blastomycosis ويصيب الجلد والرئتين	*Blastomyces*
الفطار الجلدي، السعفات tinea المختلفة وانتانات الجلد والأظافر	Dermatophytes

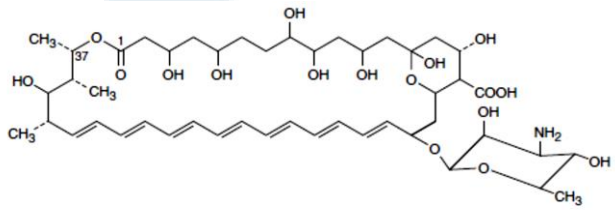
مضادات الفطور الجهازية المستخدمة لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية:

Systemic Antifungal Drugs for Systemic Infections



Amphotericin B

ينتج من *Streptomyces nodosus*. مضاد فطري ماكروليدي غير منحل بالماء ويحضر بشكل معلقات غروانية أو ضمن lipid-associated delivery (Liposomal Amphotericin B) system امتصاصه ضعيف من السبيل الهضمي ولذلك يعتبر فعالاً في علاج الالتهابات الفطرية في اللمعة الهضمية عندما يستخدم فموياً.



Amphotericin B

يعطى وريدياً لعلاج الانتانات الفطرية الجهازية ويرتبط حوالي 90% ببروتينات البلاسما. عمره النصفي 15 يوم. يتوزع في معظم الأنسجة ويصل حوالي 2 . 3% فقط إلى السائل الدماغي الشوكي ولذلك يستخدم حقناً داخل القراب لعلاج التهاب السحايا الفطري.

آلية التأثير:

يختلف المحتوى الليبيدي للخلية الفطرية عن خلايا الثدييات والبكتيريا باحتوائه Ergosterol بدلاً من cholesterol مما يعطي هذا الدواء انتقائيته كمضاد فطري حيث يرتبط مع ergosterol ويعدل من نفوذية الغشاء باحداث فراغات فيه مما يسبب تسرب شوارد الخلية وجزيئاتها وبالتالي موت الخلية الفطرية.

تحدث المقاومة لـ Amphotericin B بسبب انقاص محتوى الغشاء الخلوي من ergosterol أو بتعديل ألفته للارتباط بالدواء.

يعتبر مضاد فطري واسع الطيف يؤثر على المبيضات البيض *Candida albicans* والمستخفيات *Cryptococcus neoformans* والمتعضيات المسببة للعداوى الفطرية المتوطنة endemic mycoses مثل النوسجات *Histoplasma capsulatum* والفطار البرعمي *Blastomyces dermatitidis* والكروانية *Coccidioides immitis* والرشاشيات *Aspergillus fumigatus* . تمتلك بعض الفطور مثل *Candida lusitaniae* و *Pseudallescheria boydii* مقاومة داخلية للأمفوتريسين B.

الاستخدام السريري:

يستخدم كدواء أساسي بدئي لعلاج الانتانات الفطرية المهددة للحياة (التهاب الرئة، التهاب السحايا، انتانات الدم الفطرية) ثم يستبدل بالأدوية الآزولية الجديدة للاستخدام المزمن ومنع الانتكاس. يعطى وريدياً بجرعة 0.5 . 1 مغ/كغ/اليوم. يستخدم موضعياً أو حقناً تحت الملتحمة لعلاج قرحات القرنية الفطرية Mycotic corneal

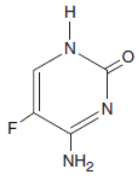
ulcers والتهاب القرنية keratitis. يستخدم حقناً داخل المفصل لعلاج التهاب المفاصل الفطري. يستخدم كغسول في بيلة المبيضات ولا يسبب حينها تأثيرات سمية جهازية.

التأثيرات الجانبية:

أذية كلوية تسبب زيادة في آزوت الدم مما يتطلب التحال الدموي. تتضمن الأذية القابلة للعكس نقصان التدفق الدموي الكلوي أما الأذية غير القابلة للعكس فتتضمن أذية الأنابيب الكلوية وحدوث فشل الوظيفة الكلوية. تتظاهر الأذية الكلوية بحدوث حماض أنبوبي وإطراح مفرط للبوتاسيوم والمغنزيوم. قد يحدث فقر دم بسبب انخفاض انتاج الإريتروبويتين. قد يحدث نوبات اختلاجية بعد الحقن داخل القراب.

:Flucytosine

مضاهئ للبيرميدين منحل في الماء مشتق من دواء العلاج الكيميائي 5- fluorouracil (5-FU). طيفه المضاد للفطور أضيق من الأمفوتريسين.

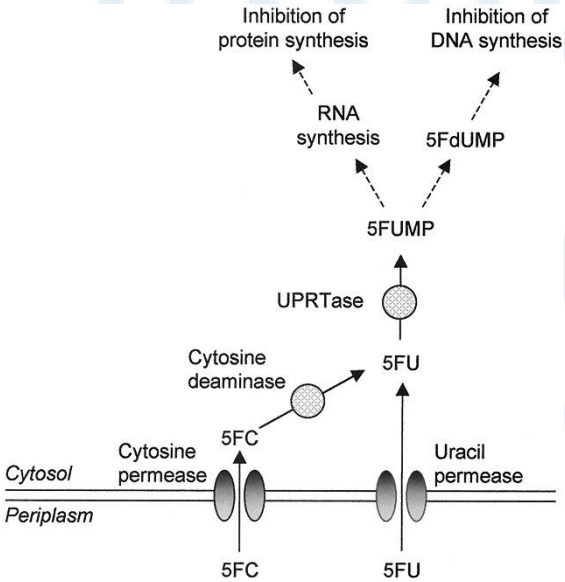


Flucytosine

يستخدم بجرعة 100 .150 مغ/كغ/اليوم عند المرضى سويي الوظيفة الكلوية. امتصاصه جيد وارتباطه ضعيف ببروتينات البلازما ويتوزع بشكل جيد ضمن سوائل الجسم بما فيها CSF. يطرح بالترشيح الكبيبي وعمره النصفي 3 . 4 ساعات. يجب ضبط الجرعة في حال نقص الوظيفة الكلوية.

آلية التأثير والمقاومة:

يدخل Flucytosine الخلية بواسطة أنزيم cytosine permease. يتحول داخل السيتوبلاسما إلى FU-5 ثم إلى (FdUMP) فلوروديوكسي يوريدين أحادي الفوسفات و(FUTP) فلوروريوريدين ثلاثي الفوسفات التي تثبط اصطناع DNA وRNA على الترتيب. إن الخلايا البشرية غير قادرة على تحويل هذا الدواء مما يعطيه سميته النوعية للفطور.



يبدي هذا المركب فعلاً تآزرياً مع amphotericin B ربما لأن الأخير يسهل دخول flucytosine إلى داخل الخلية بسبب الفراغات التي يحدثها في الغشاء السيتوبلاسمي. وكذلك هناك تآزر مع المركبات الآزولية بآلية غير محددة.

تحدث المقاومة بسبب تعديل استقلاب flucytosine وتتطور بسرعة عند استخدامه كدواء مفرد في المعالجة.

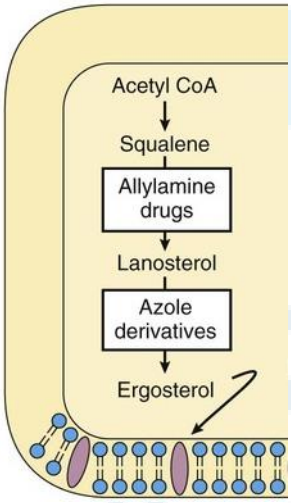
الاستخدام السريري والتأثيرات الجانبية:

يقتصر طيف التأثير على المستخفية المورمة *C neoformans* وبعض المبيضات وبعض أنواع العفن المسبب لالتهابات الجلد الفطرية المزمنة (chromoblastomycosis) مثل الفطار البرعمي. يستخدم مع amphotericin B لعلاج التهاب السحايا بالمستخفية المورمة ومع itraconazole لعلاج chromoblastomycosis.

تحدث التأثيرات الجانبية بسبب استقلاب flucytosine بالفلورا المعوية إلى فلوروبوراسيل السام للخلايا. تحدث سمية لنقي العظم تتضمن فقر دم، نقص الكريات البيض ونقص صفيحات. قد تحدث اضطرابات كبدية والتهاب كولون شديد.

الآزولات Azoles:

تقسم حسب البنية الكيميائية إلى الإيميدازولات والتريازولات. تتضمن الإيميدازولات ketoconazole وكل من miconazole وclotrimazole المستخدمان موضعياً أما التريازولات فتضم itraconazole وfluconazole وvoriconazole وposaconazole.



آلية التأثير:

تثبط الآزولات اصطناع الإرغوستيرول (تثبيط تحول لانوستيرول إلى إرغوستيرول) بتثبيط أنزيمات السيتوكروم الفطرية وتسبب خلل في بناء الغشاء السيتوبلاسمي الفطري ووظيفته وهذا يقود الى تثبيط نمو الخلية الفطرية. تعود السمية الانتقائية لهذه الأدوية إلى ألفتها العالية لأنزيمات السيتوكروم الفطرية بالمقارنة مع أنزيمات الانسان. وتمتلك الايميدازولات ألفة أقل لأنزيمات السيتوكروم الفطرية مما يعتبر مسؤولاً عن تداخلاتها الدوائية وتأثيراتها السمية بالمقارنة مع التريازولات.

الاستخدام السريري والتأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية:

تمتلك طيف تأثير واسع يتضمن المبيضات والمستخفية المورمة والمتعضيات المسببة للعداوى الفطرية المتوطنة المسببة بالنوسجات والكروانيات والفطار البرعمي وكذلك الانتانات الناتجة عن الفطور الجلدية dermatophytes وحتى الرشاشيات (itraconazole وvoriconazole). وهي فعالة ضد الفطور المقاومة داخلياً للأمفوتريسين B مثل *P boydii*.

تعتبر الآزولات بشكل عام مركبات غير سامة. قد يحدث انزعاج هضمي واضطرابات في أنزيمات الكبد وفي حالات نادرة التهاب كبد. سنورد التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية الخاصة بكل مركب فيمايلي.

:Ketoconazole

أكثر الآزولات تأثيراً على جملة السيتوكروم البشرية وقد أوقف استعماله الجهازي في USA. لا زال يستخدم موضعياً.

:Itraconazole

يتواجد بأشكال فموية وحقنية ويستخدم بجرعة 100. 400 مغ/اليوم. يزداد الامتصاص بوجود الطعام ودرجات حموضة المعدة المنخفضة. ينقص rifampin من توافره الحيوي. تأثيره أقل من الكيتوكونازول على مستويات الأدوية المستقلبة بالسيتوكروم. دخوله ضعيف إلى CSF مثل الكيتوكونازول. توافره الحيوي ضعيف وقد تم تحسينه باستخدام cyclodextran في المستحضرات الفموية والحقنية.

يعتبر من الآزولات المختارة لعلاج انتانات الفطار البرعمي والنوسجات والشعرية المبوغة *Sporothrix* . يمتلك فعالية تجاه الرشاشيات ولقد حل voriconazole بدلاً عنه لهذا الغرض. يستخدم بشكل كبير لعلاج الانتانات الناتجة عن الفطور الجلدية dermatophytoses والفطار الظفري onychomycosis.

:Fluconazole

جيد الانحلال بالماء ويدخل بشكل جيد إلى CSF وتوافره الحيوي بعد التناول الفموي عالي على عكس ketoconazole وitraconazole. تداخلاته الدوائية أقل لأنه أقل الآزولات المؤثرة على الأنزيمات البشرية وتحمله الهضمي جيد. يوجد بشكل فموي وحقني وريدي ويستخدم بجرعة 100. 800 مغ/اليوم.

يعتبر الآزول الأول المختار لعلاج والوقاية من التهاب السحايا بالمستخفيات. مكافئ للأمفوتريسين في علاج انتان الدم بالمبيضات. يستخدم لعلاج الانتانات الجلدية المخاطية بالمبيضات. لا يمتلك فعالية تجاه الرشاشيات.

:Voriconazole

يتواجد بشكل مستحضرات فموية وحقنية وريدية ويعطى بجرعة 400 مغ/اليوم. يمتص جيداً بعد التناول الفموي ويحقق توافراً حيوياً حوالي 90% وارتباطه بالبروتين أقل من itraconazole. يثبط أنزيمات CYP3A4 البشرية ويجب تخفيض جرعة كل من cyclosporine، tacrolimus، والستاتينات عند مشاركته معها.

تتجلى سمية الدواء بحدوث طفح وارتفاع أنزيمات الكبد. قد يحدث اضطرابات في الرؤية (تغيم، تغيرات في رؤية الألوان) تظهر مباشرة عند تناول الدواء وتزول بعد 30 دقيقة. تحدث الحساسية الضوئية عند الاستخدام المزمن. طيف تأثيره مشابه لـ itraconazole مع فعالية ممتازة تجاه المبيضات والفطور المسببة للانتانات الجلدية. يعتبر أقل سمية من الأمفوتريسين ويعتبر دواء الاختيار لعلاج الرشاشيات.

:Posaconazole

يتواجد بشكل مستحضر فموي ويستخدم بجرعة 800 مغ/اليوم مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات. يتحسن الامتصاص عند تناول الدواء مع الطعام الدسم. يتداخل مع tacrolimus وcyclosporine يمتلك طيف التأثير الأوسع بين الآزولات مع فعالية تجاه المبيضات والرشاشيات. يستخدم للوقاية من الأمراض الفطرية عند البدء بالمعالجة الكيميائية لمرضى اللوكيميا.

Interaction of Azole Antifungal Agents with Hepatic CYPs

FLUCONAZOLE	VORICONAZOLE	ITRACONAZOLE	POSACONAZOLE
CYP3A4 inhibitor CYP2C9 inhibitor CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor and substrate CYP3A4 inhibitor CYP2C19 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	CYP3A4 inhibitor

بعض الأدوية التي تتداخل مع الآزولات (ترتفع تراكيزها البلازمية بوجود الآزولات)

لا تتداخل هذه الأدوية بشكل متساوي مع الآزولات.

Saquinavir مضاد فيروسي	Losartan خافض ضغط	Eplerenone مدر مناهض للألدوستيرون	Alfentanil أفيون
Sildenafil علاج الضعف الجنسي	Lovastatin خافض شحوم	Ergot alkaloids للشقيقة، مضاد للنزف الرحمي	Alprazolam BDZs
Sirolimus مثبط للمناعة	Methadone أفيون	Erlotinib مضاد للسرطان	Astemizole مضاد هيستامين
Solifenacin مضاد للتشنجات البولية	Methylprednisolone كورتيزون	Eszopiclone منوم حال للقلق	Buspirone حال للقلق
Sunitinib مضاد للأورام	Midazolam BDZs	Felodipine خافض للضغط	Busulfan مضاد للسرطان
Tacrolimus مثبط للمناعة	Nevirapine مضاد فيروسي	Fexofenadine مضاد هيستامين	Carbamazepine مضاد للصرع
Triazolam BDZs	Omeprazole مضاد حموضة	Gefitinib مضاد للسرطان	Cisapride يزيد الحركة المعوية
Vardenafil علاج الضعف الجنسي	Phenytoin مضاد للصرع	Glimepiride خافض سكر	Cyclosporine مثبط للمناعة
Vinca alkaloids مضاد انقسام	Pimozide مضاد ذهان	Glipizide خافض سكر	Digoxin مقوي للقلب

Warfarin مضاد تخثر	Quinidine مضاد للانظميات	Halofantrine مضاد للملاريا	Docetaxel مضاد للسرطان
Zidovudine مضاد فيروسي	Ramelteon حال للقلق	Haloperidol مضاد ذهان	Dofetilide مضاد للانظميات
Zolpidem منوم حال للقلق	Ranolazine علاج الذبحة الصدرية	Imatinib مضاد للسرطان	Efavirenz مضاد فيروسي
	Risperidone مضاد ذهان	Irinotecan مضاد للسرطان	Eletriptan مضاد للشقيقة

الإيكينوكاندينات Echinocandins:

وتضم Caspofungin، micafungin، وanidulafungin بالاضافة إلى أفراد أخرى قيد الدراسة. فعالة ضد الرشاشيات والمبيضات. تتواجد بشكل حقن وريدية ويعطى بجرعة تحميل بمقدار 70 مغ تتبع بجرعات صيانة 50 مغ. ينحل Caspofungin في الماء وهو عالي الارتباط بالبروتين. عمره النصفي من 11.9 ساعة ويستقلب ويطرح عبر الكلية والجهاز الهضمي. يطلب تعديل الجرعة فقط في حال الفشل الكبدي.

يبدي Micafungin خصائص مماثلة مع عمر نصفي من 15.11 ساعة ويستخدم بجرعة 150 مغ/اليوم لمعالجة المبيضات في البلعوم و100 مغ/اليوم لمعالجة المبيضات في الدم و50 مغ/اليوم للوقاية من الأمراض الفطرية.

يمتلك Anidulafungin عمر نصفي من 24. 48 ساعة. يستخدم وريدياً بجرعة 100 مغ في اليوم الأول لمعالجة المبيضات في البلعوم ثم 50 مغ/اليوم لمدة 14 يوم. من أجل انتان الدم بالمبيضات يستخدم بجرعة تحميل 200 مغ في اليوم ثم 100 مغ/اليوم لمدة 14 يوم على الأقل بعد آخر زرع ايجابي للدم.

آلية التأثير:

تثبط الإيكينوكاندينات اصطناع $\beta(1-3)$-glucan مما يسبب تمزق الجدار الخلوي الفطري وموت الخلية.

الطيف والاستخدام السريري:

يستخدم Caspofungin لعلاج انتانات المبيضات المنتشرة والجلدية المخاطية وللمعالجة الوقائية في حمى نقص العدلات (حل محل الأمفوتريسين). يستخدم كعلاج بديل ضد الرشاشيات عند عدم الاستجابة للأمفوتريسين وليس كمعالجة بدئية.

يستخدم Micafungin وAnidulafungin لعلاج انتانات المبيضات والوقاية منها.

تعتبر جيدة التحمل مع تأثيرات هضمية قليلة. قد ترتفع الأنزيمات عند مشاركة caspofungin مع cyclosporine ولذلك يجب تجنب هذه المشاركة. يزيد Micafungin من مستويات nifedipine، cyclosporine وsirolimus . لا يسبب Anidulafungin حدوث تداخلات دوائية ولكن قد يحدث تحرر للهيستامين خلال التسريب الوريدي.

مضادات الفطور الجهازية الفموية المستخدمة لعلاج الالتهابات الفطرية الجلدية المخاطية:

Oral Systemic Antifungal Drugs for Mucocutaneous Infections

Griseofulvin:

مضاد فطري موقف للنمو غير منحل مشتق من أحد أصناف البنسيليوم. يستخدم جهازياً لعلاج حالات الفطار الجلدي dermatophytosis. يستخدم بجرعة 1 غ/اليوم. يتحسن امتصاصه بوجود الطعام الدسم. يرتبط مع التوبولين ويثبط انقسام الخلايا الفطرية ويتركز في طبقات الجلد المتكونة حديثاً ويرتبط مع الكيراتين مما يحمي الجلد من انتانات جديدة. ولذلك يجب أن يعطى من 2 . 6 أسابيع لعلاج انتانات الشعر والجلد حتى يسمح باستبدال الكيراتين المخموج ببنيات جديدة مقاومة. وقد تحتاج معالجة أخماج الأظافر لعدة أشهر وتترافق عادة مع نكس. تتضمن التأثيرات الضائرة تفاعلات تحسسية، التهاب كبد وتداخلات مع warfarin وphenobarbital. استبدل حالياً بـ terbinafine (وitraconazole). لا يعطى للحوامل.

Terbinafine:

مشتق أللیل أمين قاتل للفطور يوجد بشكل فموي ويستخدم بجرعة 250 غ/اليوم. يستخدم لعلاج حالات الفطار الجلدي وخاصة الظفري onychomycosis. يتداخل باصطناع إرغوستيرول الجدار الخلوي ولكن ليس بالتأثير على أنزيمات السيتوكروم وإنما بتثبيط أنزيم سكوالين ايبوكسيداز الفطري مما يسبب تراكم squalene السام للخلية.

تعتبر مضغوطة واحدة يومياً لمدة 12 أسبوع فعالة جداً لعلاج الفطار الظفري وأكثر فعالية من griseofulvin أو itraconazole. تأثيراته الجانبية نادرة وتتضمن انزعاج هضمي وصداع. لا يسبب تداخلات دوائية.

مضادات الفطور الموضعية Topical Antifungal Therapy

Nystatin:

ماكروليد بوليني مشابه لـ amphotericin B. سام جداً عند استخدامه حقناً ويستخدم فقط موضعياً (كريم، مرهم، تحاميل) وهو غير ممتص عبر الجلد أو السبيل الهضمي ولذلك فإن سميته محدودة واستخدامه الفموي محدود بطعمه السيء. فعال ضد المبيضات.

الآزولات:

أهمها clotrimazole وmiconazole وأيضاً Butaconazole و Econazole وOxiconazole وSulconazole، Terconazole، Tioconazole بالاضافة إلى Ketoconazole .

يستخدم clotrimazole وmiconazole لعلاج المبيضات المهبلية ويوجد clotrimazole بشكل حبوب مص لعلاج القلاع الفموي oral thrush . تستخدم ككريمات لعلاج حالات الفطار الجلدي بما فيها سعفة الجسم tinea corporis وسعفة القدم tinea pedis وسعفة الأرفاغ tinea cruris. امتصاصها ضئيل وكذلك التأثيرات الجانبية.

يتواجد ketoconazole على شكل شامبو ومستحضرات موضعية لعلاج التهاب الجلد الدهني seborrheic dermatitis والنخالية المبرقشة Tinea versicolor أو pityriasis versicolor.

مشتقات الأليل أمين الموضعية Topical Allylamines

وتضم Terbinafine وnaftifine المستخدمين لعلاج سعفة الأرفاغ وسعفة الجسم.

Butenafine لعلاج النخالية المبرقشة

Ciclopirox:

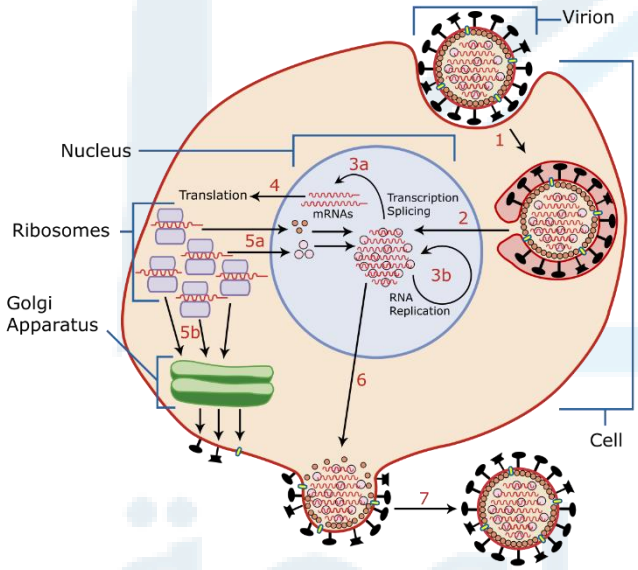
عامل موضعي فعال في علاج الأمراض الجلدية كالسعفات المختلفة وخاصة ضد النخالية المبرقشة ويستخدم لعلاج داء المبيضات الجلدي. يسبب خللاً في عمليات تركيب البروتينات و DNA وRNA ضمن الخلية الفطرية.

مضادات الفيروسات

Antiviral Chemotherapy

نظراً لكونها طفيليات داخل خلوية مجبرة، يعتمد تكاثر الفيروسات على عمليات اصطناع الخلية المضيفة. يمكن للأدوية المضادة للفيروسات أن تمارس نشاطها في عدة مراحل من تكاثر الفيروس بما في ذلك دخول الفيروس، واصطناع الحمض النووي، واصطناع البروتين المتأخر وكذلك في المراحل الأخيرة من التعبئة الفيروسية وتحرر الفيروس.

يتطلب النسخ الفيروسي عدة خطوات:

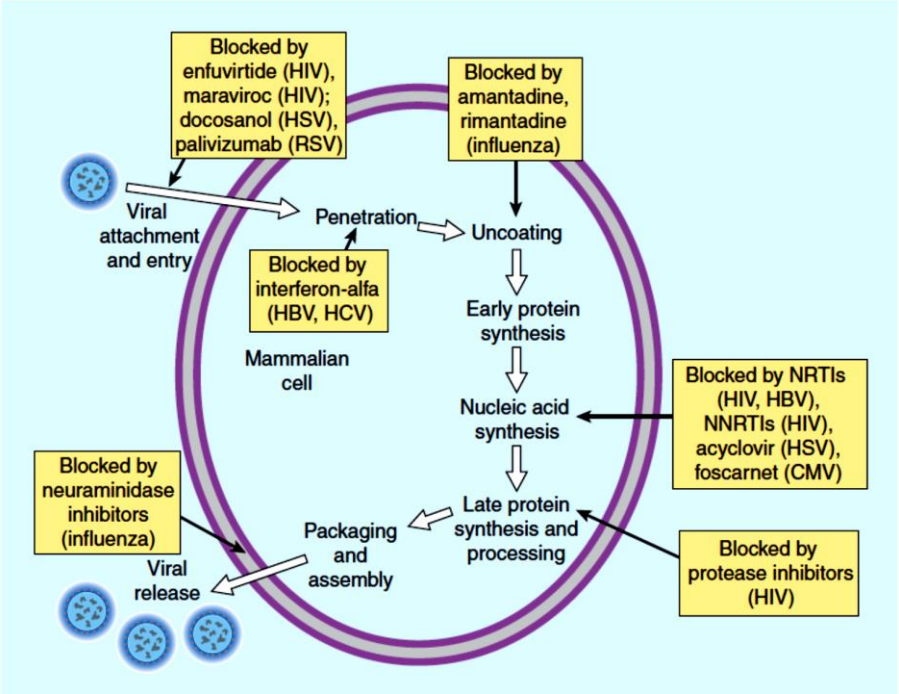


- ارتباط الفيروس إلى المستقبلات على سطح الخلية المضيفة (الالتصاق).
- دخول الفيروس من خلال غشاء الخلية المضيفة (الاختراق).
- ازالة غلاف الحمض النووي الفيروسي uncoating حيث يتدرك الغلاف الفيروسي بفعل أنزيمات في الخلية المضيفة أو تأثير قنوات نفوذة لشوارد البروتون (مستقبلات M) وبتأثير زيادة الحموضة سوف يزال الغلاف ويتحرر الجينوم الفيروسي داخل الخلية المضيفة ويكون جاهز لعملية النسخ والترجمة فيما بعد.
- اصطناع الحمض النووي الريبي RNA أو DNA الفيروسي الجديد واصطناع البروتينات البنائية الوظيفية النهائية وتختلف هذه العملية ما بين الفيروسات الحاوية الى DNA وتلك الحاوية على RNA.
  - عند الفيروسات الحاوية على DNA: يدخل DNA الفيروسي داخل نواة الخلية المضيفة حيث يتم نسخ mRNA ثم تتم ترجمة mRNA الى بروتينات خاصة بالفيروس ويتم اصطناع الـ DNA بوليميراز الذي يقوم باصطناع DNA الفيروسي الجديد
  - عند الفيروسات الحاوية على RNA: يتم اصطناع mRNA اعتباراً من RNA الفيروسي (أحياناً يعمل RNA الفيروسي وكأنه mRNA) وتتم ترجمة mRNA داخل الخلية المضيفة لعدد من البروتينات ومنها بعض الأنزيمات الهامة التي تقود عملية اصطناع RNA الفيروسي الجديد (مثل RNAبوليميراز)، وبروتينات أخرى تكون الغطاء والغلاف الفيروسي

- عند الفيروسات القهقرية: يحوي هذا النمط أنزيم نسخ عكسي reverse transcriptase enzyme وهو عبارة عن DNA بوليميراز معتمد على RNA، يعمل هذا الأنزيم على انتساخ DNA انطلاقاً من RNA الفيروسي. بعد ذلك يدخل الـ DNA المنتسخ في جينوم الخلية المضيفة ويندمج به ويسمى عندها provirus. بعد الاندماج في جينوم الخلية المضيفة يتم نسخ هذا الـ DNA إلى RNA فيروسي جديد وmRNA يترجم بدوره إلى بروتينات فيروسية تدخل في بناء الغطاء والغلاف الفيروسي وأدوار أخرى.

- تجميع (نضج) الأجزاء الفيروسية والخروج أو التحرر من الخلية.

يمكن للعوامل المضادة للفيروسات أن تستهدف أياً من هذه الخطوات المذكورة.



معظم الأدوية الفعالة ضد فيروسات الهربس (HSV) والعديد من العوامل الفعالة ضد فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) هي مضادات استقلاب تشبه بنيوياً المركبات المتواجدة بشكل طبيعي. تعتمد السمية الانتقائية للأدوية المضادة للفيروسات عادة على حساسية الأنزيمات الفيروسية لأفعالها المثبطة أكثر من أنزيمات الخلية المضيفة.

تشترك الأدوية المضادة للفيروسات في كونها كابحة لنمو الفيروسات. فهي فعالة فقط ضد الفيروسات في طور التكاثر وغير فعالة على الفيروسات الكامنة.

من أهم التوجهات في العلاج الكيميائي الفيروسي وخاصة في تدبير عدوى فيروس نقص المناعة البشرية استخدام المشاركة الدوائية. يمكن أن يؤدي هذا إلى فعالية سريرية أكبر في حالات العدوى الفيروسية ويمكن أن يمنع أو يؤخر ظهور المقاومة.

معالجة أخماج الهربس والحماق النطاقي

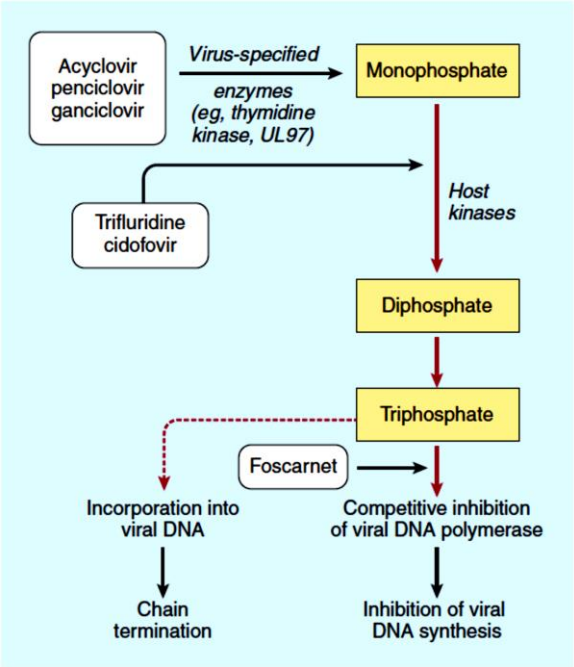
Agents to Treat Herpes Simplex Virus HSV & Varicella-Zoster Virus VZV Infections

لفيروسات الهربس أو الحلأ البسيط Herpes Simplex Virus HSV نمطان هما HSV-1 أو الحلأ الشفوي الذي يسبب ظهور قرحات حول الفم وقد يسبب قرحات عينية أو حتى قرحات تناسلية (غالباً تكون لا عرضية) وهذا ما يدعى بالطور الحاد ويمكن أن يدخل الفيروس الطور الكامن بحيث تنتشر الفيروسات على مسار الأعصاب وتختبئ في أجسام العصبونات وتتحفز عندما يتعرض الشخص لعوامل محرضة مثل (تثبيط المناعة، الشدة النفسية، تغييرات هرمونية، حمى، أشعة الشمس) حيث تعود للانقسام والتضاعف وتعود للمرحلة الحادة والنمط HSV-2 الذي يسبب قرحات تناسلية فقط.

يسبب الفيروس الحماقي النطاقي Varicella - Zoster Virus VZV عند الأطفال الإصابة بالحماق أو جدري الماء Chickenbox ثم يدخل الفيروس في طور كامن ليعود وينشط في حالات خاصة مثل التثبيط المناعي ليسبب داء النطاق أو ما يدعى زنار النار مصحوباً بآلام عصبية واختلاطات عينية وعصبية.

معظم الأدوية الفعالة ضد فيروسات الهربس هي مضادات استقلاب تتنشط حيوياً عن طريق كينازات الخلية المضيفة أو الفيروس لتكوين مركبات تثبط بوليميراز الحمض النووي الفيروسي.

أسيكلوفير Acyclovir



الآلية: الأسيكلوفير هو نظير غوانوزين (أسيكلوغوانوزين) فعال ضد فيروس الهربس البسيط HSV-1 وHSV-2 وفيروس الحماق النطاقي VZV .

يتم تنشيط الدواء لتشكيل أسيكلوفير ثلاثي الفوسفات، والذي يتداخل مع التركيب الفيروسي بطريقتين حيث يشكل ركيزة تنافسية لبوليميراز DNA مما يؤدي إلى تثبيطه وتثبيط اصطناع DNA، أو يندمج في الحمض النووي الفيروسي ويؤدي إلى إنهاء السلسلة.

يمكن أن تتضمن مقاومة فيروس الهربس البسيط تغييرات في بوليميراز الحمض النووي الفيروسي. ومع ذلك فإن العديد من السلالات المقاومة لـ HSV (سلالات TK) تفتقر إلى thymidine kinase، وهو أنزيم مشارك في الفسفرة الأولية الخاصة بالفيروس للأسيكلوفير. هذه السلالات تقاوم فامسيكلوفير famciclovir، وجانسيكلوفير ganciclovir، وفالاسيكلوفير valacyclovir.

حركية الدواء: يمكن إعطاء الأسيكلوفير بالطرق الموضعية والفموية والحقن الوريدي. بسبب عمره النصفي القصير يتطلب الاعطاء الفموي جرعات يومية متعددة من الأسيكلوفير. يطرح عن طريق الكلية ويجب تقليل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

الاستخدامات السريرية والسمية:

يستخدم الأسيكلوفير الفموي بشكل شائع لعلاج آفات الهربس الجلدي المخاطي والتناسلي وللوقاية من حدوث الهربس لدى مرضى الإيدز والمرضى الآخرين الذين يعانون من نقص المناعة (مرضى زرع الأعضاء). الدواء الفموي جيد التحمل ولكنه قد يسبب ضيق معدي معوي وصداع.

يستخدم الحقن الوريدي لمرض الهربس الشديد بما في ذلك التهاب الدماغ وعدوى فيروس الهربس البسيط الوليدي. تشمل التأثيرات السامة للإعطاء الحقني الهذيان والرعشة والاختلاجات وانخفاض ضغط الدم والسمية الكلوية. الأسيكلوفير ليس له سمية ملحوظة على نخاع العظام.

أدوية أخرى لعدوى فيروس الهربس البسيط وفيروس VZV

العديد من العوامل الحديثة لها خصائص مشابهة لتلك الموجودة في الأسيكلوفير. فالاسيكلوفير **Valacyclovir** طليعة دواء يتم تحويله إلى أسيكلوفير عن طريق الاستقلاب الكبدي بعد تناوله عن طريق الفم ويصل إلى مستويات البلازما 3-5 مرات أكثر من تلك التي حققها الأسيكلوفير. فالسيكلوفير له مدة عمل أطول من الأسيكلوفير.

يتفعل بينسيكلوفير **Penciclovir** بواسطة thymidine kinase الفيروسي ويثبط الشكل ثلاثي الفوسفات الـ DNA بوليميراز ولكنه لا يسبب إنهاء السلسلة.

فامسيكلوفير **Famciclovir** هو طليعة دواء يتحول إلى penciclovir عن طريق الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول. يستخدم عن طريق الفم في الهربس التناسلي ولعلاج الهربس النطاقي وهو مشابه للأسيكلوفير في الحركية الدواء. لا يمتلك أي من مشابهات الأسيكلوفير فعالية ضد سلالات TK من فيروس الهربس البسيط.
دوكوزانزل **Docosanol** هو كحول أليفاتي يمنع الاندماج بين مغلف HSV وأغشية البلازما. يمنع دخول الفيروس والتضاعف اللاحق. يستخدم دوكوسانول موضعيا في تقصير وقت الشفاء.

Trifluridine و**Idoxuridine** نظائر بيريميدين تثبط اصطناع الحمض النووي الفيروسي تستخدم موضعياً في التهاب القرنية بالهربس HSV1 شديدة السمية للاستخدام الجهازي لأنها تندمج أيضاً بالـDNA البشري.

Vidarabine هو نظير أدينوزين يثبط اصطناع الـ DNA الفيروسي فعال ضد HSV وVZV وCMV. يستخدم فيدارابين موضعياً لعلاج التهاب القرنية بالهربس ولكن ليس له تأثير على الآفات التناسلية. ويستخدم لعلاج الداء النطاقي لدى مرضى الايدز.

معالجة أخماج الفيروس المضخم للخلايا

Agents to Treat Cytomegalovirus CMV Infections

ينتمي لعائلة فيروسات الهربس (الحلأ)، معظم حالات الإصابة به غير واضحة (لا تظهر أعراض مرضية) ويمكنها البقاء داخل الجسم المصاب لفترات طويلة ولكن تكون الاصابة بهذا الفيروس مهددة للحياة عادةً عند الأشخاص المثبطين مناعياً فيسبب لديهم التهاب شبكية وكولون ومري، أمراض في الجملة العصبية المركزية والتهاب رئوي. تؤدي الإصابة خاصة خلال أشهر الحمل الأولى لحدوث تشوهات عند الجنين (فقدان سمع). ينتقل عبر المشيمة ونقل الدم والجماع.

غانسيكلوفير Ganciclovir

الآلية: مشتق من الغوانين يتحول إلى الشكل ثلاثي الفسفرة لتشكيل نيوكليوتيد يثبط الـDNA بوليميراز الخاص بالفيروس المضخم للخلايا CMV وHSV ويسبب إنهاء السلسلة. سلالات HSV التي تعاني من نقص الثيميدين كيناز مقاومة لـ ganciclovir.

يعطى Ganciclovir عن طريق الوريد وفموياً ويتوزع جيداً في الأنسجة، بما في ذلك العين والجهاز العصبي المركزي (CNS). يطرح كلوياً. التوافر الحيوي عن طريق الفم أقل من 10٪. يمكن استخدام شكل غرسة داخل العين من ganciclovir في التهاب الشبكية المضخم للخلايا.

يستخدم Ganciclovir للوقاية والعلاج من التهاب الشبكية المضخم للخلايا والتهابات CMV الأخرى في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. تشمل التأثيرات السمية الجهازية قلة الكريات البيض ونقص الصفيحات والتهاب الغشاء المخاطي والفشل الكبدي والاختلاجات. قد يسبب الدواء قلة عدلات شديد عند استخدامه مع زيدوفودين zidovudine أو عوامل أخرى مثبطة لنقي العظم.

يمتلك **Valganciclovir** وهو طليعة دوائية لـ ganciclovir توافر حيوي فموى مرتفع وقد قلل من استخدام الأشكال الوريدية من ganciclovir (ومن cidofovir وfoscarnet الوريديين) في أمراض CMV.

سيدوفوفير Cidofovir

الآليات والحركية الدوائية: مضاهئ سيتوزين يتم تفعيله حصرياً بواسطة كينازات الخلية المضيفة ويثبط الشكل ثنائي الفوسفات الناتج الـDNA بوليميراز الخاص بـ HSV وCMV وAdenovirus و(HPV) papillomavirus. لأن الفسفرة لا تتطلب كيناز فيروسي، فإن سيدوفوفير فعال ضد العديد من السلالات المقاومة للأسيكلوفير والغانسيكلوفير. تنتج المقاومة عبر حدوث عن طفرات في جين DNA polymerase. يتم إعطاء الدواء عن طريق الوريد ويخضع للاطراح الكلوي. يجب تعديل الجرعة بما يتناسب مع تصفية الكرياتينين والحفاظ على الاماهة الكاملة.

الاستخدامات السريرية والسمية: سيدوفوفير فعال في التهاب الشبكية المضخم للخلايا، وفي حالات العدوى الجلدية المخاطية بفيروس الهربس البسيط، بما في ذلك تلك المقاومة للأسيكلوفير، والثآليل التناسلية. السمية الكلوية هي السمية الرئيسية التي تحد من جرعة سيدوفوفير، وخاصة لدى استخدامه مع أدوية أخرى سامة للكلية مثل الأمفوتريسين ب والأمينوغليكوزيدات.

فوسكارنيت Foscarnet

الآلية: هو مشتق فوسفونوفورمات لا يتطلب فسفرة للفعالية المضادة للفيروسات. على الرغم من أنه ليس مضاداً للاستقلاب، فإنه يثبط بوليميراز الـ DNA الفيروسي، وبوليميراز الـ RNA الفيروسي، و الـ

transcriptaseالخاص بفيروس نقص المناعة البشرية. تحدث المقاومة بسبب طفرات نقطية في جين بوليميراز الدنا.

حركية الدواء: يُعطى فوسكارنيت عن طريق الوريد ويتوزع في الأنسجة جيداً، بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي. يطرح كلوياً بما يتناسب طردياً مع تصفية الكرياتينين.

الاستخدامات السريرية والسمية: الدواء هو بديل للوقاية والعلاج من عدوى الفيروس المضخم للخلايا، بما في ذلك التهاب الشبكية المضخم للخلايا، وله نشاط ضد سلالات هذا الفيروس المقاومة لـ ganciclovir. يثبط فوسكارنيت الـ DNA بوليميراز للهربس في السلالات المقاومة للأسيكلوفير التي تعاني من نقص الثيميدين كيناز وقد تكبح مثل هذه العدوى العقبولية المقاوِمة في مرضى الإيدز. التأثيرات الضائرة شديدة وتشمل السمية الكلوية (بنسبة 30٪) مع اضطرابات في توازن الشوارد (خاصة نقص كالسيوم الدم)، تقرح الجهاز البولي التناسلي، وتأثيرات الجهاز العصبي المركزي (صداع، هلوسة، اختلاجات).

فوميفيرسين Fomivirsen

هو antisense oligonucleotide يرتبط بـ mRNA لـ CMV، مما يثبط اصطناع البروتين المبكر. يتم حقن الدواء داخل الجسم الزجاجي لعلاج التهاب الشبكية المضخم للخلايا.

لم يتم ملاحظة المقاومة المتصالبة بين fomivirsen والعوامل الأخرى المضادة لـ CMV. يوصى بالعلاج المشارك المضاد للفيروس المضخم للخلايا للحماية من مرض الفيروس المضخم لخلايا الشبكية في العين. يسبب Fomiversin التهاب القزحية والتهاب الجسم الزجاجي وزيادة ضغط العين وتغيرات في الرؤية.

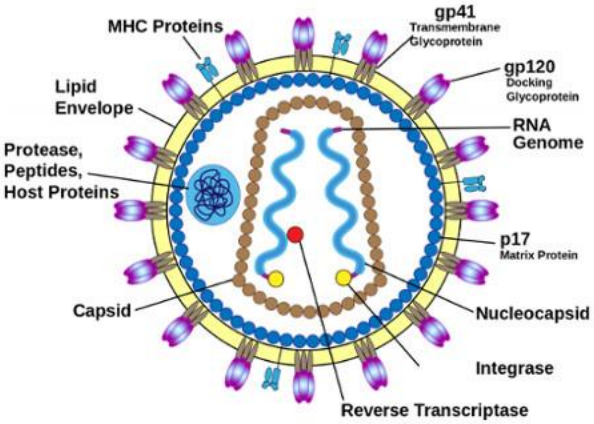
مضادات الإيدز Anti-HIV Drugs

يهاجم هذا الفيروس الخلايا اللمفاوية التائية الايجابية لـ CD4 بشكل مفضل ويقضي عليها مسبباً عوز مناعة وزيادة استعداد للإصابة بأخماج انتهازية وأنواع من السرطانات.

يتألف جينوم الفيروس من سلسلتي RNA مفرد السلسة ويحتوي الغلاف بروتينات سكرية نوعية مثل GP120 الذي يرتبط مع مستقبل الـ CD4 في اللمفاويات التائية. أما GP41 يتواسط اندماج الغلاف الفيروسي مع غشاء خلية المضيف.

يحوي هذا الفيروس ثلاثة أنزيمات رئيسية:

- أنزيم النسخ العكسي Reverse transcriptaseوهو عبارة عن DNA بوليميراز معتمد على RNA
- أنزيم الإنتغراز Integrase ويتواسط اندماج DNAالفيروسي المنسوخ بالنسخ العكسي مع DNA الخلية المضيفة.
- أنزيم البروتياز Protease يقوم بشطر عديدات البروتين الكبيرة الى بروتينات فيروسية أصغر ووظيفية.



Structure of an HIV-1 virion

دورة تضاعف فيروس الإيدز:

1- يرتبط البروتين السكري GP120 الموجود في الغلاف الفيروسي مع بروتين CD4 الموجود على سطح الخلية التائية

2- ثم يرتبط GP120 مع بروتين آخر على سطح الخلية التائية مثل CCR5, CXCR4 (مستقبلات الكيموكينات)

3- يتواسط البروتين السكري GP41 الموجود في غلاف الفيروس اندماج الغلاف الفيروسي مع غشاء الخلية ويدخل الفيروس الى الخلية

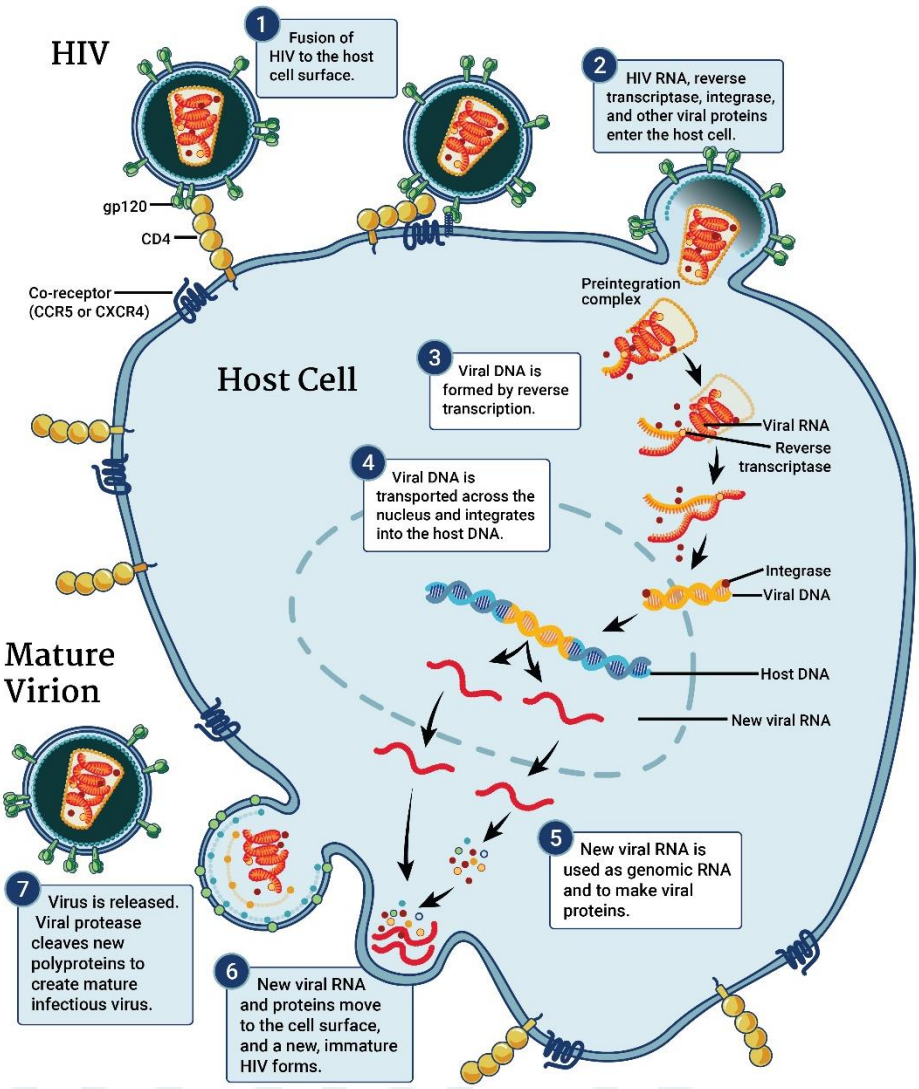
4- ينزع الغطاء ويتحرر الجينوم الفيروسي

5- يقوم DNA بوليميراز المعتمد على RNA النسخ العكسي (Reverse transcriptase) بنسخ RNA الفيروس إلى DNA مضاعف السلسلة

6- يدخل DNA المنسوخ في جينوم الخلية المضيفة ويندمج به بواسطة أنزيم الإنتغراز Integrase

7- بعد الاندماج في جينوم الخلية المضيفة يتم نسخ هذا DNA بواسطة RNA بوليمراز الخلية المضيفة إلى كل من RNA فيروسي جديد و mRNA فيروسي جديد.

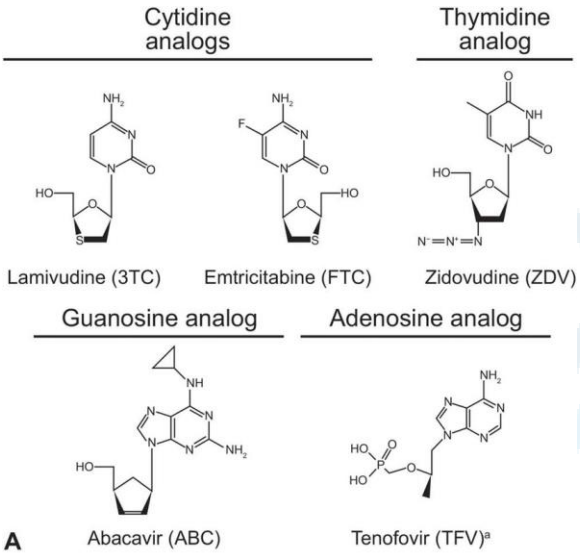
8- يتم ترجمة mRNA الفيروسي الجديد الى بروتينات فيروسية تدخل في بناء الغطاء والغلاف الفيروسي ويعمل أنزيم البروتياز على تحويل البروتينات الكبيرة إلى بروتينات أصغر تدخل في بنية الفيروسات الجديدة.



الأدوية الأولية الفعالة ضد فيروس العوز المناعي البشري هي مضادات استقلاب مثبطة لأنزيم Reverse transcriptase الفيروسي ومثبطات بروتياز الأسبارتات الفيروسي. يتمثل النهج الحالي لعلاج الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية في بدء العلاج بثلاثة أو أكثر من الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية إن أمكن قبل ظهور الأعراض. تتضمن هذه المشاركات عادةً مثبطات أنزيم النسخ العكسي النيكلوزيدية Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) مع مثبطات أنزيم البروتياز inhibitors of HIV protease (PI).

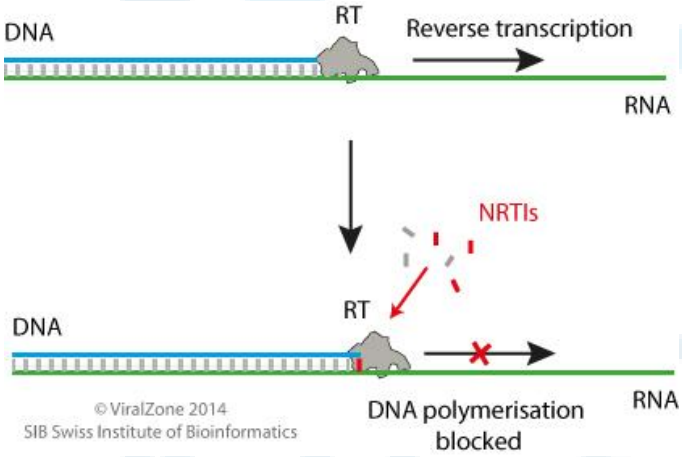
يمكن أن يبطئ العلاج المضاد للفيروسات القهقرية عالي الفعالية (HAART) الذي يشتمل على مشاركات من الأدوية أو يعكس الزيادات في الحمل الفيروسي المصاحب لتطور المرض. في العديد من مرضى الإيدز يعمل HAARTعلى إبطاء أو عكس الانخفاض في خلايا CD4 ويقلل من حدوث العدوى الانتهازية.

أولاً: مثبطات أنزيم النسخ العكسي النيكلوزيدية Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)



تتطلب الفيروسات القهقرية DNA بوليميراز معتمد على RNA (أنزيم النسخ العكسي) لتحويل الـ RNAإلى دنا مضاعف السلسة dsDNA. إن يوليميراز الـ DNA وبوليميراز الـ RNA للثدييات متمايزان بدرجة كافية للسماح بتثبيط انتقائي لأنزيم النسخ العكسي الفيروسي.

NRTIs هي طلائع دوائية يتم تحويلها بواسطة كينازات الخلية المضيفة إلى الشكل ثلاثي الفوسفات تعمل من خلال تثبيط أنزيم النسخ العكسي أي تمنع بشكل تنافسي الارتباط الطبيعي للنيوكليوتيدات إلى موقع ارتباط dNTP على أنزيم النسخ العكسي وتعمل أيضاً كمنهي سلسلة من خلال اندماجها في سلسلة الحمض النووي المتنامية. نظراً لأن NRTIs تفتقر إلى مجموعة hydroxyl-′3 على حلقة الريبوز، فإن ربط النوكليوتيدات التالية أمر مستحيل. تظهر المقاومة بسرعة عند استخدام NRTIs كعوامل مفردة عبر الطفرات في جين *pol*؛ تحدث المقاومة المتقاطعة ولكنها غير كاملة.



أهمها:

أباكافير Abacavir نظير غوانوزين. يترافق مع تفاعلات فرط الحساسية قد تكون مميتة في 5٪ من المرضى. يجب تجنب الكحول.

ديدانوزين Didanosine (ddI) يمكن أن يسبب التهاب البنكرياس ويحدث بشكل متكرر في المرضى الكحوليين والمصابين بفرط شحوم الدم. وتشمل الآثار الجانبية الأخرى الاعتلال العصبي المحيطي والإسهال والضعف الكبدي وفرط حمض بول الدم وتأثيرات عصبية.

إمتريسيتابين Emtricitabine لا يعطى لمرضى الكبد والكلية. تشمل الآثار الجانبية الشائعة وهن وازعاج هضمي وصداع وفرط تصبغ الراحتين و/أو أخمص القدمين.

لاميفودين Lamivudine (TC3) بالإضافة إلى استخدامه في أنظمة HAART لفيروس HIV، فإن اللاميفودين فعال أيضاً في عدوى التهاب الكبد B. عادة ما تكون التأثيرات الضائرة خفيفة وتشمل ازعاج هضمي وصداع وأرق وتعب.

ستافودين Stavudine (d4T) يسبب اعتلال عصبي محيطي يحد من الجرعة ويزيد عند مشاركته مع الديدانوزين أو الزالسيتابين. يحدث حماض لبني مع تشحم كبدي بشكل متكرر مع الستافودين أكثر من غيره من NRTIs.

تينوفوفير Tenofovir: فعال أيضاً ضد فيروس التهاب الكبد B. قد يثبط Tenofovir الإطراح الكلوي للأسيكلوفير والغانسيكلوفير. وتشمل الآثار الضارة ضائقة ازعاج هضمي ووهن وصداع. تم الإبلاغ عن حالات نادرة من الفشل الكلوي الحاد ومتلازمة فانكوني.

زالسيتابين Zalcitabine (ddC): يسبب اعتلال عصبي محيطي كتأثير جانبي. قد يحدث أيضاً التهاب بنكرياس وتقرح مريء والتهاب فم والتهاب مفاصل.

زيدوفودين Zidovudine (ZDV) سمي سابقاً أزيدوثيميدين (AZT) . تتضمن السمية الأولية تثبيط نقي العظم (مضاف مع أدوية أخرى مثبطة للمناعة) مما يؤدي إلى فقر دم ونقص عدلات الأمر الذي قد يتطلب نقل الدم. قد يحدث أيضاً ازعاج هضمي ونقص صفيحات وصداع وألم عضلي والتهاب كبد صفراوي حاد وإثارة وأرق. يستقلب بمجموعة السيتوكروم وتزداد مستوياته البلازمية مع الآزولات ومثبطات البروتياز. يزيد ريفامبين من تصفية زيدوفودين.

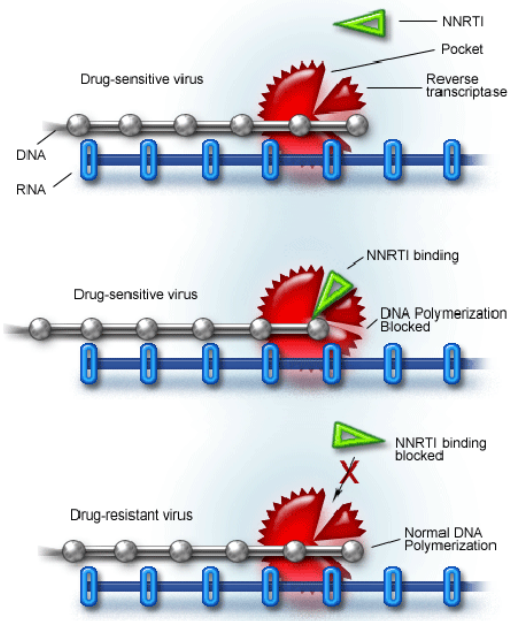
تسبب NRTIs إذا تم تناولها بمفردها أو بالاشتراك مع عوامل أخرى مضادة للفيروسات القهقرية حدوث **حماض لبني** وتضخم كبد وخيم مع تشحم كبد. تشمل عوامل الخطر السمنة والعلاج المطول بـ NRTIs ومرض كبدي سابق. يجب النظر في ايقاف العلاج بـ NRTI في المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز.

ثانياً: مثبطات أنزيم النسخ العكسي غير النيكلوزيدية Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

ترتبط NNRTIs بموقع يختلف عن موقع ربط NRTIs على أنزيم النسخ العكسي وتسبب تثبيطه ولا تتطلب الفسفرة لتصبح فعالة ولا تتنافس مع النوكليوزيدات ثلاثية الفوسفات. لا توجد مقاومة متصالبة مع NRTIs. تحدث المقاومة نتيجة طفرات في جين *pol* بسرعة كبيرة إذا تم استخدام هذه العوامل كعلاج وحيد.

أهمها:

ديلافيردين Delavirdine:



التداخلات الدوائية هي مشكلة رئيسية مع delavirdine الذي يتم استقلابه بواسطة CYP3A4 وCYP2D6 حيث تنخفض مستوياته الدموية مع مضادات الحموضة، ديدانوزين ddI، فينيتوئين، ريفامبين، ونلفينافير nelfinavir. وتزداد مع الآزولات والماكروليدات. يزيد ديلافيريدين من مستويات البلازما للعديد من البنزوديازيبينات والنيفيديبين ومثبطات البروتياز والكينيدين والوارفارين. يسبب طفح جلدي فيما يصل إلى 20٪ من المرضى ولا يعطى أثناء الحمل لأن له تأثيرات ماسخة.

ايفافيرينز Efavirenz: يستقلب بالسيتوكروم ويسبب تداخلات دوائية. تشمل السمية اضطرابات عصبية كالدوخة والصداع وفقدان القدرة على التركيز وقد يحدث الطفح الجلدي وارتفاع نسبة الكوليسترول في البلازما. ولا يعطى أثناء الحمل لأن له تأثيرات ماسخة.

ايتر افيرين Etravirine: أحدث NNRTIs فعال ضد سلالات فيروس HIV المقاومة للأدوية الأخرى في المجموعة. يسبب طفح جلدي وغثيان وإسهال ولا يسبب اضطرابات عصبية. قد تحدث ارتفاعات في مستويات الكوليسترول وTG والترانساميناز في الدم. Etravirine عبارة عن ركيزة بالإضافة إلى محفز لـ CYP3A4 كما أنه يثبط CYP2C9 وCYP2C19 وقد يكون له دور في التفاعلات الدوائية الهامة.

نيفير ابين Nevirapine: يستخدم بالمشاركة مع الأدوية الأخرى وهو فعال في منع انتقال فيروس HIV إلى المولود عند إعطائه كجرعات مفردة للأمهات في بداية المخاض وللوليد. تشمل التأثيرات الجانبية طفح جلدي وخاصة

لدى الإناث. كما تم الإبلاغ عن متلازمة ستيفنز جونسون وانحلال البشرة السمي الذي يهدد الحياة. تزداد مستويات نيفيرابين في الدم عن طريق المضادات الحيوية السيميتيدين والماكروليدات وتنخفض بواسطة محفزات الإنزيم مثل ريفامبين.

ثالثاً: مثبطات البروتياز PIs Protease Inhibitors

يعتمد تجميع فيروس العوز المناعي البشري على أنزيم البروتياز المشفر بواسطة جين *pol*. يقوم هذا الأنزيم بشطر عديدات البروتينات الفيروسية لتشكيل عدد من البروتينات الوظيفية مثل أنزيم النسخ العكسي، البروتياز، والانتغراز والبروتينات الهيكلية النهائية لنواة الفيريون الناضجة.

مثبطات البروتياز هي أدوية مصممة بناءً على الخصائص الجزيئية للموقع النشط للأنزيم، تثبطه مما يمنع اكتمال مكونات الفيروس ونضجه. تستخدم بالمشاركة مع الأدوية الأخرى كمكونات HAART.

جميع PIs عبارة عن ركائز ومثبطات لـ CYP3A4 مع تأثير مثبط أوضح للريتونافير وتسبب العديد من التفاعلات الدوائية.

أتازانافير Atazanavir يعطى مرة واحدة يومياً. يتطلب امتصاصه وسط حمضي ويجب تناول مضادات الحموضة بفارق 12 ساعة. تشمل التأثيرات الجانبية ازعاج هضمي واعتلال عصبي محيطي وطفح جلدي وفرط بيليروبين الدم. قد يحدث إطالة فترة QT بالجرعات العالية. على عكس معظم PIs، لا يبدو أن أتازانافير مرتبط باضطراب شحوم الدم أو المتلازمة الاستقلابية. مثبط قوي لـ CYP3A4 و CYP2C9.

دارونافير Darunavir يستخدم بالمشاركة مع ريتونافير في المرضى مع مقاومة لـ PIs الأخرى. الدواء هو ركيزة CYP3A4. تحدث تأثيرات ازعاج هضمي وطفح جلدي وقد تحدث سمية الكبد. يحتوي Darunavir على جزء من السلفوناميد ويجب استخدامه بحذر في حال الحساسية للسلفوناميدات.

فوزامبرينافير Fosamprenavir هو طليعة دواء يتحول إلى أمبرينافير amprenavir بالحلمهة في الجهاز الهضمي. تشتمل تركيبة الدواء على البروبيلين غليكول ويجب عدم استخدامه في الأطفال أو النساء الحوامل. CYP3A4. يسبب الدواء ازعاج هضمي وخدر وطفح جلدي. قد تحدث حساسية متصالبة مع السلفوناميدات.

إنديناڤير Indinavir يقل توافره الحيوي بوجود الطعام. تشمل التأثيرات الجانبية الغثيان والإسهال ونقص الصفيحات وفرط بيليروبين الدم وتحصي الكلية. يسبب حدوث مقاومة للأنسولين أكثر من غيره من مثبطات البروتياز الأخرى. يعد ركيزة ومثبط للسيتوكروم P450 isoform CYP3A4 ويسبب تداخلات دوائية.

لوبينافير/ريتونافير Lopinavir/ritonavir في هذه المشاركة تعطى جرعة تحت علاجية من ريتونافير تعمل على تثبيط استقلاب لوبينافير بوساطة CYP3A4 مما يعطي نتائج جيدة ويحسن المطاوعة.

نيلفينافير Nelfinavir يزداد الامتصاص بوجود الطعام ويسبب تداخلات دوائية. تشمل الآثار الجانبية الإسهال الذي يمكن أن يحد من الجرعة. يحتوي الدواء على أفضل خصائص أمان للاستخدام أثناء الحمل.

ريتونافير Ritonavir يجب تناول الدواء مع الطعام. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للريتونافير هي تهيج الجهاز الهضمي والطعم المر. يحدث أيضاً خدر وارتفاع في نواقل الأمين الكبدية والدهون الثلاثية في البلازما. يستقلب بأنزيمات السيتوكروم ويتأثر بالأدوية المحفزة أو المثبطة لها. يثبط استقلاب مجموعة واسعة من الأدوية.
تثبط الجرعات تحت العلاجية من ريتونافير استقلاب أفراد PIs الأخرى بوساطة CYP3A (مثل إندينافير، لوبينافير، ساكوينافير) وهذا يشكل الأساس المنطقي لمشاركات PIs التي تتضمن ريتونافير لأنها تسمح باستخدام جرعات أقل من PIs الأخرى.

ساكوينافير saquinavir يستخدم بالمشاركة مع جرعة منخفضة من ريتونافير مما يحسن الفعالية مع انخفاض الآثار الجانبية الهضمية. تشمل التأثيرات الجانبية الغثيان والإسهال وعسر الهضم والتهاب الأنف. يستقلب بأنزيمات السيتوكروم.

تيبر انافير Tipranavir يستخدم بالمشاركة مع ريتونافير في المرضى ذوي المقاومة لـ PIs الأخرى. الدواء عبارة عن ركيزة ومحفز لـ CYP3A4 ويحفز أيضاً ناقلات P-glycoprotein وقد يغير امتصاص الهضمي للأدوية الأخرى. على سبيل قد تحدث زيادة في مستويات الستاتينات الدموية (مثل لوفاستاتين) مما يزيد من خطر الإصابة بالاعتلال العضلي. تتضمن الآثار الجانبية تأثيرات هضمية وطفح جلدي وسمية كبدية.

التأثيرات على استقلاب السكريات والشحوم: أدى استخدام PIs في أنظمة HAART إلى تطور اضطرابات في استقلاب السكريات والشحوم. وقد يرجع ذلك إلى تثبيط البروتينات المنظمة للشحوم ذات المواقع الفعالة المشابهة للموقع الفعال لأنزيم البروتياز الفيروسي. تشمل المتلازمة ارتفاع السكر في الدم ومقاومة الأنسولين أو فرط شحوم الدم مع تغيير توزيع الدهون في الجسم. فقد تحدث حدبة بافلو وتثدي وسمنة جذعية مع حثل شحمي وجهي ومحيطي.

رابعاً: مثبطات الدخول Entry Inhibitors

مار افيروك Maraviroc

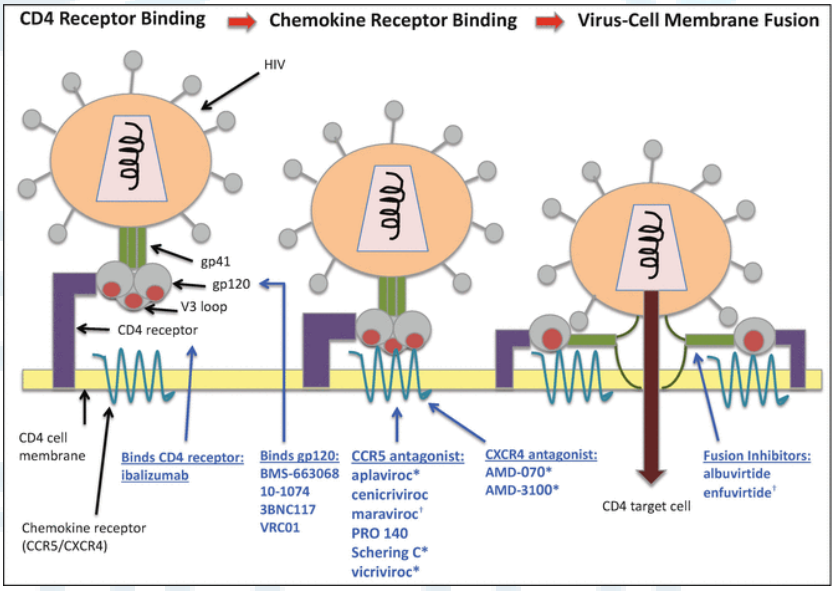
تبدأ عدوى الايدز كما ذكرنا بارتباط بروتين الغلاف الـ gp120 بجزيئات CD4 على سطح الخلايا التائية المساعدة وغيرها من الخلايا المقدمة للمستضد مثل البلاعم والخلايا التغصنية. يتضمن ارتباط العديد من سلالات HIV ارتباط الـ GP120 مع مستقبل آخر على سطح الخلية التائية مثل CCR5, CXCR4 (مستقبلات الكيموكينات).

يرتبط الـ maraviroc بهذا المستقبل ويمنع الارتباط الفيروسي. يستخدم فموياً. يعتبر ركيزة لـ CYP3A4 وقد تكون هناك حاجة إلى تعديل الجرعة بوجود الأدوية التي تحفز أو تثبط هذا الإنزيم. تشمل الآثار الضارة السعال والإسهال وآلام العضلات والمفاصل وزيادة في ناقلات الأمين الكبدية.

انفوفيرتيد Enfuvirtide

وهو عبارة عن ببتيد صنعي مكون من 36 حمض أميني. يرتبط الدواء بتحت وحدة من الـ gp41 مما يمنع التغييرات الفراغية المطلوبة لاندماج الأغشية الفيروسية بأغشية الخلية. لا توجد مقاومة متصالبة مع الأدوية الأخرى المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية. يُعطى Enfuvirtide تحت الجلد بالاشتراك مع عوامل أخرى. قد تحدث تفاعلات في موقع الحقن وفرط حساسية. تم الإبلاغ عن زيادة حدوث الالتهاب الرئوي الجرثومي.

ايباليزوماب **Ibalizumab** هو ضد وحيد النسيلة غير مثبط للمناعة يرتبط بـ CD4 ويمنع الدخول.



من الأدوية الحديثة أو تلك التي في مراحل متقدمة من التطوير السريري من NRTI (elvucitabine و gracivir وapricitabine) ومن NNRTI الـ rilpivirine ومن مثبطات الدخول مثل مضادات مستقبلات CCR5 (vicriviroc و PRO 140) بالإضافة إلى ذلك تخضع فئات جديدة للبحث مثل مثبطات النضج (bevirimat بيفريمات).

تثبط هذه المركبات أنزيم الإنتغراز الذي يتواسط اندماج الـDNA الفيروسي الناتج عن النسخ العكسي مع DNA الخلية المضيفة و بالتالي لن يتم نسخ الجينوم الفيروسي.

رالتيغر افير Raltegravir

ت.ج: غثيان ودوار وإرهاق وألم عضلي وارتفاع في الكرياتينين كيناز وانحلال عضلات مخططة.

ايلفيتيغر افير Elvitegravir ودولونتيغر افير Doluntegravir مشابهان للسابق.

مضادات الإنفلونزا Anti-Influenza Agents

فيروسات الإنفلونزا أو *Orthomyxoviridae* هي مجموعة من الفيروسات تحتوي على ستة أجناس ثلاثة منها تسبب الإنفلونزا للبشر والطيور وبعض الثدييات وهي (Influenza A, B, C). تعتبر الانفلونزا A الوحيدة التي تسبب الأوبئة.

يمكن تقسيم فيروس الأنفلونزا A إلى أنماط مصلية مختلفة بناءً على الاستجابة الضدية لهذه الفيروسات أي بحسب المستضدات الموجودة على سطحها وهي هيماغلوتينين hemagglutinin ونيورأمينيداز neuraminidase.

الأنماط المصلية التي تم تأكيدها في البشر هي:

H1N1 الذي تسبب في الإصابة بالأنفلونزا الإسبانية عام 1918 ، وأنفلونزا الخنازير عام 2009.

H2N2 الذي تسبب في الإصابة بالأنفلونزا الآسيوية عام 1957

H3N2 الذي تسبب في إنفلونزا هونج كونج في عام 1968

H5N1 الذي تسبب في أنفلونزا الطيور في عام 2004

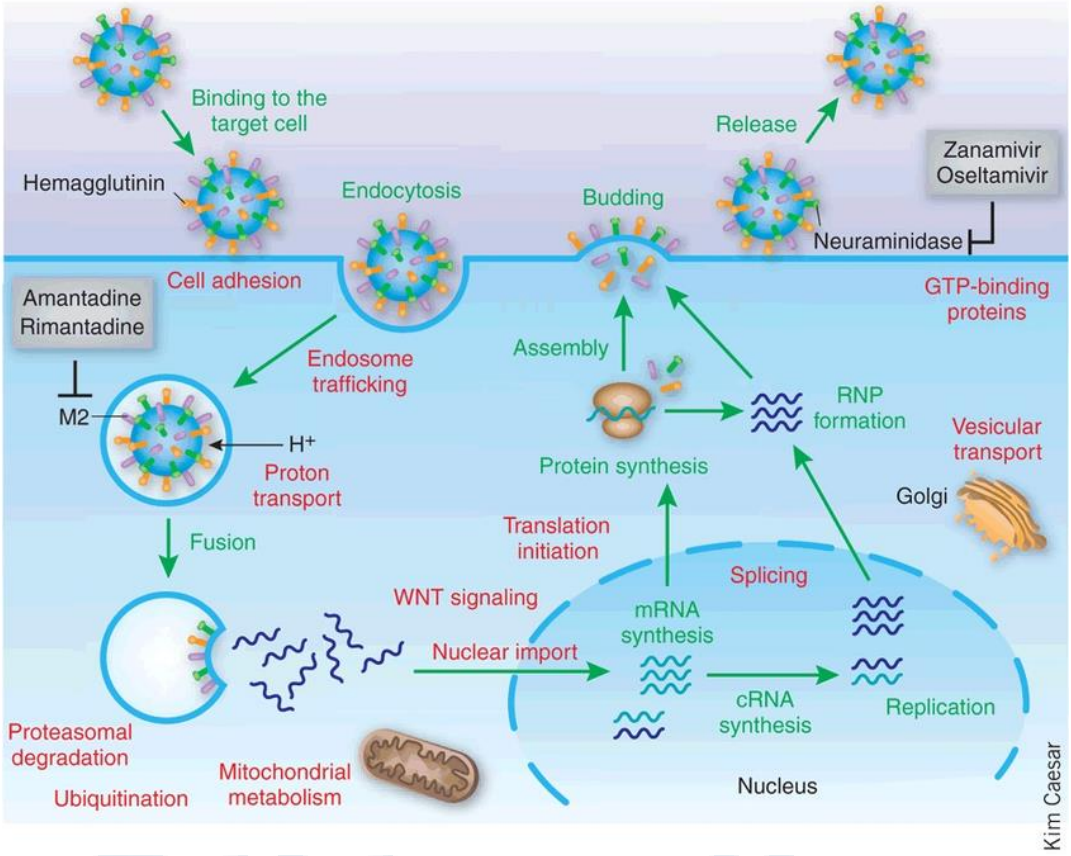
H1N2 مستوطن لدى البشر والخنازير والطيور.

H7N9 الذي صنف في عام 2018 على أنه يمتلك أكبر احتمالية للوباء بين الأنواع الفرعية من النوع A

H6N1 ، الذي أصاب شخصاً واحداً فقط.

Hemagglutinin وهو بروتين سكري موجود على سطح فيروس الإنفلونزا ويساهم في عملية الالتصاق والاندماج حيث يرتبط مع حمض السياليك sialic acid على سطح الخلية المضيفة بينما يساعد أنزيم **Neuraminidase** الموجود أيضاً على سطح فيروسات الانفلونزا على تحرر الفيروس من الخلية المضيفة عن طريق شطر مجموعة حمض السياليك عن البروتينات السكرية في الغلاف الفيروسي.

يمكن أن تكون أعراض الأنفلونزا خفيفة أو قوية جداً. تشمل الأعراض: التهاب حلق وحمى وسيلان أنفي وألم عضلي وصداع وسعال وإعياء. تبدأ هذه الأعراض عادة بعد يومين من التعرض للفيروس، وتستمر لمدة أقل من أسبوع. ولكن السعال قد يستمر لأكثر من أسبوعين. قد يكون هناك غثيان واقياء وخاصة عند الأطفال ويحدث ذلك نتيجة التهاب المعدة والأمعاء بسبب العدوى. تشمل مضاعفات الأنفلونزا الالتهاب الرئوي الفيروسي والالتهاب الرئوي الجرثومي الثانوي، والتهابات الجيوب الأنفية، وتفاقم المشاكل الصحية السابقة مثل الربو أو قصور القلب.



الأدمانتينات: أمانتادين وريمانتادين Amantadine and Rimantadine

الآليات: يمنع أمانتادين وريمانتادين خطوة مبكرة في تكرار فيروس الأنفلونزا أ (لكن ليس الإنفلونزا ب) حيث تمنع "uncoating" عن طريق الارتباط بقناة البروتون M2 التي تعمل كقناة أيون بروتونية مطلوبة في بداية الإصابة للسماح بتحميض لب الفيروس، والذي بدوره ينشط أنزيم النسخ الفيروسي (viral RNA transcriptase). أصبحت هناك سلالات من فيروس الأنفلونزا A مقاومة للأمنتادين.

الاستخدامات السريرية والسمية: تعد هذه الأدوية وقائية ضد عدوى فيروس الأنفلونزا A ويمكن أن تقلل من مدة الأعراض إذا أعطيت في غضون 48 ساعة بعد التلامس. ومع ذلك، فإن طفرات فيروس الإنفلونزا A المقاومة للأدمانتينات بما في ذلك سلالات H3N2 المسببة للإنفلونزا الموسمية في الولايات المتحدة قد زادت بشكل كبير في آخر 2-3 سنوات. إن سلالة H1N1 المسؤولة عن الجائحة الأخيرة التي تحتوي على جينات مشتقة من فيروسات إنفلونزا الطيور والخنازير هي أيضاً مقاومة لهذه الأدوية. لحسن الحظ هناك حد أدنى من المقاومة المتصالبة مع مثبطات النيورأمينيداز. تشمل التأثيرات السامة لهذه العوامل تهيج الجهاز الهضمي والدوخة والرنح وعدم وضوح في الكلام.

لا يمتلك الريمانتادين فعالية أكبر من الأمانتادين ولكن عمره النصفي أطول ولا يتطلب تعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي.

اوسيلتاميفير وزاناميفير Oseltamivir and Zanamivir

الآليات: تثبط هذه الأدوية النيورأمينيدازات التي تنتجها الأنفلونزا A و B وهي فعالة حالياً ضد سلالات H3N2 و H1N1يعمل النيورأمينيداز على قص بقايا حمض السياليك عن البروتينات الفيروسية والبروتينات السطحية للخلايا المصابة. أي أن النيورأمينيداز تعمل على تعزيز إطلاق الفيروسات ومنع تكتل الفيروسات التي تم تحررها حديثاً. تمنع مثبطات النيورامينيداز انتشار الفيروس من خلال التدخل في الإجراءات المذكورة أعلاه. يرتبط انخفاض الحساسية لهذه الأدوية بطفرات في النيورأمينيداز الفيروسي لكن المقاومة لا تزال نادرة.

الاستخدام السريري والسمية: أوسيلتاميفير هو طليعة دواء يستخدم عن طريق الفم، ويتفعل في الأمعاء والكبد. يعطى زاناميفير داخل الأنف. يقلل كلا الدواءان من الوقت اللازم لتخفيف أعراض الأنفلونزا ويكونان أكثر فعالية إذا تم استخدامهما في غضون 24 ساعة بعد ظهور الأعراض. يقلل أوسيلتاميفير بشكل كبير من حدوث الأنفلونزا عند استخدامه بشكل وقائي. قد يسبب أوسيلتاميفير أعراضاً هضمية. قد يسبب زاناميفير السعال وعدم الراحة في الحلق وقد تسبب في حدوث تشنج قصبي لدى مرضى الربو.

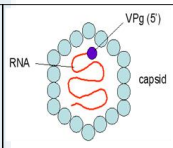
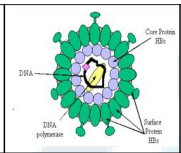
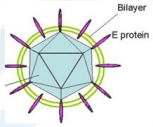
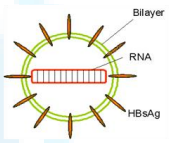
علاج الأخماج بالفيروس المخلوي التنفسي

الفيروس المخلوي التنفسي respiratory syncytial virus أو RSV هو فيروس تنفسي شائع يسبب عادة أعراضاً خفيفة تشبه الرشح. يتعافى معظم الأشخاص في غضون أسبوع أو أسبوعين لكن الفيروس المخلوي التنفسي يمكن أن يكون خطيراً خاصة عند الرضع وكبار السن. إن RSV هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب القصيبات (التهاب الشعب الهوائية الصغيرة في الرئة) والالتهاب الرئوي (عدوى الرئتين) في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنة واحدة في الولايات المتحدة. كما أنه سبب مهم لأمراض الجهاز التنفسي لدى كبار السن.

باليفيزوماب Palivizumab: ضد وحيد نسيلة، ضد بروتين سطحي لفيروسRSV الذي يلعب دوراً في عملية التصاق الفيروس مع الخلية المضيفة، وبالتالي فهو يعيق مرحلة الالتصاق. يعطى للوقاية من الخمج بهذا الفيروس عند الأطفال والرضع ذوي الخطورة العالية للاصابة به مثل الولدان الخدج ومن لديهم مشاكل رئوية.

معالجة أخماج الكبد الفيروسية

تتضمن أنماط الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد: A, B, C, D, E. يعد النمطان B وC أكثر الأسباب شيوعاً لالتهاب الكبد المزمن والتشمع وسرطان الكبد. يعتبر النمط A من الأخماج الشائعة لكنه ليس مزمناً.

					
Name of Virus	Hepatitis A Virus (HAV)	Hepatitis B Virus (HBV)	Hepatitis C Virus (HCV)	Hepatitis D Virus (HDV)	Hepatitis E Virus (HEV)
Classification	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Deltavirus	Hepevirus
Viral genome	ssRNA	dsDNA	ssRNA	-ssRNA (-ve)	ssRNA
Transmission	Enteric	Parental	Parental	Parental	Enteric
Incubation period	15-45 days	45-160 days	15-150 days	30-60 days	15-60 days
Chronic Hepatitis	No.	Yes. 10% chance	Yes. >50% chance	Yes. <5% of coinfectious >80% of superinfectious	No.
Cure?	No cure. Treatments usually tackle the symptoms.	No cure. Treatments usually tackle the symptoms.	No cure. Treatments usually tackle the symptoms.	No cure. Treatment: Alpha interferon for 12 months.	No cure. Treatments usually tackle the symptoms

تعد الأدوية المستخدمة في علاج العدوى التي يسببها فيروس التهاب الكبد B (HBV) عوامل مثبطة وليست علاجية.

الهدف الأساسي من الأدوية المستخدمة للعدوى التي يسببها فيروس التهاب الكبد C (HCV) هو استئصال الفيروس. تشمل الأدوية المتاحة إنترفيرون ألفا (IFN-α)، لاميفودين، أديفوفير ديبيفوكسيل، إنتاكافير، تيلبيفودين، تينوفوفير، ريبافيرين، وسوفوسبوفير.

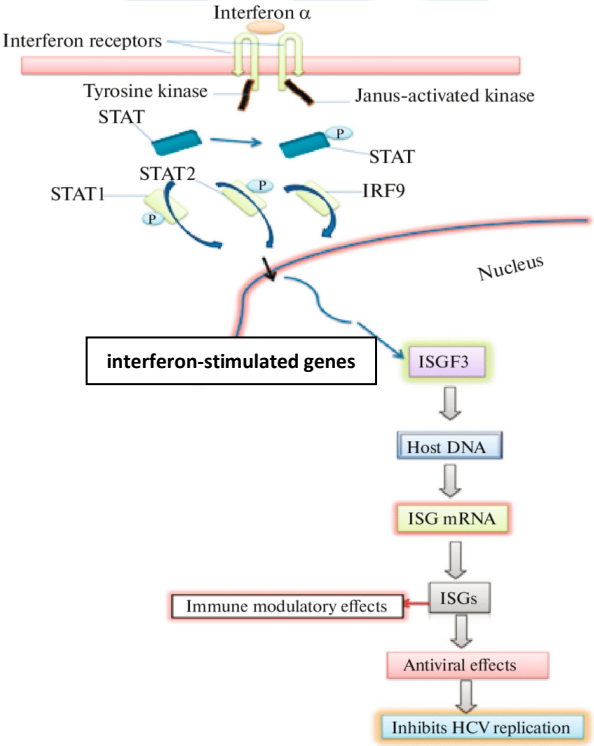
علاج التهاب الكبد C:

يعالج الخمج الحاد بالانترفيرون ألفا بجرعات عالية أعلى من المستعملة لمعالجة الخمج المزمن. أما الخمج المزمن فيعالج بالانترفيرون ألفا المديد Pegylated interferon alfa حقناً تحت الجلد أو عضلياً مع اعطاء فموي للريبافيرين وتعد هذه المشاركة أكثر فعالية من أي منهما على حدى، ومشاركة ثلاثية مع بوسيبريفير أو تيلابريفير.

الإنترفيرون ألفا IFN-α:

IFN-α هو سيتوكين يعمل من خلال الارتباط بمستقبلات على سطح الخلية المضيفة مما يزيد من نشاط كينازات (JAKs)

مما يسبب فسفرة الـ (STATs) أو محولات الإشارة ومفعلات النسخ لزيادة تكوين البروتينات المضادة للفيروسات. يرجع التأثير الانتقائي المضاد للفيروسات لـ IFN-α في المقام الأول إلى تنشيط ريبونوكلياز الخلية المضيفة الذي يحطم بشكل انتقائي mRNA الفيروسي. يعزز IFN-α أيضاً من تكوين الخلايا القاتلة الطبيعية التي تدمر خلايا الكبد المصابة.



الحركية الدوائية: توجد عدة أشكال من الإنترفيرون ألفا مع اختلافات طفيفة في تكوين الأحماض الأمينية. الامتصاص من الحقن العضلي أو تحت الجلد بطيء؛ يتم التخلص من IFN-αبشكل رئيسي عن طريق حلمهة البروتين في الكلى. عادة ما يتم إعطاء الأشكال التقليدية من IFN-αيومياً أو 3 مرات في الأسبوع. يمكن إعطاء الأشكال المرتبطة مع البولي إيثيلين غليكول من IFN-α مرة واحدة في الأسبوع.

الاستخدامات السريرية: يستخدم Interferon-α في التهاب الكبد B المزمن كعامل فردي أو بالاشتراك مع أدوية أخرى. عند استخدامه مع ribavirinيقلل من تطور المرض الحاد إلى مرض مزمن. في HCV المزمن، يعد استخدام الـ IFN-α المرتبط مع PEG مع ribavirin أفضل من استخدام الأشكال التقليدية من IFN-α. تشمل الاستخدامات الأخرى لـ IFN-α علاج ساركوما كابوزي، الورم الحليمي، وموضعياً لعلاج للثآليل التناسلية.

السمية: تشمل التأثيرات السامة لـ IFN-α تهيج الجهاز الهضمي ومتلازمة شبيهة بالإنفلونزا وقلة العدلات والتعب العميق والألم العضلي والثعلبة وفقدان السمع القابل للعكس واضطراب وظائف الغدة الدرقية (نتيجة تشكل أضداد ضده في الجسم) والارتباك العقلي والاكتئاب الشديد. تشمل مضادات الاستطباب مرضى الفشل الكبدي والأمراض القلبية وأمراض المناعة الذاتية ويعطى بحذر في (أمراض الغدة الدرقية، الصرع، والقصور الكلوي الشديد) والحمل.

ريبافيرين Ribavirin

يمنع ريبافيرين تضاعف مجموعة واسعة من فيروسات الـ DNA والـ RNA بما في ذلك الأنفلونزا A وB، الفيروس المخلوي التنفسي (RSV)، فيروس التهاب الكبد C، وفيروس نقص المناعة البشرية. وهو مشابه غوانوزين يتحول إلى الشكل ثلاثي الفوسفات داخل الخلايا ويثبط بشكل تنافسي الـ RNA بوليميراز الفيروسي مما يمنع التضاعف. قد يسبب فقر دم انحلالي وهو مشوه للأجنة.

يستخدم لعلاج التهاب الكبد C والفيروس المخلوي التنفسي. يتم علاج التهاب الكبد C بتركيبات فموية معتمدة بالاشتراك مع منتجات الإنترفيرون؛ يتم علاج الفيروس المخلوي التنفسي بتركيبة الهباء الجوي. الريبافيرين الوريدي (الذي يستخدم لعلاج بعض حالات الانفلونزا) غير معتمد حالياً في الولايات المتحدة.

بوسيبريفير Boceprevir، تيلابريفير telaprevir

تثبط عملية تضاعف الفيروس، رخصت من FDA في عام 2011 وقامت شركة Merck بسحبها طواعية عام 2015 بسبب التفوق الساحق للعوامل المضادة للفيروسات الجديدة ذات المفعول المباشر مثل ledipasvir / sofosbuvir

ليديباسفير/سوفوسبوفير ledipasvir / sofosbuvir ®(Harvoni)

مثبطات لتضاعف فيروس HCV. تتراوح معدلات الشفاء من 94٪ إلى 99٪ لدى الأشخاص المصابين بالنمط الجيني 1 لفيروس HCV. يستخدم فموياً. تشمل الآثار الجانبية الشائعة آلام العضلات والصداع والغثيان والطفح الجلدي والسعال. من غير الواضح ما إذا كان الاستخدام أثناء الحمل آمناً.

علاج التهاب الكبد B:

أديفوفير ديبيفوكسيل Adefovir Dipivoxil

هو طليعة دواء يتحول إلى أديفوفير المضاهئ لنيكلوتيد الأدنين والذي يثبط بشكل تنافسي الـ DNA polymerase لـ HBV وينتج عنه إنهاء السلسلة بعد دمجه في الحمض النووي الفيروسي.

يتمتع Adefovir بتوافر حيوي جيد عن طريق الفم ولا يتأثر بالطعام. يجب تخفيض الجرعة في حالة ضعف الوظيفة الكلوية.

فعال ضد سلالات HBV المقاومة للاميفودين.

قد يسبب سمية كلوية مرتبطة بالجرعة وقد يحدث أيضاً حماض لبني وتضخم كبد حاد مع تشحم كبد.

انتكافير Entecavir

يثبط الـ DNA polymerase لـ HBV حيث يتفسفر داخل الخلية المضيفة الى الشكل ثلاثي الفوسفات ويتنافس مع الركازة الطبيعية ديوكسي غوانوزين ثلاثي الفوسفات. فعال عن طريق الفم، يطرح كلوياً عن طريق الإفراز الأنبوبي الفعال. الفعالية السريرية مماثلة لتلك الخاصة باللاميفودين وهناك مقاومة متصالبة بين الدواءين. يسبب الدواء صداع ودوخة وتعب وغثيان.

لاميفودين Lamivudine

وهو الأكثر استعمالاً وهو مضاهئ للسيتوزين يتفسفر داخل الخلية المضيفة الى الشكل ثلاثي الفوسفات الذي يثبط الـ DNA بوليمراز لفيروس التهاب الكبد B (وكذلك يثبط أنزيم النسخ العكسي لفيروس الإيدز)، يمتلك عمر نصفي داخل خلوي أطول في الخلايا المخموجة بـ HBV من عمره النصفي في الخلايا المخموجة بـ HIV لذلك يستخدم بجرعات أقل في علاج HBV ويستخدم اللاميفودين كعلاج وحيد.

تيلبيفودين Telbivudine

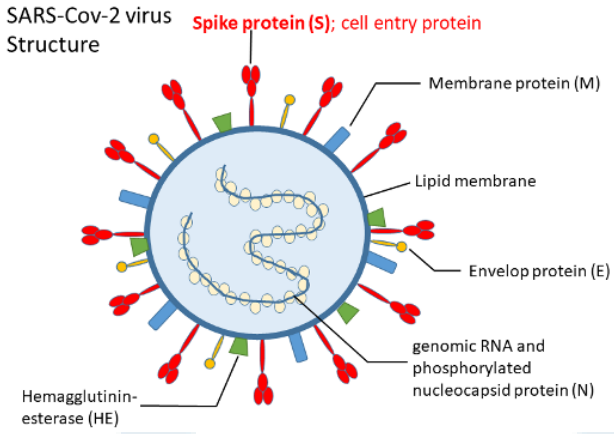
مضاهئ للتيميدين يتفسفر داخل الخلية الى الشكل ثلاثي الفوسفات الذي يتنافس مع تيميدين ثلاثي الفوسفات على الدخول في سلسة الـ DNA أي أنه يثبط الـ DNA بوليمراز لفيروس التهاب الكبد B. غير فعال تجاه فيروس الإيدز.

معالجة أخماج الفيروس التاجي المستجد SARS-COV-2 2019

ينتمي الفيروس إلى عائلة كبيرة من الفيروسات تدعى فيروسات كورونا ويمتلك RNA وحيد السلسة ويتكون من أربع بروتينات بنيوية هي: بروتين الحسكة أو الشوكة (S)، بروتين الغلاف (E)، بروتين الغشاء (M)، بروتين القفيصة المنواة (N)

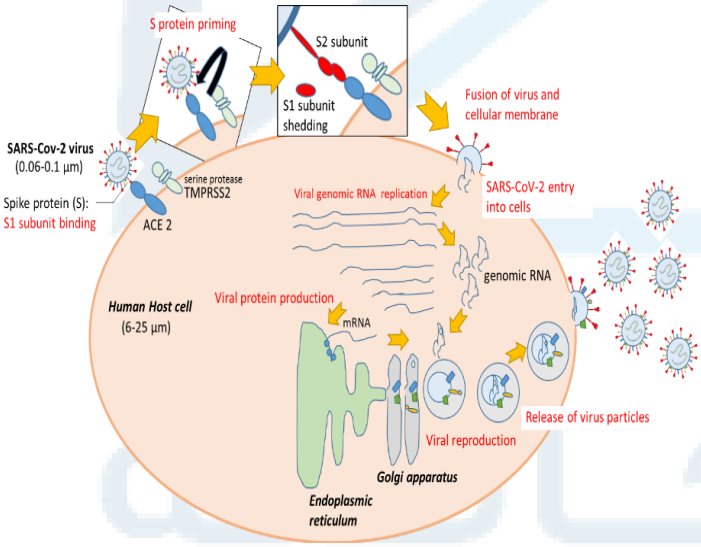
البروتين S مسؤول عن السماح للفيروس بالارتباط بغشاء الخلية المضيفة.

يحتوي بروتين N على جينوم الرنا الخاص بالفيروس وتشكل بروتينات S وE وM معاً الغلاف الفيروسي.



يتميز البروتين (S) الخاص بفيروس SARS-COV2 بألفة عالية لمستقبلات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE2) الخاصة بالخلايا البشرية لتستخدمها كآليات دخول للمضيف حيث يمكن أن يعمل كمستقبل لفيروس SARS-COV2.

أشارت دراسة حديثة إلى زيادة في التعبير عن الأنزيم المحول للإنجيوتنسين 2 مع تقدّم العمر، خاصة عند الذكور، وذلك في خلايا المجرى التنفسي، وربما يفسر ذلك شدة المرض لدى كبار السِن.

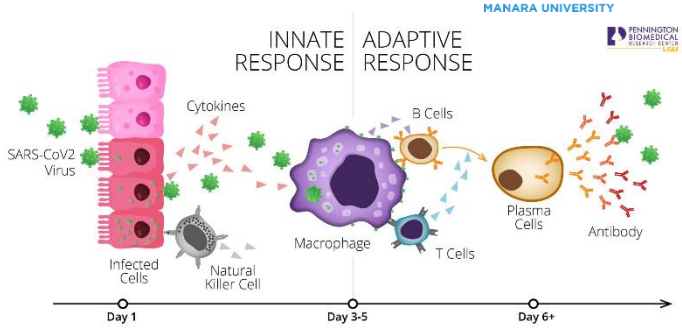


آلية دخول الفيروس إلى الخلية:

يتكون البروتين الفيروسي الشوكي من جزئين:

1. الجزء الذي يرتبط بمستقبل الخلية المضيفة (الوحدة الفرعية S1)
2. الجزء الذي يحقق اندماج الأغشية الفيروسية والخلوية (الوحدة الفرعية S2)

بمجرد اقتحامه للجسم، يخطف فيروس كورونا آلية الخلية المضيفة لنسخ حمضها النووي الريبوزي وتصنيع أو "ترجمة" البروتينات الخاصة به، ليتجمع بعدها الحمض النووي الفيروسي والبروتينات داخل بنى تسمى "الحويصلات"، ليتم إطلاق جزيئات الفيروس المتكوّنة حديثًا من الخلايا المضيفة.



يساعد تفعيل هذه المُستقبلات على إنتاج السيتوكينات الالتهابية والإنترفيرون باعتبارها خط الدفاع الطبيعي لجسم الإنسان ضد الفيروسات التي تغزوه. تجتمع الخلايا المناعية المتنوعة بالتسلسل في موقع الإصابة بالعدوى، وتشتبك في معركة مع هذه الفيروسات.

تتضمن الاستجابة المناعية تجمع السوائل في الشعب الهوائية وتفرز خلايا الرئتين بشكل متزايد مخاطاً يؤثر سلباً على الأداء الوظيفي المعتاد لخلايا الرئتين وتبادل غازات الأوكسجين وثاني أكسيد الكربون، ما ينتج عنه سعال عند الأشخاص المصابين، وخروج رذاذ يحتوي على الفيروس. تتوقف الأعراض في 80-85 % من المرضى عند هذه المرحلة بينما تتطور الإصابة لدى 15-20 % وتؤدي إلى تليف رئوي. تظهر عدوى كوفيد-19 على أنها التهاب في الجهاز التنفسي العلوي، أو التهاب رئوي، أو متلازمة تنفسية حادة وخيمة (SARS)

في الحالات الشديدة، يمكن أن يحدث فشل وظيفي في العديد من أعضاء الجسم، بسبب التهاب بعض الأجهزة، ما قد يؤدي إلى الوفاة.

تنجم الأذيات القلبية عن آليات مباشرة أو غير مباشرة

- المباشرة: اختراق الفيروس للنسيج القلبي مما يؤدي الى حدثية التهابية ضمن الخلية القلبية تنتهي بالتموت.
- غير المباشرة: ناجمة عن الشدة التنفسية المرافقة للإصابة ونقص الأكسجة.

او قد تنجم عن حدثية التهابية ثانوية ناجمة عن فرط العوامل الالتهابية الذي يسببه الفيروس

أهم التظاهرات المرافقة للآثار القلبية للإصابة بالـCovid-19 ارتفاع واسمات الاذية القلبية واللانظميات القلبية واحتشاء العضلة القلبية والفشل القلبي

ريمديسيفير Remdesivir:

طليعة دواء يتحول إلى الشكل ثلاثي الفوسفات ليحل محل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ويثبط بوليميراز الحمض النووي الريبي المعتمد على الحمض النووي الريبي viral RNA-dependent RNA polymerase مما يسبب انخفاض انتاج RNA الفيروسي وانهاء السلسة.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى الأشخاص المصابين بـ COVID - 19 هي الغثيان وارتفاع أنزيمات الترانسأميناز الكبدية.

يعطى أيضاً Vitamin C والستيروئيدات القشرية السكرية.

علاج السرطان

Cancer therapy

مقدمة Introduction

يستمر السرطان ليكون من أهم الأسباب المؤدية للوفاة من المرض في العالم. يتميز السرطان بفقدان آليات الضبط الطبيعية التي تحكم بقاء وتكاثر وتمايز الخلايا مما يجعل هذه الخلايا تنمو بشكل غير طبيعي وتكون قادرة على غزو المناطق المجاورة.

دراسة امراضية السرطان The Pathogenesis of Cancer:

يمكن للخلية الطبيعية أن تتحول إلى خلية سرطانية عبر حدوث طفرات في الـ DNA الخاص بها ويمكن لهذه الطفرات أن تكون موروثة inherited أو مكتسبة acquired.

هناك مجموعتان رئيسيتان للتغيرات الجينية التي تعتبر هامة في السرطان:

- تفعيل الجينات المسرطنة الأولية *proto-oncogenes* وتحولها إلى جينات ورمية *oncogenes*. وهي عبارة عن جينات تضبط بشكل طبيعي انقسام الخلية وتموتها وتمايزها ولكن يمكن أن تتحول إلى *oncogenes* تسبب تغيرات خبيثة عبر فعل محرض فيروسي أو مسرطن.
- تثبيط الجينات الكابحة للورم *tumour suppressor genes*. تمتلك الخلايا الطبيعية جينات تمتلك القدرة على تثبيط التغير الخبيث وتدعى هذه الجينات بالجينات الكابحة للورم أو anticarcinogenes. إن حدوث طفرات في هذه الجينات يلعب دور في امراضية العديد من أنواع السرطانات. وإن فقدان وظيفة هذه الجينات يعد حدثاً هاماً جداً في احداث السرطان.

عرف حتى الآن 30 جين كابح للورم و100 اونكوجين. ينجم التغير المسبب للخباثة عن طفرة نقطية أو تضخم جيني أو تغير الموقع على الكروموزوم وينتج غالباً عن فيروس أو عوامل مسرطنة.

وهناك نمطان أساسيان للأورام:

الكارسينوما carcinoma: مشتقة من الخلايا الظهارية epithelial cells مثل أورام الرئة والثدي والكولون والجلد

الساركوما sarcoma: وتشتق من خلايا اللحمة المتوسطة mesenchymal cells مثل أورام العظام والغضاريف والعضلات

وهناك ما يسمى اللمفوما lymphoma حيث ينشأ الورم في العقد اللمفاوية والأعضاء اللمفاوية الأخرى

واللوكيميا leukemia أو الابيضاضات حيث يصيب الورم نقي العظام وخلايا الدم حيث تتجمع كريات دم غير ناضجة في الدم، وقد تكون حادة أو مزمنة.

تبدي الخلايا السرطانية بدرجات متفاوتة مميزات تختلف بها عن الخلايا الطبيعية وتتضمن:

1. التكاثر غير المضبوط uncontrolled proliferation:

لا تتميز الخلايا السرطانية عن الخلايا المتجددة الطبيعية في الجسم (مثل خلايا نقي العظم وظهارة السبيل الهضمي) بمعدل تكاثرها (السرعة) فبعضها يتكاثر بسرعة كبيرة مثل لمفوما بوركيه وبعضها ببطء مثل ورم الخلية البلاسمية وإنما تختلف بقدرتها على الهروب من الآليات التي تنظم بشكل طبيعي انقسام الخلايا ونمو النسج.

ما هي التغييرات التي تؤدي إلى التكاثر غير المضبوط للخلايا السرطانية؟ يمكن أن يؤدي تعطيل الجينات المثبطة للورم أو تحول الجينات المسرطنة الأولية إلى جينات مسرطنة إلى منح الاستقلال الذاتي للنمو لخلية ما وبالتالي ينتج عنه تكاثر غير مضبوط عن طريق إنتاج تغييرات في العديد من الأنظمة الخلوية بما في ذلك:

- عوامل النمو ومستقبلاتها ومسارات الإشارات: محولات دورة الخلية، على سبيل المثال السيكلين، أو الكيناز التي تعتمد على السيكلين (CDK) أو مثبطات cdk
- آلية موت الخلايا المبرمج التي تتخلص عادة من الخلايا غير الطبيعية: إن مقاومة موت الخلايا المبرمج هي السمة المميزة لهذا المرض. يتم ذلك عن طريق تثبيط proapoptotic factors أو عن طريق تنشيط antiapoptotic factors.
- التعبير عن التيلوميراز: التيلوميرات هي عبارة عن بنى متخصصة تغطي نهايات الكروموسومات تحميها من التخرب وإعادة الترتيب والالتحام مع الكروموسومات الأخرى، لذلك لا يمكن لبوليميراز الحمض النووي ببساطة أن يضاعف النوكليوتيدات القليلة الأخيرة في نهايات الحمض النووي، وتمنع التيلوميرات فقدان الجينات "النهائية". مع كل دورة من انقسام الخلايا يتآكل جزء من التيلومير بحيث يصبح في النهاية غير فعال. عند هذه النقطة يتوقف تضاعف DNA وتصبح الخلية هرمة. تعبر الخلايا المنقسمة بسرعة (مثل الخلايا الجذعية وخلايا نقي العظم وظهارة الجهاز الهضمي) عن أنزيم التيلوميراز وهو أنزيم يحافظ على التيلوميرات ويجعلها مستقرة. حيث يكون هذا الأنزيم غائب في معظم الخلايا الجسدية المتمايزة بشكل كامل، يعبر حوالي 95٪ من الأورام الخبيثة في المراحل المتأخرة عنه وهذا ما يمنح الخلايا السرطانية خاصية الخلود immortality.
- الأوعية الدموية الموضعية الناجمة عن تشكل الأوعية الدموية الموجه بالورم (tumour-directed angiogenesis). يعتمد النمو الفعلي للورم الصلب تماماً على نمو الأوعية الدموية الخاصة به. يمكن للأورام

التي يبلغ قطرها 1-2 مم الحصول على المواد الغذائية عن طريق الانتشار ولكن أي توسع إضافي يتطلب تكوين وتطوير أوعية دموية جديدة. يحدث تكوين الأوعية استجابة لعوامل النمو الناتجة عن الورم المتنامي.

من المحتمل أن كل الجينات المشفرة للمكونات المذكورة أعلاه يمكن اعتبارها جينات مسرطنة أو جينات مثبطة للورم، على الرغم من أنها ليست كلها معرضة بشكل متساو للتحول الخبيث.

2. فقدان التمايزوالوظيفة dedifferentiation and loss of function

يبدأ تكاثر الخلايا الطبيعية في الأنسجة بانقسام الخلايا الجذعية غير المتمايزة مما يؤدي إلى ظهور خلايا بنت. تتمايز هذه الخلايا في نهاية المطاف لتصبح خلايا ناضجة ضمن الأنسجة التي تنتمي إليها وعلى استعداد لأداء وظائفها المبرمجة. على سبيل المثال، عندما تنضج الخلايا الليفية فإنها تفرز وتنظم الهيكل خارج الخلوي أما خلايا العضلات الناضجة فتكون قادرة على التقلص. واحدة من الخصائص الرئيسية للخلايا السرطانية هي فقدان التمايز بدرجات متفاوتة. بشكل عام، تتكاثر السرطانات ضعيفة التمايز بشكل أسرع وتملك انذاراًأسوأ من السرطان المتمايز جيداً.

3. الغزووتشكيل النقائل invasiveness and metastasis

لا توجد خلايا طبيعية خارج نسيجها الأصلي المعين، فمثلاً لا توجد خلايا كبدية في المثانة ولا خلايا بنكرياسية في الخصية. هذا لأنه أثناء التمايز ونمو الأنسجة أو الأعضاء، تُطوّر الخلايا الطبيعية علاقات مكانية معينة فيما يتعلق ببعضها البعض. تتم المحافظة على هذه العلاقات من خلال العديد من عوامل البقاء الخاصة بالأنسجة التي تمنع موت الخلايا المبرمج. ولذلك فإن أي خلايا تهرب من النسيج عن غير قصد تفقد إشارات البقاء وتموت. وبالتالي، على الرغم من أن خلايا الظهارة المخاطية الطبيعية في المستقيم تتكاثر بشكل مستمر فإنها تظل كظهارة بطانة. أما سرطان الغشاء المخاطي للمستقيم فإنه يغزو الأنسجة الأخرى التي تشكل المستقيم وقد يغزو أنسجة أعضاء الحوض الأخرى. لم تفقد الخلايا السرطانية (عبر الطفرات) القيود التي تعمل على الخلايا الطبيعية فحسب، بل إنها تفرز أيضاً الأنزيمات (مثل metalloproteinases التي تحطم الهيكل خارج الخلوي، مما يتيح لها التحرك.

النقائل هي أورام ثانوية تتشكل من الخلايا التي تم إطلاقها من الورم الأولي والتي وصلت إلى مواقع أخرى من خلال الأوعية الدموية أو اللمفاوية. وهي السبب الرئيسي للوفيات والمراضة في معظم أنواع السرطان وتشكل مشكلة كبيرة لعلاج السرطان.

كما ذُكر أعلاه، فإن الهجرة الشاذة للخلايا الطبيعية من شأنه أن يؤدي إلى موت الخلية المبرمج نتيجة لسحب العوامل الضرورية لمضادات التموت منها.

خضعت الخلايا السرطانية التي تشكل النقائل إلى سلسلة من التغييرات الجينية التي تغير استجاباتها للعوامل التنظيمية التي تتحكم في البنية الخلوية للأنسجة الطبيعية، وتمكنهم من تأسيس أنفسهم خارج حدود النسيج. كما أن النمو الجديد للأوعية الدموية الناجم عن الورم يجعل تشكيل النقائل أسهل وأكثر احتمالاً.

تحدث الأورام الثانوية بشكل أكثر تكرارية في بعض الأنسجة أكثر من غيرها. على سبيل المثال، غالباً ما توجد النقائل السرطانية الثديية في الرئة والعظام والدماغ. والسبب في ذلك هو أن خلايا سرطان الثدي تعبر عن مستقبلات chemokine مثل CXR4 على سطحها، ويتم التعبير عن chemokines التي تتعرف على هذه المستقبلات بمستوى عالٍ في هذه الأنسجة ولكن ليس في غيرها (مثل الكلى)، مما يسهل التراكم الانتقائي للخلايا في هذه المواقع.

أسباب السرطان Causes Of Cancer

يرتبط حدوث السرطان وانتشاره بعوامل متعددة، بما في ذلك الجنس، العمر، العرق، الاستعداد الوراثي والتعرض للمواد المسرطنة البيئية.

التعرض البيئي: إن التعرض للإشعاع المؤين يعد عامل خطر كبير لعدد من أنواع السرطان، بما في ذلك ابيضاض الدم الحاد، سرطان الغدة الدرقية، سرطان الثدي، سرطان الرئة، ساركوما الأنسجة الرخوة، وسرطانات الجلد حرشفية وقاعدية الخلايا.

التعرض للمواد المسرطنة الكيميائية: (خاصة تلك الموجودة في دخان التبغ) وكذلك أصباغ الآزو azo، الأفلاتوكسين (aflatoxin)، الأسبستوس (asbestos)، البنزين والرادون يؤدي إلى مجموعة واسعة من السرطانات البشرية.

الفيروسات: قد تترافق الاصابة بفيروس التهاب الكبد B أو التهاب الكبد C مع تطور سرطان الكبد؛ ترافق HIV مع لمفوما هودجكن ولاهودجكن؛ ترافق الفيروس الحليمي البشري Human papillomavirus مع سرطان عنق الرحم والرأس والرقبة؛ ترافق فيروس إيبشتاين بار مع سرطان البلعوم الأنفي.

طرق علاج السرطان Cancer Treatment Modalities

يُشفى حوالي ثلث المرضى باستخدام استراتيجيات العلاج الموضعية، مثل الجراحة أو العلاج الإشعاعي، عندما يبقى الورم موضعياً في وقت التشخيص. يمكن أن يؤدي التشخيص المبكر إلى

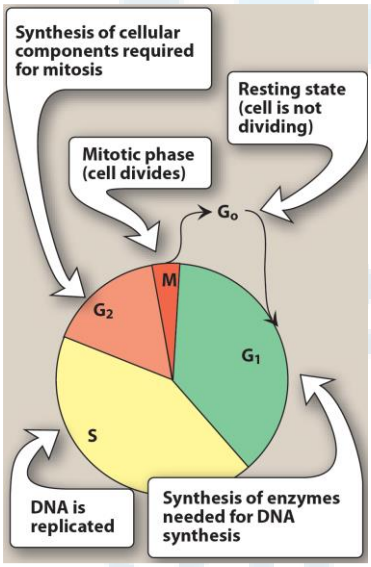
زيادة معدلات الشفاء بهذه الطرق الموضعية. على كلّ، في الحالات المتبقية، حيث يكون وجود النقائل سمة مميزة، لابد من **العلاج الكيميائي** للتدبير الفعّال للسرطان.

لدى المرضى الذين يعانون من مرض متقدم موضعياً، غالباً ما يقترن العلاج الكيميائي مع **العلاج الإشعاعي** للسماح بإجراء الاستئصال الجراحي.

تتضمن أيضاً طرق علاج السرطان كل من:

- المعالجة الهدفية Targeted therapy
- المعالجة المناعية Immunotherapy
- زرع الخلايا الجذعية Stem cell transplant
- ايتاء الأدوية من خلال تقنيات النانو Nano particle drug delivery system

قبل البدء بمبادئ المعالجة الكيميائية للسرطان لابد من التطرق لبعض النقاط الهامة الضرورية لفهم آليات تأثير هذه الأدوية وهي التذكرة بدورة الخلية ونقاط التفتيش.



تمر دورة الخلية بطورين: الطور البيني وطور الانقسام الخلوي.

1. الطور البيني interphase ويشمل:

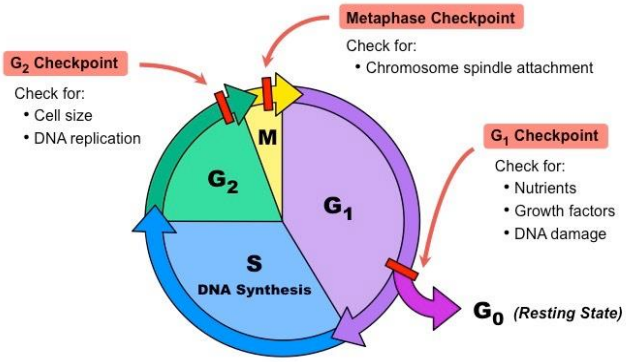
- طور النمو الأول Growth phase G1: تتضاعف في هذا الطور أعداد العضيات السيتوبلازمية مثل الريبوسومات والميتوكوندريا ويتم فيه انتاج الأنزيمات اللازمة لتضاعف المادة الوراثية
- طور تضاعف المادة الوراثية DNA synthesis (S): تتضاعف المادة الوراثية داخل الخلية لتمهيدها للانقسام
- G2 طور النمو الثاني: يتميز هذا الطور باكتمال نمو الخلية وزيادة حجمها وبناء الأنزيمات اللازمة للانقسام لتمهيد مرحلة الانقسام الخلوي.

2. طور الانقسام الخلوي Mitosis M:

حيث تنقسم الخلية إلى خليتين بنتين.

وهناك الطور G0 وهو طور الراحة حيث تقوم الخلية بعملياتها الفيزيولوجية الطبيعية.

نقاط التفتيش أو التحقق Check points

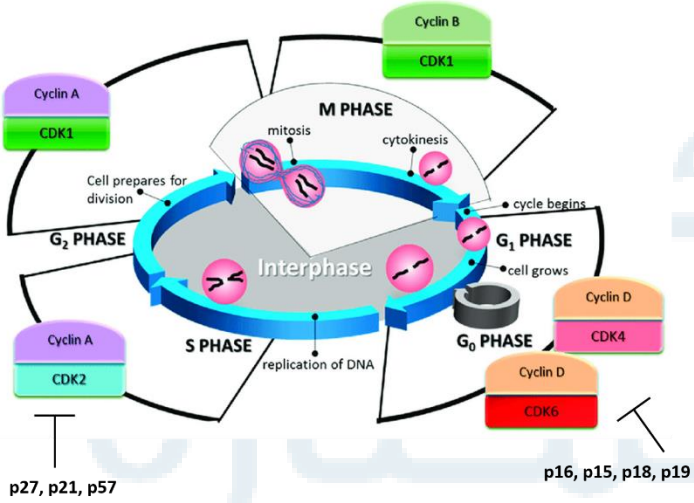


هي نقاط مرحلية في دورة الخلية يتم فيها التأكد من سير العمليات بالشكل الطبيعي. تتحكم بهذه النقاط شبكة من البروتينات المنظمة وتتوزع على عدة مراحل أهمها:

- G1/S للتحقق من توفر المواد الأولية اللازمة لتضاعف الدنا بشكل كامل
- G2/M للتحقق من وجود سيتوبلاسما وفوسفوليبيدات كافية للانقسام وكذلك التأكد من أنه الوقت المناسب للانقسام. في هاتين المرحلتين يلعب البروتين p53 دوراً منظماً أساسياً.
- Metaphase

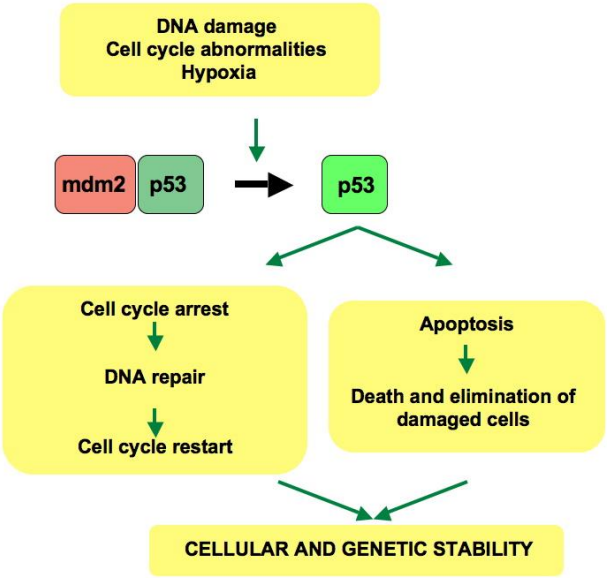
إن حدوث طفرت في البروتينات المنظمة لنقاط التحقق يؤدي إلى استمرار نمو وتكاثر للخلايا لا يمكن السيطرة عليه وتشكل أورام.

تنظيم دورة الخلية:



يضبط التقدم في الدورة الخلوية بواسطة أنزيمات كيناز خاصة تسمى الكيناز المعتمدة على السيكلين (CDKs) cycline-dependent kinases والتي تتفعل من خلال ارتباطها بالسيكلينات Cyclines وتشكل معها معقدات مسؤولة عن فسفرة البروتينات المشاركة في النمو الخلوي وتفعيلها. يوجد عدة أنماط لبروتينات السيكلين (A, B, D, E) وعدد من البروتينات المثبطة للكيناز المعتمد على السيكلين Cyclin-dependent kinase inhibitor proteins مثل p15, p16, p21, p27, p57 وهي تعمل على إيقاف الدورة الخلوية.

يحدث ضمن الخلية أيضاً ما يسمى DNA repair حيث يتم تفعيل بروتينات أنظمة إصلاح الدنا وفي حال وجود خلل غير قابل للإصلاح تتحفز بروتينات حالّة تحرض الموت الخلوي المبرمج ينظّم عملها من قبل البروتين p53 الذي يسمى حارس الجينوم the Guardian of the Genome. إن حدوث طفرات في هذا النظام أيضاً يؤهب لحدوث الأورام.



تلعب عوامل النمو (GFs) ومستقبلاتها (GFRs) دوراً أساسياً في نقل الإشارات الخلوية بين الخلايا الطبيعية للتواصل فيما بينها. فمثلاً أحد العوامل التي ترتبط بمستقبلات النمو وتحفز الانقسام هي Mitogens وهي ترتبط بمستقبلاتها من النوع المرتبط بالتيروزين كيناز. تؤدي فسفرة المستقبل إلى تفعيل مجموعة من البروتينات داخل الخلوية مثل RAS الذي يفعل الإشارة وينتهي بتفعيل المورثة *myc* المسؤولة عن الانقسام الخلوي عن طريق تثبيط p21 وتفعيل سيكلينات وتفعيل مورثات مسؤولة عن استقلاب النوكليوتيدات.

يتعرض هذا الطريق لشذوذات في حالات الأورام والنتيجة تكون تفعيل بروتينات أو تعطيل أخرى بحيث تستمر الإشارة الداخلية بتحفيز الانقسام الخلوي إلى اللانهاية وخلود الخلية.

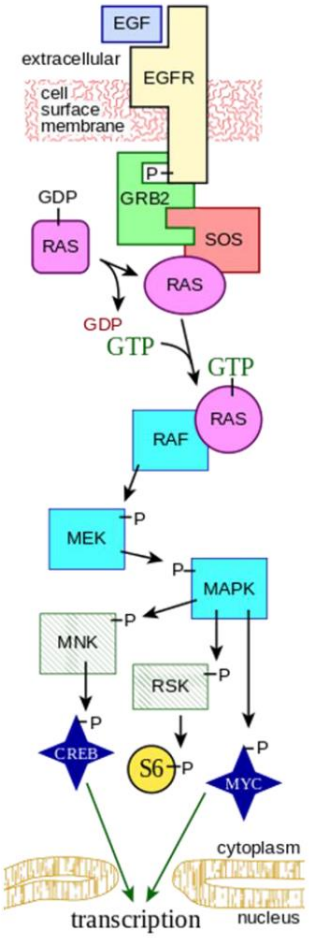
حدوث طفرات في المورثات طليعة الورمية أو في المورثات الكابتة للورم يؤدي إلى استمرار الانقسام الخلوي.

حدوث طفرة في *ras* يؤدي إلى استمرار التعبير الجيني عنها وإنتاج RAS حتى بغياب ارتباط عامل النمو بمستقبله على سطح الخلية. (في الخلايا الطبيعية تكون بروتينات ras غير فعالة إلا في حال تم تفعيل GFR). كذلك الأمر في طفرات MAPK وRAF.

تتميز الجينات الورمية بالقدرة على تحفيز النمو الخلوي وذلك بغياب إشارات النمو الطبيعية الناجمة عن عوامل النمو وإن البروتينات الناجمة عنها (oncoproteins) مشابهة لتلك الناتجة عن طلائع الجينات الورمية ولكنها لا تخضع للعوامل المنظِّمة المألوفة في الخلايا الطبيعية ولا يعتمد انتاجها على تأثير عوامل النمو أو على إشارات خارجية وتكون oncoproteins قادرة على تحفيز الانقسام الخلوي بغياب العوامل الأساسية المحفزة للانقسام ويكون انتاجها في الخلايا الورمية مستمراً ولا يرتبط بعوامل النمو أو بأي عوامل خارجية.

ولقد تم اكتشاف وجود فعالية زائدة لبعض مستقبلات عوامل النمو في بعض الأورام ومن أهمها زيادة فعالية مستقبلات عامل النمو البشروي epidermal growth factor EGF والتي تسمى مستقبلات Erb أو عند البشر Human epidermal growth factor receptor, HER ولها عدة أنماط HER1, HER2, HER3,HER4 وان هذه المستقبلات تملك فعالية تيروزين كيناز.

MAPK/ERK pathway



RAS: GTP -binding protein
MEK: serine/tyrosine/threonine kinase
RAF: Serine/thrionine selective protein kinase
MAPK mitogen -activated protein kinases

https://manara.edu.sy/

مبادئ المعالجة الكيميائية للسرطان

تعمل أدوية العلاج الكيماوي على احداث سـمية خلوية قاتلة أو موت خلوي مبرمج للخلايا السـرطانية بغرض إيقاف ترقي الورم. يجب أن تتدخل هذه الأدوية فقط في العمليات الاستقلابية الخلوية للخلايا السرطانية ولكن للأسـف معظم الأدوية المتوفرة لا تتمتع بالنوعية الكافية لتمييز الخلايا الخبيثة بل تتعداها لتؤثر على كل الخلايا الآخذة بالانقسام والتكاثر الطبيعية والشاذة معاً.

A: خطط المعالجة

1: هدف واسـتطبابات المعالجة: إن الهدف النهائي للعلاج الكيمائي هو احداث الشـفاء (البقيا طويلة الأمد الخالية من المرض (DFS, disease free survival)) ويتطلب الشفاء الحقيقي استئصال كل خلية ورمية. وإذا لم نستطع تحقيق الشفاء فيصبح الهدف من المعالجة هو السيطرة على المرض (إيقاف التضخم والانتشار) من أجل إطالة البقيا (OS, overall survival) وللحفاظ على حياة المريض متعايشاً مع السرطان كمرض مزمن.

يستخدم العلاج الكيميائي حالياً في 3 سياقات سريرية رئيسية:

a. العلاج التحريضي الرئيسي primary induction Treatment للمرض المتقدم أو للسرطانات التي لا توجد معها مقاربات علاجية فعالة أخرى.

b. العلاج المبدئي المساعد Neoadjuvant Treatment للمرضى مع مرض موضعي، أو لأولئك المرضى حيث الأشكال الموضعية للعلاج مثل الجراحة أو الأشعة، أو كلاهما، غير كافيين بحد ذاتهما.

c. العلاج المساعد adjuvant Treatment للوسائل الموضعية، بما في ذلك الجراحة المعالجة الشعاعية أو كلاهما.

يُعرف العلاج التحريضي بتقديم المعالجة الكيماوية كعلاج رئيسي للمرضى مع سـرطان متقدم حيث لا تتوفر لهم بدائل علاجية. وهي المطبق عموماً في معالجة المرضـى مع مرض نقائلي متقدم، وفي معظم الحالات يكون هدف المعالجة هو تسكين الأعراض المرتبطة بالورم، تحسين نوعية الحياة وإطالة زمن تقدم الورم.

تُشير المعالجة الكيماوية قبل الجراحة إلى المعالجة الكيماوية لدى المرضى مع سرطان موضعي الذين يتوفر لهم علاجات موضعية بديلة، مثل الجراحة، لكنها أقل من الفعالية النموذجية.

أحد الأدوار الأكثر أهمية للمعالجة الكيماوية للسـرطان هو كمسـاعد للعلاجات الموضـعية مثل الجراحة أو الأشعة، وسُميت بالمعالجة الكيماوية المساعدة.

في هذا السـياق، فإن هدف المعالجة الكيماوية هو التقليل من فرص حدوث الانتكاس الموضـعي أو الجهازي وتحسـين البقاء الإجمالي للمرضـى. بشـكل عام، يمكن أن تؤدي المعالجة الكيماوية مع العمل السـريري ضـد المرض المتقدم إلى احتمال الشـفاء بعد الاسـتئصـال الجراحي للورم الرئيسـي، شـرط إعطاء الجرعات المناسـبة والالتزام بالجدول الزمني.

2. حساسية الورم ودور دورة الخلية

دورة الخلية أو دورة انقسام الخلية هي سلسلة العمليات التي تحدث في الخلية مؤدية إلى انقسامها وتضاعف مادتها الوراثية لإعطاء خليتين جديدتين. إن نسبة الخلايا الورمية الموجودة في حالة الانقسام والتكاثر (growth fraction) تؤثر على حساسيتها لمعظم الأدوية الكيميائية. فأكثر الخلايا تأثراً هي تلك التي تنقسم بسرعة أما الخلايا بطيئة الانقسام فهي أقل تأثراً. وبشكل عام فإن الخلايا غير المنقسمة الموجودة في الطور G0 تنجو من التأثيرات السمية لهذه الأدوية.

هناك أدوية مضادة للسرطان خاصة بدورة الخلية (CCS, cell cycle specific) أي تؤثر فقط على الخلايا القابلة للانقسام وهي فعالة ضد الخباثات ذات الفعالية الانقسامية العالية مثل سرطانات الدم أو غير خاصة بدورة الخلية (CCNS, cell cycle nonspecific) وهي فعالة ضد الخباثات ذات الفعالية الانقسامية المنخفضة مثل الورام الصلبة والعالية الفعالية أيضاً.

B: أنظمة المعالجة وبرامجها:

غالباً ما تعطى الأدوية اعتماداً على مساحة سطح الجسم مع محاولة تخصيص نظام المعالجة بما يلائم كل مريض. أما البروتوكولات العلاجية فتتضمن استخدام مشاركة من أكثر من دواء سام للخلايا وذلك بالجرعات الكاملة لتلك الأدوية بحيث تختلف في آليات التأثير والسمية مما يؤدي إلى استجابة بمعدلات عالية نتيجة التأثيرات المضافة أو المعززة. أما الأدوية المتشابهة في سميتها كتثبيط النقي والسمية القلبية والكلوية فيمكن أن تعطى مع بعضها بشكل آمن مع إنقاص جرعة كل منها.

إن استعمال مشاركة من عدة أدوية في العلاج الكيميائي هام لعدة أسباب. أولاً، يؤمن أعلى نسبة من قتل الخلايا في نطاق سمية قابلة للتحمل لكل دواء طالما ليس هناك تخفيض للجرعات. الثاني، يؤمن نطاق أوسع من التفاعل بين الأدوية والخلايا الورمية ذات الشذوذات الجينية المختلفة في التجمع الورمي غير المتجانس. أخيراً، يمكن أن يمنع أو يُبطء تطور المقاومة الخلوية للدواء.

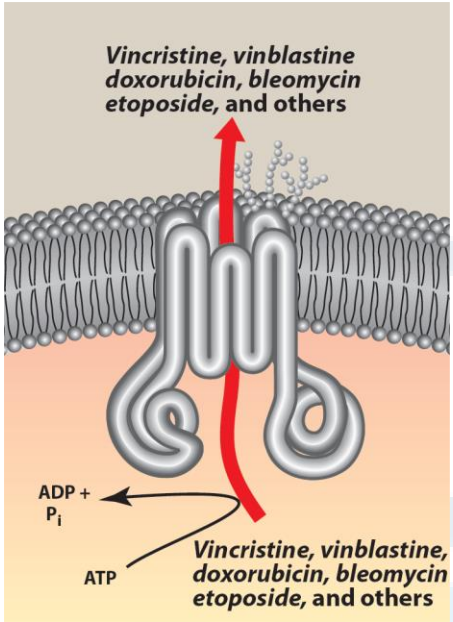
C: المشاكل المرافقة للمعالجة بالأدوية الكيميائية:

1. المقاومة:

القضية الهامة في المعالجة الكيميائية للسرطان هي تطور المقاومة الخلوية للدواء. تُظهر بعض أنواع الأورام، مثل الورم الميلانيني الخبيث، سرطان الخلية الكلوية وسرطان الدماغ، مقاومة متأصلة لمعظم الأدوية المضادة للسرطان. بينما قد تمتلك أنواع أخرى منها مقاومة مكتسبة ضد التأثيرات السمية للخلايا عبر حدوث طفرات وخاصة بعد إعطاء الدواء بجرعات أقل من المثلى ولفترات طويلة. يمكن تقليص تطور المقاومة الدوائية من خلال إعطاء معالجة مشاركة مكثفة ومتقطعة وقصيرة الأمد.

سوف نتحدث عن آليات المقاومة المختلفة بشكل منفصل لدى الحديث عن كل دواء.

2. المقاومة للأدوية المتعددة:



تحدث ظاهرة مقاومة الأدوية المتعددة بسبب زيادة التعبير عن الجين *MDR1*، الذي يُشفر البروتين السكري الناقل على سطح الخلية (P-glycoprotein). يؤدي هذا الشكل من المقاومة الدوائية إلى خروج الدواء خارج الخلية (drug efflux) وانخفاض التراكم داخل الخلوي لنطاق واسع من العوامل المضادة للسرطان غير المرتبطة بنيوياً، مثل anthracyclines، قلويدات الفنكا، taxanes، camptothecins، epipodophyllotoxins وحتى المثبطات ذات الجزيئات الصغيرة، مثل الـ imatinib.

3. السمية:

تؤثر المعالجة الكيميائية أيضاً على الخلايا الطبيعية ذات معدل الانقسام السريع مثل خلايا مخاطية الفم والمخاطية المعدية المعوية ونقي العظم والأشعار مساهمة في التظاهرات السمية للعلاج الكيميائي.

أهم الآثار السمية حدوث الاقياء والتهاب الفم وتساقط الأشعار (حاصة) وتثبيط النقي الذي يؤهب لحدوث الأخماج. وهناك تأثيرات سمية خاصة بنوع معين من الأدوية كالسمية القلبية للدوكسوروبسين والتليف الرئوي مع البليومايسين. تختلف هذه التأثيرات فيما بينها حيث يكون تساقط الأشعار عكوساً أما السمية القلبية والرئوية والمثانية فهي غير عكوسة.

يمكن تخفيف الآثار السمية باعطاء أدوية واقية للخلايا أو أخذ جزء من نقي العظم قبل المعالجة الهجومية وإعادة زرعه بعدها أو احداث ادرار شديد للوقاية من السمية المثانية. يمكن معالجة فقر الدم كبير الكريات المرافق للمعالجة بالميتوتركسات باعطاء الفولينيك أسيد وعلاج نقص العدلات باعطاء عامل نمو الخلايا المحببة Filgrastim.

باعتبار الأدوية الكيميائية أدوية مولدة للطفرات قد تنشأ أورام بعد عشرة سنوات أو أكثر من شفاء الورم الأصلي ويعتبر ذلك من المشاكل الخاصة بالعوامل المؤلكلة.

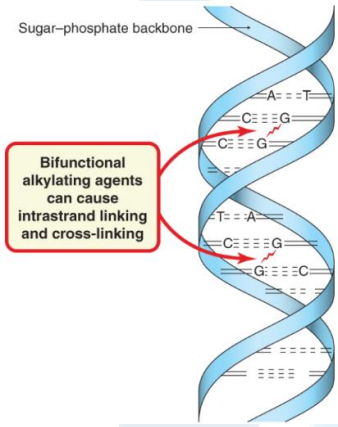
أدوية المعالجة الكيميائية للسرطان

Cell Cycle-Specific (CCS) Agents	Cell Cycle-Nonspecific (CCNS) Agents
Antimetabolites (S phase)	**Alkylating agents**
Capecitabine	Altretamine
Cladribine	Bendamustine
Clofarabine	Busulfan
Cytarabine (ara-C)	Carmustine
Fludarabine	Chlorambucil
5-Fluorouracil (5-FU)	Cyclophosphamide
Gemcitabine	Dacarbazine
6-Mercaptopurine (6-MP)	Lomustine
Methotrexate (MTX)	Mechlorethamine
Nelarabine	Melphalan
Pralatrexate	Temozolomide
6-Thioguanine (6-TG)	Thiotepa
Epipodophyllotoxin (topoisomerase II inhibitor) (G_1–S phase)	**Antitumor antibiotics**
Etoposide	Dactinomycin
Taxanes (M phase)	Mitomycin
Albumin-bound paclitaxel	**Camptothecins (topoisomerase I inhibitors)**
Cabazitaxel	Irinotecan
Paclitaxel	Topotecan
Vinca alkaloids (M phase)	**Platinum analogs**
Vinblastine	Carboplatin
Vincristine	Cisplatin
Vinorelbine	Oxaliplatin
Antimicrotubule inhibitor (M phase)	**Anthracyclines**
Ixabepilone	Daunorubicin
Antitumor antibiotics (G_2–M phase)	Doxorubicin
Bleomycin	Epirubicin
	Idarubicin
	Mitoxantrone

أولاً: العوامل المؤلكلة Alkylating Agents

تُصنف العوامل المؤلكلة في مجموعات عدة تتضمن مركبات الخردل الآزوتي nitrogen mustards والنتروزويوريا والعوامل المؤلكلة غير التقليدية ونظائر البلاتين، بالإضافة إلى أحد مركبات الفوسفور العضوية (Thiotepa) المستخدم لمعالجة سرطان الثدي والمبيض، وBusulfan المستخدم لمعالجة ابيضاض الدم النقوي الحاد المزمن.

آلية الفعل Mechanism of Action

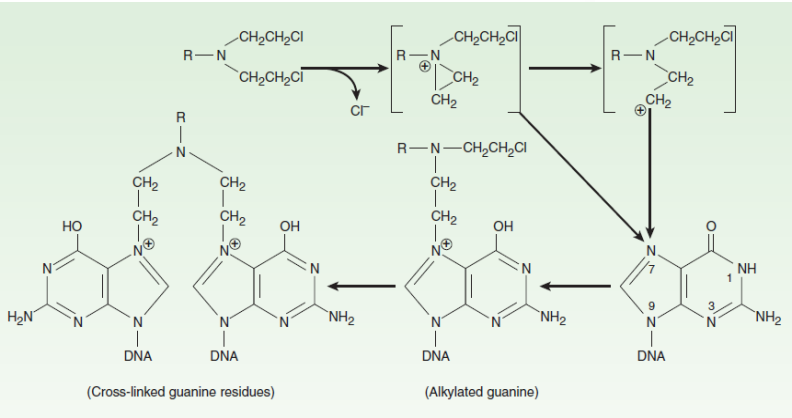


تُعبر العوامل المؤلكلة عن تأثيراتها السامة عن طريق نقل مجموعات الألكيل إلى الـ DNA مما يؤدي إلى موت الخلية. تتفاعل هذه الأدوية كيميائياً مع مجموعات السلفهيدريل، الأمين، الهيدروكسيل، الكربوكسيل وأيضاً مجموعات فوسفات العناصر الأخرى المحبة للنواة الخلوية. تعد العوامل المؤلكلة من العوامل غير النوعية لدورة الخلية CCNS.

تشكل هذه العوامل أنواعاً جزيئية تفاعلية (شاردة ethyleneimonium أو شاردة carbonium) التي تعمل على ألكلة المجموعات المحبة للنوى في الـ DNA وخصوصاً على الموقع N7 من الغوانين. تؤدي ألكلة غوانين آخر إلى تصالب وانكسار سلسلة الـ DNA. تكون الخلايا المنتسخة هي الأكثر عرضة لهذه الأدوية.

على الرغم من أن العوامل المؤلكلة لا تستهدف دورة الخلية، فإن الخلايا الأكثر عرضة للألكلة تكون في أطوار G1 وS المتأخرة من دورة الخلية.

إن معظم هذه الأدوية ثنائية الوظيفة أي تملك مجموعتان مؤلكلتان وتسبب تصالب داخلي بين سلسلتي DNA أو ضمن السلسلة الواحدة مما يؤدي إلى تثبيط الانتساخ وقد يسبب استئصال الغوانين حدوث تشفير خاطئ وتكسر DNA.



https://manara.edu.sy/

بالإضافة إلى الألكلة، تتضمن الآلية الثانية التي تحدث مع النتروزويوريا carbamoylation أي نقل مجموعة NH_2CO- إلى ثمالات ليزين البروتينات عبر تشكيل الإيزوسيانات isocyanates.

المقاومة Resistance

يمكن أن تشمل آلية المقاومة المكتسبة للعوامل المؤلكلة القدرة المتزايدة على ترميم آفات DNA، انخفاض نقل الدواء المؤلكل إلى داخل الخلية، والتعبير المتزايد عن أو زيادة فعالية الغلوتاثيون أو البروتينات المرتبطة بالغلوتاثيون، التي تقترن بالعامل المؤلكل، أو زيادة فعل ناقلة S الغلوتاثيون، التي تسرع الاقتران.

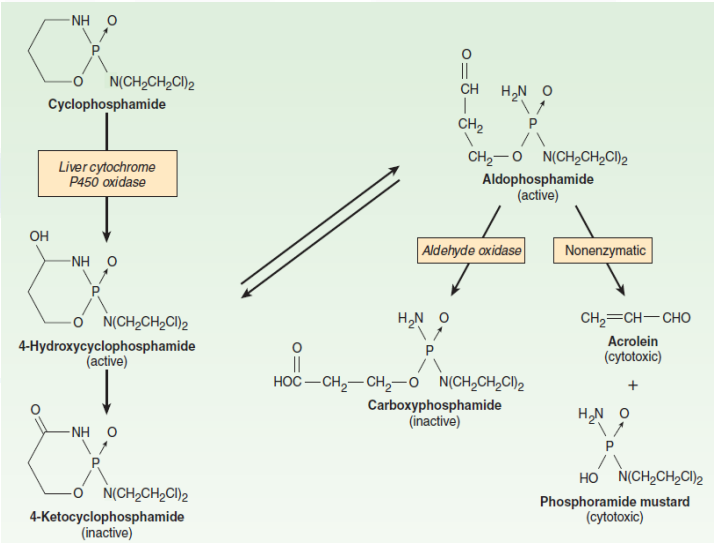
الآثار العكسية Adverse Effects

ترتبط الآثار العكسية المترافقة عادة مع العوامل المؤلكلة بشكل عام بالجرعة وتسبب تثبيط وظيفة نقي العظم، واضطرابات في الجهاز الهضمي والجهاز التناسلي. بالإضافة إلى الغثيان والإقياء مع عدد من هذه العوامل. ويمكن لهذه الأدوية أن تؤذي الأنسجة في موقع الإعطاء (منفّطات vesicants). إن العوامل المؤلكلة مسرطنة في طبيعتها، وهناك خطر مرتفع للخباثات الثانوية، بشكل خاص ابيضاض الدم النقوي الحاد.

سنتحدث فيمايلي عن الأصناف المختلفة للعوامل المؤلكلة:

1. السيكلوفوسفاميد **Cyclophosphamide** كمثال عن مركبات الخردل الآزوتي:

ميزته الرئيسية تتمثل بالتوافر الحيوي الفموي الكبير. يمكن إعطاؤه فموياً ووريدياً مع فعالية سريرية متساوية، وهو عبارة عن مركب خامل في شكله الأصلي، ويجب تفعيله إلى الأشكال السامة للخلايا عن طريق الأنزيمات الكبدية.



https://manara.edu.sy/

تحـوّل أنزيمـات السـيتوكروم P450 السيكلوفوسـفاميد إلـى 4-هيدروكسـي سيكلوفوسـفاميد، الـذي يكـون في تـوازن مـع الألدوفوسـفاميد. يـتم إيتـاء هـذه المسـتقلبات الفعّالـة إلـى الـورم والأنسـجة الطبيعيـة، حيـث يحـدث الانقسـام غيـر الأنزيمـي للألدوفوسـفاميد إلـى الأشـكال السـامة للخليـة – الخـردل فوسـفور أميـد والأكـرولين. يبقـى الكبـد محمياً عبر التشكل الأنزيمي للمستقلبات غير الفعالة وهي 4 كيتوفوسفاميد وكاربوكسي فوسفاميد.

يسـتعمل السيكلوفوسـفاميد لعـلاج سـرطان الثـدي والمبـيض ولمفومـا لاهـودجكن والابيضـاض اللمفاوي المزمن CLL وساركوما الأنسجة الرخوة والساركوما العضلية والورم الأرومي العصبي.

تتضـمن سـمية الـدواء إضـافة لمـا ذكـر أعـلاه حـدوث تسـاقط للشـعر alopecia **والتهـاب مثانـة نزفي** يمكـن السـيطرة عليـه بالاماهـة الجيـدة أو إعطـاء مركبـات مانحـة لمجموعـة السـلفهيدريل مثـل N-acetylcysteine أو sodium 2- mercaptoethanesulfonate (mensa) التي تتفاعـل مـع الأكـرولين لتشكيل مركبات غير سامة.

تضـم مركبـات الخـردل الآزوتـي الأخـرى **Ifosfamide, Chlorambucil, Mechlorethamine, Melphalan, Uramustine**

2. مركبات النتروزويوريا Nitrosoureas

وتضم **Carmustine** (BCNU) و**Lomustine** (CCNU) و**Semustine**

تتطلـب جميـع هـذه المركبـات التفعيـل عـن طريـق التفكـك غيـر الأنزيمي إلى مسـتقلبات مؤلكلـة ومركبـات تقـوم بالـ carbamoylation. منحلـة بشـكل كبيـر في الدسـم وقـادرة على عبـور الحـاجز الـدموي الـدماغي لذلك تعتبر فعالة في معالجة أورام الدماغ. لا تشكل مقاومة متصالبة مع العوامل المؤلكلة الأخرى.

يعطـى اللوموسـتين فمويـاً ويسـتخدم لعـلاج سـرطان الـدماغ أمـا الكارموسـتين فيسـتخدم لعـلاج سـرطان الدماغ ولمفوما هودحكن ولاهودجكن.

أحـد أفـراد النتروزويوريـا وهـو streptozocin سـميته لنقـي العظـم في الحـدود الـدنيا ويسـتخدم في معالجة ورم خلايا بيتا المفرزة للأنسولين في البنكرياس.

3. العوامل المؤلكلة غير التقليدية Nonclassic Alkylating Agents

تقوم بمتيلة DNA وبالتالي تثبط اصطناعه ووظيفته.

البروكاربازين Procarbazine فعال فمويـاً، ويسـتعمل سـريرياً بالمشـاركة في علاج لمفوما هودجكن ولاهودجكن وكذلك أيضاً أورام الدماغ ولكن يترافق مع خطر مرتفع للسرطانات الثانوية وخصوصاً ابيضاض الدم الحاد.

يُستعمل الداكاربازين **Dacarbazine** حقناً لعلاج الورم الميلانيني الخبيث، لمفوما هودجكن، ساركوما الأنسجة الرخوة والورم الأرومي العصبي. تتضمن السمية تثبيط النقي والغثيان والإقياء بالاضافة لكونه مُنفِّط قوي.

البنداموستين Bendamustine عامل مؤلكل ثنائي الوظيفة يتشكل من حلقة بنزيميدازول بورينية وخردل الآزوت. يستخدم في الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL، مع فعالية أيضاً في لمفوما هودجكن ولاهودجكن، الورم الميلانيني المتعدد وسرطان الثدي. المقاومة المتصالبة بين البنداموستين والعوامل المؤلكلة الأخرى جزئية فقط. تتضمن السميات المحددة بالجرعة تثبيط النقي والغثيان والإقياء الخفيف.

تضم العوامل الأخرى **Uramustine** و**Temozolomide** و**Altretamine**.

4. نظائر البلاتين Platinum Analogs

يُستعمل حالياً 3 أنواع من نظائر البلاتين: السيسبلاتين **Cisplatin**، الكاربوبلاتين **Carboplatin** والاوكساليبلاتين **Oxaliplatin** تقوم بتأثيراتها السامة للخلايا بنفس طريقة العوامل المؤلكلة. وهي تقتل الخلايا الورمية في كل مراحل دورة الخلية وتشكل تصالبات في سلسلة DNA وبين السلاسل، وبذلك تثبيط اصطناع وعمل DNA.

أظهرت نظائر البلاتين الارتباط مع كلتا البروتينات السيتوبلازمية والنووية، الذي يمكن أن يساهم أيضاً في سميتها الخلوية وتأثيراتها المضادة للأورام. وهي تتآزر مع الأدوية الأخرى المضادة للسرطان مثل الفلوروبيريميدينات والتاكسينات.

يمتلك السيسبلاتين فعالية في نطاق واسع من الأورام الصلبة، تتضمن سرطان الرئة غير صغيرة وصغيرة الخلايا، سرطان المريء والمعدة، سرطانة الأقنية الصفراوية، سرطان الرأس والعنق، سرطانات الأعضاء التناسلية البولية، بشكل خاص الخصوية، المبيض والمثانة. يترافق مع سمية كلوية وأذنية وعصبية.

الكاربوبلاتين مشابه للسيسبلاتين يُظهر سُمية كلوية أقل بكثير وقد حل محل السيسبلاتين في العديد من نظم العلاج الكيميائي المركبة.

يستخدم الاوكساليبلاتين Oxaliplatin بالمشاركة مع Fluoropyrimidine وfluorouracil وleucovorin (نظام FOLFOX)، لعلاج السرطان القولوني المستقيمي النقائلي. وفي العلاج المساعد لسرطان القولون المرحلة II وIII عالية الخطورة. شوهدت فعالية سريرية في السرطانات المعدية المعوية الأخرى، مثل البنكرياسية، المعدية المريئية وسرطان الخلايا الكبدية. يسبب سمية عصبية قابلة للعكس.

ثانياً: مضادات الاستقلاب Antimetabolites

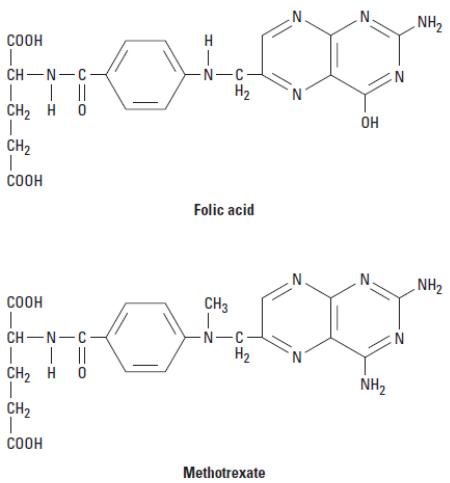
على الرغم من استمرار الحاجة لاكتشاف الخواص البيوكيميائية الفريدة لكل الخلايا السرطانية، هناك عدد من الاختلافات الكمية في الاستقلاب بين الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية التي تجعل الخلايا السرطانية حساسة أكثر تجاه مضادات الاستقلاب. تم تصميم وتصنيع العديد من هذه العوامل بطريقة منهجية اعتماداً على المعرفة المتعلقة بالعمليات الخلوية الهامة المشمولة في الاصطناع الحيوي للـ DNA.

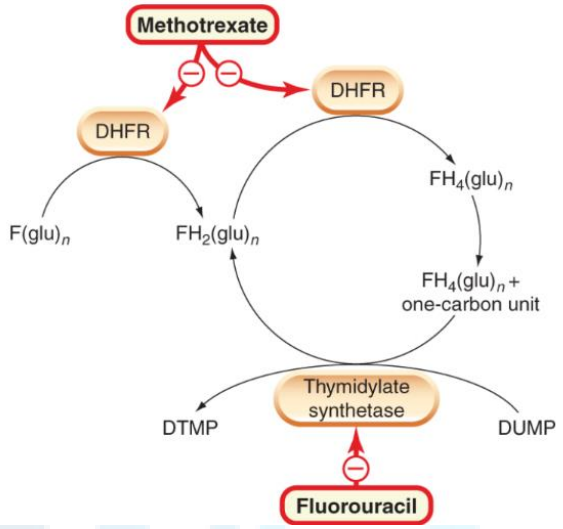
1. مضادات الفولات Antifolates

الميتوتريكسات Methotrexate (MTX)

عبارة عن نظير لحمض الفوليك الذي يلعب دوراً هاماً في اصطناع DNA وRNA. يدخل الخلية بالنقل الفعال ويرتبط بألفة عالية مع الموقع الفعال للأنزيم المرجع لثنائي هيدرو الفولات dihydrofolate reductase (DHFR). يؤدي هذا إلى تثبيط اصطناع رباعي هيدروفولات (THF)، حامل الكربون الرئيسي للعمليات الأنزيمية المشمولة في اصطناع التيميديلات ونوكليوتيد البورين والأحماض الأمينية السيرين والمثيونين وبالتالي يثبط اصطناع DNA وRNA والعديد من البروتينات الضرورية لعمل الخلية.

إن التشكل داخل الخلوي لمستقلبات بولي غلوتامات الميتوتركسات، مع إضافة ما يصل إلى 5-7 من ثمالات الغلوتامات عملية أساسية للحصول على الفعل العلاجي للـ MTX، وتُحفز هذه العملية بأنزيم folylpolyglutamate synthase (FPGS). تحتجز بولي غلوتامات الميتوتركسات انتقائياً داخل الخلايا السرطانية، وتظهر زيادة في التأثيرات المثبطة على الأنزيمات المشمولة في الاصطناع الحيوي للنوكليوتيد البوريني والتيميديلات، الأمر الذي يجعل منها محددات رئيسية في الفعل السام للخلايا للـ MTX.





تعـزى مقاومـة الميتوتركسـات إلـى (1) انخفـاض انتقـال الـدواء بسـبب انخفـاض نواقـل الفـولات أو البـروتين المسـتقبل للفـولات، (2) التشـكل القليـل لبـولي غلوتامـات الميتوتركسـات السـامة للخلايـا، (3) ارتفـاع مسـتويات الأنـزيم الهـدف DHFR بسـبب التضـخيم الجيني وآليـات جينيـة أخـرى، (4) تغيـر بـروتين DHFR مـع ألفـة منخفضـة للـ MTX. أشـارت الدراسـات الحديثـة أنـه يمكـن أن يـؤدي التـراكم المـنخفض للـدواء عبر تفعيـل البـروتين السـكري P170 الناقـل المقـاوم لأدويـة عديـدة إلى مقاومـة الـدواء أيضاً.

يمكـن إعطـاء MTX وريـدياً، داخـل القـراب أو فمويـاً. يطـرح كلويـاً بالترشـيح الكبيبي والإفـراز النبيبي. لـذا يجـب تعـديل الجرعـة لـدى وجـود خلـل في وظيفـة الكليـة. يجـب أيضـاً أخـذ الحيطـة عنـد اسـتعمال الـ MTX بوجـود أدويـة مثـل الأسـبرين، مضـادات الالتهـاب اللاسـتيروئيدية، البنسـلين والسيفالوسبورينات، حيث تثبط هذه الأدوية الإطراح الكلوي للـ MTX.

يمكن عكس التأثيرات الحيوية للـ MTX باستعمال leucovorin (folinic acid) وهو شكل من رباعي هيدروفولات حامل لمجموعة فورميل على N5 يتحول إلى ميتيلين رباعي هيدروفولات دون الحاجة إلى DHFR. يسـتعمل الـ Leucovorin بالمشـاركة مع جرعات الـ MTX الكبيرة من أجل إنقاذ الخلايا الطبيعية من السـمية، واسـتعمل أيضاً في حالات الجرعة الزائدة العرضية.

التأثيرات الجانبية الرئيسية: تثبيط نقي العظم (قلة عدلات وقلة صفيحات) والتهاب الأغشية المخاطية واسهال.

الاسـتعمالات السـريرية: لعلاج سـرطان المشـيمة وابيضـاض الدم الحاد ولمفوما لاهودجكن واللمفوما العصـبية وسـرطان الثدي والرأس والعنق. يسـتعمل أيضـاً لعلاج التهاب المفاصـل الرثياني الصـدفي والحمل المنتبذ وداء كرون.

بيميتريكسيد Pemetrexed

نظير مضاد للفولات مع فعالية في الطور S من دورة الخلية. آلية فعله الرئيسية هي تثبيط اصطناع التيميديلات.

يستعمل بالمشاركة مع السيسبلاتين في معالجة ورم المتوسطة (mesothelioma)، وكعامل مفرد خط ثاني لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وبالمشاركة مع السيسبلاتين كعلاج خط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا. يطرح بشكل رئيسي في البول، ويطلب تعديل الجرعة لدى المرضى مع خلل الوظيفة الكلوية.

تتضمن التأثيرات الجانبية الرئيسية تثبيط النقي، طفح جلدي، والتهاب الأغشية المخاطية، إسهال، ومتلازمة اليد والقدم. إن استعمال حمض الفوليك والفيتامين B12 يقلل من السميات المترافقة مع البيميتريكسيد، ولا يتداخل مع الفعالية السريرية. تتظاهر متلازمة اليد والقدم كحمامى مؤلمة وتورم اليدين والقدم، أظهرت المعالجة بالديكساميتازون فعالية في التقليل من حدوث وشدة هذه السمية.

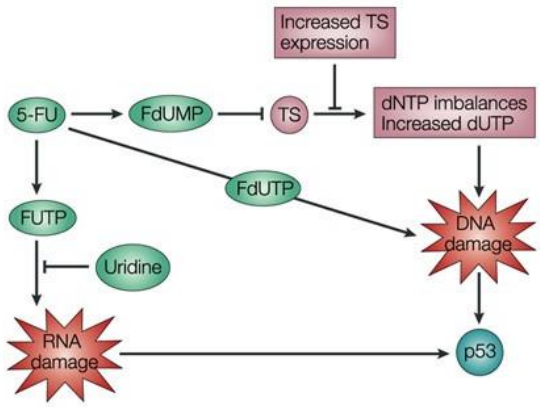
Pralatrexate

نظير مضاد الفولات يثبط DHFR وبالتالي الاصطناع الحيوي للنوكليوتيد البوريني، وأيضاً اصطناع التيميديلات. يستخدم في علاج لمفوما الخلايا T المحيطية الناكسة أو المعندة. مشابه لسابقه من حيث ت. ج.

2. الفلوروبيريميدينات Fluoropyrimidines

5- فلوروبوراسيل 5-Fluorouracil

هو شكل مفلور لليوراسيل خامل في شكله الأصلي ويتطلب التفعيل عبر مجموعة من التفاعلات الأنزيمية المعقدة إلى مستقلبات ريبوزيل ونوكليوتيد ديوكسي ريبوزيل. يقوم أحد هذه المستقلبات 5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-monophosphate (FdUMP) بالارتباط بشكل تساهمي مع الأنزيم المصنع للتيميديلات (بدلاً من DUMP حيث يتنافس معه) مما يثبط الاصطناع الجديد للتيميديلات وبالتالي تثبيط اصطناع DNA.



Nature Reviews | Cancer

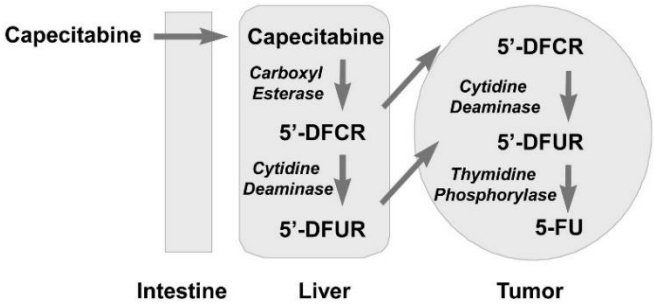
يتحـــول 5-FU إلـــى 5-fluorouridine-5′-triphosphate (FUTP)، الـــذي ينـــدمج بعـــد ذلـــك فـــي RNA، حيـــث يتـــداخل مـــع معالجـــة RNA وترجمـــة mRNA. يتحـــول 5-FU أيضـــاً إلـــى 5-fluorodeoxyuridine-5′-triphosphate (FdUTP)، الـــذي يمكـــن أن ينـــدمج فـــي DNA الخلـــوي، ويثبـــيط اصـــطناع وعمـــل DNA. لـــذلك يُعتقـــد أن الســـمية الخلويـــة للـــ 5-FU ناتجـــة مـــن التـــأثيرات المركبـــة على الأحـــداث المتواســـطة بالـ DNA والـ RNA.

يستعمل 5-FU وريدياً، عمره النصفي قصير جداً، ما بين 10-15 دقيقة.

يعـــد 5-FU شـــائع الاســـتعمال في معالجـــة الســـرطان القولـــوني المســـتقيمي، ســـواء كمعالجـــة مســـاعدة أو للمـــرض المتقـــدم. يمتلـــك أيضـــاً فعاليـــة ضـــد الكثير مـــن الأورام الصـــلبة، مثـــل ســـرطانات الثـــدي، المعـــدة، البنكرياس، المريء، الكبد، الرأس والعنق والشرج.

تتضـــمن الســـميات الرئيســـية تثبـــيط النقـــي، الســـمية المعديـــة المعويـــة على شـــكل التهـــاب الغشـــاء المخـــاطي والإسهال، السمية الجلدية التي تتظاهر بمتلازمة اليد والقدم والسمية العصبية.

الكابيسيتابين Capecitabine



الكابيســـيتابين عبـــارة عـــن طليعـــة دواء يخضـــع لاســـتقلاب كبيـــر فـــي الكبـــد ليتحـــــــول إلـــــــى 5′-deoxy-5-fluorouridine. يتحـــول هـــذا المســـتقلب مباشرة ضمن الورم إلى 5-FU.

يُســـتعمل فمويـــاً لعـــلاج ســـرطان الثـــدي النقـــائي ســـواء كعامـــل وحيـــد أو بالمشـــاركة مـــع العوامـــل الأخـــرى مثـــل docetaxel، paclitaxel،

lapatinib، ixabepilone وtrastuzumab. وكعلاج مساعد في سرطان القولون المرحلة II وIII عالية الخطورة، وكذلك أيضاً كعلاج وحيد للسرطان القولوني المستقيمي.

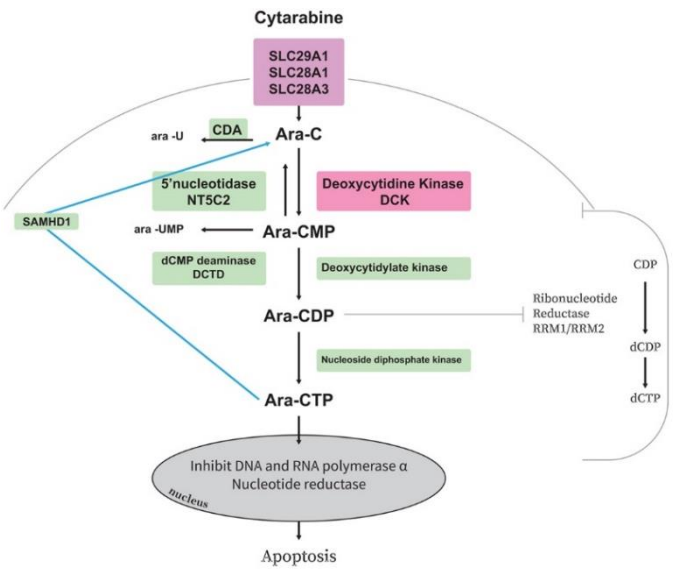
تمت الموافقة على نظام oxaliplatin/capecitabine (XELOX) كعلاج من الخط الأول للسرطان القولوني المستقيمي النقائلي. تتضمن السميات الرئيسية الإسهال ومتلازمة اليد والقدم. بينما تثبيط النقي، الغثيان والإقياء، الإسهال والتهاب المخاطية أقل بكثير من تلك المشاهدة مع 5-FU الوريدي.

فلوكسيوريدين Floxuridine: يتحول أيضاً إلى 5-FU

3. نظائر الديوكسي سيتيدين Deoxycytidine Analogs

سيتارابين Cytarabine (Cytosine Arabinoside, ara-C)

مضاد استقلاب خاص بالطور S يتحول بواسطة كيناز الديوكسي سيتيدين (dCK) إلى (Ara-CMP). يتحول Ara-CMP إلى مستقلبات ثنائية وثلاثية الوسفات، ويُعتقد أن الشكل ثلاثي الفوسفات Ara-CTP هو المستقلب الرئيسي السام للخلايا.



يُثبط Ara-CTP تنافسياً الـ DNA polymerase-α وDNA polymerase-β، وبذلك يؤدي إلى تثبيط اصطناع وترميم DNA، على التوالي. يندمج هذا المستقلب أيضاً في RNA وDNA. يقود اندماجه في DNA إلى التداخل مع اطالة السلسلة والربط الشاذ لأجزاء DNA المصطنعة حديثاً.

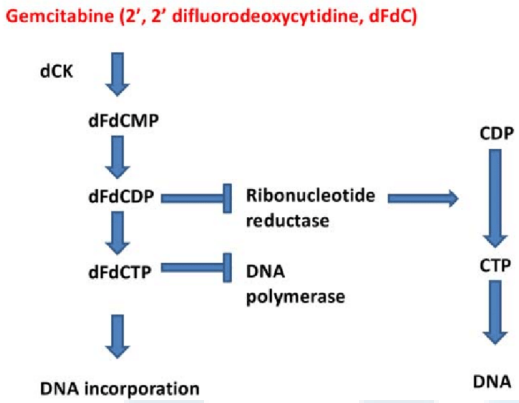
تقتصر فعاليته حصرياً على الأورام الخبيثة الدموية، بما في ذلك سرطان الدم النقوي الحاد ولمفوما لاهودجكن. ليس له أي فعالية ضد الأورام الصلبة.

تشمل التأثيرات الضائرة الرئيسة المرتبطة بالعلاج بالسيتارابين تثبيط النقي، التهاب الغشاء المخاطي، الغثيان والإقياء، والسمية العصبية عند إعطاء جرعة عالية من العلاج.

الجيمسيتابين Gemcitabine:

هو مركب مضاهئ لديوكسي سيتيدين مستبدل بالفلور والذي تتم فسفرته في البداية بواسطة إنزيم ديوكسي سيتيدين كيناز إلى شكل فوسفات أحادي ثم من قبل نيكليوزيد كيناز إلى أشكال النوكليوتيدات ثنائية وثلاثية الفوسفات.

ينتج تأثيره المضاد للأورام نتيجة عدة آليات مثل:



- تثبيط الأنزيم المرجع للريبونكليوتيد بواسطة جيمسيتابين ثنائي الفوسفات، مما يقلل من مستوى ثلاثي فوسفات ديوكسي ريبونكليوزيد اللازمة لتركيب الحمض النووي
- تثبيط DNA polymerase-α و DNA polymerase-β بواسطة جيمسيتابين ثلاثي الفوسفات، مما يمنع اصطناع وإصلاح DNA
- إدماج ثلاثي فوسفات جيمسيتابين في DNA مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع ووظيفة DNA.

يستخدم في سرطان البنكرياس المتقدم وفي علاج سرطان الرئة كبير الخلايا، سرطان المثانة، سرطان المبيض، ساركوما الأنسجة الرخوة ولمفوما لاهودجكن. تتضمن السمية تثبيط النقي، غثيان وإقياء.

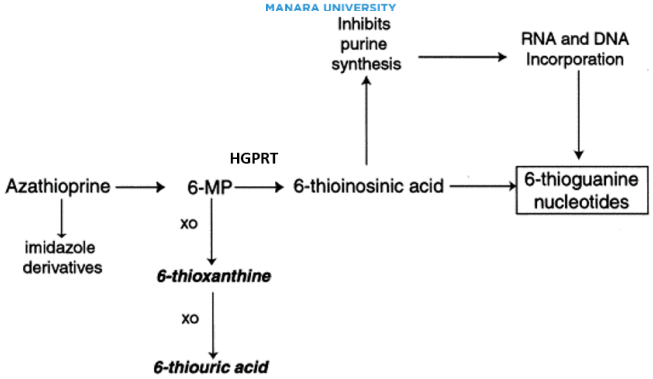
Azacitidine آزاسيتيدين

4. مضادات البورين Purine Antagonists

وهي مركبات مشابهة للبورين تثبط اصطناع الأسس البورينية (الأدنين والغوانين) وتندمج في DNA وتثبط انتساخه.

6- تيوبورين (6- Thiopurines)

6- ميركابتوبورين (6-MP) كان أول مقلدات التيوبورين التي وجدت لتكون فعالة في علاج السرطان. ويستخدم هذا العامل في المقام الأول في علاج سرطان الدم الحاد في مرحلة الطفولة، كما يوجد مقلد مشابه بشدة وهو الآزوتيوبورين والذي يستخدم كعامل مثبط للمناعة. كما هو الحال مع التيوبورينات الأخرى، فإن (6-MP) غير نشط في شكله الأم ويجب أن يستقلب من قبل hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) لتشكيل حمض 6-thioinosinic النكليوتيد أحادي الفوسفات، والذي بدوره يثبط العديد من الإنزيمات اللازمة للاصطناع الجديد لنكليوتيد البورين. يتم استقلاب الشكل أحادي الفوسفات في نهاية المطاف إلى شكل ثلاثي الفوسفات، والتي يمكن بعد ذلك دمجه في كل من RNA وDNA.



يثبط أيضاً 6- تيوغوانين (6-TG) العديد من الأنزيمات الداخلة في الاصطناع الحيوي الجديد لنكليوتيدات البورين وتمتلك فعلاً تآزرياً عند استخدامها بالمشاركة مع cytarabine في علاج سرطان الدم الحاد عند البالغين.

يتحول (6-MP) إلى مستقلب غير نشط (6-thiouric acid) عن طريق تفاعل الأكسدة المحفز بواسطة كزانتين أوكسيداز XO، في حين أن (6-TG) يخضع لتفاعل نزع الأمين.

إن مقلد البورين (allopurinol) يعتبر مثبط قوي لـ XO، وكثيراً ما يستخدم لمنع تطور فرط حمض البول في الدم والذي يحدث مع تحلل الخلايا السرطانية خلال علاج سرطان الدم الحاد.

لأن allopurinol يثبط XO، يؤدي استخدامه مع (6-MP) إلى زيادة مستويات الأخير وحدوث فرط سمية لذلك يجب تخفيض جرعة الميركابتوبورين بنسبة 50-75٪.

لا يحدث هذا التداخل مع (6-TG)، والتي يمكن استخدامها بجرعات كاملة مع allopurinol.

فلودارابين Fludarabine:

يتحول ضمن الخلايا إلى شكل ثلاثي فوسفات يتداخل مع عمليات اصطناع وإصلاح الحمض النووي من خلال تثبيط DNA polymerase-α & DNA polymerase-β. ويمكن للشكل ثلاثي الفوسفات أن يتوضع مباشرة في الحمض النووي، مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع الحمض النووي وتثبيط وظيفته.

يستخدم لعلاج الدرجات المنخفضة من لمفوما لاهودجكن وسرطان الدم اللمفاوي المزمن (CLL).

يسبب تثبيط النقي ويعد مثبط مناعة قوي ويتعرض المرضى لخطر متزايد للعدوى الانتهازية، بما في ذلك الفطريات، والهربس، والالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجؤجؤية (PCP).

ينبغي أن يتلقى المرضى علاجاً وقائياً لـ (PCP) يتضمن trimethoprim-sulfamethoxazole ثلاث مرات على الأقل في الأسبوع، ويجب أن يستمر هذا العلاج لمدة تصل إلى سنة بعد إيقاف العلاج بـ Fludarabine.

كلادريبين Cladribine:

مضاهئ نكليوزيد البورين وله انتقائية عالية للخلايا اللمفاوية. يستقلب إلى الشكل ثلاثي الفوسفات الذي يمكن أن يندمج بـDNA ويثبط اصطناعه وإصلاحه عن طريق تثبيط DNA polymerase-α and DNA polymerase-β على التوالي.

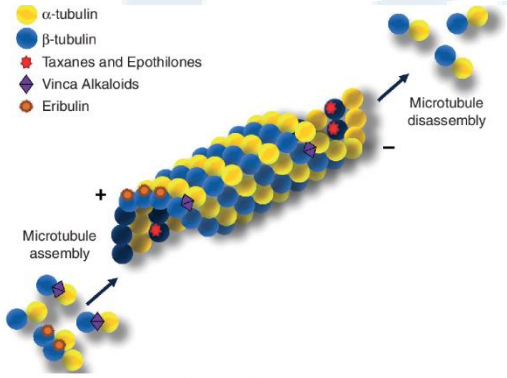
يستخدم لعلاج الأورام اللمفاوية الخبيثة منخفضة مرحلة التطور مثل سرطان الدم اللمفاوي المزمن CLL والدرجات المنخفضة من لمفوما لاهودجكن.

ثالثاً: مثبطات النبيبات Microtubule Inhibitors

1. قلويدات الفنكا Vinca Alkaloids

Vinblastine

هو قلويد مستخلص من النبتة العناقية vinca rosea. تعمل من خلال تثبيط بلمرة التوبولين، مما يعطل تجمع الأنابيب الدقيقة، والتي تلعب دوراً مهماً في تشكيل الهيكل الخلوي والمغزل الانقسامي. مما يؤدي إلى إيقاف الانقسام الخلوي في الطور الثاني، وموت الخلايا.



تستقلب vinblastine وغيرها من قلويدات الفينكا بنظام السيتوكروم P450، يطرح عن طريق النظام الكبدي الصفراوي ويجب تعديل الجرعة في حالة أي خلل وظيفي للكبد.

تشمل الآثار الجانبية الرئيسية الغثيان والاقياء، تثبيط نقي العظم، وتساقط الشعر والتهاب الغشاء المخاطي ومتلازمة الإفراز غير المنتظم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH)، واضطرابات وعائية. يعتبر هذا العامل منفط قوي، ويجب أخذ الحذر عند اعطائه. له فعالية سريرية في علاج لمفوما هودجكن ولاهودجكن وسرطان الثدي وسرطان الخلايا الجنسية.

فينكريستين Vincristine

وهو مشتق قلويدي آخر من vinca rosea، ويشابه Vinblastine من حيث البنية وآلية العمل، وآلية المقاومة. على الرغم من هذا التشابه، فإن vincristine لديه فعالية سريرية وهامش أمان مختلف بشكل لافت للنظر.

تم مشاركة vincristine بشكل فعال مع prednisone لتحريض التسكين في سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال. كما أنه فعال في مختلف الأورام الخبيثة الدموية مثل لمفوما هودجكن ولاهودجكن والورم النقوي المتعدد، وفي العديد من أورام الأطفال بما في ذلك سرطان العضلات المخططة، سرطان الخلايا العصبية، سرطان Ewing، ورم Wilms.

إن السمية الرئيسية عند زيادة الجرعة هي السمية العصبية بشكل اعتلال عصبي حسي محيطي، وخلل في الجهاز العصبي اللاإرادي مع انخفاض ضغط دم انتصابي، احتباس بول، إمساك، شلل العصب القحفي. يحدث تثبيط النقي بشكل أقل أهمية بكثير مقارنة مع الـ Vinblastine.

يمكن أن تتطور متلازمة الإفراز غير المنتظم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH).

فينوريلبين Vinorelbine

هو مشتق نصف صنعي من Vinblastine، له آلية عمل مماثلة أي تثبيط انقسام الخلايا في المرحلة M من خلال تثبيط بلمرة التوبولين. له فعالية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وسرطان الثدي، وسرطان المبيض. يعد تثبيط نقي العظم الذي يتجلى بنقص العدلات السمية الرئيسية لزيادة الجرعة، ولكن الآثار الجانبية الأخرى تشمل الغثيان والإقياء، والارتفاعات العابرة في اختبارات وظائف الكبد والسمية العصبية و(SIADH).

2. التاكسانات ومشابهاتها Taxanes & Related Drugs

Paclitaxel

هو إستر قلويدي مشتق من التاكسوس قصير الأوراق ومن التاكسوس الأوروبي.

يعمل الدواء كمثبط للمغزل الانقسامي حيث يرتبط مع النبيبات ويعزز بلمرة التوبولين ويثبتها بقوة أي يحرف عملية البلمرة – نزع البلمرة نحو تشكيل نبيبات مجهرية بكمية كبيرة وذات بنية كيميائية ثابتة ولكنها غير وظيفية، والنتيجة تكون بتثبيط مغزل الانقسام وبالتالي الانقسام الخلوي.

يمتلك paclitaxel فعالية كبيرة في مجموعة واسعة من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطان المبيض وسرطان الثدي المتطور وسرطان الرئة صغير وغير صغير الخلايا وسرطان الرأس والعنق والمريء والبروستات وسرطان المثانة، وكذلك ورم Kaposi ذو الصلة بالإيدز.

يستقلب الدواء بشكل كبير عن طريق الكبد بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450، وتقريباً 80% من الدواء يطرح في البراز عبر الطريق الصفراوي الكبدي. يجب تعديل الجرعة في حال وجود خلل في وظائف الكبد. السميات الأكثر أهمية الناتجة عن زيادة الجرعة غثيان، إقياء، فرط حساسية، تثبيط نقي العظم، الاعتلال العصبي الحسي الطرفي

تمت الموافقة على تركيبة جديدة وهي paclitaxel المرتبط بالألبومين (Abraxane) للاستخدام بعلاج سرطان الثدي النقائلي ويسبب تثبيط النقي بشكل أقل مقارنة مع paclitaxel.

Docetaxel

هو تاكسان نصف صنعي. آلية عمله واستقلابه وإطراحه مطابقة للـ paclitaxel.

تمت الموافقة على استخدامه كعلاج خط ثاني في سرطان الثدي المتقدم وسرطان الرئة غير صغير الخلايا، كما له فعالية مهمة جداً في سرطان الرأس والعنق، سرطان الرئة صغير الخلايا، سرطان المعدة، سرطان الثدي المتقدم المقاوم للعلاج البلاتيني، وسرطان المثانة. سميته الأكثر أهمية تتجلى بفرط حساسية، سمية عصبية، احتباس سوائل، تثبيط نقي العظم مع نقص العدلات.

Cabazitaxel

هو تاكسان نصف صنعي. آلية عمله واستقلابه وإطراحه مطابقة لتلك في باقي التاكسانات.

على عكس باقي التاكسانات، يعد Cabazitaxel ركيزة فقيرة للبروتين السكري P (مضخة التدفق المقاومة لدخول الأدوية) ولذلك قد يكون نافعاً في علاج الأورام المقاومة لمختلف الأدوية.

تمت الموافقة على استخدامه بالمشاركة مع prednisone كعلاج خط ثاني لسرطان البروستات النقائلي المقاوم للعلاج الهرموني والذي تم معالجته سابقاً بـ Docetaxel. سميته الأكثر أهمية تتضمن تثبيط نقي العظم، سمية عصبية، وردات فعل تحسسية.

على الرغم أنه ليس تاكسان بشكل دقيق، يعد **ixabepilone** مقلد نصف صنعي لـ epothilone B والذي يكمن عمله في تثبيط النبيبات والارتباط مباشرة ب β-توبولين الموجود في الوحدات الفرعية من النبيبات، مؤدياً إلى تثبيط حركة النبيبات. كما أنه فعال في الطور M من دورة حياة الخلية. يستخدم لعلاج سرطان الثدي النقائلي بالمشاركة مع fluoropyrimidine capecitabine فموياً أو كعلاج وحيد. يملك هذا العامل فعالية في الأورام المقاومة للأدوية التي تفرط بالتعبير عن البروتين السكري P أو طفرات التوبولين.

تتضمن الآثار الجانبية الرئيسية تثبيط نقي العظم، ردات فعل تحسسية، سمية عصبية على شكل اعتلال عصبي حسي طرفي.

رابعاً: مثبطات التوبو إيزوميراز

1. مجموعة الايبي بودوفيلوتوكسين Epipodophyllotoxins

Etoposide هو مشتق نصف صنعي من podophyllotoxin المستخلص من جذور تفاح مايو. يعطى وريدياً وفموياً. يعمل من خلال تثبيط إنزيم التوبوإيزوميراز 2. فعال في سرطان الخلية الجنسية، سرطان الرئة صغير وغير صغير الخلايا، اللمفوما الهودجكينية واللاهودجكينية، وسرطان المعدة. بالإضافة لذلك، له فعالية بنظام عالي الجرعة في عمليات الزرع بحالات سرطان الثدي واللمفوما. السمية الرئيسية غثيان، إقياء، انخفاض ضغط الدم وتساقط الشعر، تثبيط نقي العظم.

Teniposide

2. مجموعة الكامبتوتيسين Camptothecins

هي منتجات طبيعية تقوم بتثبيط فعالية توبوإيزوميراز1، الأنزيم الرئيسي المسؤول عن قطع ووصل خيوط الحمض النووي الواحدة. إن تثبيط هذا الإنزيم سوف يؤدي لتخرب DNA.

يعد **Topotecan** و**Irinotecan** مشابهات camptothecins

Topotecan مستطب في سرطان الثدي المتقدم كعلاج خط ثاني وذلك بعد العلاج الأولي المعتمد على البلاتينيوم. كما أنه مستطب كعلاج خط ثاني في سرطان الرئة صغير الخلايا. الطريق الأساسي للإطراح هو الإطراح الكلوي، ويجب تعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

يعد Irinotecan طليعة دواء حيث يتحول في الكبد بشكل أساسي بواسطة إنزيم كربوكسيل إستراز إلى المستقلب SN-38، والذي يعتبر أكثر فعالية بـ 1000 مرة كمثبط للتوبوإيزوميراز 1 مقارنة بالمركب الأم. على العكس من Topotecan، فإن Irinotecan وSN-38 تطرح بشكل رئيسي في الصفراء والبراز، ويجب تخفيض الجرعة في حالات خلل وظائف الكبد.

تمت الموافقة على استخدام Irinotecan كعلاج وحيد خط ثاني عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم النقائلي والذين فشل علاجهم بـ fluorouracil.

تمت الآن الموافقة على استخدامه كعلاج خط أول عندما يشارك مع 5-fluorouracil وleucovorin. تثبيط النقي والإسهال هما الأثران الجانبيان الأكثر شيوعاً.

خامساً: الصادات الحيوية المضادة للسرطان Antitumor Antibiotics

أدى فحص المنتجات الميكروبية لاكتشاف عدد من المركبات المثبطة للنمو والتي أثبتت فائدتها السريرية في علاج السرطان. يرتبط العديد من هذه الصادات بالـ DNA عبر التداخل ضمن أسس محددة فيه وإيقاف اصطناع RNA، DNA أو كلاهما معاً، مسبباً انقطاع خيوط الـ DNA ومنع الخلية من التضاعف.

كل الصادات الحيوية المضادة للسرطان المستخدمة الآن في الممارسات السريرية هي منتجات سلالات مختلفة من Streptomyces. وتتضمن الأنتراسيكلينات، Bleomycin، Mitomycin.

1. الأنتراسيكلينات Anthracyclines

أهمها Doxorubicin وDaunorubicin. ومقلداتها المتضمنة Idarubicin، epirubicin، mitoxantrone.

تمارس الأنتراسيكلينات فعلها السام للخلايا من خلال 4 آليات رئيسية:

- تثبيط توبوإيزوميراز 2
- اقحام نفسها في DNA والارتباط بألفة شديدة معه وبالنتيجة إيقاف اصطناع DNA وRNA، وإيقاف انفصال سلسلتا DNA

- توليد جذور حرة متنوعة مؤذية من خلال عملية إرجاع يتوسطها إنزيم معتمد على الحديد
- الارتباط بالغشاء الخلوي لتغيير نقل السوائل والنقل الأيوني

تتضمن السمية الحادة غثيان، تلون البول بالأحمر (ليس بيلة دموية) والمزمنة **سمية قلبية** (مرتبطة بتوليد الجذور الحرة وتتضمن خلل في نظم القلب وشذوذات كهربائية والتهاب تامور والتهاب عضلة القلب وقد تتطور إلى اعتلال عضلة القلب التوسعي المرتبط بفشل قلبي)، تساقط الشعر، تثبيط نقي العظم، التهابات فموية.

يحد استخدام جرعات أسبوعية أقل أو تسريبات وريدية مستمرة من Doxorubicin من حدوث سمية القلب.

يتم حالياً الموافقة على العلاج مع العامل المخلب للحديد **dexrazoxane** لمنع أو تقليل السمية القلبية العائدة للأنتراسيكلينات عند النساء مع سرطان الثدي النقائلي الذين تلقوا جرعة تراكمية كاملة من Doxorubicin.

يمكن للأنتراسيكلينات تحريض "رد فعل مشابه للحرق الإشعاعي".

Doxorubicin

هو واحد من أهم الأدوية المضادة للسرطان في الممارسة السريرية، مع فعالية سريرية رئيسية في سرطان الثدي، بطانة الرحم والمبيض والخصية والغدة الدرقية والمعدة والمثانة والكبد والرئة، وفي أورام الأنسجة الرخوة، وفي العديد من سرطانات مرحلة الطفولة، بما في ذلك الأورام العصبية، ورم Ewing، ورم العظام، والأورام العضلية. كما أن لديه فعالية سريرية في الأورام الدموية الخبيثة، بما في ذلك سرطان الدم اللمفاوي الحاد، الورم النخاعي المتعدد، ولمفوما هودجكن ولاهودجكن. وهي تستخدم عادة بالمشاركة مع مضادات سرطان أخرى (مثل cyclophosphamide، cisplatin، و5-fluorouracil)، والفعالية السريرية تتحسن بنظام تشاركي بدلاً من العلاج بعامل واحد.

وكان **Daunorubicin** العامل الأول الذي عزل في هذه الزمرة، ولا يزال يستخدم في علاج سرطان الدم النقوي الحاد. على العكس من Doxorubicin، فعاليته في الأورام الصلبة محدودة.

Idarubicin مقلد سكري أنتراسيكليني نصف صنعي لل Daunorubicin، وتمت الموافقة على استخدامه بالمشاركة مع cytarabine للعلاج الداعم لسرطان الدم النقوي الحاد. **Epirubicin** هو مشابه للأنتراسيكلين حيث أن آليه عمله وتطبيقاته السريرية مطابقة لتلك التي في الأنتراسكلينات الأخرى. تمت الموافقة عليه بداية للاستخدام كعنصر من عناصر العلاج في المراحل المبكرة في سرطان الثدي إيجابي العقد ولكن يستخدم أيضاً في علاج سرطان الثدي النقائلي وسرطان المعدة المريئي.

Mitoxantrone هو مركب أنتراسيني له صيغة مشابهة لحلقة الأنتراسيكلين. ترتبط بـ DNA لتكسر سلسلتي الحمض النووي وتثبط اصطناع كل من DNA&RNA. يستخدم حالياً في علاج سرطان البروستات المتقدم

المقاوم للهرمون والمرحلة المنخفضة من لمفوما لاهودجكن. كما يستطب في سرطان الثدي وفي سرطان الدم النقوي عند الأطفال والبالغين. ينتج عن فرط الجرعة تثبيط نقي العظم ونقص الكريات البيض، كما يمكن أن يحدث غثيان وإقياء معتدل، التهاب الغشاء المخاطي وتساقط الشعر.

2. Mitomycin C

يستقلب لتشكيل عامل مؤلكل يرتبط مع DNA وخاصة في الخلايا السرطانية ناقصة الأكسجة. فعال في كل مراحل دورة حياة الخلية. يستخدم بشكل أساسي لمعالجة سرطان الخلايا الحرشفية في فتحة الشرج بالمشاركة مع 5-fluorouracil والعلاج الإشعاعي. وكذلك لعلاج سرطان الخلايا الحرشفية في عنق الرحم، وسرطان الثدي والمعدة والبنكرياس.

3. Bleomycin

هو ببتيد صغير نوعي للطور G2 من دورة حياة الخلية يتضمن منطقة رابطة للـ DNA، ومنطقة رابطة للحديد في الجهة المقابلة من الجزيء. يعمل عن طريق الارتباط مع DNA ثم تحدث أكسدة لمعقد DNA-bleomycin-Fe(II) وتوليد جذور حرة أوكسيجينية، وبنتيجته تنكسر سلسة أو سلسلتي الحمض النووي ويتثبط الاصطناع الحيوي للـ DNA.

يستخدم في علاج لمفوما هودجكن ولاهودجكن، ورم الخلية الجنسية، سرطان الرأس والعنق، وسرطان الخلايا الحرشفية في الجلد وعنق الرحم والفرج. هناك ميزة واحدة لهذا الدواء وهو أنه يمكن أن يعطى تحت الجلد، العضل، أو عن طريق الوريد. إطراح Bleomycin يتم بشكل رئيسي عبر البول، ويجب تعديل السرعة عند المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى.

تتضمن السمية الحادة ردود فعل تحسسية، حرارة، انخفاض ضغط الدم أما المزمنة فتتجلى بسمية جلدية، تليف رئوي، التهاب الغشاء المخاطي، تساقط الشعر.

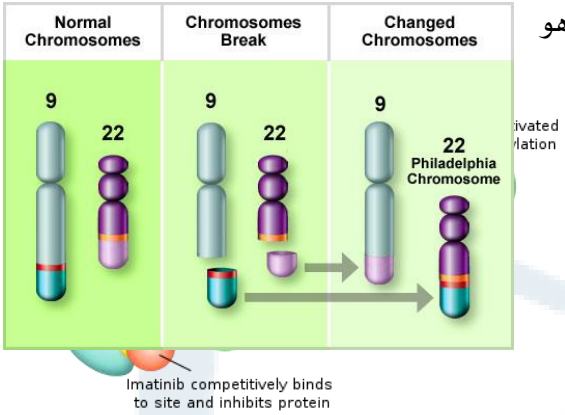
سنتحدث فيمايلي عن المعالجة الهدفية والمناعية والهرمونية للسرطان

الأدوية الهدفية المضادة للسرطان Targeted therapy

تم اعتماد عدد كبير من الأدوية المضادة للسرطان التي لا تناسب الفئات التقليدية للاستخدام السريري من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA).

1. Imatinib, Dasatinib & Nilotinib

Imatinib هو مثبط للتيروزين كيناز الخاص بـ BcrAbl oncoprotein ويمنع فسفرة ركيزة الكيناز بالـ ATP.



يستطب لعلاج سرطان الدم النقوي المزمن (CML) وهو اضطراب الخلايا الجذعية المكونة للدم متعددة القدرات الممثلة بتغير مواقع الصبغيين (9:22) وتشكل صبغي فيلادلفيا. يؤدي ذلك إلى التعبير عن البروتين المدمج Bcr-Abl، العامل المسبب لسرطان الدم النقوي المزمن، ويوجد في حوالي 95٪ من المرضى الذين يعانون من هذا المرض. يعد هذا العامل أيضاً مثبط لتيروزين كيناز مستقبل عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGFR)، عامل الخلية الجذعية، وc-kit.

يستخدم لعلاج CML وعلاج أورام أنسجة الجهاز الهضمي التي تعبر عن c-kit تيروزين كيناز. تتضمن الآثار السلبية الحادة غثيان وإقياء والمزمنة احتباس سوائل في الكاحل ووذمة حول الحجاج، إسهال، ألم عضلي، فشل قلب احتقاني.

Dasatinib مثبط لعدة أنواع من التيروزين كيناز (Bcr-Abl, Src, c-kit, PDGFR-α). وهو يختلف عن imatinib في أنه يرتبط مع البنية النشطة وغير النشطة للكيناز Abl ويتغلب على مقاومة imatinib الناتجة عن الطفرات في كيناز Bcr-Abl. يستخدم في CML ، وسرطان الدم اللمفاوي الحاد (ALL) إيجابي صبغي فيلادلفيا المقاوم أو غير المتحمل للعلاج بالـ imatinib.

Nilotinib هو جزيء يثبط التيروزين كيناز من نوع Bcr-Abl, c-kit, PDGFR-β بألفة ارتباط شديدة (تصل إلى 50-20 ضعف) للكيناز Abl عند مقارنته مع imatinib، ويتغلب على مقاومة imatinib الناتجة عن طفرات Bcr-Abl. وقد تمت الموافقة عليه في المرحلة المزمنة والمتسارعة من CML مع المقاومة أو عدم تحمل العلاج بـ imatinib، كما تمت الموافقة عليه مؤخراً كعلاج خط أول للمرحلة المزمنة من CML.

تستقلب imatinib، dasatinib، وnilotinib كلها في الكبد، وذلك بشكل أساسي عن طريق إنزيم الكبد الميكروزومي CYP3A4 ولها تداخلات دوائية محتملة.

2. مثبطات مستقبل عامل النمو وتضم:

Panitumumab & Cetuximab

مستقبل عامل النمو البشروي (EGFR) هو جزء من عائلة erb-B لمستقبلات عامل النمو، ويفرط في التعبير عنها في عدد من الأورام الصلبة، متضمناً سرطان الكولون والمستقيم، سرطان العنق والرأس، سرطان الرئة غير

صغير الخلايا، وسرطان البنكرياس. إن تفعيل مسار إشارة EGFR ينتج عنه تفعيل عدة أحداث خلوية رئيسية متضمنة نمو الخلية والتكاثر والغزو وتطور النقائل وتطور أوعية دموية جديدة. بالإضافة لذلك، يثبط هذا الطريق النشاط السام للخلايا لمختلف الأدوية المضادة للسرطان والعلاج الإشعاعي عن طريق تثبيط الآليات الرئيسية للموت الخلوي المبرمج، مؤدياً بذلك لتحسين مقاومة الخلية للأدوية.

Cetuximab هو ضد أحادي النسيلة موجه ضد المجال خارج الخلوي لـ EGFR (نوعي للطور G1 وقد تتضمن تأثيراته السامة تواسط مناعي)، وقد تم اعتماده للاستخدام بالمشاركة مع Irinotecan لسرطان الكولون النقائلي في الحالات المعندة، أو كعلاج وحيد عند المرضى المقاومين للعلاج بـ Irinotecan وبالمشاركة مع العلاج الإشعاعي للمرضى الذين يعانون من سرطان الرأس والعنق. يعتبر Cetuximab جيد التحمل، الآثار السلبية الرئيسية هي طفح جلدي مصحوب بحب الشباب، ردود فعل تحسسية مفرطة، ونقص مغنزيوم الدم.

Panitumumab هو ضد بشري أحادي النسيلة موجه ضد EGFR ويثبط مسار إشارته. نوعي للطور G2 ولذلك فإنه من غير المتوقع أن يمارس أي تأثيرات بوساطة مناعية.

يستخدم لعلاج سرطان الكولون والمستقيم النقائلي المعند الذي تم علاجه بجميع العوامل الفعالة الأخرى. الطفح الجلدي المصحوب بحب الشباب ونقص مغنزيوم الدم هما التأثيران الجانبيان الرئيسيان المرافقان لاستخدامه. وباعتباره ضد بشري كامل، نادراً ما تلاحظ ردود فعل تحسسية للتسريب الوريدي.

Erlotinib & Gefitinib

هما مثبطان صغيري الجزيء للتيروزين كيناز المرتبط بـ EGFR، يستخدم كلاهما في سرطان الرئة غير صغير الخلايا المقاوم لنظام علاج كيميائي بدئي واحد على الأقل. وبالمشاركة مع gemcitabine لعلاج سرطان البنكرياس المتقدم.

يستقلب كلا العاملين في الكبد بواسطة إنزيمات CYP3A4 لذا يمتلكان تداخلات دوائية.

أهم الآثار الجانبية الملاحظة هي طفح جلدي مصحوب بحب الشباب، إسهال، فقدان شهية والتعب.

Sunitinib ,Pazopanib , Sorafenib & Bevacizumab

عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) هو واحد من أهم عوامل نمو الأوعية الدموية. يتطلب نمو كل من الأورام الأولية والنقائلية أوعية دموية سليمة. ونتيجة لذلك، يمثل مسار الإشارة VEGF هدفاً جذاباً للعلاج الكيميائي. وقد اتخذت عدة نهج لتثبيط إشارات VEGF؛ وهذا يشمل تثبيط تفاعل VEGF مع مستقبلاته عن طريق ربط VEGF مع الأجسام المضادة أو من خلال استخدام مستقبلات وهمية قابلة للذوبان، أو عن طريق التثبيط المباشر لنشاط التيروزين كيناز المرتبط بمستقبل VEGF بواسطة المثبطات صغيرة الجزيء.

Bevacizumab هو ضد بشري وحيد النسيلة يستهدف جميع أشكال VEGF-A. يرتبط هذا الجسم المضاد بـ VEGF-A ويمنعه من التفاعل مع مستقبلاته.

يمكن مشاركة Bevacizumab بأمان وفعالية مع العلاج الكيميائي المعتمد على 5-fluorouracil، irinotecan، وoxaliplatin في علاج سرطان الكولون والمستقيم النقائلي. وافقت إدارة الاغذية والأدوية على استخدام Bevacizumab كعلاج خط أول لسرطان الكولون والمستقيم النقائلي بالمشاركة مع أي نظام يحتوي على fluoropyrimidine عن طريق الوريد، والآن تمت الموافقة أيضاً على مشاركته مع العلاج الكيميائي لسرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي وسرطان الثدي. الآثار الجانبية الرئيسية المرتبطة ب Bevacizumab ارتفاع ضغط الدم، زيادة حوادث الانسداد التجلطي الشرياني (نوبة نقص تروية عابرة، السكتة الدماغية، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضلة القلب)، ومضاعفات التئام الجروح، وثقوب هضمية، وبيلة بروتينية.

Sorafenib هو جزيء صغير يثبط مستقبلات VEGF المرتبطة بالتيروزين كيناز، وخاصة VEGF-R2 و VEGF-R3، تيروزين كيناز مستقبل عامل النمو β المشتق من الصفيحات (PDGFR-β) ، وraf kinase. تمت الموافقة عليها في البداية لسرطان الخلايا الكلوية المتقدم، كما تمت الموافقة عليه لسرطان خلايا الكبد المتقدم.

Sunitinib يشابه Sorafenib في أنه يثبط العديد من كينازات المستقبلات مثل PDGFR-α وPDGFR-β وVEGF-R1 وVEGF-R2 وVEGF-R3 وc-kit. تم اعتماده لعلاج سرطان الخلايا الكلوية المتقدم ولعلاج أورام أنسجة الجهاز الهضمي (GIST) بعد تطور المرض أو مع عدم تحمل imatinib.

Pazopanib عبارة عن جزيء صغير يثبط العديد من كينازات المستقبلات وخاصة VEGF-R2 وVEGF-R3 وPDGFR-β وraf kinase. تمت الموافقة على استخدام هذا الدواء عن طريق الفم لعلاج سرطان الخلايا الكلوية المتقدم. يتم استقلاب Sorafenib وSunitinib وPazopanib في الكبد من خلال نظام CYP3A4، والإطراح كبدي بشكل رئيسي ويتم الإفراز عبر البراز. كل من هذه العوامل لها تداخلات محتملة مع الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة نظام CYP3A4، وخاصة الوارفارين. بالإضافة إلى ذلك، يجب على المرضى تجنب منتجات عصير الكريفون واستخدام نبتة سانت جون، لأنها قد تغير الفعالية السريرية لهذه العوامل. ارتفاع ضغط الدم، ومضاعفات النزيف، والتعب هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً مع كل من هذه العوامل. أما فيما يتعلق بالـ Sorafenib، لوحظ الطفح الجلدي ومتلازمة القدم واليد فيما يصل إلى 30-50 ٪ من المرضى. بالنسبة لـ Sunitinib، هناك أيضاً زيادة خطر الإصابة بخلل القلب الوظيفي، والتي في بعض الحالات يمكن أن تؤدي إلى قصور القلب الاحتقاني.

3. Asparaginase

هو أنزيم يستخدم لعلاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد في مرحلة الطفولة. يقوم بحلمهة L- asparagine إلى حمض الأسبارتيك والأمونيا. يتم عزل الدواء وتنقيته من Escherichia coli أو Erwinia chrysanthemi للاستخدام السريري.

لأن الخلايا السرطانية في سرطان الدم اللمفاوي الحاد تفتقر إلى اصطناع asparagine، فإنها تتطلب مصدراً خارجياً من L-asparagine. وبالتالي، يؤدي استنفاد L-asparagine إلى تثبيط إمكانية تصنيع البروتين. في المقابل، يمكن للخلايا الطبيعية تصنيع L- asparagine، وبالتالي هي أقل عرضة للفعل السام للخلايا لـ Asparaginase.

التأثير الجانبي الرئيسي لهذا العامل هو تفاعل فرط الحساسية يتجلى في الحمى والقشعريرة والغثيان والإقياء والطفح الجلدي والشرى.

في الحالات الشديدة يمكن أن يظهر تشنج قصبي، فشل تنفسي، وانخفاض ضغط الدم. وتشمل الآثار الجانبية الأخرى زيادة خطر التجلط والنزيف نتيجة للتغيرات في عوامل التخثر المختلفة، والتهاب البنكرياس، وسمية الجهاز العصبي مع الخمول، والارتباك، والهلوسة، وفي الحالات الشديدة، الغيبوبة.

المعالجات المناعية immune therapy:

يعد الجهاز المناعي شبكة معقدة من الخلايا والبروتينات المختلفة التي تعمل معاً بطريقة منسقة وهو يعمل على التعرف على البروتينات الغريبة الموجودة على خلايا غريبة يمكن أن تدخل الجسم كالجراثيم والفيروسات والطفيليات. تنتج الخلايا السرطانية نتيجة للطفرات التي تعرضت لها بروتينات غريبة على سطحها يمكن للجهاز المناعي أن يتعرف عليها.

تعد الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا الإيجابية لـ CD8 (CTLs) الخلايا الأهم في المناعة المضادة للأورام. تتحفز هذه الخلايا للمستضد من خلال مواجهة MHCI على سطح الخلايا المقدمة للمستضد APC. ولكن هذا لا يكفي لتنشيط الاستجابة. يجب أن تكون الخلايا التائية المساعدة الإيجابية لـ CD4 موجودة أيضاً للتعرف على MHCII على APC. مما يسبب إفراز السيتوكينات من الخلايا المساعدة التي تحفز زيادة عدد ونضج CTLs. التعبير المشترك أيضاً عن CD80/B7.1 وCD86/B7.2 على APCs ضروري أيضاً لتقديم إشارة تأكيدية ثانية للخلايا التائية عبر جزيء CD28 الموجود على سطحها. عندما لا تتفعل الإشارات التحفيزية المشتركة لا تتحفز المناعة وهو ما يسبب التحمل على المستضدات الذاتية في الجسم.

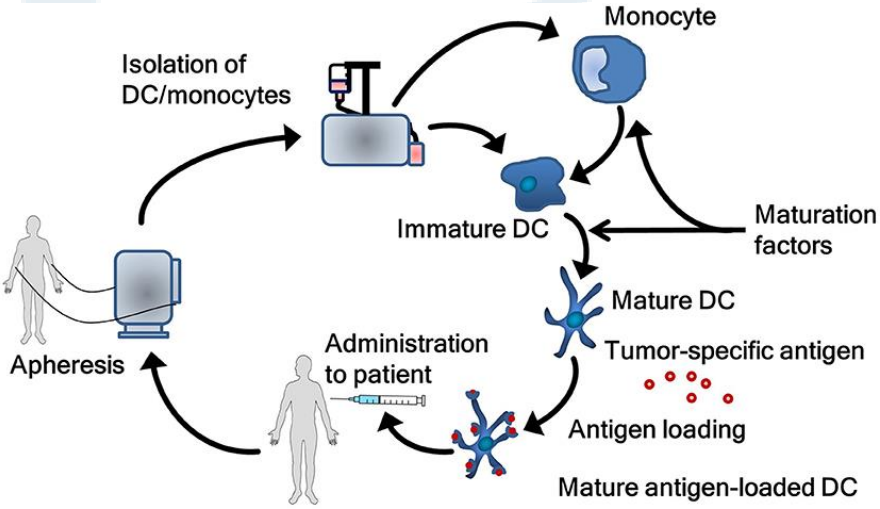
تتضمن العلاجات المناعية مايلي:

1. لقاحات الخلايا التغصنية Dentritic Cell Vaccines

تعبر الخلايا التغصنية عن مستويات عالية من MHCI وMHCII والجزيئات التحفيزية وتمتلك قدرة فريدة على تفعيل الخلايا التائية.

تعزل الخلايا التغصنية أو الوحيدات ويتم تحفيز نضجها ثم يتم تنشيطها باستخدام مستضدات الورم، والتي قد تكون عبارة عن ببتيد / بروتين واحد خاص بالورم أو lysate خلية ورمية (محلول خلايا الورم المتكسرة). يتم إعادة الخلايا التغصنية المنشطة إلى الجسم حيث تثير استجابة مناعية للخلايا السرطانية. تستغرق الاستجابة السريرية وقتاً طويلاً لتراكمها.

مثال: Sipuleucel-T المستخدم لعلاج سرطان البروستات



2. الأضداد:

وتتعرف على المستضدات الموجودة على سطح الخلايا الورمية وتسبب قتلها لاحقاً بتفعيل جملة المتممة أو بالسمية الخلوية ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) أو بالبلعمة وقد تسبب أيضاً Vascular and stromal cell ablation

مثال: مضاد CD20 (Rituximab) ويستخدم لعلاج اللمفوما واللوكيميا.

Gemtuzumab ozogamicin مضاد لـ CD33 المستخدم لعلاج الابيضاضات.

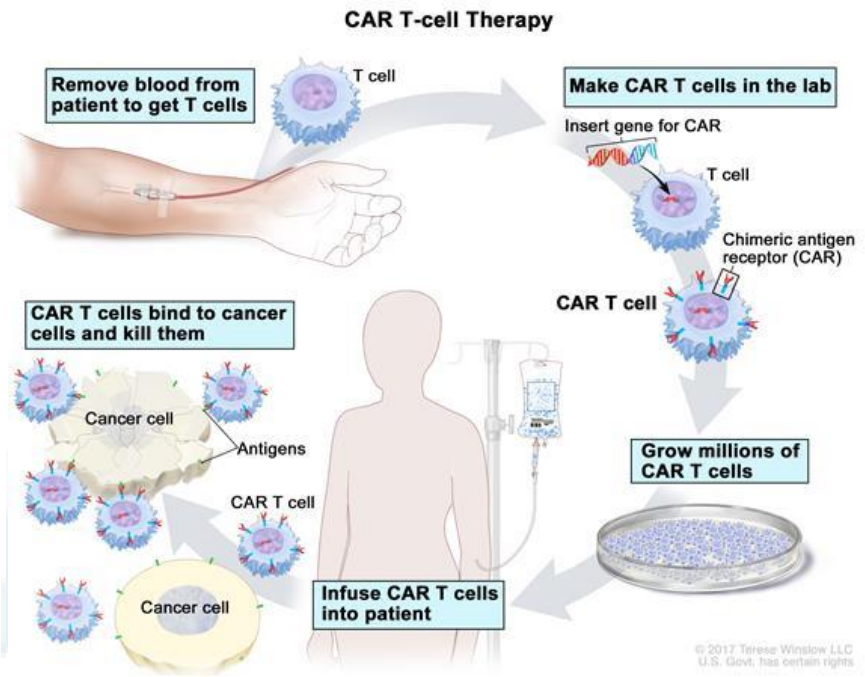
Alemtuzumab مضاد لـ CD52 يستخدم لعلاج CLL (ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن)

قد تربط الأضداد مع عناصر فعالة شعاعياً تسمح بنقل العنصر المشع إلى الخلايا الهدف مثل Ibritumomab tiuxetan وTositumomab المستخدمان لعلاج مفوما لاهودجكن.

3. السيتوكينات:

وهي بروتينات معدلة للمناعة يمكن أن تعطى جهازياً لتفعيل الجهاز المناعي ضد الأورام وأهمها IL2 والانترفيرون ألفا IFN-α واستخدمت لعلاج الميلانوما وكارسينوما الخلايا الكلوية.

4. تقنية تبني الخلايا التائية Adoptive T cell therapy حيث تؤخذ الخلايا التائية من المريض وتعدل جينياً وتنمى بوجود سيتوكينات مختلفة خارج الجسم ثم تعاد إلى الجسم مجدداً. مثال تقنية CAR T (Chimeric antigen receptor T cell)



5. حصر نقاط check points التثبيطية لتحفيز الجهاز المناعي (Immune checkpoint blockade) وأهمها:

مضادات CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) الذي يبطىء من تفعيل الخلايا التائية مثل ipilimumab وPembrolizumab.

مضادات PD1 مثل Nivolumab (2014) ويستخدم في سرطان الرئة والميلانوما النقائلية ولمفوما هودجكن وسرطان الكلية.

المعالجات الهرمونية Hormonal therapy:

أوضحت التطورات في مجال البيولوجيا الجزيئية في السنوات الأخيرة دور الهرمونات في نمو الخلايا وتنظيم الخلايا الخبيثة. من المعروف أن ما يقرب من 25 ٪ من الأورام لدى الرجال و40 ٪ لدى النساء لديهم أساس هرموني. العلاج الهرموني فعال لعلاج السرطان دون أي سمية للخلايا المرتبطة بالعلاج الكيميائي.

من هذه الأدوية نذكر القشرانيات السكرية، البروجستينات، الاستروجينات، مضاهئات الهرمون المحرر للموجهة القندية، تاموكسيفين، مثبطات الأروماتاز، حاصرات مستقبلات الأندروجين وoctreotide

1. البريدنيزون:

مضاد التهاب ستيروئيدي قشري سكري يستخدم في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وعلاج لمفوما هودجكن ولاهودجكن. (بدأ استخدام هذا المركب في علاج اللمفومات بعدما تبين أن مرضى متلازمة كوشينغ يحدث لديهم نقص لمفاويات الدم)

يتحول البريدنيزون إلى بريدنيزولون فعال في الجسم ويرتبط بمستقبله ليحرض انتاج بروتينات معينة. من ت.ج المترافقة مع استخدامه زيادة فرصة التعرض للانتان كونه مثبط للمناعة، قرحات، ارتفاع سكر الدم، زرق، تخلخل عظام وتبدلات مزاج.

تستخدم القشرانيات السكرية كمضادات اقياء بعد العلاج الكيماوي. وتستخدم قبل العلاج الكيماوي أيضاً لتخفيف فرط التحسس للعلاج.

2. التاموكسيفين:

يصنف ضمن المعدلات الانتقائية لمستقبلات الاستروجين (SERM) وهو معاكس للاستروجين ويستخدم لعلاج سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الاستروجينية ومثله Toremifene. يمكن أن يستخدم وقائياً لتخفيض احتمالات الإصابة بسرطان الثدي عند النساء ذات الخطورة العالية. لا ينصح باستخدامه لأكثر من 5 سنوات نظراً لتأثيراته المحتملة في تحريض آفات مؤهبة للخباثة premalignant lesion

يرتبط التاموكسيفين بالمستقبل الاستروجيني ويكون المعقد الناتج غير فعال في النسخ أي أنه يحصر الاستجابة المورثية للاستروجين ويسبب نقص في التعبير عن مستقبلات الإستروجين.

3. مثبطات الأروماتاز

يتم الاصطناع خارج الكظري للأستروجين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات والجلد ونسيج الثدي بواسطة الأروماتاز ابتداءً من الأندروستينيديون ويعد مصدراً هاماً للإستروجين بعد سن اليأس. تؤدي مثبطات الأروماتاز إلى إنقاص اصطناع الإستروجين ومنها **Anastrozole** و**letrozole** وهما مثبطان غير ستيروئيديان.

تتميز هذه الأدوية بأنها تمتلك نسبة تثبيط عالية للأنزيم وذات انتقائية عالية ولا تحرض سرطان بطانة الرحم وتستخدم كخط أول لعلاج سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الاستروجينية بعد سن اليأس وتعطى فموياً.

الـExemestane مثبط ستيروئيدي غير عكوس للأروماتاز فعال فموياً.

4. البروجستينات:

مثـل acetate megestrole ويسـتخدم في عـلاج التنشـؤات البطانيـة الرحميـة والثدييـة المسـتجيبة للهرمونات وقد حلت مثبطات الأروماتاز محله.

5. Leuprolide وGoserelin:

وهـو مركبـان صـنعيان مشـابهان لـ GnRH. تأخـذ هـذه المركبـات مكـان GnRH على المسـتقبلات النخاميـة وتزيل تأثيره وبالتالي تثبط تحرر FSH وLH وبالتالي انخفاض كل من الإستروجين والأندروجين.

تستخدم لعلاج سرطان البروستات (Leuprolide) وسرطان الثدي قبل سن اليأس.

6. الإستروجينات:

اسـتخدمت سـابقاً لعـلاج البروسـتات حيـث تثـبط نمـو النسـيج البروسـتاتي مـن خـلال حصـر تركيـب LH وبالتـالي إنقـاص اصـطناع الأنـروجين في الخصـية أي تـؤثر على الأورام المعتمـدة على الأنـدروجين وقـد حلت محلها مشابهات GnRH.

7. Flutamide وNilutamide وBicalutamide:

وهي مضاهئات أندوجينية صنعية غير ستيروئيدية وتستخدم في علاج سرطان البروستات.

الأدوية المثبطة للمناعة

Immunosuppressants

مقدمة:

تطور الجهاز المناعي لتمييز مكونات الجسم الذاتية عما هو من غير الذات. تواجه الكائنات متعددة الخلايا مشكلة العوامل الغازية المعدية المدمرة (الميكروبات) أو عدم التنظيم الذاتي (الأورام). يتم توفير الحماية من العدوى والمرض من قبل الجهود التعاونية للنظم المناعية الفطرية innate والتكيفية adaptive.

يعد **نظام المناعة الفطرية innate immune system** خط الدفاع الأول ضد مسببات الأمراض الغازية (مثل البكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات) ويتكون من مكونات ميكانيكية وكيميائية حيوية وخلوية.

تشمل المكونات الميكانيكية الجلد والمخاط. تشمل المكونات الكيميائية الحيوية الببتيدات المضادة للميكروبات والبروتينات (defensins)، جملة المتممة، الأنزيمات، الإنترفيرونات. وتشمل المكونات الخلوية العدلات، الوحيدات، البالعات، الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، والخلايا التائية القاتلة الطبيعية (NKT).

على عكس المناعة التكيفية، فإن الاستجابة المناعية الفطرية موجودة قبل الإصابة، ولا تتعزز بالعدوى المتكررة، وهي ليست خاصة بمستضد معين. الجلد السليم أو الغشاء المخاطي هو أول حاجز للعدوى. عندما يتم اختراق هذا الحاجز، يتم استفزاز استجابة مناعية فطرية فورية، يشار إليها باسم "الالتهاب"، مما يؤدي في النهاية إلى تدمير العامل الممرض. يمكن تحقيق عملية تدمير العوامل الممرضة من خلال مكونات كيميائية حيوية مثل الليزوزومات وجملة المتممة. تعزز جملة المتممة عمل البلاعم والعدلات. يؤدي تنشيط المتممة في النهاية إلى تحلل العوامل المسببة للأمراض.

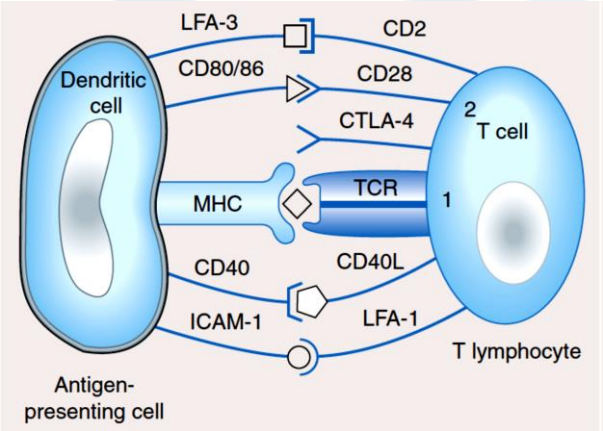
تتحفز **المناعة التكيفية adaptive immunity** بإشارات من الاستجابة الفطرية عندما تكون العمليات الفطرية غير قادرة على التعامل مع العدوى. وتكون هذه المناعة نوعية لمستضد معين، تعتمد على التعرض لهذا المستضد، ويمكن أن تكون ذات ألفة عالية جداً وتصبح مهيمنة بشكل تدريجي مع مرور الوقت. وتتضمن مكوناتها الخلوية اللمفاويات البائية B والتائية T. تقوم الخلايا اللمفاوية B بإنتاج الأجسام المضادة؛ تعمل الخلايا اللمفاوية التائية T كمساعدة helper، قاتلة للخلايا killer، ومنظمة (كابتة) للخلايا supressor. هذه الخلايا مهمة في الاستجابة المناعية الطبيعية للعدوى والأورام ولكن أيضاً تتوسط رفض الزرع والمناعة الذاتية.

تتميز أو تُعرف أنواع اللمفاويات التي تتوسط الاستجابة المناعية بأنواعها المختلفة بمستضدات سطحية نوعية تدعى عناقيد التمايز clusters of differentiation (CDs). فمثلاً تمتلك التائيات المساعدة (T_H) النمط CD4 أما اللمفاويات التائية القاتلة فتمتلك النمط CD8.

يتطلب تحريض المناعة التكيفية المحددة مشاركة الخلايا المقدمة للمستضدات (APCs) والتي تشمل الخلايا التغصنية (DC)، البالعات، والخلايا اللمفاوية البائية. تعمل هذه الخلايا على هضم المستضدات البروتينية وتحويلها إلى ببتيدات ثم تقدمها للخلايا التائية المساعدة الإيجابية لـ CD4 (التي تتعرف عليها من خلال مستقبلاتها TCR) حيث تتفعل هذه الخلايا بدورها وتنتج العديد من السيتوكينات.

إن أهم الجزيئات الموجودة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد هي معقدات التوافق النسيجي من الصف الأول أو الثاني MHC (I, II) major histocompatibility complex والتي يتم التعرف عليها من قبل الخلايا التائية الإيجابية لـ CD8 وCD4 على الترتيب.

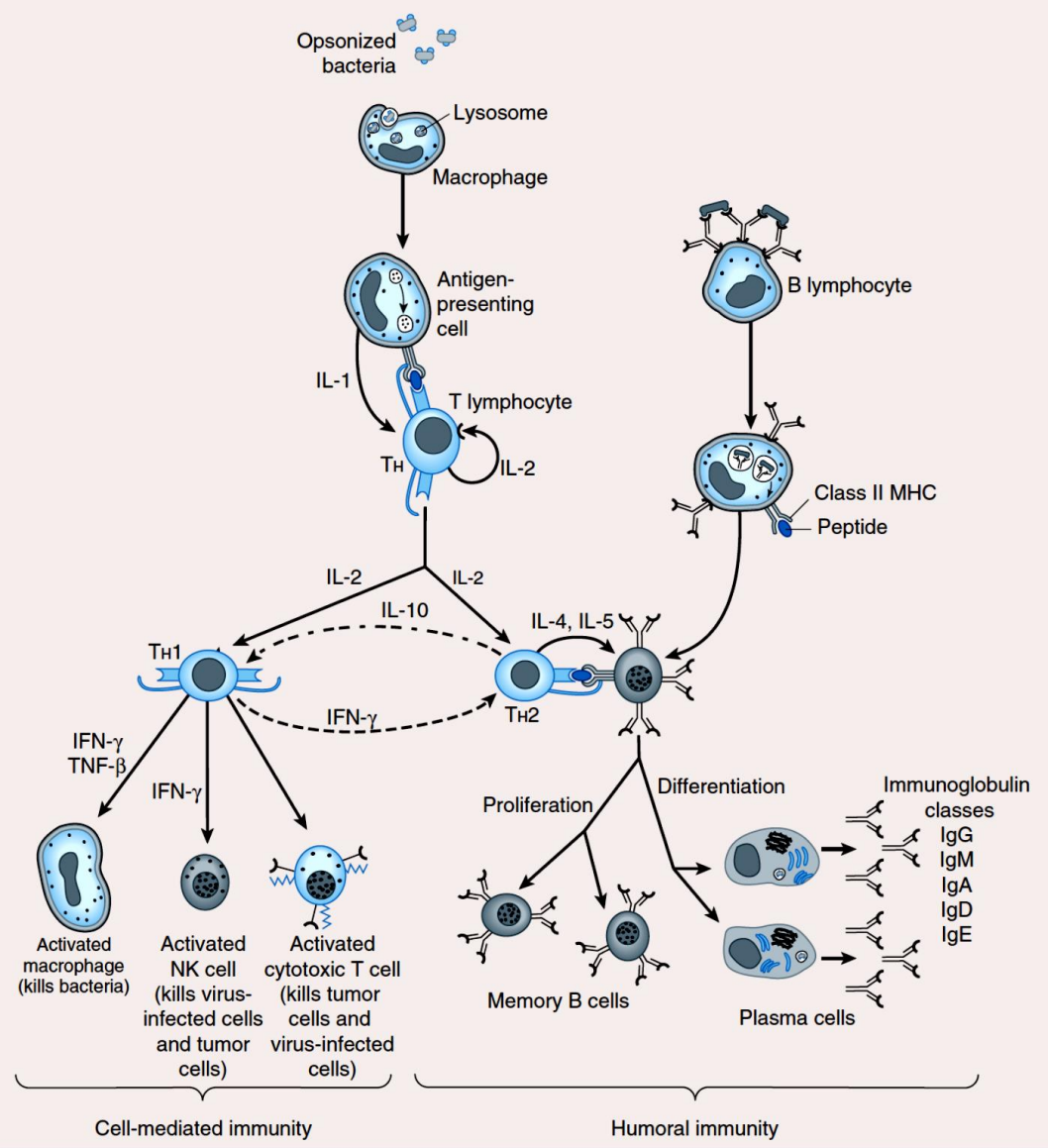
إن تفعيل الخلايا التائية المساعدة T_H بواسطة ببتيدات الصف الثاني MCH II يتطلب مشاركة الجزيئات التحفيزية المشاركة costimulatory وجزيئات الالتصاق adhesion molecules بالإضافة إلى تفعيل TCR.



أي يلزم وجود إشارتين على الأقل لتنشيط الخلايا التائية. يتم تسليم الإشارة الأولى بعد ارتباط TCR بجزيئات MHC المرتبطة بالببتيد. في حالة عدم وجود إشارة ثانية، تصبح الخلايا التائية غير مستجيبة (anergic) أو تخضع لموت خلوي مبرمج. تتضمن الإشارة الثانية ربط الجزيئات التحفيزية المشاركة CD40 و CD80 (المعروف أيضاً باسم B7-1) وCD86 (المعروف أيضاً باسم B7-2) على APCإلى لجائنها الخاصة (CD40L لـ CD40، CD28 لـ CD80 أوCD86). يتم تنظيم تنشيط الخلايا التائية من خلال حلقة تلقيم راجع سلبية تتضمن جزيئاً آخر يعرف باسم مستضد الخلايا اللمفاوية التائية 4 (CTLA-4). بعد ارتباط CD28 مع CD80 أوCD86، يتم تحريك CTLA-4 من السيتوبلازم إلى سطح الخلية حيث، بسبب ألفتها العالية للارتباط مع CD80 وCD86 فإنها تتفوق على CD28 أو تزيحه مما يؤدي إلى قمع تنشيط الخلايا التائية وانتشارها. تم استغلال خاصية CTLA-4 هذه كاستراتيجية للحفاظ على استجابة مناعية مرغوبة مثل تلك الموجهة ضد السرطان. يمنع الضد البشري (ipilimumab) الذي يربط CTLA4 ارتباطه بـ CD80 / CD86 وبذلك، يتم الحفاظ على حالة تنشيط الخلايا التائية.

كما وتساهم بعض البروتينات في ارتباط اللمفاويات التائية مع الخلايا المقدمة للمستضد وتعزيز تفعيل اللمفاويات التائية مثل تداخل ICAM-1 الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد مع LFA-1 الموجود في التائيات وFA3 على الخلايا المقدمة للمستضد مع CD2 على التائيات، يتلو حدوث الاشارتين حدوث فسفرة لأنزيم الفوسفوليباز C وهذا يفعل طريق IP3 وبالتالي زيادة الكالسيوم داخل الخلايا وتفعيل الكالسينورين وهذا يقود لتفعيل عوامل الانتساخ مثل NFAT، وهذا العامل ضروري للتعبير الجيني عن بعض السيتوكينات مثل IL-2 الذي يساهم في تفعيل وتكاثر وتمايز التائيات.

تفرز الخلايا التائية المساعدة المفعلة IL-2 وهو عبارة عن سيتوكين يحرض تفعيل وتكاثر نوعين من الخلايا التائية المساعدة (T_H1 , T_H2).



تنظم الخلايا T_H1 المناعة الخلوية cell-mediated immunity وتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة delayed hypersensitivity reactions. تفرز هذه الخلايا الانترفيرون غاما IFN-γ والانترلوكين IL-2 2 وعامل نخر الورم بيتا TNF-β المعروف أيضاً بالليمفوتوكسين. تحرض هذه السيتوكينات البالعات والخلايا التائية القاتلة الإيجابية لـ CD8 (CTLs) والخلايا القاتلة الطبيعية NK.

تتعرف الخلايا التائية القاتلة الإيجابية لـ CD8 (CTLs) على الببتيدات المعدلة المحمولة على MCH I على سطح الخلايا المخموجة بالفيروسات أو الخلايا الورمية.

تحرض CTLs موت الخلية المستهدفة بإنتاج الأنزيمات الحالة وأوكسيد النتريك وبتفعيل سبل الموت الخلوي في هذه الخلايا (fas- fasL). تلعب CTLs أيضاً دوراً في أمراض المناعة الذاتية بالتفاعل ضد النسج الطبيعية كالغشاء الزليلي في التهاب المفاصل الرثياني والنخاعين في مرض التصلب المتعدد. تقتل الخلايا القاتلة الطبيعية NK كل من الخلايا المخموجة بالفيروسات والخلايا الورمية.

تتواسط اللمفاويات البائية (القادرة على التمايز إلى خلايا منتجة للأضداد) المناعة الخلطية humoral immunity. تبدأ الاستجابة الخلطية عندما تربط اللمفاويات البائية المستضدات بواسطة الأضداد (الغلوبولينات المناعية) الموجودة على سطحها. يتم ادخال المستضدات ومعالجتها لانتاج ببتيدات ترتبط بـ MCH II وتقدم على سطح الخلايا البائية. عندما تتفعل مستقبلات الخلايا التائية المساعدة T_H2 بالمعقد الببتيدي MCH II فإنها تعمل على تحرير (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13). تحرض هذه السيتوكينات تكاثر وتمايز الخلايا البائية إلى خلايا بلاسمية وخلايا ذاكرة منتجة للأضداد. ترتبط الأضداد الناتجة إلى المستضدات على سطح العوامل الممرضة وتسبب ترسيب الفيروسات وتدمير البكتيريا بالبلعمة أو الحل عن طريق جملة المتممة.

تتضمن الاستجابات المناعية غير الطبيعية مايلي:

1. فرط التحسس **hypersensitivity**: والتي تصنف في أربعة أنماط.

تكون الأنماط الثلاثة الأولى متواسطة بالأضداد ومن أمثلتها التفاعلات الفورية Immediate hypersensitivity التي تتضمن الصدمة التأقية anaphylaxis الناتجة عن لسع الحشرات أو التحسس على بعض الأغذية أو الأدوية (type I, IgE-mediated) وانحلال الدم الوليدي وانحلال الدم بتنافر الزمر (type II, IgM, IgG-mediated) أما النمط الثالث فيحدث نتيجة زيادة مستويات معقدات ضد مستضد في الدم مما يسبب تفعيل جملة المتممة وحدوث تفاعلات تحسسية (طفح جلدي، التهاب كبيبات الكلية والتهاب مفاصل).
أما النمط الرابع ويدعى فرط التحسس المتأخر Delayed-type hypersensitivity (DTH) فهو متواسط بالخلايا ويترافق مع أذية نسيجية واسعة النطاق.

2. تفاعلات المناعة الذاتية **Autoimmunity**: وتحدث بسبب تفاعل اللمفاويات مع مكونات الذات أو المستضدات الذاتية (الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثياني، الصداف، التصلب المتعدد، التهاب الكبب والكلية الحاد ...)

3. **نقص المناعة Immunodeficiency**: وقد يكون مكتسب وراثياً مثل متلازمة DiGeorge (فشل تطور غدة التوتة) أو فيروسياً مثل HIV.

تُستخدم الأدوية المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة عندما تفلت الاستجابات الالتهابية و/أو المناعية الوقائية من السيطرة.

تستخدم **مثبطات المناعة** في علاج أمراض المناعة الذاتية ولمنع أو علاج رفض العضو المزروع. نظراً لأنها تضعف الاستجابات المناعية، فإنها تحمل خطر الاستجابة المنخفضة للعدوى وقد تسهل ظهور خلايا خبيثة. ومع ذلك، فإن العلاقة بين هذه الآثار السلبية والفعالية في منع رفض الطعم تختلف باختلاف الأدوية.

تتضمن هذه الأدوية مجموعات مختلفة:

- الستيروئيدات القشرية
- مضادات الاستقلاب المضادة للسرطان
- المثبطات الانتقائية لاصطناع ووظيفة السيتوكينات (تستهدف الجهاز المناعي بانتقائية)
- الأضداد

1. المثبطات الانتقائية لاصطناع ووظيفة السيتوكينات

A: مثبطات الكالسينورين:

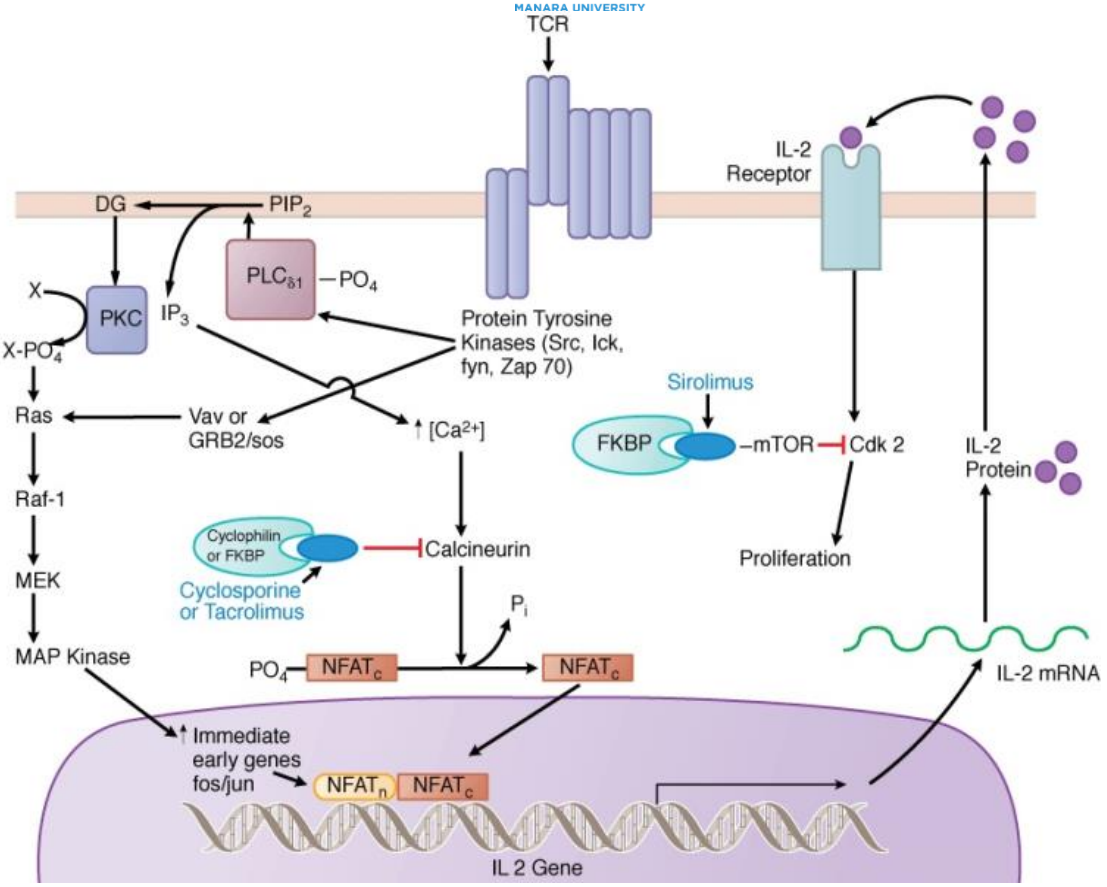
السيكلوسبورين cyclosporine والتاكروليموس tacrolimus

آلية التأثير: يرتبط كل من السيكلوسبورين والتاكروليموس إلى محبات مناعة immunophilins (السيكلوفيلين والبروتين الرابط لـ FK506 (FKBP)) على التوالي، يشكلان معقداً يرتبط بالكالسينورين (وهو فوسفاتاز معتمد على Ca)، مما يثبط عملية الفسفرة الثنائية لـ NFAT المحفزة بشاردة الكالسيوم الثنائية Ca^{+2}. بحيث لا يدخل NFAT إلى النواة، ولا يتم تنشيط النسخ الجيني (وخاصة لـ IL-2)، وتفشل اللمفاويات التائية في الاستجابة للتحفيز المستضدي النوعي. كما يزيد السيكلوسبورين من التعبير عن TGF-β، وهو مثبط قوي لتكاثر وإنتاج الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا (CTL) المحرض بـ IL-2.

تتضمن الاستخدامات السريرية للسيكلوسبورين زرع الكلى والكبد والقلب والأعضاء الأخرى؛ التهاب المفاصل الروماتيزمي والصدفية. التاكروليموس محدد **للوقاية** من رفض الطُعم لدى زرع الأعضاء الصلبة.

يعطى السيكلوسبورين عن طريق الوريد (محلول في مركب زيت الخروع الإيثانولي) أو عن طريق الفم. ويوجد مستحضرات عينية (متلازمة العين الحادة في داء بهجت، التهاب العنبية الداخلي). يستقلب بواسطة أنزيمات السيتوكروم CYP3A ويتداخل مع العديد من الأدوية التي تحفز أو تثبط هذه الأنزيمات.

يعطى التاكروليموس وريدياً وفموياً ويوجد منه أشكال جلدية موضعية.

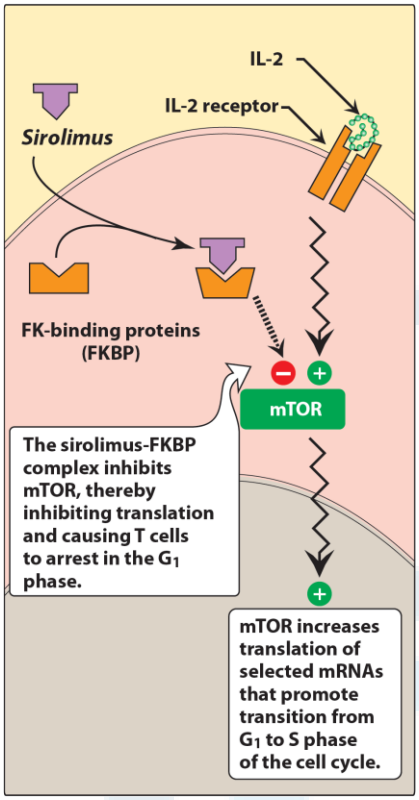


السمية: يسبب السيكلوسبورين سمية كلوية وارتفاع ضغط دم، سمية عصبية، شعرانية، فرط شحوم دم، وفرط تنسج اللثة أيضاً يحدث بشكل متكرر وفرط حمض بول الدم.

يسبب التاكروليموس سمية كلوية وعصبية، شكاوى هضمية، ارتفاع ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم، ارتفاع سكر الدم وخاصة عند المشاركة مع الستيروئيدات القشرية.

B: مثبطات mTOR (mammalian target of rapamycin):

السيروليموس sirolimus ويسمى أيضاً rapamycin



الآلية: يثبط السيروليموس تنشيط الخلايا التائية وتكاثرها التالي لتفعيل مستقبلات IL-2. بشكل مماثل لما سبق، تتطلب الآلية تشكيل معقد مع immunophilin (وهو FKBP كما التاكروليموس).

في هذه الحالة يتشكل معقد sirolimus-FKBP الذي يربط ويثبط الـ mTOR وهو بروتين كيناز رئيسي في متوالية دورة الخلية. يمنع تثبيط mTOR عملية تقدم دورة الخلية بمنع الانتقال من الطور G1إلى S مما يمنع تكاثر الخلية. يعطى فموياً ويوجد منه مستحضرات جلدية وعينية.

السمية: ارتفاع كوليسترول المصل والشحوم الثلاثية، تثبيط نقي (فقر الدم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات)، سمية كبدية، وتأثيرات هضمية. قد يحدث تأخر التئام الجروح مع استخدام السيروليموس. تزداد السمية الكلوية للسيكلوسبورين عند مشاركته مع السيروليموس.

إيفروليموس Everolimus مشتق من السابق ومشابه له.

2. المضادات الاستقلابية الكابتة للمناعة

تستخدم هذه الأدوية عادة بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية ومثبطات الكالسينورين.

A: الآزاثيوبرين Azathioprine:

من الأدوية الأولى المستخدمة بشكل واسع في زرع الأعضاء وهو طليعة دواء يتحول إلى 6-ميركابتوبورين (6-MP) ومن ثم إلى النكليوتيد المرافق ثيواينوزينينك أسيد الذي يتداخل في DNA وRNA. ونظراً للتكاثر السريع للمفاويات خلال الاستجابة المناعية واعتمادها على الاصطناع المتجدد للبورين الضروري لانقسامها فإنها الخلايا التي تتأثر بشكل رئيسي بالفعل السمي للآزاتيوبورين. يستخدم أيضاً في داء كرون والتصلب اللويحي والتهاب المفاصل الروماتيزمي.

تتجلى سميته في تثبيط نقي العظم، سمية هضمية، زيادة التعرض للعدوى (وخاصة الحماق وفيروسات الهربس البسيط). يزداد نقص الكريات البيض بالمشاركة مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والكوتريموكسازول.

يتم حصر الكزانثين أوكسيداز، وهو إنزيم ذو أهمية رئيسية في تقويض مستقلبات الأزاثيوبرين، بواسطة الالوبورينول (مضاد للنقرس). إذا تم استخدام الآزاثيوبرين والالوبورينول في وقت واحد، يجب خفض جرعة الأزاثيوبرين إلى 25-33 ٪ من الجرعة المعتادة.

B: ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate Mofetil:

يتحول هذا الدواء بسرعة إلى ميكوفينوليك أسيد (MPA) الذي يثبط بشكل انتقائي الـ (IMPDH) إينوزين أحادي فوسفات دي هيدروجيناز، وهو أنزيم مهم في مسار تخليق نكليوتيد الغوانين. تعتمد الخلايا اللمفاوية B و T بشكل كبير على هذا المسار من أجل التكاثر الخلوي، أي أنه يثبط تكاثر اللمفاويات ووظيفتها، بما في ذلك تشكيل الأجسام المضادة، الالتصاق الخلوي، والهجرة (وخاصة أنها لا تمتلك سبل إنقاذ بديلة لتخليق الغوانين).

يستخدم للوقاية من رفض الزرع، وعادة ما يتم استخدامه بالاشتراك مع القشرانيات السكرية ومثبط كالسينورين ولكن ليس مع الآزاثيوبرين. يعطى فموياً. يسبب اضطرابات هضمية، نقص كريات بيض وفقر دم وكذلك ازدياد خطر العدوى وخاصة بالفيروس المضخم للخلايا CMV.

ينقص امتصاص الدواء مع مضادات الحموضة التي تحتوي على هيدروكسيد الألمنيوم أو ومع الكوليستيرامين أو غيره من الأدوية التي تؤثر على الدوران المعوي الكبدي.

3. عوامل أخرى سامة ومضادة لتكاثر الخلايا

العديد من العوامل السامة للخلايا والمضادة للإستقلاب المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان هي مثبطات مناعة بسبب فعلها على الخلايا اللمفاوية والخلايا الأخرى في الجهاز المناعي. الأدوية السامة للخلايا الأخرى التي تم استخدامها (خارج التسمية) كعوامل مثبطة للمناعة تشمل ميثوتريكسات، سيكلوفوسفاميد، وكلورامبوسيل.

يستخدم الميثوتريكسات لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي، والصدفية، وبعض السرطانات.

يستخدم السيكلوفوسفاميد والكلورامبوسيل في ابيضاض الدم والأورام اللمفاوية ومجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة الأخرى.

تمت الموافقة على سيكلوفوسفاميد أيضاً من قبل FDA من أجل المتلازمة الكلائية في مرحلة الطفولة ويستخدم على نطاق واسع لعلاج الذئبة الحمامية الجهازية الشديدة وغيرها من الالتهابات الوعائية مثل الورم الحُبَيبي Wegener.

التاليدوميد thalidomide يمتلك تأثيرات مناعية معقدة بما في ذلك الحد من إنتاج عامل نخر الورم ألفا TNF-α وزيادة تحرر IL-10 ويسبب خفض القدرة البلعمية للعدلات ويغير من التعبير عن جزيئات الالتصاق. يستخدم لبعض أشكال الجذام، الذئبة الجهازية، الحمامى العقدية والورم النقوي المتعدد. فعال في علاج القرحة القلاعية ومتلازمة الهزال في مرضى الإيدز. يسبب نعاس واعتلال الأعصاب المحيطية وقلة العدلات وله تأثير ماسخ للأجنة.

ليناليدوميد Lenalidomide وبوماليدوميد pomalidomide مشابهان للتاليدوميد ويستخدمان في الورم النقوي المتعدد.

ليفلونوميد leflonomide، وهو مثبط لاصطناع البيرميدين موصى به لعلاج البالغين الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتيزمي. يُحدث سمية كبدية ويمكن أن يسبب أذية جنينية عندما يتم إعطاؤه للحوامل.

بنتوستاتين pentostatin: يستخدم في علاج أنواع اللوكيميا (CLL, hairy cell leukemia) وكذلك في رفض الزرع الحاد والمزمن المقاوم للستيروئيدات القشرية. وهو مضاهئ للبورين يثبط الأدينوزين دي أميناز ومضاد للاستقلاب.

هيدروكسي كلوروكين hydroxychloroquine: دواء مضاد للملاريا يعتقد أنه يتداخل بعمل APC ويمنعها من تقديم المستضد. يستخدم أيضاً لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي والذئبة الحمامية.

سلفاسالازين Sulfasalazine: طليعة دواء يستقلب إلى سلفابيريدين و5 أمينوساليسيليك أسيد (5 ASA) ويستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي وداء الأمعاء الالتهابي.

دي ميتيل فومارات DMF يقلل من الإجهاد التأكسدي ومن إزالة النخاعين ومن التهاب الخلايا العصبية. يستخدم في التصلب المتعدد MS

فينغوليمود Fingolimod معدّل لمستقبل السفينغوزين-1-فوسفات، يعزل الخلايا اللمفاوية في العقد ويقلل عددها الجائل في الدوران وCNS، يستخدم في التصلب المتعدد MS

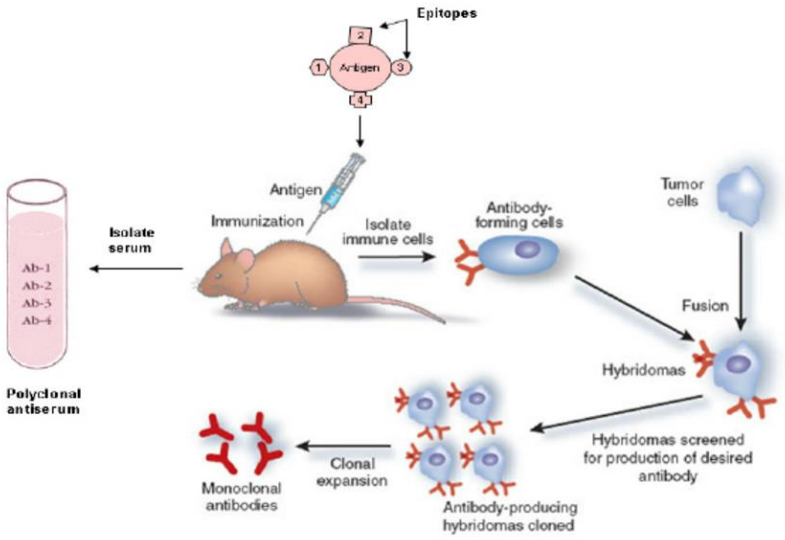
أسيتات الغلاتيرامير Glatiramer acetate (GA): خليط من عديدات الببتيد الصنعية وأربعة أحماض أمينية (حمض الغلوتاميك، ألانين، ليزين، تيروزين). يستخدم في مرض التصلب العصبي المتعدد. الآلية غير معروفة

4. الأضداد Antibodies

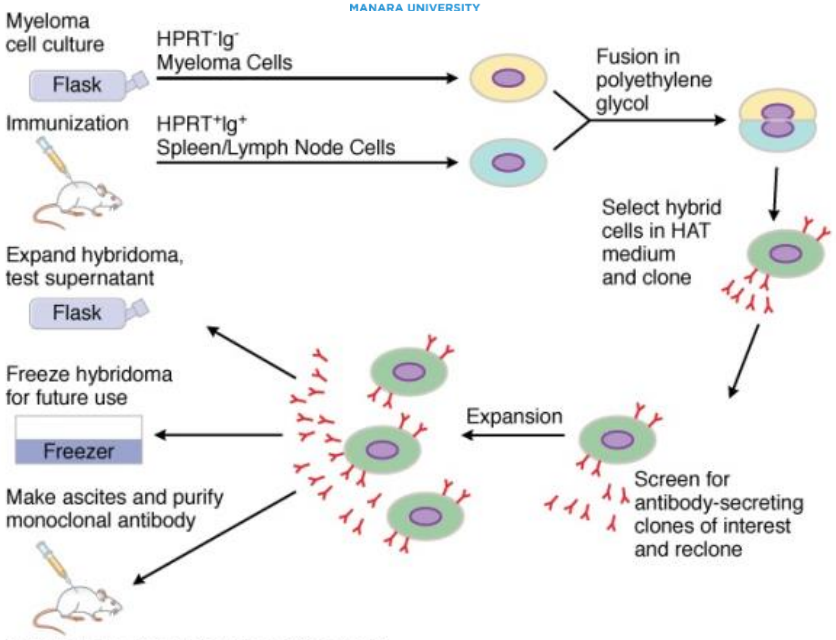
مقدمة عامة عن الأضداد:

يتم توليد أضداد متعددة النسيلة polyclonal antibodies pAbs عن طريق الحقن المتكرر لمستضد معين داخل الحيوانات مثل الخيول والأرانب والأغنام والماعز ثم تنقية الغلوبيولين المناعي المصلي. وهذه الاضداد تنتجها عدة سلالات من اللمفاويات البائية وهي مزيج من أضداد نوعية لمستضد محدد لكن كل ضد يتعرف على حاتمة (epitope) (أو ما يدعى محددات المستضد Determinator of antigene) مختلفة.

أما الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies mAbs فهي أضداد نوعية لحاتمة محددة من المستضد تنتج عن نسيلة واحدة من اللمفاويات البائية، يتم تحضيرها بطرق محددة تعتمد على دمج لمفاويات بائية منتجة للأضداد المرغوبة مع خلايا ورمية، مروراً بعدة مراحل حتى الحصول على الأضداد النوعية لحاتمة محددة.



https://manara.edu.sy/



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

يبين الشكل انتاج الأضداد وحيدة النسيلة: تحقن الفئران بمستضد مختار، ويُقطف الطحال أو العقدة اللمفاوية وتُفصل خلايا B. تُدمج هذه الخلايا البائية مع ورم خلية بائية مناسب والذي تم اختياره لعدم قدرته على النمو في وسط حاوي على هيبوكزانتين، أمينوبتيرين، والتيمدين (HAT). فقط الأورام النقوية التي تندمج مع خلايا B يمكنها البقاء في وسط حاوي على HAT. ثم يتم استنساخ السلالات بعد اختيارها بناءً على تقنيات تحري نوعية. يمكن استخدام الأجسام المضادة أحادية النسيلة مباشرة بعد أخذها من السائل الطافي تجريبياً ولكن يتم تنقيتها للاستخدام السريري. (HPRT، hypoxanthine–guanine ، phosphoribosyl transferase)

الأضداد وحيدة النسيلة المستعملة سريرياً:

- ذات منشأ فأري (كامل أجزاء الضد من مصدر فأري) وعادة تبدأ بالبادئة muro أو تنتهي باللاحقة omab ولكن مشكلة هذا النوع أنه يسبب استجابة مناعية شديدة .
- خيمرية chimeric: حاوية على قسم من منشأ فأري وهو القسم المتغير الذي يرتبط مع المستضد والقسم الثابت من مصدر بشري وتكون هذه الأضداد بشرية بنسبة 70 % وعادة تنتهي باللاحقة iximabوتكون أقل احداثاً لاستجابة مناعية من السابقة.
- أضداد مؤنسنة humanized: (بشرية بنسبة 85-90%) يكون كامل الضد من مصدر بشري باستثناء المنطقة شديدة التغير CDR التي تكون من مصدر فأري وعادة تنتهي باللاحقة zumab
- أضداد بشرية human antibodies: تنتهي باللاحقة umab

بنية الضد أو الغلوبولين المناعي:

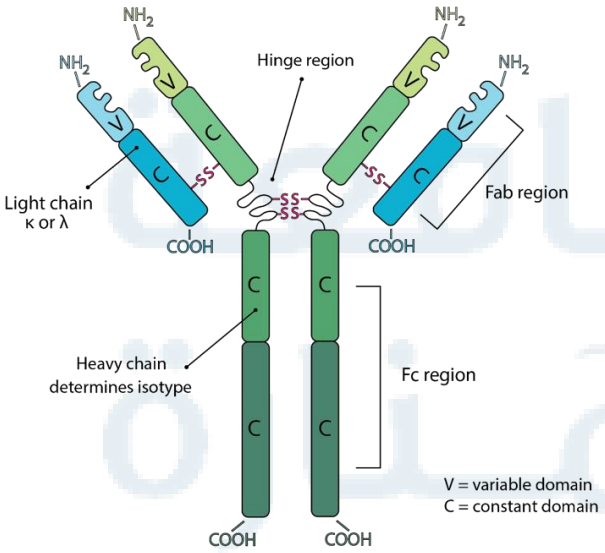
هذه الأضداد هي عبارة عن بروتينات من نمط غاماغلوبولين Ig تتألف من سلسلتين خفيفتين light chains وسلسلتسن ثقيلتين heavy chains ترتبط بروابط ثنائية الكبريت. ويوجد للسلسلة الخفيفة نمطان هما كابا K ولمدا λ ويوجد 5 أنماط للسلسلة الثقيلة وهي التي تحدد نمط الغلوبولين المناعي وهي (alpha, gamma, delta, epsilon, and mu) لتعطي الأنواع IgA, G, D, E, and M على الترتيب.

تحتوي كل سلسلة على منطقة متغيرة variable V ومنطقة أو مناطق ثابتة constant C. تشكل المنطقة المتغيرة من السلسلة الخفيفة والمنطقة المتغيرة من السلسلة الثقيلة موقع ربط الجزء المحدد من المستضد أو الحاتمة. ويمكن شطر الغلوبولين المناعي الى عدة أقسام وذلك بفعل البسين أو البابائين وهذه الأقسام التي تسمى الشدف fragments وهي:

Fab (fragment antigin binding): وهو الجزء الرابط للحاتمة.

وهناك ما يسمىCDRs complementarity determining regions أو المناطق شديدة التغير HV hypervariable regions في القسم العلوي من الشدفة Fab تتوضع في النهاية الأمينية للمناطق المتغيرة من السلاسل الخفيفة والثقيلة ويوجد منها 3 أجزاء CDR1 ,2,3 وقد سميت كذلك كونها تتمم شكل المستضد وهي المسؤولة بشكل قوي عن ولع ونوعية الغلوبولين للمستضد وهي القسم الأكثر تبدلاً وهي مسؤولة عن تمييز أعداد كبيرة من المستضدات.

Fc (Fragment, crystallizable): وهو الجزء الثابت أو المتبلور وهي مسؤولة عن عدد من الفعاليات البيولوجية بعد ارتباط الغلوبولين المناعي مع الحاتمة مثل الارتباط مع مستقبلات له على الخلايا البدينة والأسسات وهذا يسبب تحرر محتوياتها من وسائط التهابية، ومع خلايا أخرى في الجملة المناعية مثل بروتينات المتممة والبلاعم، العدلات، الخلايا القاتلة الطبيعة مما يسهل التعرف على المستضد وتخريبه.



الأضداد الكابتة للمناعة:

تستخدم كل من الأضداد متعددة النسيلة ووحيدة النسيلة ضد المستضدات على سطح الخلية اللمفاوية على نطاق واسع من أجل العلاج والوقاية من رفض زرع الأعضاء.

تحقن الخلايا التوتية البشرية لتحضير الضد (ATG, anti thymocyte glubulin) أو الخلايا اللمفاوية لتحضير الضد (ALG, anti lymphocyte glubulin) ضمن حيوان معين للحصول على الأضداد متعددة النسيلة المذكورة.

الغلوبين المضاد للخلية التوتية ATG:

يستخدم في علاج رفض الزرع الكلوي وفي الرفض الحاد لأنواع أخرى من عمليات زرع الأعضاء ولأجل الوقاية من الرفض. يحتوي ATG على الأجسام المضادة السامة للخلايا التي ترتبط بـ CD2 وCD3 وCD4 وCD8 وCD11a وCD18 وCD25 وCD44 وCD45 على سطح اللمفاويات التائية البشرية. تستنفذ الأجسام المضادة الخلايا اللمفاوية الجائلة عن طريق السمية الخلوية المباشرة وتحصر وظيفة اللمفاويات عن طريق الارتباط بالجزيئات السطحية للخلية. قد يسبب تفاعلات تحسسية والاعطاء المسبق للستيروئيدات القشرية، و/أو مضادات الهيستامين وإعطاء المصل المضاد عن طريق التسريب البطيء (أكثر من 4-6 ساعات) داخل وعاء قطره كبير يقلل من مثل هذه التفاعلات.

muromonab-CD3 (OKT3):

يرتبط muromonab-CD3 إلى السلسلة ε من CD3 (وهو جزء من معقد مستقبلات الخلايا التائية TCR المشارك في التعرف على المستضد، والتأشير الخلوي، والتكاثر). يحث العلاج بهذا الضد تغطية سريعة لمستقبلات الخلايا التائية، بالتالي منع التعرف على المستضد اللاحق. يتبع ذلك نفاذ سريع للخلايا التائية من مجرى الدم والأجهزة اللمفاوية الطرفية مثل العقد اللمفية والطحال. غياب الخلايا التائية القابلة للكشف من المناطق اللمفية المعتادة هو حدث ثانوي لتفعيل جملة المتممة المحرض بموت الخلية ولهجرة الخلايا التائية إلى جدران بطانة الاوعية الدموية. كما يقلل muromonab-CD3 من وظيفة الخلايا التائية المتبقية، الذي يتحدد بنقص إنتاج IL-2 والتخفيض الكبير في إنتاج السيتوكينات المتعددة، باستثناء IL-4 وIL-10.

يستخدم muromonab-CD3 **لعلاج رفض زرع الأعضاء الحاد** وقد قل استخدامه بسبب سميته (متلازمة تحرر السيتوكينات: حمى عالية، وقشعريرة، وصداع، ورعاش، وغثيان، وقيء، وإسهال، وآلام في البطن، وألم عضلي ومفصلي، وضعف معمم). حالياً، نادراً ما يستخدم في الزرع وقد استعيض عنها بـ ATG وAlemtuzumab.

الأجسام المضادة لمستقبلات IL2 (مضادات CD25)

وتضم داسليزوماب Daclizumab هو ضد فأري مؤنسن وباسيليكسيماب basiliximab هو ضد أحادي النسيلة خيفي فأري بشري تم انتاجه بواسطة تقنية الحمض النووي المأشوب. ترتبط هذه الأضداد مع أجزاء محددة من مستقبل IL2 الموجود في الحالة المفعلة وليس في حالة الراحة. تستخدم للوقاية من رفض العضو الحاد في المرضى البالغين.

أليمتوزوماب Alemtuzumab

هو mAb مؤنسن تمت الموافقة على استخدامه في ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CLL. يستهدف هذا الضد الـ CD52 وهو بروتين سكري يعبر عنه على الخلايا اللمفاوية، الوحيدات، البالعات، والخلايا القاتلة الطبيعية لذلك فإنه يسبب انحلال لمفاوي واسع عن طريق تحفيز موت الخلايا المبرمج من الخلية المستهدفة.

العوامل المضادة لـ TNF-α (العامل المنخر للورم)

وتضم infliximab وAdalimumab. يعتقد أن لـ TNF-α دور في العديد من الأمراض المناعية بالأمعاء (داء كرون)، الجلد (الصدفية اللويحية)، والمفاصل (التهاب المفاصل الروماتيزمي والصدفي). لذلك طورت أضداد له لعلاج هذه الاضطرابات. ترفع هذه الأدوية خطر الإصابات الخطيرة، والأورام اللمفاوية، والأورام الخبيثة الأخرى. يستخدم infliximab أيضاً في علاج الربو.

Certolizumab pegol ضد لـ TNF-α مرتبط مع البولي ايتيلين غليكول يستخدم في معالجة التهاب المفاصل الرثياني والصدفي وداء كرون.

الايفاليزوماب Efalizumab:

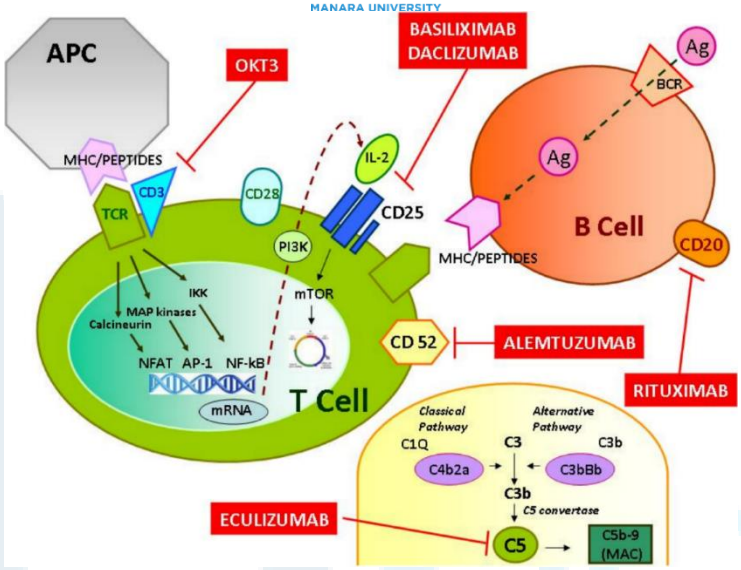
هو mAb بشري يستهدف السلسلة CD11a من المستضد المرتبط بوظيفة الخلايا اللمفاوية (LFA-1) ويرتبط بها ويمنع تفاعل جزيئات الالتصاق بين الخلايا مع LFA-1 ليمنع التصاق الخلية التائية، وانتقالها، وتنشيطها. يستخدم في علاج الصدفية.

توسيليزوماب Tocilizumab أو أتليزوماب atlizumab:

هو ضد وحيد النسيلة مؤنسن يستهدف مستقبلات IL-6. يعتقد أن لـ IL-6 دور في العديد من الأمراض كالتهاب المفاصل الروماتيزمي. يستخدم هذا الضد لعلاج هذا المرض. وقد استخدم في عام 2020 في إيطاليا والصين وأستراليا لمعالجة بعض مرضى Covid-19.

أوماليزوماب Omalizumab:

يرتبط مع أضداد IgE ويمنع ارتباطها مع الخلايا البدينة والأسسات ويستعمل في معالجة الربو التحسسي.



5. أدوية حديثة:

مجموعة أُخرى من العوامل البيولوجية التي يتم تطويرها من أجل أمراض المناعة الذاتية وعملية رفض الزرع هي بروتينات الاندماج. تتكون من دمج أجزاء معدلة من IgG البشري مع قسم بروتيني آخر وتحضر بالاعتماد على تقنية التأشيب. تتضمن هذه العوامل:

Etanercept: تدمج الشدفة Fc لـ IgG مع مستقبل TNF، وهو يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الرثياني والصدفي والربو.

Alefacept: تدمج الشدفة Fc لـ IgG مع جزء محدد من LFA-3، يستخدم في معالجة الصداف.

apatacept و**belatacept** تدمج الشدفة Fc لـ IgG مع الجزء الخارجي من CTLA4 ويستخدم في علاج التهاب المفاصل الروماتيزمي.

6. الستيروئيدات القشرية

آلية العمل:

لقد عرفت التأثيرات المثبطة للمناعة للستيروئيدات القشرية منذ فترة طويلة، ولعبت دوراً هاماً في عملية زراعة الأعضاء. تحرض القشرانيات السكرية إعادة توزيع الخلايا اللمفاوية، مما يسبب انخفاض سريع عابر في أعداد الخلايا اللمفاوية للدم المحيطي. لاعطاء استجابات طويلة الأمد، ترتبط الستيروئيدات بمستقبلات داخل خلوية لتنظم عملية نسخ العديد من الجينات الأخرى. تقلل كذلك القشرانيات السكرية من تفعيل NF-KB، مما يزيد

من الموت المبرمج للخلايا المنشطة. ويتم بشكل هام تخفيض السيتوكينات الرئيسية المؤيدة للالتهابات مثل IL-1 و IL-6. يتم تثبيط اصطناع الـ IL-2 من الخلايا التائية وتثبيط تكاثرها. يتم منع تنشيط الخلايا اللمفاوية T السامة للخلايا. تظهر العدلات والوحيدات ضعف بالإنجذاب الكيميائي وانخفاض في إطلاق الأنزيمات الحالَّة. ولذلك، فإن القشرانيات السكرية لها تأثيرات مضادة للالتهاب واسعة على مكونات متعددة من المناعة الخلوية. في المقابل، لديها تأثير ضئيل نسبياً على المناعة الخلطية.

الاستخدامات العلاجية:

عادة ما يتم مشاركة الستيروئيدات القشرية مع عوامل مثبطة للمناعة أخرى لمنع وعلاج رفض الزرع. يتم استخدام جرعات عالية من سوكسينات متيل بريدنيزولون الصوديوم وذلك لعكس رفض الزرع الحاد والتفاقم الحاد من اضطرابات المناعة الذاتية المختارة. تكون القشريات السكرية أيضاً فعالة لعلاج داء الطُعم حيال الثوي في زرع نخاع العظام. تستخدم القشرانيات السكرية بشكل روتيني لعلاج اضطرابات المناعة الذاتية مثل الروماتيزم وغيرها من التهابات المفاصل، الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الجلد والعضلات الجهازية، الصدفية وغيرها من الأمراض الجلدية، والربو واضطرابات أخرى في الجهاز التنفسي، وأمراض الأمعاء الالتهابية، وأمراض العيون الالتهابية، والاضطرابات الدموية المناعية الذاتية، والتفاقم الحاد من مرض التصلب اللويحي المتعدد. بالإضافة إلى ذلك، تحد القشرانيات سكرية من التفاعلات التحسسية التي تحدث مع العوامل المثبطة للمناعة الأُخرى.

السمية:

غالباً ما يؤدي الاستخدام المكثف للستيروئيدات إلى تأثيرات ضارة مهددة للحياة. وتشمل هذه التأثيرات تأخر النمو لدى الأطفال، ونخر العظام اللاوعائي، تلين عظام، وزيادة خطر العدوى، وضعف التئام الجروح، إعتام عدسة العين، ارتفاع السكر في الدم، وارتفاع ضغط الدم. وقد أدى ظهور أنظمة مشاركة الستيروئيدات القشرية /مثبط الكالسينورين إلى تقليل الجرعات أو السحب السريع للستيروئيدات، مما أدى إلى انخفاض معدلات الإصابة بالأمراض الناتجة عن الستيروئيد.

العلاج المعدل للمناعة Immunomodulation Therapy

تمثل العوامل التي تحفز الاستجابات المناعية مجالاً جديداً في علم الأدوية المناعي مع إمكانية استخدامات علاجية هامة بما في ذلك علاج أمراض نقص المناعة والأمراض الخمجية المزمنة والسرطان.

الألديسلوكين Aldesleukin

عبارة عن شكل مؤشب من IL-2 الذي يعزز إنتاج الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا وينشط الخلايا القاتلة الطبيعية. يستخدم Aldesleukin كعلاج مساعد لسرطان الخلايا الكلوية والميلانوما الخبيثة. تدرس فعاليته المحتملة في استعادة وظيفة المناعة في الإيدز وغيره من اضطرابات نقص المناعة.

الإنترفيرونات

يمنع Interferon-α-2a تكاثر الخلايا ويستخدم في ابيضاض الدم مشعر الخلايا، ابيضاض الدم النقوي المزمن، والميلانوما الخبيثة، ساركوما كابوزي، والتهاب الكبد B وC.

للإنترفيرون Interferon-β-1b فائدة في التصلب المتعدد.

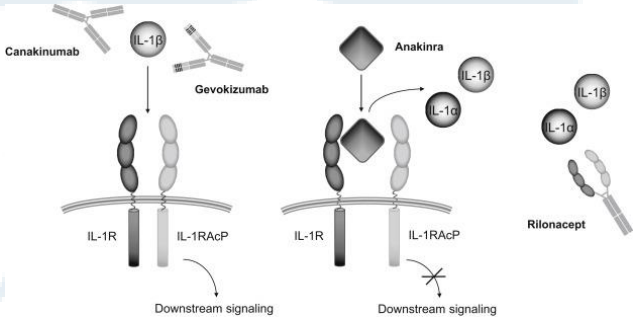
يمتلك Interferon-γ-1b تأثيرات معززة مناعية أكبر من الإنترفيرونات الأخرى ويبدو أنه يعمل عن طريق زيادة اصطناع عامل نخر الورم. يستخدم الشكل المؤشب لتقليل حدوث وشدة العدوى في المرضى الذين يعانون من مرض الورم الحبيبي المزمن.

مثبطات السيتوكينات

Anakinra هو شكل مؤشب من مضادات مستقبل IL-1 التي تحدث بشكل طبيعي والتي تمنع IL-1 من الارتباط بمستقبلاته.

Canakinumab هو ضد بشري وحيد النسيلة مضاد لـ IL-1β يرتبط معه ويمنعه من الارتباط بمستقبلات IL-1.

Rilonacept هو بروتين مدمج ثنائي يتكون من منطقة ربط الربيطة خارج الخلوية لمستقبل إنترلوكين 1 البشري (IL-1RI)والبروتين الملحق بمستقبل (IL-1RAcP) IL-1 مدمج مع جزء Fc من IgG1 البشري. يجب مراقبة المرضى بعناية خوفاً من حدوث إصابات خطيرة أو أورام خبيثة وخاصة إذا كانوا يتناولون أيضاً مضاداً لعامل نخر الورم ألفا، أو يعانون من التهابات مزمنة، أو يعانون من تثبيط المناعة. تستخدم في التهاب المفاصل الروماتيزمي.

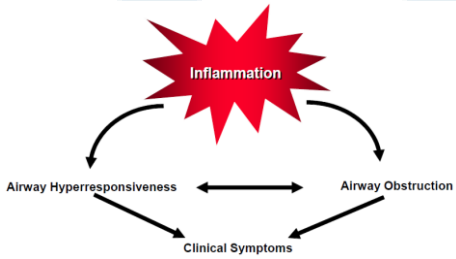


Drugs used in the treatment of respiratory disorders

يعتبر الربو asthma والمرض الرئوي الانسدادي المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) من أهم الأمراض الرئوية.

الربو القصبي Bronchial Asthma:

يعد الربو من الأمراض المزمنة ويعرف على أنه حالة التهابية تتجلى باستجابة انسدادية متكررة وعكوسة للطرق الهوائية تجاه محرضات مخرشة (كالمخرشات الكيميائية والهواء البارد والأدوية التي تقود إلى حدوث التشنج القصبي أو الاصابات الفيروسية أو الجهد الفيزيائي المترافق مع دخول هواء بارد أو جفاف بالطرق الهوائية أو ملوثات من الجو كثنائي أوكسيد الكبريت. وتلعب المحرضات التي تسبب استجابة مناعية كغبار الطلع والعت المنزلي دوراً في حدوث الربو).



تتضمن الأعراض قصر في التنفس وصعوبة في اخراج هواء الزفير، صفير أو أزيز، ألم وتيبس في الصدر وسعال ليلي. يكون الانسداد في الربو المزمن الشديد أو ما يسمى الحالة الربوية *status asthmaticus* صعب العكس وقد يسبب حدوث نقص أكسجة hypoxaemia تحتاج إلى معالجة فورية وقد تؤدي إلى الموت أما في COPD فيكون الانسداد غير عكوس.

يحدث تضيق القصبات نتيجة:

- تقبض العضلات الملساء القصبية
- كثافة المخاط السميك واللزج الذي يشكل سدادة في لمعة القصبات
- سماكة خلايا الطبقة المخاطية بسبب الوذمة
- ارتشاح الخلايا cells infiltration
- تضخم خلايا العضلات الملساء والخلايا الوعائية والخلايا المفرزة.

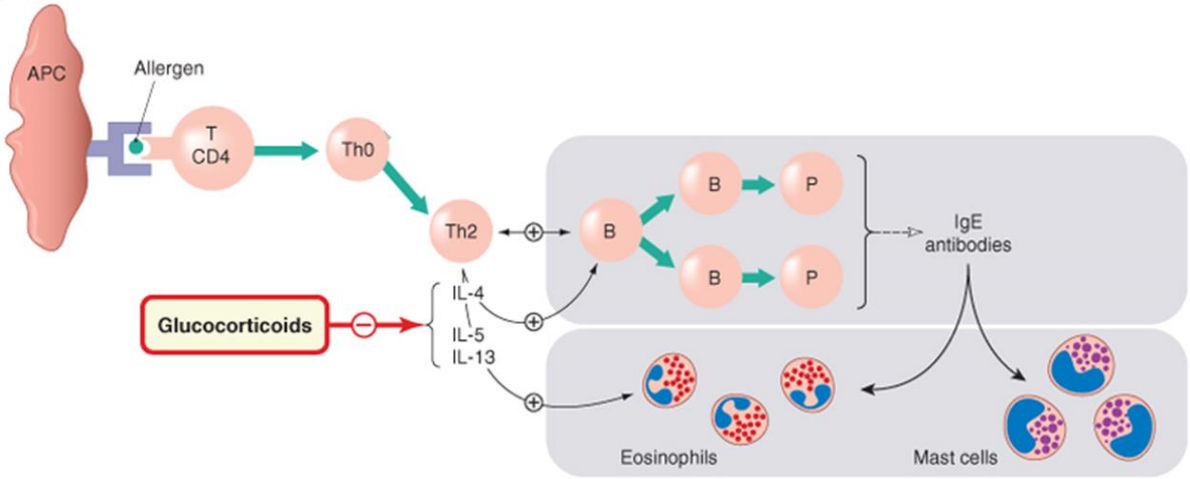
اختبارات الوظيفة الرئوية التي تشير إلى حالة ربو حاد:

- انخفاض السعة الحيوية القسرية forced vital capacity (FVC) إلى أقل من النصف: (حجم الهواء الأعظمي الذي يمكن زفيره من الرئتين بعد شهيق أعظمي).
- انخفاض الحجم الزفيري القسري في الثانية forced expiratory volume in 1 second (FEV_1)

- احتباس هام للهواء داخل الرئتين بحيث يصل حجم الهواء المتبقي (residual volume) إلى 400% من الطبيعي
- انخفاض في معدل الجريان الأعظمي peak expiratory flow rate (PEFR) الذي يمكن دفعه أثناء الزفير (بديل عن FEV_1).

الآلية الإمراضية:

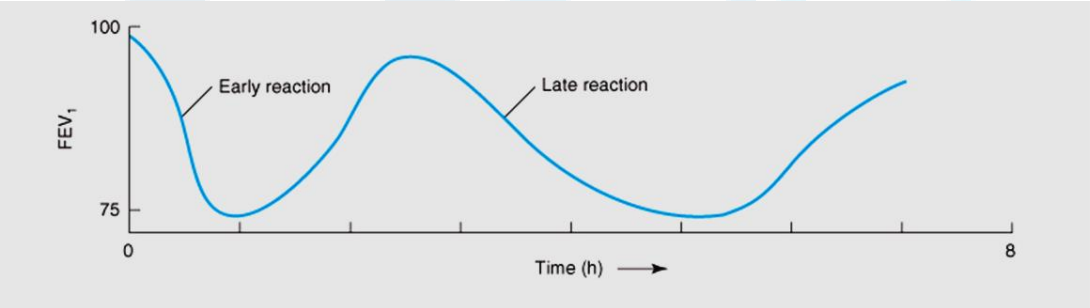
يسبب التعرض للمؤرجات allergens تحريض الخلايا اللمفاوية التائية الايجابية لـ CD4 ($T\ CD4^+$) التي تتمايز إلى الخلايا التائية المساعدة Th2 التي تفرز مجموعة من السيتوكينات (IL-4, IL-5, IL-13). تقوم السيتوكينات وخاصة IL-5 بجذب المحببات granulocytes وخاصة الخلايا الحامضية eosinophils إلى سطح المخاطية القصبية وتحرضها على افراز الليكوتريينات والبروتينات الحبيبية المخرشة للبطانة القصبية. يعتبر تخريش البطانة من أهم أسباب فرط الاستجابة القصبية bronchial hyper-responsiveness. يؤدي IL-4 إلى اصطناع الأضداد IgE من الخلايا B وتحريض التعبير عن مستقبلات IgE على سطح الخلايا البدينة mast cells والخلايا الحامضية وتزيد من التصاق الخلايا الحامضية بالبطانة القصبية.

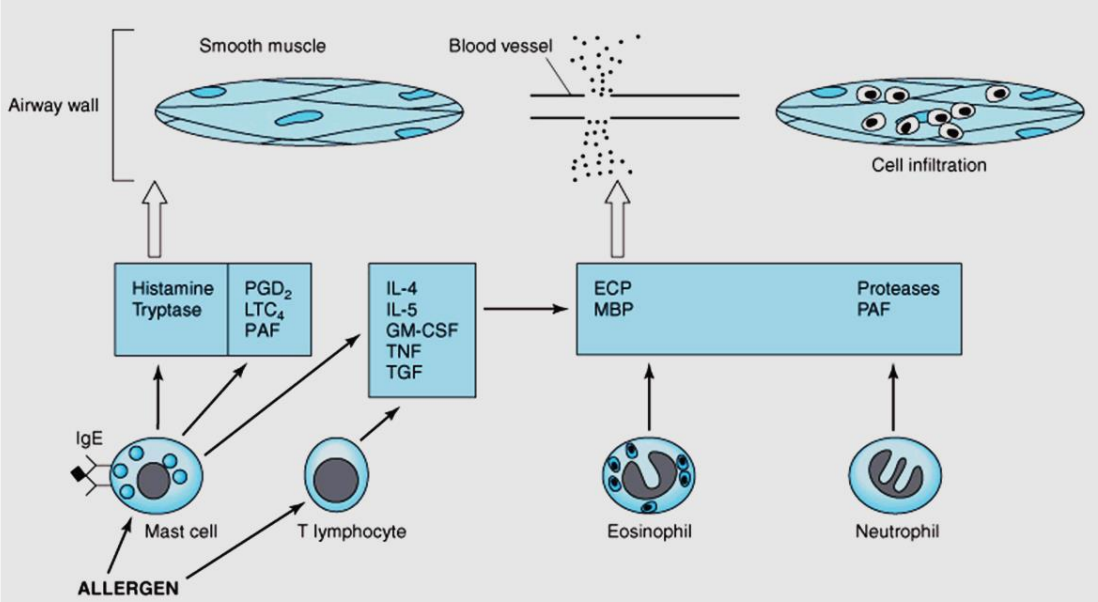


عندما يتعرض الشخص ذاته لنفس المؤرج تبدأ الهجمة الربوية المؤلفة عادة من طورين: الطور الفوري immediate والطور المتأخر late phase:

1. يحصل تفاعل ضد. مستضد على سطح الخلايا البدينة مما يؤدي إلى تحرر الوسائط من هذه الخلايا وهي الهيستامين، PGD_2، LTC_4 والتربتاز tryptase والعامل المفعل للصفيحات PAF. تسبب هذه الوسائط تقلص العضلات الملساء القصبية وحدوث التشنج القصبي وحدوث الانحدار الفوري في الحجم الزفيري القسري forced expiratory volume (FEV_1).

2. انتاج وتحرر العديد من السيتوكينات من الخلايا التائية والخلايا البدينة مثل IL-4، IL-5، العامل المحفز لمستعمرة البلاعم المحببة granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)، العامل المنخر للورم (TNF) وعامل نمو النسج (TGF). تجذب هذه الوسائط الحامضات والعدلات التي تنتج بدورها البروتين الحامضي الكاتيوني eosinophil cationic protein (ECP)، البروتين القاعدي الأساسي (MBP) major basic protein، وPAF والبروتياز. تسبب هذه العوامل حدوث الوذمة وتضخم خلايا الطبقة المخاطية وتقلص العضلات الملساء وتأذي وضياع الخلايا البطانية وبالتالي زيادة الاستجابة القصبية المترافقة مع الطور المتأخر والتي تتميز بحدوث انحدار في الحجم الزفيري القسري بعد 2 . 8 ساعات من التعرض للمؤرج. تحدث فرط الاستجابة القصبية بعد ضياع الخلايا البطانية لأن المستقبلات الحساسة للتخريش والألياف C تصبح أكثر عرضة للمخرشات. يمكن أن يفرز أيضاً الأدينوزين في هذا الطور الذي يمتلك تأثيراً مباشراً في تشنج القصبات وزيادة تحرر الهيستامين.





https://manara.edu.sy/

الأدوية المستخدمة في علاج الربو:

الموسعات القصبية:

1) شادات مستقبلات β_2 الأدرينالية:

تعمل هذه الأدوية بشكل مباشر على مستقبلات β_2 الموجودة في العضلات الملساء القصبية وتزيد من فعالية الأدنيل سيكلاز وتسبب ارتفاع تراكيز cAMP لتسبب توسع القصبات وتعاكس التشنج مهما كان المحرض physiological antagonists. تحصر هذه الأدوية تحرر الوسائط من خلايا ماست وتحرر TNF-α من الوحيدات وتحرض من عملية التخلص من المخاط عن طريق التأثير على الخلايا الهدبية (زيادة حركة الأهداب).

تعطى هذه الأدوية بشكل استنشاقي (aerosol) عن طريق بخاخ مضبوط الجرعة (metered-dose inhaler) أو بشكل ارذاذ (nebulized solution) ويعطى بعضها فموياً أو تسريباً وريدياً في الحالة الربوية.

وتقسم هذه الأدوية إلى مجموعتين:

<u>الأدوية ذات زمن التأثير القصير Short-acting agents (SABA):</u>

مثل salbutamol وterbutaline وalbuterol وmetaproterinol وتعطى بشكل استنشاقي وتبلغ أقصى تأثير لها خلال 15 . 30 دقيقة وتدوم مدة تأثيرها من 3 . 5 ساعات. وتستخدم عادة وقت الحاجة لعلاج الأعراض الربوية (لمعالجة أو لمنع الصفير في المرضى مع انسداد الطرق الهوائية العكوس). توجد أشكال فموية من salbutamol وterbutaline وalbuterol وحقن تحت الجلد من terbutaline (الحالات الاسعافية).

<u>الأدوية ذات زمن التأثير الطويل Long-acting agents (LABA):</u>

مثل salmeterol وformoterol وvilanterol وتعطى بشكل استنشاقي وتدوم مدة تأثيرها من 12.8 ساعات. تعطى بشكل نظامي مرتين يومياً (وخصوصاً لمرضى الربو المتحرض في الليل وعند الجهد) وتعتبر أدوية مكملة عند المرضى الذين يكون لديهم العلاج بالكورتيزونات غير كاف ويعود طول زمن فعلها إلى انحلاليتها بالدسم الذي يسمح لها بالانحلال بتراكيز عالية في الغشاء السيتوبلاسمي للخلايا العضلية الملساء.

التأثيرات الجانبية: تظهر التأثيرات الجانبية لشادات β_2 بسبب الامتصاص الجهازي لهذه الأدوية وتتضمن حدوث رعاش وتسرع قلب ولانظميات قلبية.

استعملت المحاكيات الودية سابقاً لعلاج الربو وخاصة الابنفرين والايزوبروتيرينول والافدرين إلا أن تأثيرها المباشر على مستقبلات β_1 في القلب جعل استعمالها مقتصراً على حالات خاصة:

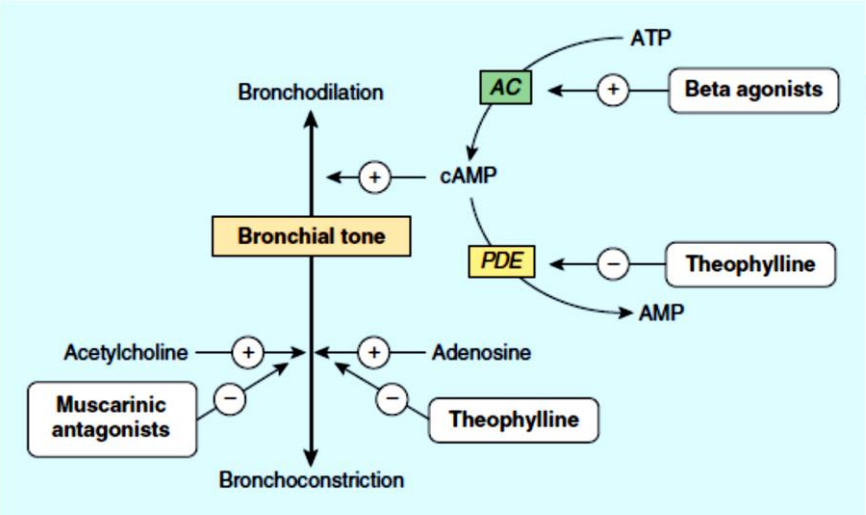
الابنفرين: موسع قصبي سريع التأثير عند اعطائه حقناً تحت الجلد أو بشكل بخاخ ويصل إلى تأثيره الأعظمي خلال 15 دقيقة ويستمر فعله لمدة 60 . 90 دقيقة. يؤثر على مستقبلات α ومستقبلات β ويسبب حدوث

لانظميات وتسرع قلب ولذلك فقد قل استخدامه في الربو ولكنه يستخدم لمعاكسة التوسع الوعائي والتقبض القصبي الحادثة بالصدمة التأقية anaphylaxis.

2) **مجموعة الكزانتينات Xanthine drugs:**

مثل التيوفيللين Theophylline (1-3 dimethylxanthine) وaminophylline (تيوفيللين اتيلين دي أمين) وtheobromine وcaffeine. يمتلك التيوفيللين تأثيراً موسعاً قصبياً ويحدث تأثيرات جانبية بشكل أكبر من شادات β_2 تتضمن تسرع قلب، اهتياج، نوبات seizures.

تستخدم هذه الأدوية كخط علاج ثان مع الكورتيزونات عند المرضى غير المستجيبين على شادات β_2.



آلية التأثير: ترخي هذه الأدوية العضلات الملساء القصبية بتثبيط أنزيم الفوسفو دي أستراز (PDE) مما يؤدي إلى زيادة تركيز cAMP.

هناك فرضيات تقول أن هذه الأدوية تعمل أيضاً من خلال تثبيط مستقبلات الأدينوزين الموجودة على سطح الخلية. لقد وجد تجريبياً أن الأدينوزين يسبب تقلص الخلايا العضلية الملساء القصبية وتحرر الهيستامين من خلايا ماست. ولكن مع ذلك فإن بعض الكزانتينات التي لا تمتلك هذه الخاصية مثل enprofylline لا تزال فعالة كموسعات قصبية عند بعض الأفراد.

تتضمن أفعال هذه الأدوية:

- تحرض الميتيل كزانتينات بالجرعات القليلة إلى المتوسطة الجملة العصبية المركزية وتزيد التيقظ وتؤخر الاحساس بالتعب. يمكن أن تسبب بالجرعات العلاجية رعاش ونرفزة وأرق وتحرض عملية التنفس مما يجعلها ذات فائدة لدى مرضى COPD أما بالجرعات العالية جداً فتسبب اختلاجات وموت.

- تحرض هذه الأدوية القلب وتمتلك تأثيراً chronotropic (زيادة معدل القلب) وinotropic (مقوي لعضلة القلب). يعود التأثير على القلب بالجرعات المنخفضة إلى تثبيط مستقبلات الأدينوزين قبل المشبكية في الأعصاب الودية مما يزيد من تحرر الكاتيكول أمينات. أما بالجرعات الأعلى التي تسبب تثبيط أنزيم الفوسفو دي أستراز (PDE) وزيادة تركيز cAMP فقد تسبب زيادة في تدفق الكالسيوم. يسبب الاستهلاك المتكرر للكافئين حدوث تسرع قلب وارتفاع بسيط في ضغط الدم بسبب زيادة المقاومة المحيطية. تمتلك الميتيل كزانتينات بالجرعات الأعلى تأثيراً مرخياً للعضلات الملساء الوعائية وتسبب توسعاً وعائياً معمماً ما عدا في الأوعية الدموية الدماغية (تسبب تقلص).
- تمتلك أيضاً تأثيراً مدراً إلا أن هذا التأثير غير مستعمل سريرياً.

التأثيرات الجانبية: تتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية تأثيرها على CNS (اهتياج، نوبات seizures) وتأثيرها على الجملة القلبية الوعائية (تسرع قلب، لانظميات). تتراوح التراكيز العلاجية المستخدمة من التيوفيللين 30-100 ميكرومول/ لتر وتبدأ التأثيرات الجانبية بالظهور عند تراكيز أعلى من 110 ميكرومول/ لتر أي أنه يمتلك نافذة علاجية ضيقة ولذلك يجب الحذر من زيادة الجرعة.

الحرائك الدوائية: تعطى الميتيل كزانتينات بشكل مستحضرات مديدة التأثير. يمكن أن يعطى الأمينوفيللين حقناً وريدياً (جرعة أولية تحقن ببطء) يليها تسريب وريدي في الحالات الشديدة الحادة. يمتص التيوفيللين بشكل جيد عند اعطائه فموياً ويستقلب في الكبد بأنزيمات P450 ويمتلك عمراً نصفياً حوالي 8 ساعات يمكن أن يختلف باختلاف الأشخاص. يزداد العمر النصفي عند وجود أمراض كبدية، فشل قلب أو اصابات فيروسية وينقص عند المدخنين والكحوليين. يتداخل مع العديد من الأدوية حيث تنقص تراكيزه البلازمية مع أدوية مثل rifampicin، phenobarbital، phenytoin، carbamazepine التي تحرض الأنزيمات الكبدية وتزداد التراكيز البلازمية مع الأدوية التي تثبط P450 مثل erythromycin، clarithromycin، ciprofloxacin، diltiazem وfluconazole ونظراً للنافذة العلاجية الضيقة يجب ضبط جرعة التيوفيللين مباشرة للمرضى الذين يتناولون الكلاريترومايسين لعلاج الالتهابات الصدرية.

3) مضادات المستقبلات الموسكارينية:

مثل إيبراتروبيوم ipratropium وتيوتروبيوم tiotropium (زمن فعل أطول).

يفرز ACh من نهايات الألياف الصادرة للعصب المبهم (نتيجة التحريض بالمخرشات مثلاً)، تقوم هذه الأدوية بمعاكسة فعل ACh على المستقبلات الموسكارينية بحصر تقلص العضلات الملساء في الطرق الهوائية وحصر افراز المخاط الناجمة عن التنبيه المبهمي.

يستعمل إيبراتروبيوم لمرضى الربو الذين يعانون من سعال محرض بالمخرشات وتيوتروبيوم في المعالجة الوقائية (maintenance treatment) ل COPD. يستعمل إيبراتروبيوم كبخاخ حيث لا يؤثر على المستقبلات الموسكارينية الأخرى بعيداً عن القصبات ولذلك فهو آمن وقليل التأثيرات الجانبية. يظهر تأثيره بعد 30 دقيقة من تناوله ويدوم من 5.3 ساعات ويمكن أن يستعمل مع شادات β_2.

4) مضادات مستقبلات الليكوترينات السيستينيلية ومثبطات الليبو أوكسيجيناز:

تعاكس هذه الأدوية (montelukast وzafirlukast) فعل كل من (LTC_4 و LTD_4 و LTE_4) على مستقبلات الليكوترينات الموجودة في مخاطية الجهاز التنفسي والخلايا الالتهابية المرتشحة. تستخدم لمعاكسة الربو المحرض بالجهد وتقلل من الاستجابة الالتهابية للمؤرجات وترخي الطرق الهوائية (ولكن بفعالية أقل من السالبوتامول) ويكون تأثيرها مضافاً لفعل السالبوتامول. تعطى فموياً (مرة واحدة: montelukast مرتين: zafirlukast) وتأثيراتها الجانبية قليلة وتتضمن صداع واضطرابات معوية معدية. تستخدم بالمشاركة مع الكورتيزونات الانشاقية عندما تكون المعالجة بشادات β_2 غير كافية. تستخدم عادةً في المعالجة الوقائية للربو. يثبط zileuton أنزيم الليبو أوكسيجيناز مما يقلل من انتاج الليكوترينات ويعاكس أعراض الربو. قل استخدامه بسبب الحاجة إلى تطبيقه عدة مرات في اليوم وبسبب سميته الكبدية.

مضادات الالتهاب:

الكورتيزونات السكرية Glucocorticoids:

لا توسع الكورتيزونات القصبات بشكل مباشر ولكنها تثبط انتاج العوامل الالتهابية وتقلل بشكل كبير من فرط الاستجابة القصبية وتمنع تطور الربو المزمن وهي فعالة في حالات الربو الحادة الشديدة.

آلية الفعل:

- تنقص الكورتيزونات من تشكل السيتوكينات الالتهابية
- تقلل من تدفق الحامضات المحرض بالمؤرجات إلى الرئتين
- تسبب زيادة في التعبير عن المستقبلات β_2 وتقلل النفوذية الوعائية.
- تثبط الكورتيزونات تشكل الموسعات الوعائية (PGE_2 وPGI_2) عن طريق تثبيط COX-2 وتثبط افراز الليكوترينات والعامل المفعل للصفيحات عن طريق تحفيز annexin 1 (مثبط لـ PLA_2 ويقلل الأحداث الالتهابية المحدثة بالكريات البيض).
- يؤدي استعمال الكورتيزونات على المدى الطويل وتثبيط انتاج IL-3 (الذي ينظم انتاج خلايا ماست) إلى تقليل عدد خلايا ماست في المخاطية التنفسية ويقلل من الاستجابة الالتهابية للمؤرجات والجهد (تثبيط تحرر الوسائط من خلايا ماست).

أهم المركبات المستعملة beclometasone، budesonide، flunisolide، fluticasone، mometasone، triamcinolone، ciclesonide التي تعطى بشكل استنشاقي ويظهر تأثيرها على تخفيض فرط الاستجابة القصبية بعد أسابيع إلى أشهر من بدء العلاج. يعطى بخاخ البيكلوميتازون للمرضى المعالجين بشكل منتظم بالموسعات القصبية ويعطى budesonide الأعلى فعالية في الحالات الأشد.

يعطى prednisone الفموي وhydrocortisone الوريدي في الحالات المتزايدة في الشدة. يعطى prednisone على فترات طويلة بالاضافة للموسعات القصبية والكورتيزونات الانشاقية في بعض الحالات الربوية الشديدة.

طور ciclesonide على شكل طليعة دوائية للتخفيف من آثار الامتصاص الجهازي للكورتيزونات الانشاقية. يستنشق هذا الدواء بشكل طليعة دوائية ويتفعل بأنزيم الأستراز في الخلايا البطانية القصبية مما يقلل من تأثيراته الجانبية.

التأثيرات الجانبية: ليس هناك تأثيرات جانبية خطيرة للكورتيزونات الانشاقية. قد يحدث اصابة بالمبيضات البيض بالفم والبلعوم Oropharyngeal candidiasis وألم بالحنجرة وبحة بالصوت. يمكن تفادي الاصابة بالمبيضات بغسل الفم بالماء والغرغرة بعد كل استنشاق. تسبب الجرعات العالية المنتظمة تثبيط كظري وخاصة عند الأطفال وتزيد من خطر حدوث الساد وترقق العظام مع الزمن. تسبب المعالجة الجهازية طويلة الأمد ضعف في الاستجابة ضد الانتانات، تثبيط انتاج الستيروئيدات القشرية داخلية المنشأ، هشاشة عظام، أعراض متلازمة كوشينغ.

الكروموغليكات والنيدوكروميل:

تعتبر هذه الأدوية أملاحاً غير منحلة وتعطى بشكل بخاخ وتفيد بالوقاية من الربو التحسسي والربو المحرض بالجهد حيث تفيد في التقليل من فرط الاستجابة الالتهابية للقصبات ومن تحرر الوسائط من خلايا ماست.

على الرغم من أن هذه الأدوية آمنة جداً إلا أن استخدامها في علاج الربو بات نادراً وذلك بسبب زمن تأثيرها القصير وفعلها المضاد للالتهاب الضعيف وعدم امتلاكها تأثيراً مباشراً على العضلات الملساء القصبية. تستخدم حالياً بالتطبيق الموضعي في علاج التهاب الملتحمة والأنف التحسسي allergic rhinoconjunctivitis. يضاف النيدوكروميل للجرعات الاعتيادية من الستيروئيدات القشرية للسيطرة على أعراض الربو.

أضداد IgE:

مثل Omalizumab الذي يثبط ارتباط IgE بمستقبلاته على سطح خلايا ماست. فعال في الربو التحسسي والتهاب الأنف وهو غال الثمن. أظهر اعطاء Omalizumab لمدة عشر أسابيع لمرضى الربو انخفاض في نسبة IgE في البلاسما إلى حد غير قابل للقياس وقلل بشكل واضح من الاستجابة الفورية والآجلة للتحريض بالمستضدات. يقلل بشكل واضح من تطور الربو المزمن بنسبة 88% ويقلل من الحاجة لاستخدام الكورتيزونات.

حاصرات مستقبلات الهيستامين:

لا تصنف ضمن الأدوية المستخدمة في البروتوكولات العلاجية للربو ولكن يمكن أن يستخدم بعضها مثل الكيتوتيفين والسيتريزين.

المقشعات وحالات المفرزات المخاطية:

- المقشعات expectorants: وهي مواد تزيد من افراز المخاط أو تزيد من اماهته لتسبب في النتيجة افراز مخاط صاف وتسبب تزليق الطرق الهوائية المتخرشة مثل guaifenesin
- مذيبات البلغم mucolytic agents: وهي مواد تحل المخاط عن طريق تخريب الروابط في عديد السكاريد المخاطي مثل acetylcysteine وambroxol و Bromhexine و carbocysteine.

المرض الرئوي الانسدادي المزمن:

يتصف هذا المرض بحدوث انسداد في الطرق الهوائية صعب العكس باستخدام الموسعات القصبية وغير مستجيب بشكل جيد للعلاج بالكورتيزونات ويعود ذلك إلى وجود استجابة التهابية غير طبيعية في الجهاز التنفسي تجاه المخرشات والسبب الرئيسي في حدوثه هو تدخين السجائر.

يبدأ المرض بحدوث سعال صباحي يتطور إلى سعال مزمن يتحرض بالبرد ويترافق مع خروج مفرزات قيحية وصعوبة في التنفس. قد يتعقد المرض ليترافق مع ارتفاع في الضغط الرئوي وحدوث فشل قلب أو مع فشل تنفسي ليتطلب الأمر تنفس صناعي وتنبيب الرغامى. قد يستجيب بعض المرضى للمعالجة بالموسعات القصبية. يحدث تليف في الطرق الهوائية يسبب حدوث الانسداد أو تخرب في الأسناخ الرئوية وألياف الايلاستين في النسيج المتني الرئوي (العلامة المميزة لحدوث النفاخ الرئوي).

المعالجة:

- لعلاج الأعراض الحادة: شاد β_2 قصير التأثير مثل albuterol أو حاصر موسكاريني ipratropium bromide أو مشاركة منهما.
- لعلاج الأشخاص مع انسداد شديد وبداية في تطور المرض: شاد β_2 طويل التأثير مثل salmeterol أو حاصر موسكاريني tiotropium أو مشاركة منهما.
- يعتبر التيوفيللين ذو فائدة علاجية خاصة في هذا المرض لأنه يحسن تقلص الحجاب الحاجز مما يحسن من السعة التنفسية.
- يجب استخدام الصادات الحيوية (cefuroxime) في سياق الروتين العلاجي لهذا المرض لأنه غالباً ما يترافق مع انتانات تنفسية سفلية.

- تعطى الكورتيزونات الجهازية prednisone الفموي وhydrocortisone الوريدي على الرغم من أن فعاليتها متوسطة.

التهاب الأنف التحسسي أو حمى القش (Hay Fever):

الأعراض المميزة لالتهاب الأنف التحسسي هي: سيلان الأنف والحكة ونوبات العطس واحتقان الأنف وانسداده وقد تترافق مع انتفاخ والتهاب في الملتحمة والأجفان. يسبب مع الزمن نقص في حاستي الذوق والشم ويؤهب عند الأطفال لحدوث التهاب في الأذن الوسطى. يعالج التهاب الأنف التحسسي باعطاء:

- الستيروئيدات السكرية على شكل بخاخات أنفية (mometasone)
- مضادات الهيستامين (سيتريزين، لوراتادين)
- مضادات الاحتقان: مثل oxymethasoline وxylometazoline وnaphazoline وTetrahydrozoline (شادات α) و Pseudoephedrine (لا تعطى أكثر من 5 أيام)
- الكرومولين والنيدوكروميل
- مضادات مستقبلات الليكوترينات.

مسكنات السعال:

- مسكنات السعال المركزية مثل ديكستروميتورفان، كودئين، هيدروكودون. لا تعطى لمرضى الربو لأنها قد تثبط مركز التنفس.
- Benzonatate: هو عبارة عن مشتق بوتيل أمين يشتق كيميائياً من المخدرات الموضعية ولا يعطى أيضاً لمرضى الربو (في الربو يكون السعال منتج لطرد المفرزات الالتهابية والمخرشات لا يجب ايقافه بمسكنات السعال).

لا يفضل اعطاء مضادات السعال للأطفال تحت سن 6 سنوات.

مسكنات الألم المركزية

Opioid Analgesics

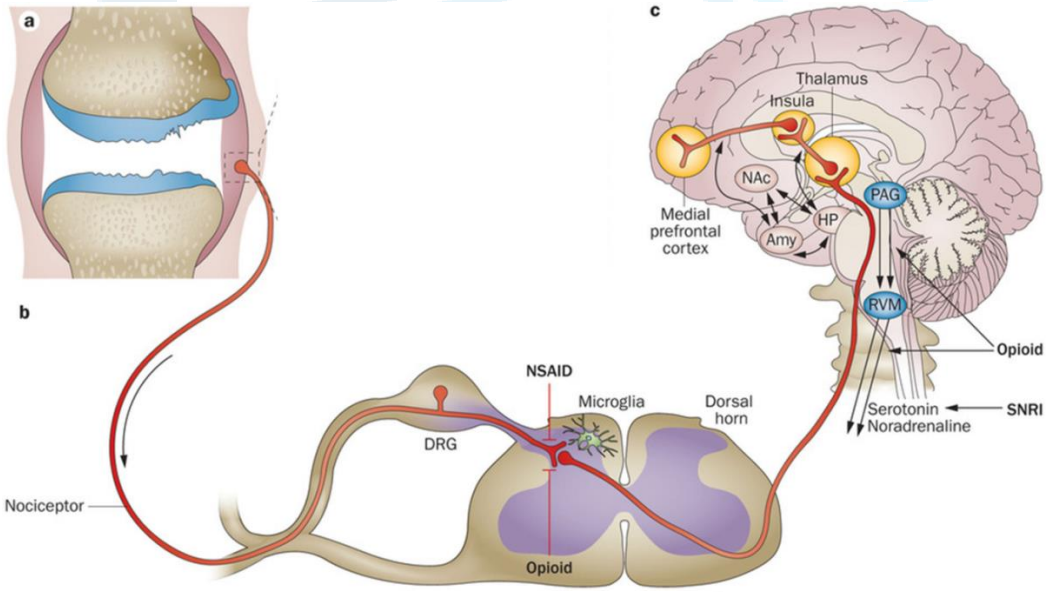
مقدمة:

يعتبر المورفين المستخلص من نبات الخشخاش poppy في عام 1803من أقدم المواد المستعملة لتسكين الألم ولا يزال التدبير العلاجي للألم من أعظم تحديات الطب السريري. يعرف الألم بأنه احساس غير سار قد يكون حاداً أو مزمناً وهو تجربة معتمدة على الشخص subjective experience.

الآلية العصبية للألم:

لدى دراسة الألم يجب التمييز بين مكونين أساسيين يلعبان دوراً في الآلية الامراضية وهما:

- الألياف العصبية المحيطية الواردة الحساسة للألم (nociceptive afferent neurons) (Nociceptors)
- الآلية المركزية التي تحول المدخلات الألمية الواردة إلى احساس بالألم.



تمتلك الألياف العصبية المحيطية الواردة الحساسة للألم نوعين من الألياف وهي:

الألياف Aδ وهي ألياف ميلينية (مغطاة بغمد النخاعين) وتنقل السيالة الألمية بسرعة كبيرة تصل إلى 20 م/ثانية

الألياف C وهي عبارة عن ألياف غير ميلينية وتنقل السيالة الألمية بسرعة أبطأ (2 م/ثانية) وتسبب ألماً منتشراً بطيئاً

تتفعل هذه الألياف بأحد المحرضات التالية:

الفيزيائية كالحرارة

الميكانيكية كالضغط أو القطع

الكيميائية كالوسائط الناجمة عن الأذية الخلوية (شوارد البوتاسيوم، البراديكينين، البروستاغلاندينات، الهيستامين والسيروتونين والمادة P)

تقع أجسام الأعصاب الواردة في العقد الجذرية الظهارية dorsal root ganglia وتدخل الألياف إلى الحبل الشوكي لتنتهي في القرن الظهري dorsal horn وهناك تلتقي بالأعصاب الناقلة transmission neurons حيث تتحرر النواقل العصبية (الغلوتامات أو المادة P) من الألياف الواردة وتحرض المستقبلات على الأعصاب الناقلة. تنقل الأعصاب الناقلة السيالة الألمية إلى المهاد مروراً بجذع الدماغ وبعدها إلى القشرة المخية حيث تتحول المدخلات الألمية إلى احساس بالألم.

يتم تعديل الاستجابة الألمية بتفعيل السبيل النازل Descending pathways من جذع الدماغ الذي يمارس فعلاً تثبيطياً على عملية نقل سيالة الألم من القرن الظهري إلى الدماغ وذلك من خلال افراز الإنكيفالينات، السيروتونين، النورابنفرين. يؤدي تحفيز المادة الرمادية المحيطة بالمسال periaqueductal grey area (PAG) إلى تفعيل الأعصاب المفرزة للإنكفالين التي تصل إلى النواة الرفائية لجذع الدماغ. يؤدي افراز السيروتونين من النواة الرفائية ونزوله إلى القرن الظهري للحبل الشوكي إلى تحفيز الأعصاب المثبطة البينية inhibitory interneurons وافرازها للإنكفالين أو الدينورفين (أفيونات داخلية المنشأ) والتي ترتبط بالمستقبلات μ الموجودة على نهايات ألياف C وألياف Aδ التي تحمل اشارات الألم من المستقبلات الألمية المحيطية. يؤدي تفعيل مستقبلات μ إلى تثبيط افراز المادة P من الأعصاب الواردة وبالتالي تثبيط تفعيل الأعصاب الناقلة للسيالة إلى المهاد. أي أن أنه يتم تثبيط الاشارة الألمية قبل وصولها إلى منطقة القشرة وترجمتها إلى ألم.

المسكنات الأفيونية:

تعتبر من الأفيونات opioids كل مادة تشبه الأفيون Opium وتبدي تأثيرات مشابهة لتأثيرات المورفين morphine-like effects يمكن معاكستها باستخدام الأضداد مثل النالوكسان naloxone وسنتحدث في هذه المحاضرة عن الأدوية التالية:

- مضاهئات المورفين Morphine analogues وهي مركبات ذات بنية شبيهة بالمورفين (phenanthrene derivative). قد تكون شادات مثل morphine و diamorphin أو شادات ضعيفة (جزئية) مثل codeine أو شادات/معاكسات مختلطة مثل nalorphine أو معاكسات مثل naloxone.
- مشتقات صنعية ذات بنية مختلفة عن بنية المورفين وتضم:
  - مجموعة الفينيل بيبيريدين مثل pethidine و fentanyl.
  - مجموعة الميثادون مثل methadone و dextropropoxyphene.
  - مجموعة البنزومورفان مثل pentazocine و cyclazocine.
  - مشتقات التيبائين نصف الصنعية مثل buprenorphine.

المستقبلات المورفينية:

تضم المستقبلات المورفينية عدة أنواع وهي جميعها من النوع المرتبط بالبروتين G وهي:

- المستقبلات μ ويعتقد أنها المسؤولة عن معظم التأثيرات المسكنة للألم للأفيونات وعن بعض التأثيرات الجانبية الناتجة عنها مثل تثبيط التنفس و النشوة euphoria والتركين والاعتماد.
- المستقبلات δ و تساهم في التأثيرات المسكنة للألم.
- المستقبلات κ وتشارك في الفعل المسكن للألم على مستوى النخاع الشوكي وتسبب حدوث التركين والانزعاج dysphoria إلا أن تأثيراتها الجانبية الأخرى أقل ولا تساهم في حدوث الاعتماد. وهناك بعض المسكنات النوعية التي تعمل فقط على هذا المستقبل.

ويوجد أيضاً

- المستقبل اليتيم المسمى NOP أو OP4 ويرتبط بحدوث الاعتماد على الأفيونات.
- المستقبل σ لم يعد يعتبر مستقبلاً أفيونياً لأن نوعية ارتباطه بالمستقبلات الأفيونية أقل ولأنه لا يعاكس بمعاكسات الأفيونات.

يبين الجدول التالي التأثيرات الوظيفية المترافقة مع تفعيل كل نوع من هذه المستقبلات

نوع المستقبل	التأثيروالفعل	ألفة الأفيونات داخلية المنشأ
μ	تأثير مسكن للألم على مستوى النخاع الشوكي وما فوق النخاع الشوكي (spinal and supraspinal analgia) ومحيطياً تثبيط التنفس Respiratory depression النشوة Euphoria تركين Sedation تقليل حركية الأمعاء تقبض الحدقة Pupil constriction الاعتماد الفيزيائي Physical dependence	endorphin> enkephalin> dynorphin
δ	تأثير مسكن للألم على مستوى النخاع الشوكي وما فوق النخاع الشوكي تثبيط التنفس تقليل حركية الأمعاء	enkephalin> endorphin & dynorphin
κ	تأثير مسكن للألم على مستوى النخاع الشوكي وما فوق النخاع الشوكي انزعاج Dysphoria تقليل حركية الأمعاء (أقل من μ) تقبض الحدقة (أقل من μ) تركين	Dynorphin > Endrophin & enkephalin

الشادات والمعاكسات:

لا تختلف الأفيونات فقط بنوع المستقبل الذي تعمل عليه وإنما تختلف أيضاً بكونها شادات أو معاكسات للمستقبلات المختلفة فبعضها يعمل كشاد كلي على أحد المستقبلات أوكمعاكس كلي أو شاد جزئي على بعض المستقبلات ومعاكس للمستقبلات الباقية مما يجعل صورة التأثيرات الفارماكولوجية لهذه المركبات معقدة جداً.

الشادات الكلية:

وتضم هذه المجموعة معظم الأدوية المشابهة للمورفين وتمتلك جميعها ألفة عالية للمستقبلات μ وألفة منخفضة للمستقبلات الأخرى. بعضها وخصوصاً الكودئين يصنف كشادات ضعيفة لأن تاثيراتها (العلاجية والجانبية) أقل من تأثيرات المورفين ويصنف في بعض المراجع كشاد جزئي.

(+ شاد، P مقلد جزئي، - معاكس)

	μ	δ	κ
Morphine	+++	+	+
hydromorphone, oxymorphone	+++		
Etorphine, bremazocine	+++	+++	+++
Methadone	+++		
Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil	+++		
Sufentanil	+++	+	+
Meperidine (Pethidine)	+++		
levorphanol	+++		
codeine, hydrocodon	+		
oxycodone	++		

الشادات الجزئية أو الشادات. المعاكسات المختلطة:

تميل هذه الأدوية لاحداث انزعاج dysphoria بدلاً من النشوة ربما عن طريق ارتباطها بالمستقبلات κ.

	μ	δ	κ
Pentazocine, ketocyclazocine	P		++
Nalbuphine	--		++
Nalorphine	---		+
Buprenorphine	P	--	--
Butorphanol	P		+++

المعاكسات:

تبدي هذه الأدوية فعالية منخفضة جداً عندما تعطى لوحدها ولكنها تحصر فعل الأفيونات الأخرى. تظهر فائدتها السريرية في علاج ومعاكسة التسمم بالأفيونات.

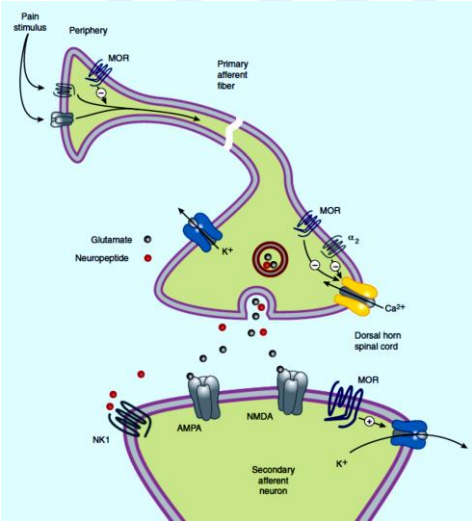
	μ	δ	κ
Naloxone	---	-	--
Naltrexone	---	-	---
Naltrindole	-	---	-
Naloxonazine	---	-	-
Diprenorphine	---	--	---

الأفيونات داخلية المنشأ:

	μ	δ	κ
β-Endorphin	+++	+++	
Dynorphin A	++		+++
Dynorphin B	+	+	+++
Met-enkephalin, Leu-enkephalin	++	+++	
α-Neoendorphin	+	+	+++

آلية فعل الأفيونات:

على المستوى الخلوي:



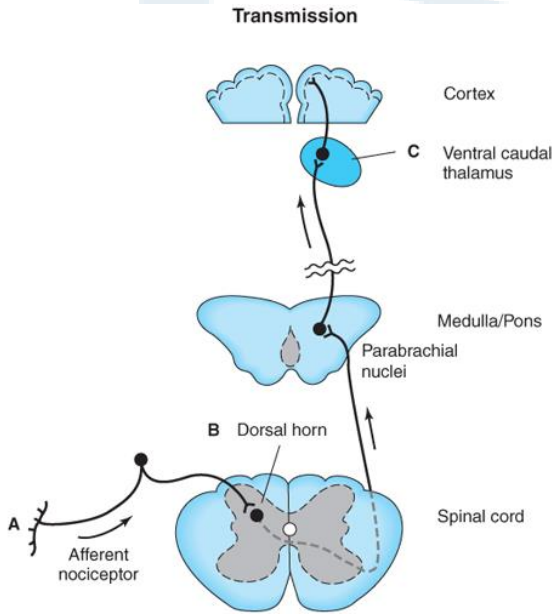
ترتبط الأفيونات بمستقبلاتها من النوع G-protein-coupled receptors ويؤثر في اغلاق أو فتح القنوات الشاردية في الخلية قبل وبعد المشبكية وبالتالي على السيالة العصبية الألمية حيث يحدث:

- تثبيط قنوات الكالسيوم المبوبة بالفولتاج في الخلية قبل المشبكية مما يمنع تحرر النواقل العصبية (الغلوتامات و الببتيدات العصبية)
- تسهيل فتح قنوات البوتاسيوم في الخلية بعد المشبكية مما يسبب حدوث فرط استقطاب ومنع استثارة هذه الخلية

تؤدي هذه الأفعال إلى تقليل الاستثارة العصبية وتثبيط نقلها إلى المراكز العصبية وبالتالي تقليل الألم.

على سبيل الاحساس بالألم (nociceptive pathway):

تتوزع المستقبلات الأفيونية بكثافة في القرن الظهري للنخاع الشوكي وفي الأعصاب الناقلة transmission neurons وعلى الأعصاب المحيطية الواردة الحساسة للألم. تسكن الأفيونات الألم عن طريق التأثير على عدة مواقع:



- عن طريق تثبيط استثارة الألياف العصبية الحسية المحيطية وتقليل تحريرها للنواقل العصبية المنشطة (A) في الشكل (peripheral effect). يظهر هذا التأثير بشكل خاص في حالات الالتهاب حيث يزداد التعبير عن المستقبلات الأفيونية في مثل هذه الحالات (أظهر حقن المورفين في أربطة الركبة بعد الجراحة تسكيناً فعالاً للألم).
- عن طريق تثبيط عملية النقل في القرن الظهاري للنخاع الشوكي (B) في الشكل (spinal effect). لقد تم الاستفادة من هذه التأثير من الناحية السريرية حيث يحقق حقن الأفيونات داخل السائل النخاعي الشوكي تسكينياً محلياً مع تقليل الأعراض الجانبية غير المرغوبة الناتجة عن التأثيرات فوق النخاعية كتثبيط التنفس والتركين والاقياء والغثيان التي تحدث عندما يعطى الدواء جهازياً.
- التأثير على المستقبلات على مستوى المهاد (C) في الشكل (supraspinal effect).

عندما تعطى جهازياً، لا تؤثر الأفيونات فقط في السبيل الصاعد الناقل للألم وإنما تؤثر أيضاً عن طريق تفعيل السبيل النازل (ذو الفعل التثبيطي) على عملية نقل سيالات الألم إلى المهاد حيث تفعل الأفيونات (داخلية أو خارجية المنشأ) الأعصاب التثبيطية مما يعزز من تثبيط عملية الاحساس بالألم في القرن الظهري.

تعمل الأفيونات خارجية المنشأ كما ذكرنا بشكل أساسي ومباشر على المستقبلات μ ولكنها تسبب أيضاً (عند اعطائها جهازياً) افراز الأفيونات داخلية المنشأ التي تعمل على كل أنواع المستقبلات (أيضاً δ وκ) ولذلك فإنه من الممكن الحصول على تأثيرات مختلفة حتى لو كان الدواء المعطى نوعياً للمستقبلات μ.

التأثيرات الفارماكولوجية:

يعتبر المورفين الدواء النموذجي الممثل لهذه المجموعة ولذلك سنناقش تأثيراته كدواء مرجعي بالنسبة لجميع الأفيونات.

1.التأثيرعلى الجملة العصبية المركزية:

- تسكين الألم Analgesia: يعتبر المورفين فعالاً في علاج الألم الحاد والمزمن المترافق مع الأذيات، الالتهاب، ونمو الأورام ويعتبر أقل فعالية في تسكين آلالام الاعتلال العصبي وآلام الأطراف الوهمية وألم العصب مثلث التوائم من تسكينه للآلام الأخرى.
- النشوة Euphoria: يعطي المورفين شعوراً قوياً بالرضا والارتياح ويعتبر ذلك جزءاً من تأثيراته المسكنة لأنه يقلل القلق والاهتياج المصاحبين للألم والأذيات. ويكون هذا الفعل واضحاً لدى المرضى المصابين بالكرب أما في المرضى الذين اعتادوا الآلام المزمنة فيكون تأثيره مسكناً فقط. يتم هذا التأثير عن طريق الارتباط بالمستقبلات μ الذي يتعاكس بحدوث الانزعاج dysphoria الناتجة عن الارتباط بالمستقبلات K. ولذلك فإن الأفيونات تختلف من حيث احداثها للنشوة (وذلك حسب ارتباطها بالمستقبلات K). لا يمتلك الكودئين والبنتازوسين هذا التأثير ويسبب النالورفين والنالبوفين بالجرعات المسكنة للألم حدوث الانزعاج بدلاً من النشوة.
- تثبيط التنفس Respiratory depression: يظهر تثبيط التنفس وبالتالي زيادة P_{CO2} في الدم بالجرعات المسكنة المستخدمة من المورفين و إن هذا التاثير بشكل مشابه للتأثيرات المسكنة يحدث عبر تفعيل المستقبلات μ. ويحدث ذلك نتيجة لنقص في حساسية مركز التنفس ل P_{CO2} ويعتبر من أكثر التأثيرات الجانبية غير المرغوبة للمورفينات والسبب الأشيع للموت بالتسمم المورفيني.
- تثبيط منعكس السعال: لا يرتبط هذا الفعل بالفعل المسكن أو المثبط للتنفس للمورفينات ولا تزال آليته غير مفهومة. وبشكل عام فإن زيادة الاستبدال على الزمرة الفنولية الهيدروكسيلية يزيد من الفعل المضاد للسعال بالنسبة للفعل المسكن للألم. ولذلك فإن الكودئين يستخدم بالجرعات تحت المسكنة كمسكن للسعال ويعتبر pholcodine أكثر فعالية إلا أنه يسبب الامساك.
- الاقياء والغثيان: يظهر هذا التأثير في 40% من المرضى المعالجين بالمورفين ويكون مؤقتاً ويزول عادة بعد تكرار الجرعات. يحدث نتيجة تفعيل المستقبلات المورفينية في المستقبلة الكيميائية القادحة في النخاع chemoreceptor trigger zone.
- تقبض الحدقة: ويحدث ذلك بالتأثير على المستقبلات μ وK في النواة المحركة للعين (oculomotor nucleus). تعتبر الحدقات النقطية من اهم الأعراض المشخصة للتسمم بالأفيونات.

- الحرارة: يعتقد أن تنظيم درجة حرارة الجسم يتم جزئياً بواسطة الأفيونات داخلية المنشأ وقد وجد أن تطبيق شاد لمستقبلات μ على المهاد الأمامي يسبب ترفع حروري وتطبيق شاد على مستقبلات K يسبب انخفاض في الحرارة.

2.التأثيرعلى السبيل المعدي المعوي:

ينقص المورفين من حركية الجهاز المعدي المعوي مما يؤدي لحدوث الامساك. يسبب تأخر الافراغ المعوي اطالة في زمن امتصاص الأدوية الأخرى. يزيد المورفين الضغط على الطرق الصفراوية بسبب زيادة قوة تقلص المرارة والمصرة المرارية ولذلك يجب تجنب اعطائه للمرضى المصابين بحصيات المرارة. يزيد ارتفاع الضغط داخل المرارة بشكل مؤقت من تراكيز الأميلاز والليباز في البلاسما. يعتبر اللوبيراميد من الأفيونات التي لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي ولكنه يبدي التأثيرات المعدية المعوية ولذلك يستخدم في السيطرة على الامساك.

3.تأثيرات أخرى:

على الجهاز القلبي الوعائي: تسبب الأفيونات بطء في نظم القلب باستثناء الميبريدين الذي قد يسبب تسرع قلب بسبب فعله المضاد للموسكارين.

تتثبط وظيفة الكلية بالأفيونات بسبب نقص التدفق الكلوي ووجد أن شادات μ تسبب فعلاً مضاد للادرار.

تطيل الأفيونات من زمن المخاض بسبب انقاصها لقوة عضلات الرحم (uterine tone)

تحرض افراز هرمون النمو والبرولاكتين والهرمون المضاد للادرار وتثبط افراز الهرمون اللوتيئيني.

يزيد المورفين من افراز الهيستامين من خلايا ماست بآلية بعيدة عن الارتباط بالمستقبلات الأفيونية. يسبب افراز الهيستامين تأثيرات موضعية كالشرى والحكة في موضع الحقن أو في كل الجسم أو تأثيرات جهازية كتقلص القصبات وانخفاض الضغط. لذلك لا يعطى المورفين لمرضى الربو. لا يحدث Pethidine هذه التأثيرات.

التحمل والاعتماد:

التحمل هو زيادة الجرعة المطلوبة لاحداث التأثير العلاجي المرغوب. تسبب الأفيونات التحمل خلال عدة أيام من الاستعمال ويشمل التحمل معظم تأثيرات المورفين كتسكين الألم والاقياء والنشوة وتثبيط التنفس ولا يؤثر في احداث الامساك وتقبض الحدقة. يفسر حدوث التحمل بعدم حدوث اعادة تصنيع للمستقبلات μ (في الحالة الطبيعية عندما يتم تفعيل المستقبلات بالأفيونات الداخلية يحدث بعد ذلك عملية التقام لهذه المستقبلات تتبع بعملية اعادة حساسية واعادة تموضع إلى غشاء الخلية ولكن المورفين غير قادر على احداث ذلك مما يسبب حدوث التحمل أما الميتادون المستخدم لعلاج تحمل واعتماد الأفيونات الأخرى يعتبر قادراً على احداث عملية اعادة تصنيع المستقبلات).

يعرف الاعتماد الفيزيائي للأفيونات بأن قطعها يؤدي إلى احداث تأثيرات فيزيولوجية معاكسة (متلازمة السحب abstinence syndrome) وتكون علامات الاعتماد أقل عندما يسحب الدواء بشكل تدريجي وتتضمن الأعراض

اهتياج، سيلان أنف، اسهال، فرط حرارة، فرط تهوية توسع حدقة، آلام عضلية، رجفان وعدائية مختلفة الشدة. تختلف درجة الاعتماد بين الأفيونات المختلفة وقد تتطور لاحداث الادمان أو الاعتماد النفسي psychological dependence (الحاجة الملحة للدواء).

الاستعمالات السريرية للأفيونات:

تسكين الألم:

تستخدم الأفيونات لتسكين الألم الشديد المستمر مثل الآلام المرافقة للسرطان. يعطى المورفين حقناً وريدياً أو عضلياً ولقد وجد أن استعمال جرعات منتظمة من الأفيونات أظهر نتيجة أفضل في تسكين الألم بالمقارنة مع استعماله عند الحاجة فقط. تستعمل أشكال صيدلانية فموية مديدة التأثير تؤمن التحرر البطيء للدواء (المورفين والأوكسيكودون). وعند تفاقم التأثيرات المعوية غير المرغوبة الناتجة عن التناول الفموي للمورفين يمكن أن يعطى الفنتانيل على شكل لطخات جلدية. يوجد أيضاً مستحضرات تنفخ داخل الأنف nasal insufflation من الأفيونات في بعض البلدان. وجد أن الأمفيتامين يعزز من تأثير الأفيونات لذلك فمن الجيد اعطاؤه معها. لا يعطى المورفين للأطفال وحديثي الولادة (يعتبر الميبيريدين بديلاً في هذه الحالة).

تستخدم الأفيونات أيضاً لتسكين آلالام المخاض ولكن يجب استعماله بحذر لكونه يعبر المشيمة إلى الجنين وقد يسبب حدوث تثبيط تنفسي. في حال حدوث التثبيط يحقن النالوكسون بشكل فوري لمعاكسة التثبيط. تسبب مشتقات الفينيل بيريدين (مثل الميبيريدين) تثبيطاً تنفسياً أقل ولذلك فهي الأكثر استخداماً في هذه الحالة.

تستخدم الأفيونات في تسكين ألم القولانج المراري والكلوي الحادين ولكن قد يحدث زيادة معاكسة في الألم نتيجة زيادة قوة العضلات الملساء ولكن يمكن السيطرة عليها بزيادة جرعة الأفيونات.

تثبيط منعكس السعال:

قل استخدام الأفيونات في هذا المجال بسبب تصنيع مركبات فعالة مسكنة للسعال دون تأثير مسكن أومسبب للادمان. ولكن الكودئين والديكستروميتورفان لا يزالان مستخدمين.

معالجة الاسهال:

مهما كان سبب الاسهال مثل الديفينوكسيلات واللوبيراميد.

في التخدير:

تستخدم الأفيونات قبل العمليات الجراحية بسبب تأثيراتها المسكنة والمركنة والحالة للقلق. وتستخدم أيضاً في التخدير أثناء العمل الجراحي (خصوصاً الجراحات القلبية) إما بالمشاركة مع المخدرات الأخرى أو لوحدها (0.02 . 0.70 مغ/كغ من الفنتانيل). يبدي المورفين تأثيراً فعالاً جداً عند حقنه في السائل المحيط بالنخاع الشوكي intrathecally ويستخدم في حالات التخدير حيث يكون تثبيط التنفس في هذه الحالة أقل ولكن ليس معدوماً.

الحرائك الدوائية:

العمر النصفي للمورفين ومشابهاته يتراوح بين 3 . 6 ساعات ويستقلب كبدياً ليعطي مورفين . 3 . غلوكورونيد ومورفين . 6 . غلوكورونيد الأكثر فعالية كمسكن ألم والذي يسهم في التأثير الفارماكولوجي الناتج. تطرح المستقلبات عن طريق البول.

الشادات القوية:

1.مشتقات الفينانترين:

- **المورفين والهيدرومورفون والأوكسي مورفون:**

تمتلك الخصائص المذكورة سابقاً.

- **الدیامورفین أو الهيروئين Diamorphine (heroin):**

هو مشتق ثنائي الأستيل من المورفين وتزال مجموعة الأستيل في الجسم ليعطي نفس تأثيرات المورفين. يختلف عن المورفين بانحلاله الكبير بالدسم ولذلك فهو يعبر الحاجز الدماغي الدموي بشكل أكبر مما يسمح باستخدام تراكيز أقل عند اعطائه فموياً أو تحت الجلد أو حقناً في السائل المحيط بالنخاع الشوكي. يستخدم حقناً وريدياً لاحداث الاعتماد (سوء استخدام) ويمنع استعماله في العديد من الدول.

- **الايتروفين Etorphine:**

مضاهئ للمورفين يتمتع بفعالية تفوق المورفين بـ 1000 مرة وله نفس تأثيراته. ليس لفعاليته العالية فائدة سريرية اضافية عن المورفين ولكنه يستخدم لاحتجاز الحيوانات حيث أن الجرعة الكافية لفيل مثلاً صغيرة كفاية لتوضع في حبة أو ابرة سهمية.

2.مشتقات الفينيل هيبتيل أمين:

- **الميتادون Methadone:**

يعمل الميتادون على المستقبلات μ وكذلك يثبط مستقبلات NMDA ونواقل اعادة قبط الأمينات الأحادية مما يفسر قدرته على اراحة الآلام الصعبة كألم السرطان وألم الاعتلال العصبي وخاصة بعد فشل المعالجة بالمورفين. يعطى بالطريق الفموي والوريدي والنخاعي وتحت الجلد وبالطريق الشرجي. يمتص بشكل جيد من السبيل المعدي المعوي وتوافره الحيوي أكبر بكثير من المورفين الفموي. زمن فعله أطول (عمره النصفي > 24 ساعة) ويعود ذلك إلى أن الدواء يرتبط ببروتينات الحيز خارج الوعائي ويتحرر بعدها ببطء مما يجعله يسبب تحملاً واعتماداً أقل بكثير من المورفين ويقلل من حدة وأعراض متلازمة السحب بالمقارنة مع المورفين.

يستخدم لمعالجة ادمان المورفين والهيروئين ولكن يجب الحذر من فرط الجرعة الذي قد يسبب تثبيطاً تنفسياً مميتاً.

3. مشتقات الفينيل بيبيريدين:

- **الفنتانيل Fentanyl ومجموعته:**

تضم هذه المجموعة Fentanyl ، وSufentanil و remifentanil وalfentanil وتستخدم بشكل رئيسي في التخدير وقد تعطى حقناً داخل السائل النخاعي الشوكي وحالات الآلام المزمنة الشديدة على شكل لصاقات جلدية. تختلف هذه المركبات في فعاليتها حيث يعد السوفنتانيل أقوى بخمس إلى سبع مرات من الفنتانيل أما alfentanil فهو أقل فعالية من الفنتانيل ولكنه أسرع في بداية التأثير وأقصر في زمن الفعل. يستقلب remifentanil بسرعة كبيرة جداً بأستراز الدم والأنسجة الأخرى مما يجعل عمره النصفي قصير جداً ولكن يمكن الاستفادة من هذه الميزة لدى استعماله في التخدير.

- **الميبريدين meperidine أو البيتيدين Pethidine :**

يشبه المورفين إلى حد كبير في تاثيراته الفارماكولوجية ما عدا أنه يسبب حدوث تململ بدلاً من التركين وبالاضافة لفعله المضاد الموسكاريني حيث يسبب جفاف فم وتغيم رؤية كآثار جانبية. يسبب النشوة كالمورفين ويسبب حدوث الاعتماد. يستقلب في الكبد إلى النوربيتيدين ذو التأثير المهلوس والمسبب للاختلاج وتظهر هذه التأثيرات لدى تناول جرعات فموية عالية منه (أعراض السمية تختلف عن المورفين). يفضل عن المورفين لتسكين آلام المخاض لأنه لا ينقص من قوة تقلص الرحم ولكن زمن اطراحه بطيء لدى حديثي الولادة وقد يتطلب الأمر اعطاء النالوكسون لمعاكسة تثبيط التنفس الحاصل لدى الرضيع. يتداخل مع مثبطات MAO ويسبب حدوث هيجان وترفع حروري واختلاج عند اعطائه بالمشاركة معها وربما يعود ذلك لزيادة تشكل النوربيتيدين بسبب تثبيط الطرق الاستقلابية البديلة. يستخدم لعلاج الألم الحاد وعمره النصفي 2.4 ساعات ويعطى فموياً وحقناً عضلياً ويستخدم في التخدير وقد قل هذا الاستخدام كثيراً لكون الميبريدين يمكن أن يسبب تسرع قلب وله تأثير سلبي على مقوية القلب.

4. مجموعة المورفينان:

- **Levorphanol:**

أفيون صنعي مشابه للمورفين.

الشادات المعتدلة إلى المتوسطة:

1. مشتقات الفينانترين:

- **الكودئين (3. ميتيل مورفين):**

يمتص فموياً بشكل أفضل من المورفين ولكنه يمتلك 20% فقط من التأثير المسكن للمورفين ولا يزداد هذا التاثير بالجرعات العالية لذلك فهو يستخدم فموياً لتسكين الآلام المتوسطة (الصداع وآلام الظهر). لا يحدث نشوة ويشارك عادة مع الباراسيتامول. يسبب تثبيط للتنفس كالمورفين ويسبب امساك. يمتلك تأثيراً مسكناً للسعال بشكل واضح ويستعمل في شرابات السعال. يبدي 10% من السكان مقاومة للفعل المسكن للكودئين بسبب نقص الأنزيم المزيل للميتيل في أجسامهم. يعتبر الديهيدروكودئين والهيدروكودون مشابهين تماماً للكودئين.

- **الأوكسي كودون Oxycodone:**

يعد أكثر فعالية من سابقيه ويستخدم بشكل مضغوطات مديدة التحرر في حالات الألم المعتدل إلى الشديد.

2. مشتقات الفينيل هيبتيل أمين:

الديكستروبروبوكسيفين وقد سحب من الأسواق بسبب سوء استعماله.

3. مجموعة الفينيل بيبيريدين:

الديفينوكسيلات Diphenoxylate:

ويستقلب إلى الديفينوكسين ويستخدم كمضاد اسهال.

اللوبيراميد Loperamide:

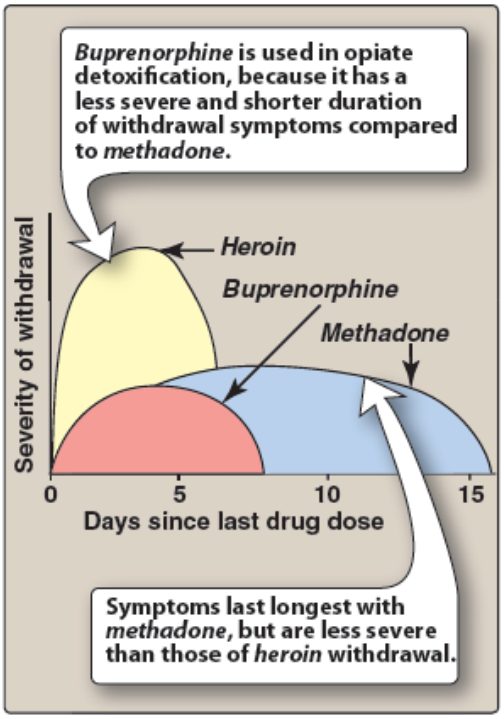
لا يعبر إلى الدماغ ويستخدم كمضاد اسهال.

الشادات/المعاكسات المختلطة:

1. مشتقات الفينانترين:

- **النالبوفين Nalbuphine:**

شاد قوي على مستقبلات κ ومعاكس لمستقبلات μ (لا يعاكس مستقبلات μ عند المرضى غير المعتمدين على المورفين). يسبب تثبيطاً تنفسياً يمكن أن يزداد بزيادة الجرعة إلى حد معين ولا يزداد بعدها ولكن في حال وصل حده الأعظمي يصبح مقاوم نسبياً للعلاج بالنالوكسون.



يستخدم لتسكين الآلام المتوسطة إلى الشديدة وفي التخدير وأثناء المخاض وقبل وبعد العمليات الجراحية.

- **البوبرينورفين Buprenorphine :**

هو شاد جزئي طويل التأثير على مستقبلات μ ومعاكس لمستقبلات K. يعود طول زمن تأثيره إلى بطء انفصاله عن المستقبلات μ وهذا ما يفسر مقاومته للعكس بالنالوكسون. يستخدم لعلاج الادمان بالمورفين.

2. مجموعة المورفينان:

البوتورفانول Butorphanol:

شاد كلي على مستقبلات K وشاد جزئي على مستقبلات μ. يستخدم بشكل واسع لتسكين آلام الشقيقة وتقليل الشعور بالقشعريرة shivering بعد العمليات الجراحية (تفعيل K) وقد يستعمل في التخدير وأثناء المخاض.

3. مجموعة البنزومورفان:

- **البنتازوسين Pentazocine:**

هو عبارة عن شاد/معاكس مختلط (شاد كلي على مستقبلات K وشاد جزئي على مستقبلات μ) وله خواص مسكنة للألم شبيهة بالمورفين. يميل لاحداث انزعاج (بدلاً من النشوة) وكوابيس وهلوسات وهو الآن نادر الاستخدام.

4. الميبتازينول Meptazinol:

له بنية كيميائية مختلفة عن الأفيونات السابقة. يعطى فموياً أو حقناً وله زمن فعل أقصر من المورفين وهو خال من التأثيرات الجانبية التي يحدثها المورفين فلا يسبب حدوث النشوة أو تثبيط التنفس ولكنه يسبب غثيان وتركين ودوار والتأثيرات الجانبية الناتجة عن الحصر الموسكاريني. له زمن فعل قصير ويستخدم في تسكين آلام المخاض أو بعد الولادة وهو شاد جزئي على مستقبلات μ.

5. الترامادول Tramadol:

مضاهئ صنعي للكودئين وهو شاد ضعيف على المستقبلات μ ومثبط ضعيف لاعادة قبط النورابنفرين والسيروتونين.

يستخدم بشكل واسع لتسكين آلام بعد الجراحة فموياً أو حقناً عضلياً أو وريدياً وهو فعال كالمورفين والميبيريدين في تسكين الآلام المتوسطة وأقل فعالية في تسكين الآلام المزمنة الشديدة. يستخدم لتسكين آلام المخاض ويسبب تثبيطاً للتنفس بشكل أقل عند الوليد. آثاره الجانبية أقل من الأفيونات الأخرى. يعتبر مستقلبه فاقد الميتيل أقوى بمرتين إلى أربع مرات من الدواء نفسه مما يزيد من تأثيره. يستقلب كبدياً ويطرح عن طريق الكلية وعمره

النصفي حوالي 6 ساعات وعمر مستقلباته 7.5 ساعات. يبدأ تأثيره بعد ساعة من اعطائه فموياً ويصل إلى التأثير الأعظمي بعد 3.2 ساعات. الجرعة العظمى اليومية 400 مغ. يسبب غثيان وإقياء ودوار وتركين وصداع أما تثبيط التنفس فهو أقل من المورفين (بنفس الجرعة) ويمكن معاكسته بالنالوكسون. يتداخل مع MAOIs.

6. التابينتادول Tapentadol:

يستخدم في علاج الآلام المعتدلة. يعتبر شاد متوسط الفعالية على المستقبلات μ ومثبط قوي لاعادة قبط النورابنفرين.

المعاكسات الأفيونية:

النالوكسون Naloxone:

دواء معاكس لجميع أنواع المستقبلات الأفيونية وهو يحصر فعل الببتيدات الأفيونية داخلية المنشأ وفعل الأدوية المشابهة للمورفين. يبدي تأثيراً قليلاً جداً لدى اعطائه لوحده ولكنه يعاكس وبسرعة فعل الشادات والشادات الجزئية. له تأثير ضعيف على عتبة الألم في الحالات العادية ولكنه يسبب فرط احساس بالألم في حالات الشدة والالتهاب (عندما تفرز الأفيونات الداخلية). يحصر الفعل المسكن لعلاج الوخز بالابر acupuncture analgesiaوالمعروف أنها تسبب افراز الأفيونات داخلية المنشأ. يستعمل سريرياً لمعاكسة تثبيط التنفس الناتج عن زيادة جرعة الأفيونات أو لدى حديثي الولادة (عند استخدام الأفيونات كمسكنات للألم أثناء المخاض). يعطى وريدياً ويبدي فعله بشكل فوري. عمره النصفي 2 4 ساعات ولذلك يعطى عدة مرات. ليس له تأثيرات جانبية مهمة ويستخدم لتحري ادمان الأفيونات (حيث تظهر علامات السحب).

النالتريكسون Naltrexone:

يشبه النالوكسون ولكن زمن فعله أطول (عمره النصفي حوالي 10 ساعات).

المسكنات المستخدمة لعلاج آلام الاعتلال العصبي:

تحدث آلام الاعتلال العصبي نتيجة أمراض عصبية تصيب الأعصاب الحسية في الأنسجة المحيطية وتظهر هذه الآلام بنتيجة عدة عوامل كحدوث السكتة الدماغية أو الأذيات العصبية الميكانيكية أو الاعتلال العصبي السكري أو الاصابة بزنار النار (herpes zoster infection) ولا تزال آلية خدوث هذا الألم غير مفهومة بدقة. من الأدوية المستخدمة في هذا المجال:

- مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة وخاصة imipramine وamitriptyline والتأثير المسكن غير مرتبط بالفعل المضاد للإكتئاب.
- مضادات الصرع مثل Carbamazepine وgabapentin وphenytoin.

- الليغنوكائين الوريدي Intravenous lignocaine (الليدوكائين): وهو مخدر موضعي ذو عمر نصفي قصير ويعمل على حصر التفريغ العفوي من النهايات العصبية الحسية المتأذية ولكن سبب تأثيره المسكن المتواصل غير مفهوم حتى الآن.

يستخدم ziconotide حاصر قنوات الكالسيوم المبوبة بالفولتاج من النوع N حالياً حقناً في السائل الشوكي لعلاج حالات الألم المعندة على المسكنات المعروفة.