



جامعة المنارة

كلية: الصيدلة

اسم المقرر: علم تأثير الأدوية 2 (عملي)

إعداد: د. نعيم حسن

إعطاء: د. علاء احمد



العام الدراسي

الفصل الدراسي

<https://manara.edu.sy/>

جدول المحتويات Contents

رقم الصفحة	العنوان
3	مدخل إلى علم تأثير الأدوية / مراجعة أدوية الجهاز العصبي الذاتي
20	أدوية الزرق
24	أدوية القرحة الهضمية
30	أدوية الإسهال
33	أدوية الإمساك
37	مضادات الإقياء
41	أدوية تخلخل العظام
49	المرخيات العضلية الهيكيلية
54	الأدوية المستخدمة في فقر الدم وعوامل النمو المكونة للدم
60	المخدرات الموضعية
64	الأدوية المضادة للديدان
67	مضادات الفطور
79	الأدوية الجلدية
85	مدخل إلى علم الأدوية التجريبي

الغاية من المقرر:

تعريف الطالب بالأدوية المستخدمة في علاج العديد من الأمراض الشائعة

الجلسة العملية الأولى

مدخل إلى علم تأثير الأدوية

يعرف علم تأثير الأدوية **Pharmacology** بأنه دراسة التأثيرات المتبادلة بين الدواء والجسم، ويقسم إلى:

- الديناميكية الدوائية **Pharmacodynamics**: تأثير الدواء على الجسم.
- الحركات الدوائية **Pharmacokinetics**: تأثير الجسم على الدواء.

الدواء: Drug

هو كل مادة ذات بنية كيميائية محددة (بروتينات، أو ببتيدات، أو سكريات، ...)، من خارج العضوية الحية، تعدل وظائف الخلايا الحية وتعطي للمرضى بهدف الشفاء من المرض أو التخفيف منه، أو لوقاية المريض من الإصابة بالمرض أو إحدى اختلالاته، أو لتشخيص المرض.

يتراوح الوزن الجزيئي لمعظم الأدوية بين 100 – 1000 دالتون.

يرتبط الدواء بالمستقبلات من خلال روابط مختلفة إلا أن أقوى الروابط هي الروابط التساهمية التي تسبب ارتباط غير عكوس.

أنواع المستقبلات:

1. المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية:

- ارتباط الدواء بها يسبب تغيير في تدفق الشوارد وبالتالي تغير في الكمون الكهربائي.
- الاستجابة سريعة جداً، وهي الأسرع من بين أنواع المستقبلات (بالميلي ثانية).
- مثل المستقبلات النيوكوتينية ومستقبلات GABA.

2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G:

- تستغرق الاستجابة عدة ثوانٍ أو دقائق.
- مثال: مستقبلات النورأبنفرين والمستقبلات الموسكارينية.

- أنواعها:

- ✓ Gs: يفعّل الأدينيل سيكلاز (AC) وبالتالي زيادة AMPc داخل الخلية.
- ✓ Gi: يبطئ الأدينيل سيكلاز (AC) وبالتالي انخفاض AMPc داخل الخلية، أو يمكن أن تسبب فتح قنوات البوتاسيوم في القلب وتباطؤ ضربات القلب.
- ✓ Gq: يفعّل الفوسفوليباز C وبالتالي زيادة IP3 (اينوزيتول ثلاثي الفوسفات) وتراكيز DAG (دي أسيل غليسرول).

3. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات:

• تتراوح الاستجابة بين دقائق حتى ساعات.

• أنواعها:

- ✓ المستقبلات ذات الفعالية الأنزيمية: تفعّل البروتين كيناز وتسبب فسفرة ذاتية، وتنظم النمو والاستقلاب والتمايز، مثل مستقبلات الإنسولين وعامل النمو البشري.
- ✓ مستقبلات السيتوكينات: لا يكون أنزيم التيروزين كيناز جزءاً منها.

4. المستقبلات داخل الخلوية:

• يقع المستقبل داخل الخلية

• لا تظهر التأثيرات قبل نصف ساعة وتستمر لفترة ساعات - أيام.

• أمثلة: الهرمونات الستيروئيدية، هرمونات الدرق، فيتامين د.

ملاحظة: الأنواع الثلاثة الأولى من المستقبلات تعبر الغشاء السيتوبلاسمي، أما النمط الرابع بتوضع داخل الخلية.

أدوية الجهاز العصبي الذاتي

الجملة العصبية نظيرة الودية Cholinergic

- الناقل العصبي الأساسي هو الأستيل كولين Ach.
- يصنطن الأستيل كولين اعتباراً من الكولين والأستيل COA بفعل أنزيم كولين أستيل ترانسفيراز ChAT.
- تعمل خميرة الأستيل كولين استراز AchE على شطر الأستيل كولين إلى كولين وأسيتات، العمر النصفي للأستيل كولين قصير جداً (ثواني).
- ارتباطه بالمستقبلات قبل المشبكية M2 يثبط تحرر الأستيل كولين.
- ثبط السموم الوشيقية تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية.

المستقبلات الكوليnergية:

1. المستقبلات الموسكارينية M:
 - المستقبلات 1, 3, 5 M: من النمط Gq تفعّل الفوسفوليباز C.
 - المستقبلات 2, 4 M: من النمط Gi تثبّط الأدينيل سيكلاز وتفعّل قنوات البوتاسيوم.
2. المستقبلات النيكوتينية N:
 - من المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية.
 - تسبّب مرور الصوديوم إلى داخل الخلية مما يسبّب نزع استقطاب.
 - النوع الموجود في الوصل العصبي العضلي Nm – النوع الموجود في العقد العصبية والجملة العصبية المركزية هو Nn.

الجملة العصبية الودية Adrenergic

- النواقل العصبية في الجملة الودية: النورأدرينالين (النورأبينفرين) – الأدرينالين (الأبينفرين) – الدوبامين وتسمى الكاتيكول أمينات.
- ينطلق اصطناعها من الحمض الأميني التيروزين.

المستقبلات الأدرينجية:

1. مستقبلات ألفا: α

α_1 : من النمط Gq 

α_2 : من النمط Gi 

2. مستقبلات بيتا β

$\beta_1, 2, 3$: كلها من النمط Gs 

3. المستقبلات الدوبامينية.

ملاحظة:

زيادة AMP في القلب تؤدي إلى فسفرة قنوات الكالسيوم وبالتالي تدفق شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية وزيادة القلوصية.

أما في العضلات الملساء فإن تنبيه مستقبلات β_2 وزيادة AMP يقود إلى تثبيط كيناز سلاسل الميوزين وتثبيط التقلص.

الجملة الودية	الجملة نظيرة الودية	
α_1 توسيع الحدقة β تساهم في إنتاج الخلط المائي α_2 إنقاوص إنتاج الخلط المائي	تقبض الحدقة - تسهيل تدفق الخلط المائي	العين
زيادة عدد ضربات القلب - زيادة القدرة التقلصية للعضلة القلبية (β_1)	تباطؤ ضربات القلب - إنقاوص تقلص الأذينات - تطاول زمن انتقال النبضة	القلب
α الأووية في الجلد والأحشاء تحوي مستقبلات α وتسبب تقبض الأوعية α الأووية في العضلات الهيكيلية والشرايين الإكليلية تحوي مستقبلات β_2 وتوسيع الأوعية تحتوي الأوردة مستقبلات α_1 تسبب التقبض	ارتخاء العضلات الملساء وتوسيع الأوعية	الأوعية
تفعيل مستقبلات β_2 يسبب توسيع القصبات وارتخاء العضلات الملساء	تشنج قصبي - تقلص العضلات الملساء	القناة التنفسية
β_2 ارتخاء القناة الهضمية وتقليل مفرزاتها α_1 تقبض المصرات	تقلص العضلات - ارتخاء المصرات - زيادة الحركة التمعجية على طول الأمعاء	القناة الهضمية
β_2 ارتخاء العضلات α_1 تقبض المصرات	تقلص المثانة - ارتخاء المصرات - إفراغ البول	القناة البولية

β_2 ارتخاء الرحم α_1 تقلص الرحم		الرحم
	زيادة المفرزات	الغدد المفرزة
زيادة المفرزات - تكون المفرزات لزجة ومخاطية	زيادة المفرزات مائية	الغدد اللعابية
	الموسكارينية: التعلم والذاكرة وضبط حركات الجسم النيكوتينية: التيقظ والتعلم والذاكرة	الجملة العصبية المركبة
	تفعيل Nm يسبب نزع استقطاب ناتج عن زيادة النفوذية للصوديوم وبالتالي حدوث التقلص	الوصل العصبي العضلي
β_2 و α_1 انحلال الغليكوجين واستحداث السكر β_1 و β_3 انحلال الدسم في النسيج الشحمي β_2 يزيد إفراز الإنسولين من البنكرياس α_2 ينقص إفراز الإنسولين		التأثيرات الاستقلالية
β_1 يعزز تحرر الرينين وزيادة الأنجيوتنسين 2 وتحفيز الألدوسطيرون والاحتباس المائي الصودي		الكلي
α انتصاب الشعراة		الشعر

ملاحظة:

- مستقبلات α_2 قبل المشبكية ثبّط تحرر واصطناع النورأبنفرین.
- مستقبلات β_2 قبل المشبكية تعزز تحرر النورأبنفرین.

الأدوية الكوليnergية (نظيرة الودية)

(I) الناهضات الكوليnergية:

- ✓ الناهضات المباشرة: ترتبط مع المستقبلات الموسكارينية و/أو النيكوتينية وتفعلها مباشرةً
- ✓ الناهضات غير المباشرة: تثبّط الكوليnergية استراز وبالتالي تثبّط حلمة الأستيل كوليnergية مما يزيد من تأثيراته.

(II) المناهضات الكوليnergية:

✓ المناهضات الانتقائية للمستقبلات الكوليnergية.

✓ المناهضات العقدية.

✓ المناهضات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي.

ملاحظة: من جدول تأثيرات الجملة نظيرة الودية يمكن معرفة تأثيرات كل دواء دون حفظها بشكل مفرد.

الناهضات (المقلّدات) (الشادات) المباشرة:

• بيتانيكول Bethanecol

• كارباكول Carbachol

• بيلوكاربين Pilocarpine

- إن الأستيل كولين يتفكك بسرعة بواسطة AchE وكذلك تأثيراته معممة (يؤثر على M وN) ← لا يصلح للاستخدام السريري.

1- بيتانيكول :Bethanecol

■ مقاوم للكولين إستراز المشبكية.

■ يؤثر فقط على المستقبلات الموسكارينية.

■ يستعمل في حالات الإمساك، واحتباس البول (انظر جدول التأثيرات نظيرة الودية).

■ يستعمل في علاج حالات وهن المثانة ووهن الأمعاء بعد العمليات الجراحية.

■ الآثار الجانبية (آج): تعرق، إلعاب، انخفاض ضغط، إسهال وتشنج قصبي.

2- كارباكول :Carbachol

■ مقاوم للكولين إستراز المشبكية.

■ بسبب عدم نوعية تأثيراته (يؤثر على كل من M وN)، يستعمل موضعياً على العين لفعله المقبض للحدقة.

■ يستفاد من فعله المقبض للحدقة والمقلص للعضلة الهدبية في التخفيف من الضغط داخل العين IOP عند

مرضى الزرق Glaucoma من خلال تسهيل تدفق الخلط المائي (من الخطوط العلاجية الأخيرة).

3- بيلوكاربين :Pilocarpine

■ قلويド طبيعي، له إلفة لمستقبلات الموسكارين.

- خيار أول في الحالات الإسعافية للزرق مغلق الزاوية من خلال الفعل المقبض للحدقة والمقلص للعضلة الهدبية.
- يسبب اضطراب في الرؤية الليلية.
- يستعمل في الزرق مفتوح الزاوية ولكن ليس من الخيارات الأولى.
- يحفز إنتاج اللعاب وبالتالي يستعمل عند المرضى الذين لديهم جفاف فم في متلازمة شوغرن (يوجد دواء آخر هو **Cevimeline** شاد موسكاريني يستعمل أيضاً في متلازمة شوغرن).

الناهضات غير المباشرة (مثبطات أنزيم الكولين إستراز):

أولاً: المثبطات العكوسية:

- تستعمل موضعياً لعلاج الزرق بنمطيه (فقط المركبات عالية الانحلال بالدهن) (ولكن طورت مركبات أفضل منها لعلاج الزرق).
- تستعمل جاهزاً لعلاج الوهن العضلي الوخيم (يفضل المركبات قليلة الانحلال بالدهن).
- تستعمل المركبات عالية الانحلال بالدهن أيضاً في داء الأלצהيمر Alzheimer's Disease (AD) وذلك لتخفييف الأعراض فقط.
- تعاكس تأثيرات المناهضات الكولنرジية التنافسية، وبالتالي تكون بمثابة ترياق لها.
- تشمل الآثار الجانبية تأثيرات نظيرة ودية (من الجدول).

Physostigmine	Neostigmine	Edrophonium	Demecarium	Ambenonium
Pyridostigmine	Tacrine	Rivastigmine	Donepezil	Galantamine

- **فيروستغمين:** انحلاليته عالية في الدسم → يجتاز CNS (تحفييف أعراض AD) + يُطبق عينياً (علاج الزرق). وبما أنه يعبر CNS فهو ترياق نوعي للتسمم بالأتروبين (حاصر موسكاريني تنافسي يعبر CNS أيضاً)، وكذلك للأدوية ذات التأثيرات المضادة للفعالية الكولينية.
- **نيوستغمين:** طبيعته قطبية → لا يخترق CNS، وبالتالي تأثيره في العضلات الهيكلية أقوى من تأثير الفيروستغمين، لذا يستعمل في العلاج العرضي للوهن العضلي الوخيم (الببيل)، كذلك يستعمل لتتبيله القناة الهضمية والمثانة بعد العمليات الجراحية. وبما أنه لا يجتاز CNS فهو ترياق نوعي للتسمم بالتوبوكورارين (حاصر نيكوتيني تنافسي على مستوى الوصل العصبي العضلي أي محيطياً).
- **إيدروفونيوم:** فترة تأثيره قصيرة → يستعمل لتشخيص الوهن العضلي الوخيم.
- **ديميكاريوم:** علاج الزرق.

- تاكرین، دونبيزيل، غالانتامين، ريفاستغمين: تستعمل في علاج داء الألزهايمر (ابطاء سير المرض)، نتيجة اختراقيتها العالية لـ CNS. ودواء تاكرین هو أول مركب تم تطويره لعلاج AD ولكن سميته الكبدية المرتفعة أدت إلى استبداله بأدوية أخرى (مثل مناهضات مستقبلات الغلوتامات Memantine).

ثانياً: المثبطات غير العكوسة:

- تسمى مركبات الفوسفور العضوية (إسترارات عضوية لحمض الفوسفور).
- تشكل معقد عضوي مع إنزيم AchE، مما يؤدي إلى تعطيل فعاليته بشكل دائم.
- يستعمل قسم منها كمبيدات حشرية (Parathion - Malathion).
- يستعمل بعضها عسكرياً كسموم عصبية (Soman – Tabun – Sarin – VX).
- بعضها استعمالات علاجية (Isoflurophate - Echothiophate) تستعمل في علاج الزرق المزمن (قل استعمالها حيث قد تسبب بحدوث الساد).
- ترياق التسمم بهذه المركبات: Pralidoxime

المناهضات (الحاصرات) الموسكارينية:

المركبات الطبيعية:

- **1- الأتروپين Atropine**
 - حاصر تنافسي غير انتقائي للمستقبلات الموسكارينية.
 - اختراقيته لـ CNS جيدة ← يحاصر M مرکزياً ومحيطياً.
 - يسبب بالجرعات المنخفضة تباطؤ القلب (حصار M2 قبل المشبكية وبالتالي زيادة تحرر الأستيل كولين)، وبالجرعات الأعلى يسبب تسريع القلب (حصار M2 في القلب وبالتالي تثبيط تأثير الأستيل كولين).
 - يسبب توسيع الحدقة ← فحص قعر العين، ولكن قل استخدامه لهذا الغرض لأنه يؤدي إلى شلل العضلة الهدبية وبالتالي العجز عن المطابقة وتشوش الرؤية ورفع ضغط العين.
 - يستعمل حالاً للتشنج في القناة الهضمية (علاج الإسهال) والقناة البولية (علاج السلس البولي).
 - يسبب جفاف الفم، ويقلل من مفرزات الغدد العرقية والدموعية (ارتفاع حرارة الجسم). يستطُب لتنبيط الإفرازات قبل العمليات الجراحية.
 - ترياق نوعي للتسمم بالناهضات الكولنرجية (ترياق الفيزوستغمين).
 - مضادات الاستطباب: الزرق - ضخامة البروستات - تسريع القلب (وبالتالي لا يفضل استعماله عند المسنين).
 - علامات التسمم: توسيع الحدقة - جفاف الفم - تسريع القلب - ارتفاع حرارة الجسم.

2- السكوبولامين: Scopolamine

- تأثيراته على CNS أعلى من تأثيرات الأتروبين.
- يملك تأثير مثبط لـ CNS يسبب النعاس والنسorian.
- يستعمل في علاج دوار الحركة وهو أفضل الأدوية في الوقاية منه.
- يترافق مع تركين وجفاف فم وبقية التأثيرات المعروفة للأتروبين.

المستحضرات الصناعية:

1- ايبر اتروبيوم Ipratropium وتيوتروبيوум Tiotropium: تستعمل في علاج الربو والانسداد الرئوي المزمن COPD، وتعطى إنشاقاً.

2- حالات تشنج في الاضطرابات الهضمية والبولية:

<u>Clidinium</u>	<u>Methscopolamine</u>	<u>Butylscopolamine</u>	<u>Propanthelin</u>	<u>Isopropamide</u>
------------------	------------------------	-------------------------	---------------------	---------------------

3- حالات تشنج القناة البولية بشكل نوعي لعلاج السلس البولي بشكل نوعي:

<u>Oxybutynin</u>	<u>Tolterodine</u>	<u>Propiverine</u>	<u>Solfinacine</u>	<u>Trospium</u>
-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-----------------

4- تروبيكاميد Tropicamed: يستعمل موضعياً لفحص قعر العين عبر فعله الموسّع للحدقة (فترّة تأثيره أقل من الأتروبين).

5- Benzhexol and Benztropine: اخترافيته لـ CNS عالية لذلك تستعمل في علاج داء باركنسون.

6- Pirenzepine: يستعمل في علاج القرحة الهضمية نتيجة لحصره مستقبلات M3 على مستوى الخلية الجدارية المعدية.

مناهضات أو حاصرات المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي:

أولاً: الحاصرات غير النازعة للاستقطاب (حاصرات المستقبلات النيكوتينية):

- مشتقات التوبوكورارين Tubocurarine باستثناء السوكسينيل كولين.
- ترتبط مع المستقبلات النيكوتينية وتمنع ارتباط الأستيل كولين بها وبالتالي لا يحدث نزع استقطاب لغشاء الخلية العضلية وبالتالي تثبيط تقلص العضلة.
- هي حاصرات تنافسية وبالتالي يمكن التغلب على تأثيراتها بزيادة تراكيز الأستيل كولين في الفجوة المشبكية ← ترياقها مثبطات الكولين إستراز التي تعمل محيطياً (ترياق التوبوكورارين هو النيوستغمين والعكس بالعكس).

ثانياً: الحاصرات النازعة للاستقطاب (ناهضات المستقبلات النيكوتينية):

- **السوکسینیل کولین Succinylcholine.**
- غير تنافسي، لا يوجد له معاكسات دوائية حيث أنه لا يتخرّب بالکولین إستراز المشبكية، لكن يتخرّب بالکولین إستراز البلازمية وبالتالي يعالج الانسمام به بنقل الدم الطازج الحاوي على أنزيمات الكولین إستراز.
- بدء تأثيره سريع، وفترة تأثيره قصيرة → مفيد في التنبيب الرغامي.
- يسبب انقطاع النفس ملن لديه عوز في الكولین إستراز البلازمية.
- تداخل دوائي مع الهالوتون، حيث عند مشاركته معه يحدث فرط حرارة وصلابة عضلية.

الأدوية الأدرينجية (الودية)

الناهضات المباشرة: تربط مباشرةً بالمستقبلات

(I) الكاتيكول أمينات الداخلية:

1. الأبنفرین (الأدرينالين):

- يزيد قلوصية القلب وعدد ضربات القلب (β_1) وبالتالي نتاج القلب → يزيد الضغط الانقباضي.
- يسبب توسيع الشرايين الإكليلية (β_2) → تنخفض المقاومة الوعائية → ينقص الضغط الانبساطي.
- يسبب تقبض الأوعية الدموية في الجلد والأحشاء والأغشية المخاطية (α_1)، ويوسع الأوعية في العضلات الهيكالية (β_2) حيث يزيد تدفق الدم أثناء التمارين الرياضية. كذلك يسبب تقبض الأوردة (α_1).
- يوسع القصبات (β_2)، يزيد الغلوكوز في الدم، ويحفز انحلال الدسم في النسيج الشحمي.
- يقلّص العضلات الشعاعية للحدقة (α_1) → توسيع الحدقه.
- يشرك مع المدرات الموضعية لفعله المقبض للأوعية وبالتالي يطيل من مدة تأثيرها ويقلل من انتشارها الجهازي مما يقلل من آثارها الجانبية الجهازية.

2. النور أبنفرین (النورأدرينالين):

- ولعه ضعيف تجاه مستقبلات بيتا 2.
- يزيد المقاومة الوعائية المحيطية والضغطين الانقباضي والانبساطي، ويسبب منعكس يتجلّى بنقصان ضربات القلب، وليس له تأثير موسع للقصبات.

3. الدوبامين:

- هو طليعة للنور أينفرين.
- تدعى مستقبلاته بالمستقبلات الدوبامينية، ولها عدة أنماط: D1, D2, D3, D4, D5.
- تتواجد الأنماط الخمسة في مناطق مختلفة من الدماغ، وتتواجد مستقبلات D1 في الأوعية الدموية محيطياً خاصةً في الكلى.
- يسبب تفعيل مستقبلات D1 توسيعاً وعائياً، ولهذا أهمية سريرية على مستوى الكلية والأنحاء الأخرى، كونه يزيد من التدفق الدموي فيها.
- يفعّل الدوبامين أيضاً مستقبلات بيتا 1 ويزيد من قلوصية وعدد ضربات القلب.
- **ملاحظة:** ينبه الدوبامين بالجرعات المنخفضة مستقبلات D1 مما يؤدي إلى توسيع الأوعية، أما بالجرعات المرتفعة يفعّل مستقبلات α_1 وبالتالي يسبب تقبض وعائي.
- يستعمل الدوبامين في علاج الصدمة (ينبه القلب ويزيد تدفق الدم للكلى وبالتالي يحسن الإدرار)، كما يستعمل في علاج قصور القلب الاحتقاني CHF.

(II) الكاتيكول أمينات الصناعية:

1. ايزوبروتيرينول (ايزوبرينالين) :Isoprenaline

- منبه قوي جداً لمستقبلات بيتا 1 و2، وتأثيراته ضعيفة جداً على مستقبلات ألفا.
- يزيد قلوصية وعدد ضربات القلب وينقص المقاومة الوعائية المحيطية (زيادة الضغط الانقباضي، هبوط الضغط الانبساطي).
- يوسع القصبات.

2. الدوبوتامين :Dobutamine

- ناهض انتقائي لبيتا 1.
- يزيد نتاج القلب ويستعمل في قصور القلب الاحتقاني.

(III) ناهضات مستقبلات ألفا 1:

1. فينيل إفرين :Phenylephrine

- دواء صنعي، ناهض مباشر لمستقبلات ألفا 1، عمره النصفي أطول.
- تأثيره محصور على الأوعية ويسحب تقبضها وهو يزيد الضغط الانقباضي وكذلك الانبساطي ويسحب تباطؤ قلب انعكاسي.

- مضاد احتقان أنفي، موسع للحدقة ومزيل للاحتقان العيقي، يرفع ضغط الدم. (يشابهه **Naphazoline** • بالتأثيرات).

Oxymetazoline – Xylometazoline .2

- تستعمل مع الفينيل إفرين كمضادات احتقان موضعية على شكل قطرات أنفية.
- يسبب تطبيقها بجرعات عالية ولمدة طويلة إقفارات في مخاطية الأنف بسبب فعلها المقبض للأوعية.
- يسبب الاستعمال المديد كذلك حدوث الاعتماد، وتسبب عند إيقافها توسيعاً وعائياً (احتقان ارتدادي).

ناهضات مستقبلات ألفا 2: IV

<u>Methyldopa</u>	<u>Clonidine</u>	<u>Guanabenz</u>	<u>Guanafacine</u>
-------------------	------------------	------------------	--------------------

- تملك تأثيرات مركبة وتصل لـ CNS حيث تفعّل مستقبلات ألفا 2 قبل المشبكية وهذا يقود لتقليل تحرر النورأدرينالين، تستعمل في علاج ارتفاع ضغط الدم.
- ميتيلى دوبا هو الخيار الأول في علاج ارتفاع ضغط الدم لدى الحوامل.
- يستخدم الكلونيدين للتخفيف من الأعراض المرافقة لسحب الأفيونات والتدخين.
- Apraclonidine** و **Brimonidine** هي شادات لمستقبلات α2 في الظهارة الهدبية، تستعمل موضعياً لعلاج الزرق مفتوح الزاوية من خلال تقليل إنتاج الخلط المائي.

ناهضات مستقبلات بيتا: V

<u>Salbutamol</u> (Albuterol)	<u>Terbutaline</u>	<u>Metaproterenol</u>	<u>Pirbuterol</u>
----------------------------------	--------------------	-----------------------	-------------------

- ناهضات انتقائية لبيتا 2، تستعمل في علاج نوبات الربو، حيث تتمتع المركبات السابقة ببدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة. كذلك تستعمل لإيقاف المخاض المبكر (تفعيل بيتا 2 في الرحم مما يؤدي إلى إرخائه) وعلاج عسر الطمث. تشمل الآثار الجانبية: رجفان أطراف، تسرع قلب.

Formeterol – Salmeterol ➤
موسّعات قصبية ببدء تأثيرها متأخر نسبياً وطويلة مدة التأثير، يستمر تأثيرها لمدة 12 ساعة ← المعالجة الوقائية من نوب الربو.

Ritodrine ➤ له تأثير شاد نوعي على مستقبلات بيتا 2 في الرحم، وبالتالي يستعمل للتقليل من خطر المخاض المبكر وعلاج عسر الطمث.

➤ Isoxuprine: لعلاج نقص التروية الدموية المحيطية والدماغية (توسيع الأوعية β_2) + إيقاف المخاض المبكر وعلاج عسر الظمث (إرخاء الرحم β_2)

(VI) ناهضات المستقبلات الدوبامينية:

• Fenoldopam: ناهض لمستقبلات D1 المحيطية، ويسبب توسيع وعائي، حيث يستعمل في علاج ارتفاع ضغط الدم الشديد بشكل وريدي.

الناهضات غير المباشرة: Indirect agonists

• لا ترتبط بالمستقبلات بعد المشبكية، لكن تعزز من تحرر النواقل الودية من النهايات العصبية (مثل: الأمفيتامين والتيرامين) أو تقلل من عودة قبطها من قبل النهايات العصبية قبل المشبكية (مثل: الكوكائين).

:Amphetamine

- يزيد من ضربات القلب وضغط الدم.
- منبه قوي لـ CNS وبالتالي يعزز التيقظ ويعدّل المزاج.
- يستعمل في متلازمة فرط النشاط ونقص الانتباه لدى الأطفال.
- يستعمل في متلازمة النوم المفاجئ Narcolepsy (النوم الانتبابي) (السبخ) (الخدار).
- يسبب القهق (تشبيط الشهية).

:Tyramine

- لا يعدّ دواء فعال سريريًّا.
- يتواجد في بعض المواد الغذائية (الجبنة - الخمر - كبد الدجاج - السمك المدخن).
- يتخرّب بفعل إنزيم MAO A، وبالتالي تناول الأغذية أعلىه بالتزامن معأخذ مضادات الاكتئاب من زمرة مثبطات MAO A أو مثبطات MAO غير الانتقائية يؤدي إلى ارتفاع صاعق في ضغط الدم.
- عند الحقن الوريدي يسبب زيادة في تحرر NE وبالتالي ارتفاع شديد في ضغط الدم.

:Cocaine

- يقلل عود قبط Reuptake النواقل الودية من النهايات قبل المشبكية.
- منبه قوي لـ CNS لفترة أقصر من أمفيتامين.
- يستعمل كمخدر موضعي، وهو مقبض للأوعية (يساء استعماله).

الناهضات المباشرة وغير المباشرة:

- **الإفدرين Ephedrine والسودو إفدرين Pseudoephedrine**

- قلويادات نباتية من نبات الإفدراء *Ephedra spp.*
- تعزز تحرر NE من النهايات العصبية، وكذلك لها تأثير ناهض مباشر على مستقبلات ألفا وبيتا.
- منهية للقلب، ترفع ضغط الدم.
- موسعة للقصبات.
- تزيد التيقظ وتقلل الشعور بالتعب وكذلك تقلل الشعور بالتعاس.
- تستعمل في علاج الاحتقان الأنفي والجيوب (بشكل خاص Pseudoephedrine).
- آ.ج: اضطرابات في نظم القلب - رجفان - قلق - أرق.

المناهضات الأدرينجية:

(I) حاصرات مستقبلات ألفا:

أولاً: غير الانتقائية:

Phenoxybenzamine	Phentolamine
------------------	--------------

- **فينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine**

- حاصر لمستقبلات ألفا غير انتقائي، غير عكوس.
- بدايةً يعاكس فعل ألفا المقبض للأوعية وبالتالي يتسبب في نقص بالمقاومة الوعائية المحيطية وهبوط لضغط الدم مما يسبب تسريع قلب انعكاسي.
- في مرحلة تالية، يحصر ألفا 2 قبل المشبكية وبالتالي يزيد تحرر NE، مما يضعف تأثيره الأولى الخافض للضغط حتى يلغيه ← لا يمكنه الحفاظ على هبوط مستمر في الضغط ← لا يوصف لعلاج مرضي ارتفاع ضغط الدم.
- فقط يستعمل في علاج نوبات ارتفاع الضغط لدى مرضى متلازمة ورم القوات (بالمشاركة مع حاصرات بيتا).
- يسبب هبوط ضغط انتصاري بسبب فعله الحاصر لمستقبلات ألفا 1 على مستوى الأوردة.

- **فنتولامين Phentolamine**

- حاصر لمستقبلات ألفا غير انتقائي، غير عكوس.
- له نفس تأثيرات فينوكسي بنزامين، لكن مدة تأثيره أقصر، وبالتالي يُفضل فينوكسي بنزامين عليه في علاج ورم القوات.

ثانياً: الانتقائية:

Prazosin	Terazosin	Doxazosin
----------	-----------	-----------

- تحصر مستقبلات ألفا 1 بـ شكل انتقائي وعكوس.
- تستعمل في علاج ارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المتوسط (حصر ألفا 1 على مستوى الأوعية).
- كذلك تستعمل في علاج ضخامة البروستات الحميد (حصر ألفا 1 في البروستات وعنق المثانة).
- تسبب هبوط ضغط انتصابي (حصر ألفا 1 في الأوردة) وبالتالي الغشي، لذا يتم البدء بجرعات صغيرة تزداد تدريجياً، وتؤخذ مباشرةً قبل النوم.
- تسبب تسرع قلب انعكاسي (أقل من غير الانتقائية) وبالتالي تشرك مع حاصرات بيتا.
- تسبب انخفاضاً في الضغط الكلوي وبالتالي تحفيز إنتاج الرينين ومنه الاحتباس المائي الصودي، لذا تشرك مع المدرات.
- تستعمل المناهضات الانتقائية وغير الانتقائية في علاج داء رينو.
- **Tamsulosin – Silodosin – Alfuzosin**: تحصر مستقبلات ألفا 1 فقط في البروستات وعنق المثانة (انتقائية تحت نوع فرعي من مستقبلات ألفا 1 موجود فقط في البروستات) وبالتالي تأثيرها الوعائية ضعيفة ولا تسبب انخفاضاً في ضغط الدم، مخصصة لعلاج الاحتباس البولي وتضخم البروستات الحميد.
- **Ifenprodil**: يتمتع بانتقائية وعائية حيث يحصر مستقبلات ألفا 1 فقط على مستوى الأوعية الدموية (انتقائي تحت نوع فرعي من مستقبلات ألفا 1 موجود فقط في الأوعية)، مخصص لعلاج الحالات الوعائية المرضية (داء رينو).
- **Yohambine**: حاصر انتقائي لمستقبلات ألفا 2، يستعمل في علاج العنانة وداء رينو.
- آ.ج: احتقان أنفي، اضطرابات في الوظيفة الجنسية.

(II) حاصرات مستقبلات بيتا:

- هي حاصرات تنافسية تقسم لحاصرات غير انتقائية (حصر بيتا 1 وبيتا 2)، أما الحاصرات الانتقائية تحصر بيتا 1 فقط.
- تأثيرات حاصرات بيتا على أجهزة الجسم:

<p>حصر بيتا 1: تقلل القلوصية وعدد ضربات القلب وبالتالي تقلل نتاج القلب وضغط الدم، كذلك تحجب بيتا 1 في الجهاز المجاور للكبب الكلوية وبالتالي تقلل من إنتاج الرينين مما يساهم في فعاليتها الخاضعة للضغط.</p> <p>غير الانتقائية: تحصر بيتا 2 في الأوعية مما يزيد من المقاومة الوعائية المحيطية ويقلل من التدفق الدموي المحيطي ← مفاجمة داء رينو وحدوث بروادة أطراف، كذلك تسبب نقص في الجريان الدموي الكلوي ← تشارك مع المدرات.</p>	القلب
<p>حصر بيتا 2: يسبب تقلص العضلات الملساء القصبية وبالتالي تشنج القصبات وهذا طبعاً في حالة الحاصرات غير الانتقائية، وبالتالي يفضل عدم استعمال حاصرات بيتا عند مرضي الربو أو تستعمل الانتقائية بحذر.</p>	القصبات
<p>تقلل من إنتاج الخلط المائي عبر حصر مستقبلات بيتا في الجسم الهدبي، وبالتالي تستعمل موضعياً في علاج الزرق مفتوح الزاوية (خط علاجي أول) (Betaxolol - Timolol).</p>	العين
<p>تثبيط انحلال الدسم، وتثبيط انحلال الغليوكوجين واستحداث السكر.</p>	الاستقلاب
<p>تزيد من معدل تقلصات الرحم ومن قوتها.</p>	الرحم

- الاستعمالات السريرية:

- (I) ارتفاع ضغط الدم (لابيتالول **Labetalol**) لارتفاع الضغط الإسعافي عند الحوامل).
- (II) الذبحة الصدرية والاحتشاء: تقلل من حاجة القلب للأوكسجين، وتقلل من المساحة المعروضة للاحتشاء.
- (III) اضطرابات نظم القلب: حيث تثبط SA و AV وبالتالي تبطئ القلب.
- (IV) قصور القلب: **Carvedilol – Bisoprolol – Metoprolol** وتستخدم في علاج قصور القلب المزمن، بينما هي مضاد استطباب في قصور القلب الحاد (**مماذا؟**)
- (V) فرط نشاط الدرق: يترافق فرط نشاط الدرق مع زيادة الفعالية الودية، وبالتالي تفييد حاصرات بيتا هنا في تخفيف الأعراض، وكذلك تقلل تحول T4 إلى T3 (بروبرانولول).
- (VI) استعمالات أخرى:

البروبرانولول **Propranolol** في الوقاية من الشقيقة

بوتاكسامين **Butaxamine** حاصر انتقائي لبيتا 2، يستعمل في الأبحاث.

- تسحب حاصرات بيتا بشكل تدريجي (**مماذا؟**)
- الآثار الجانبية: هبوط ضغط – اضطراب الوظائف الجنسية – تعب – استعمالها المزمن يسبب اضطرابات في شحوم الدم.
- مضاد استطباب في داء رينو.
- مضاد استطباب في الاكتئاب (**مماذا؟**)

- **مهم:** إن حاصرات بيتا لا تستعمل لدى مرضى السكري النمط الأول وخصوصاً غير الانتقائية منها، حيث أنها تتفتح أعراض هبوط السكر في حال زيادة جرعة الإنسولين العلاجي، حيث أن أعراض هبوط السكر هي أعراض ودية (خفقان القلب، ارتعاش الأطراف، دوخة، توتر). وكذلك تفاقم حاصرات بيتا من انخفاض سكر الدم المحدث بجرعة زائدة من الإنسولين، حيث أنها تثبط انحلال الغليكوجين في الكبد وكذلك تثبط استحداث السكر.

حاصرات بيتا 1 الانتقائية

Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol
Betaxolol	Nebivolol	Esmolol (IV)

حاصرات بيتا غير الانتقائية

Carvedilol	Labetalol	Propranolol	Timolol
------------	-----------	-------------	---------

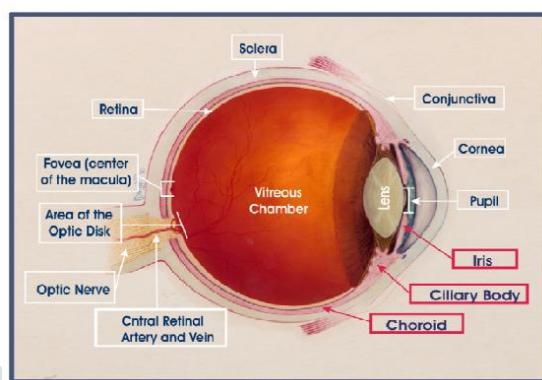
ملاحظات:

- **Nebivolol** انتقائي لـ β_1 وكذلك يحفز تحرر Nitric Oxide (NO) مما يوسع الأوعية محيطياً.
- **Labetalol** هي حاصرات غير انتقائية لمستقبلات بيتا ولكن لها فعالية حاصرة لمستقبلات α_1 أيضاً، مما يوسع الأوعية محيطياً.
- **Carvedilol**: حاصرات لـ β_1 مع تقليد جزئي لـ β_2 وبالتالي لها تأثيرات جانبية أقل شدة مقارنةً مع تلك التي تحضر β_2 . علمًا أن **Celiprolol** يحضر α_1 أيضًا.

الجلسة العلمية الثانية

أدوية الزرق

الزرق Glaucoma: هو مرض يسبب أذية للعصب البصري وفقدان في حقل الرؤية، ويترافق عادةً مع ارتفاع الضغط داخل العين، قد يكون أولي (أسباب خلقية) أو ثانوي (تالي لمرض أو لتطبيق دواء).



هناك نمطان أساسيان له وهما:

- الزرق مغلق الزاوية Closed-angle glaucoma

- الزرق مفتوح الزاوية Open-angle glaucoma

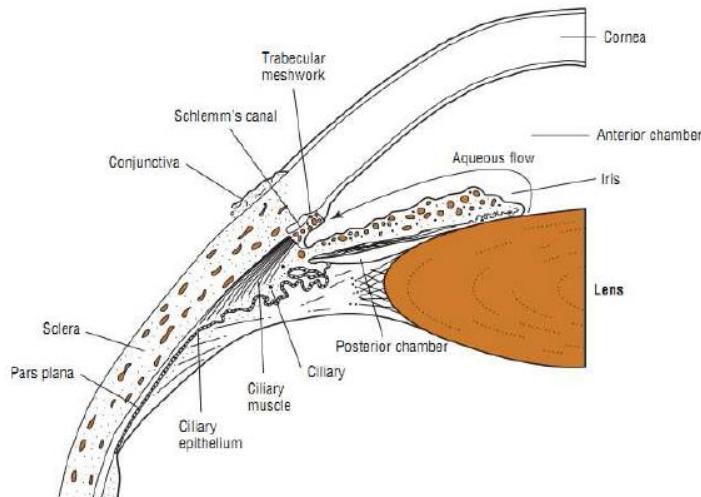
(الزاوية هي تلك المتشكلة بين القرنية cornea والقزحية iris)

عملية تشكل وتصريف الخلط المائي:

يتشكل الخلط المائي في العين في الجسم الهبي ciliary body، حيث يحدث إفراز فعال للصوديوم والبيكربيونات يتراافق مع سحب الماء من الجسم الهبي إلى الغرفة الخلفية للعين، وتساهم خميرة (إنزيم) الكاريونيك أنهيدراز ومستقبلات بيتا في عملية تشكل الخلط المائي هذا، وإن تفعيل مستقبلات ألفا 2 ينقص من تشكيله، بعد ذلك يتحرك الخلط المائي من الغرفة الخلفية للعين ويمر عبر الحدقة باتجاه الغرفة الأمامية للعين، بعدها يغادر الخلط المائي العين بطريقتين:

الأول: يمر عبر الشبكة الترابيقية إلى قناة شليم ومنه إلى الأوعية الدموية (يعد هذا الطريق الرئيسي).

الثاني: عبر طبقات العين الأخرى مثل الصلبة "تدفق صلي عنبي" (طريق ثانوي).



في كل أنماط الزرق يكون سبب ارتفاع الضغط داخل العين ناجم عن وجود عائق في تدفق الخلط المائي من العين عبر الشبكة الترابيقية (إنتاج العين للخلط المائي مستمر بينما يقل تدفقه للخارج).

إن هذا الارتفاع في ضغط العين سيسبب في النهاية أذية للألياف العصبية البصرية مما يؤدي إلى سوء في حقل الرؤية.

الزرق مفتوح الزاوية:

تكون المشكلة ناجمة عن نقص في تدفق الخلط المائي من العين (لأسباب ناجمة مثلاً عن خلل في الشبكة الترابيقية)، هنا يرتفع ضغط العين بشكل تدريجي على مدى شهور وسنوات، وقد لا يتظاهر بأعراض في المراحل المبكرة منه، وتحدث اضطرابات الرؤية بشكل تدريجي أيضاً.

الزرق مغلق الزاوية:

يحدث عند أشخاص تكون الغرفة الأمامية لديهم ضيقاً غالباً، مما يسبب زاوية ضيقة ما بين القرنية والقزحية. وتحدث نوبة الزرق عندما تنغلق زاوية الغرفة الأمامية المتضيقة مسبقاً، وهذا يُلاحظ بنسبة عالية عند المسنين (بسبب ضخامة العدسة لديهم) وعند الجلوس في مناطق مظلمة والذي يؤهّب لتوسيع الحدقة وفي أوقات الشدة بسبب تحرّر الأدرينالين أو لأسباب دوائية.

هنا المعالجة يجب أن تكون سريعة، حيث تترافق مع ألم شديد وتشوش واضح في الرؤية وغثيان وإقياء (إذا لم تتم المعالجة بسرعة قد يحدث العمى خلال أيام).

المعالجة الدوائية:

تستعمل المجموعات الدوائية التالية: حاصرات مستقبلات بيتا, شادات مستقبلات ألفا 2, مضاهنات البروستاغلاندين F2α, مثبطات الكاربونيک أهييدراز, المدرات الحلوية, مقبضات الحدقة وطلاق الأبنفرين.

1. حاصرات بيتا الموضعية:

- تخفف من إنتاج الخلط المائي في الجسم الهبني
 - أكثرها فعالية: **Timolol** وهناك أفراد أخرى أبدت فعالية مثل **Betaxolol**, وهي فعالة جداً خط أول في علاج الزرق مفتوح الزاوية
 - تخفض ضغط العين بمعدل 30 - 40 %
 - تبدي الآثار الجانبية المعروفة لحاصرات بيتا عندما يحدث امتصاص جهازي لها.
2. شادات ألفا 2 الموضعية:

- الأكثر استعمالاً هو **Brimonidine**, ويستعمل أيضاً **Apraclonidine**.
- تقلل هذه المجموعة بشكل أساسي من إنتاج الخلط المائي وتتساهم في زيادة تدفقه بالطريق الصلبي العنبى.
- تعطى خط ثانى في علاج الزرق مفتوح الزاوية أو كعلاج مساعد (تحفض ضغط العين بمعدل 18 - 27%).

3. مضاهنات البروستاغلاندين F2α:

- أفرادها: **Latanoprost**, **Bimatoprost**, **Lafluprost**, **Travoprost**, تستعمل في علاج الزرق مفتوح الزاوية.
 - تملك فعالية خافضة لضغط العين مماثلة تقريباً لحاصرات بيتا، وبعض المراجع تصنفها خط أول بسبب قلة تأثيراتها الجانبية وأخرى تصنفها خط ثانى أو كمعالجة مساعدة.
 - قد تبدل في لون العيون وتسبب زيادة في طول الأهداب.
4. مثبطات الكاربونيک أهييدراز:

- منها جهازية مثل **Acetazolamide** و **Brinzolamide** و **Dorzolamide**.
- تقلل من إنتاج الخلط المائي من خلال حصر إفراز الصوديوم والبيكربونات من الجسم الهبني (خط ثانى أو ثالث أو علاج مساعد)
- تخفض ضغط العين بمعدل 25 - 40 %
- تسبب تأثيرات جانبية عديدة أهمها: الحمامض الاستقلابي، نقص بوتاسيوم الدم، تحرير حصيات كلسية.

5. المدرات الحلوية:

- عوامل تزيد من الضغط الحلوى الدموي وتسحب الماء من العين.
- مثل المانitol **Mannitol** (يعطى حقناً) أو الغليسيرول **Glycerin** (فموياً).
- تبدي تأثيراتها لفترة قصيرة، تستعمل إسعافياً قبل الجراحات وتستعمل في الزرق مغلق الزاوية إسعافياً قبل إعطاء البيلوكاربين.

6. مقبضات الحدقة:

- **بيلوكاربين - كاريوكول**
- تسبب فتح الشبكة الترابيقية وتسهيل تدفق الخلط المائي من خلال تقبipض الحدقة وتقليل العضلات الهدبية.
- تستعمل بشكل أساسى في علاج الزرق مغلق الزاوية كخط أول إسعافى (بيلوكاربين، بينما قل جداً استعمال كاريوكول).
- تستعمل في الزرق مفتوح الزاوية كخط رابع بسبب تأثيراتها الجانبية (اضطرابات الرؤية الليلية والصداع الجبى وغیرها).

ملاحظة: تستعمل حاصرات بيتا وشادات ألفا 2 ومضاهئات البروستاغلاندين ومثبطات الكاربونيك أنهيدراز أيضاً في الزرق مغلق الزاوية كعلاجات مساعدة مع البيلوكاربين.

7. طلائع الأنفرين (Dipivefrine):

- إن **Dipivefrine** طليعة للأدرينالين، يبدي تأثيراته بعد اخترقه للقرنية حيث يتحول للشكل الفعال (الأدرينالين) وذلك من خلال فعله الشاد لمستقبلات ألفا 1 و 2
- يزيد من تدفق الخلط المائي عبر الشبكة الترابيقية والطريق الصلي العنبى ويقلل من معدل تشكله.
- هو الأقل فعالية في ضبط ضغط العين، ويجب عدم استعماله في الزرق مغلق الزاوية.
- يستعمل كخط ثالث أو رابع في الزرق مفتوح الزاوية.

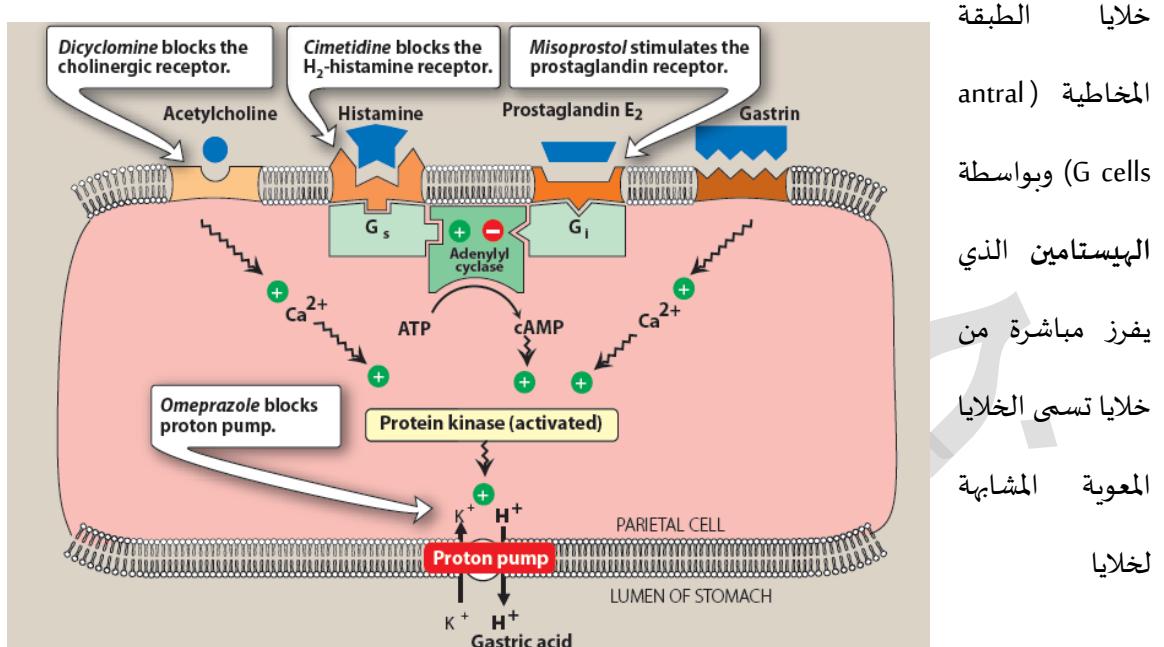
ملاحظة: معظم هذه الأدوية المطبقة موضعياً تسبب تأثيرات جانبية موضعية في العين، مثل الحرقة والإحساس بوجود جسم غريب في العين واحمرار العين.

الجلسة العملية الثالثة

أدوية القرحة الهرضمية

- يعد السبيل المعدى المعوي واحداً من أهم الغدد داخلية الأفراز التي يتم تنظيم عملها عصبياً وهرمونياً، بالإضافة لدوره في هضم وامتصاص الطعام
- تفرز المعدة يومياً حوالي 2.5 لتر من العصارة المعدية وتتضمن الأفرازات بشكل رئيسي:
 1. طلائع أنزيمية (pepsinogen, prorennin)
 2. حمض كلور الماء المفرز من الخلايا الجدارية بواسطة مضخة البروتون (K^+/H^+ ATPase)
 3. شوارد البيكربونات التي تحتجز في الطبقة المخاطية مشكلةً حاجزاً شبيهاً بالجل يحمي المخاط ويحافظ على $PH=6-7$ على السطح المخاطي بمواجهة مع البيئة شديدة الحموضة في لمعة المعدة $PH=1-2$
- يتم التنظيم العصبي عن طريق الجهاز العصبي المعوي (enteric nervous system) المؤلف من صفيرتين عصبيتين متصلتين وهما الضفيرة العضلية المعاوية myenteric plexus والضفيرة تحت المخاطية submucous plexus. تتلقى الألياف العصبية لهذه الضفائر أليافاً عصبية نظيرية ودية قبل عقدية من العصب المهم وهي ألياف كولينية منشطة.

- يتم التنظيم الهرموني بواسطة الغاسترين الذي يتم افرازه إلى الدم بواسطة غدد داخلية الإفراز موجودة في



الطبقة
خلايا المخاطية (antral G cells) وبواسطة
الهيستامين الذي يفرز مباشرة من
خلايا تسمى الخلايا المعاوية المشابهة
لخلايا

الкроومافين (ECL) enterochromaffin-like). يزيد كل من الغاسترين والأستيل كولين افراز الهيستامين من هذه الخلايا.

في الخلايا الجدارية المعدية، يقوم كل من الغاسترين (عن طريق ارتباطه بمستقبلاته على سطح هذه الخلايا) والأستيل كولين (عن طريق ارتباطه بمستقبلات الموسكارينية M3) بزيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلوي لهذه الخلايا مما يؤدي إلى تفعيل البروتين كيناز وبالتالي تفعيل مضخة البروتون وافراز الحمض بينما الهيستامين يرتبط بمستقبلات H₂ ليزيد من تركيز AMP ويفعل البروتين كيناز وبالتالي تفعيل مضخة البروتون.

- تقوم البروستاغلاندينات (PGE2) المصنعة من حمض الأراسيدونييك بواسطة أنزيمات cyclo-oxygenase-1 بتنشيط افراز المخاط والبيكربونات من الخلايا الجدارية المعدية وتقليل افراز الحمض (عن طريق إنقاص تركيز cAMP وبالتالي حماية المعدة من الأذية. (لذلك فإن NSAIDs التي تثبط أنزيمات COX تسبب نزف معدى وقرحة). (تعليق)
- تحدث القرحة نتيجة اختلال التوازن بين الآليات المؤذية (الحمض والبكتيرين) والآليات الدفاعية (المخاط والبيكربونات والبروستاغلاندينات) وتحدث أيضاً نتيجة الاصابة بجرثومة الملتوية البوابية *Helicobacter pylori* التي تنتج الأمونيا وأنزيمات البروتياز التي تؤدي للظهور المعدية.

المعالجة الدوائية:

مثبطات مضخة البروتون (proton pump inhibitors)

وتضم Rabeprazole، Pantoprazole، Lansoprazole، Esomeprazole، Omeprazole.

تقلل هذه الأدوية من الانتاج اليومي للحمض بنسبة 80 إلى 95%

وهي عبارة عن طلائع دوائية تتفعل في الأوساط الحامضية.

تراكم هذه الأدوية بعد امتصاصها في قنوات الخلايا الجدارية المفرزة للحمض وتتفعل هناك وتثبط مضخات البروتون بشكل غير عكوس (تعمل على المضخات الفعالة وليس الماء).

لا يتم افراز الحمض مجدداً إلا بعد تشكيل مضخات جديدة حيث تستغرق هذه العملية من 24 إلى 48 ساعة وهذا ما يجعل تأثير هذه الأدوية مطولاً على الرغم من قصر عمرها النصفي (0.5 - 2 h).

تثبط هذه الأدوية المرحلة الأخيرة من افراز الحمض مما يجعلها فعالة بغض النظر عن تأثير منها افراز الحمض.

تلبس هذه الأدوية معيناً لمنع تخرّبها بالعصارات الهاضمة المعديّة وتعطى فموياً وحقنـاً وريـديـاً (lansoprazole).

تعطى هذه الأدوية قبل 30 دقيقة من الوجبات. يجب اعطاء عدة جرعات من هذه الأدوية لتحقيق تثبيط أعظمي لمضخات البروتون (السبب هو أنه ليس كل الخلايا الجدارية ومضخات البروتون تكون فعالة في الوقت ذاته).

ت.ج: إقياء، ألم بطني، اسهال، انتفاخ.

يقلل الاستعمال المزمن للأوميپرازول من امتصاص الفيتامين B12.

تقلل هذه الأدوية من امتصاص الأدوية الأخرى التي تحتاج إلى وسط حامضي مثل Itraconazole و Ketoconazole و Atazanavir.

يزداد تأثير Digoxin بالمشاركة مع الأوميپرازول بسبب انخفاض الحموضة الذي يسبب زيادة في امتصاص الديجوکسین.

يثبط الأوميپرازول استقلاب Warfarin و Diazepam و Phenytoin و Clopidogrel.

مضادات مستقبلات الهيستامين H₂:

Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, and Nizatidine

تقلل هذه الأدوية من افراز الحمض عن طريق ارتباطها التنافسي العكوس مع مستقبلات الهيستامين على الخلايا الجدارية. على الرغم من أنها أقل فعالية من مثبطات مضخة البروتون إلا أنها قادرة على تخفيض إنتاج الحمض بنسبة 70% وليلاً بنسبة تصل إلى 90% (كون افراز الحمض في الليل يعتمد على الهيستامين). تمتلك هذه الأدوية بشكل جيد بعد تناولها الفموي ويبلغ التركيز البلاسي ذروته بعد 3-4 ساعات. تعطى فموياً وحقناً وريدياً.

副作用: صداع، نعاس، تعب، ألم عضلي وامساك. يسبب السيميتيدين اضطرابات هرمونية جنسية وفرط برولاكتين الدم واضطرابات عصبية ويتداخل مع العديد من الأدوية ويعتبر الفرد الأقل فعالية من هذه المجموعة (استخدامه نادر حالياً).

مضادات الحموضة:

تعمل هذه الأدوية من حموضة المعدة باعتبارها أساس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي لتشكل ماء وملح. تعطى عادةً بعد الطعام لأن وجود الطعام يؤخر الإفراج المعدي وبالتالي يعطيها وقتاً أطول لتفاعل. يستخدم عادةً مزيج من أملاح المغذب (لها تأثير مسهل) وأملاح الألمنيوم (تسبب امساك) للحفاظ على عمل طبيعي للأمعاء. وتتدخل هذه الأملاح مع امتصاص العديد من الأدوية لأن شوارد الألمنيوم والمغذب تحتاج هذه الأدوية لتشكل معقدات غير منحلة تعيق جهاز الهضم دون امتصاص.

هيدروكسيد المغذب: هو عبارة عن مسحوق غير منحل يتفاعل مع الحمض المعدي ليشكل كلور كلور المغذب. لا يسبب حدوث قلاء استقلابي لأن شوارد المغذب ضعيفة الامتصاص.

هيدروكسيد الألمنيوم: يرتبط مع الفوسفات ويسبب نقص فوسفات الدم وبالتالي قد يقود لحدوث تلين عظام.

بيكربونات الصوديوم: يؤدي ارتباطه مع الحمض إلى انطلاق CO₂ وحدوث نفخة. بالجرعات العالية يسبب قلاء استقلابي وبسبب محتواه من الصوديوم فإنه لا يعطى لمرضى قصور القلب. (تعليق)

تشارك عادةً مضادات الحموضة مع الألجينات التي تزيد كثافة المخاط وتشكل حاجزاً يحمي المعدة أو المري أو مع السيميثيكون وهو عبارة عن مادة فعالة سطحياً تقلل من انتفاخ وتطبل البطن.

الأدوية المضادة للموسكارين:

مثل **Pirenzepine** و **Dicyclomine** وهي محدودة الاستخدام بسبب تأثيراتها الجانبية (اضطراب النظم القلبي، جفاف فم، امساك واحتباس بولي).

الأدوية التي تزيد مقاومة الطبقة المخاطية:

تشكل **مركبات البزموت** (تحت ساليسيلات البزموت، ثنائي نترات البزموت، تحت سترات البزموت) غطاءً على القرحات وتقيمها من الأذية وتزيد إنتاج البروستاغلاندينات وافراز البيكربونات وتحتجز الببسين. تثبط نمو الملتوية البوابية (خاصة عند مشاركتها مع الصادات الجرثومية) وتقلل التصاقها بالمخاط. من تأثيراتها الجانبية غثيان، إقياء وتلون اللعاب باللون الأسود وفي حال الفشل الكلوي يؤدي ارتفاع تراكيزه البلاسمية لحدوث سمية دماغية.

Sucralfate: هو معقد من سلفات السكاروز مع هيدروكسيد الألミニوم. يحمل شحنة سلبية ترتبط مع المجموعات الموجبة في البروتينات ليشكل طبقة هلامية مع المخاط تمنع تحريره بالببسين وتمنع نفوذ الحمض إليه. ويزيد إنتاج البروستاغلاندينات وافراز البيكربونات. يحتاج وسط حامضي ليتم تفعيله ولذلك يعطى بعيداً عن مضادات theophylline, tetracycline digoxin مثل .amitriptyline

الميزوبروستول :Misoprostol

مشابه لـ PGE2 حيث ينشط افراز المخاط والبيكربونات ويقلل افراز الحمض وخاصة لدى المرضى الذين يتناولون NSAIDs. يحرض تقلص الرحم وحركية الأمعاء ويسبب إسهالات شديدة ومغص.



علاج الملتوية البوابية:

إما علاج ثلاثي (PPIs + أموكسيسيلين أو ميترونيدازول + كلاريترومايسين)

أو علاج رباعي (تحت ساليسيلات البزموت + PPIs + ميترونيدازول + تتراسيكلين)

تستمر المعالجة لمدة أسبوع وأسبوعين.

جامعة المَنَارَة

الجلسة العلمية الرابعة

أدوية الإسهال

الإسهال هو زيادة عدد مرات التغوط وتغير قوامه للشكل السائل ويتراافق غالباً مع تشنجات بطنية وأحياناً مع غثيان وإقياء. ويعد كآلية فيزيولوجية للتخلص السريع من السموم والمواد المخرفة والمميجنة.

هناك عدة أسباب لحدوث الإسهال كالأخماق بالجراثيم أو الفيروسات أو الأولى، السموم (الزرنيخ)، القلق ومتردمة الأمعاء المبيوجة. قد يحدث كأثر جاني للمعالجة الشعاعية والكيميائية أو لتناول بعض الأدوية كهيدروكسيد المغنيزيوم أو المانitol واللاكتولوز وهي مواد قليلة الامتصاص تبقى في لمعة القناة الهضمية وتسبب الإسهال. وقد يحدث أيضاً في حالات عدم تحمل اللاكتوز (عوز أنزيم اللاكتاز) حيث يبقى سكر الحليب دون حلمه دون امتصاص ويحتبس الماء مسبباً إسهالاً.

يحدث الإسهال (من حيث الآلية) نتيجة زيادة الضغط الخلوي في الأمعاء مما يؤدي إلى احتباس الماء في اللمعة، الإفراز المفرط للشوارد وخاصة الصوديوم والماء إلى لمعة الأمعاء، نضوح البروتينات والسوائل من الطبقة المخاطية وزيادة حركية الأمعاء وبالتالي نقص امتصاص السوائل.

يتراوح الإسهال من حالات متوسطة إلى شديدة تستدعي النقل للمشفى في حال نقص الشوارد وحدوث التجفاف وقد يؤدي إلى الموت عند الأطفال سيئي التغذية.

يعالج الإسهال من خلال الحمية الغذائية والحفاظ على توازن السوائل والشوارد (إعادة الاماهة)، استعمال الأدوية المضادة للعامل الالتهابي والأدوية الحالة للتشنج ومضادات الإسهال الأخرى.

قد يكون سبب الإسهال الإصابة ب *Campylobacter* أو *Escherichia coli* وفي هذه الحالة يعطى الأرتيرومایسين أو السيبروفلوكساسين.

إعادة الإماهة:

عن طريق استعمال مساحيق تحوي شوارد معدنية بالمشاركة مع الغلوکوز (يتم نقل الصوديوم والغلوکوز بشكل تشاركي عبر الخلايا الظهارية للمستيقim ولذلك فإن وجود الغلوکوز يزيد امتصاص الصوديوم والماء). تعطى فموياً بعد حلها بالماء أو حقناً (سيروم) في الحالات الشديدة.

مثبطات الحركة الحوية للأمعاء : (antimotility and spasmolytic agents)

وهي عبارة عن مشتقات أفيونية مثل (Loperamide، Diphenoxylate) لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي، ترتبط بالمستقبلات الأفيونية في الجهاز العصبي المركزي وتنقص حركة الأمعاء وتزيد مقاومة المصلحة الشرجية الداخلية وتثبط افراز الأستيل كولين. ت. ج: امساك، دوار ودوخة.

قد يشارك diphenoxylate مع الأتروپين (حاصر موسكاريني) مما يقلل من الجرعة المستخدمة. لا يعطى للأطفال تحت 4 سنوات. تعطى أربع مضغوطة (2.5 مغ ديفينوكسيلات + 0.025 مغ أتروپين) كجرعة أولية لعلاج الاسهال ثم مضغوطة كل 6 ساعات لحين توقف الاسهال. أما بالنسبة للأطفال فإن الديفينوكسيلات يعطى من 2.5 - 5 مغ باليوم ثلاث مرات يومياً.

يعطى اللوبيراميد بجرعة بدئية 4 مغ وتتبع ب 2 مغ بعد كل تبرز بحيث لا تتجاوز الجرعة اليومية 16 مغ أما للأطفال أكبر من 4 سنوات فيعطى من 1 - 2 مغ 4 مرات يومياً.

تثبط حاصرات المستقبلات الموسكارينية مثل الأتروپين atropine والسكوبولامين scopolamine والبروبانتيلين Propantheline حركة الأمعاء التمعجية ولكن قل استخدامها بسبب تأثيراتها الجانبية الكثيرة.

الأدوية الامتزازية :adsorbents

تستخدم للسيطرة على أعراض الاسهال ومنها الكاؤلين kaolin (hydrated aluminum silicate) والبكتين pectin (متعدد سكر نباتي) والفحمر النباتي charcoal وميتيل السيلولوز ومستحضر من سيليكات الألミニوم والمغنيسيوم. تعمل هذه المواد على ادمصاص العوامل الالتهابية والسموم والذيفانات المسيبة للإسهال وتعديل فلورا الأمعاء أو حماية مخاطية الأمعاء

وتشكل طبقة واقية على علمها. ففعاليتها قليلة وقد تدمص أيضاً الأدوية والمواد الغذائية ولذلك يجب أن تعطى بفارق 2 إلى 3 ساعات من تناول الأدوية الأخرى تتواجد على شكل معلقات تحوي عادةً 1 غ من الكاولين و 25 مغ من البكتين في 5 مل وتكون جرعة البالغين من 1.2 - 1.5 غ من الكاولين بعد كل تبرز سائل بحيث لا تتجاوز الجرعة 9 غ خلال 24 ساعة، أما للأطفال تعطى ربع أو نصف جرعة البالغين.

تحت ساليسيلات البزموت :Bismuth subsalicylate

يستعمل تحت ساليسيلات البزموت لعلاج اسهال المسافرين ويعتقد أن له تأثيراً مضاداً للجراثيم ومضاداً للالتهاب ولذلك فهو يستخدم في علاج الملتوية البوابية. ينتج عن تفاعله مع حمض كلور الماء تشكل الساليسيلات التي تمتص عبر الجهاز الهضمي ولذلك يجب الحذر عند اعطائه للمرضى المعالجين بالساليسيلات في الوقت ذاته. يعطى بجرعة 262 مغ وتكرر الجرعة كل 30 إلى 60 دقيقة حسب الحاجة بحيث لا يعطى أكثر من 8 جرعات يومياً.

أوكتربيوتيد :Octreotide

مشابه لهرمون السوماتوستاتين ويستعمل لعلاج الإسهالات المفرزة الشديدة التي تحدث نتيجة وجود أورام في البنكرياس أو السبيل المعاوي أو الإسهالات المرافقة للعلاج الكيميائي أو للسكري أو لمرض نقص المناعة المكتسب. ينقص هذا الدواء من مفرزات الأمعاء ويقلل من حرکية الأمعاء. يعطى حقناً وريدياً أو تحت الجلد.

الجلسة العملية الخامسة

أدوية الإمساك

يعرف الإمساك بأنه نقص في عدد مرات التغوط بمعدل أقل من ثلاث مرات أسبوعياً ويترافق مع صعوبة في بدء التبرز وصعوبة في إخراجه.

أسباب حدوث الإمساك:

قصور الدرق	العادات الغذائية غير المتوازنة (نقص تناول السوائل والألياف).
الأدوية: مثل الأفيونات.	متلازمة الأمعاء الهيوجة
منشأ نفسي.	أورام الكولون

معالجة الإمساك:

يستحسن معالجة الإمساك بدون أدوية عن طريق تغيير العادات الغذائية ولكن هناك بعض الحالات التي تتطلب العلاج وخاصة في الحالات التي يؤثر فيها الجهد المبذول لإخراج البراز في مقاومة المرض (مرضى الذبحة والبواسير). معظم الأدوية المستخدمة لعلاج الإمساك قد تسبب حدوث التحمل والاعتماد.

الملينات الحجمية: Bulk laxatives

تضم هذه المجموعة الميتيل سيليليلوز وبعض المستخلصات النباتية مثل بذور القطنية psyllium seeds والأغار والنخالة bran. وهي عبارة عن غروانيات محبة للماء تمتص الماء من الأنابيب الهضمي وتشكل هلامة تحسن قوام البراز وتضغط على جدران الأمعاء وتؤدي إلى تمددها وزيادة الحركة الحوية للأمعاء. قد لا يظهر تأثيرها إلا بعد عدة أيام من استعمالها ويجب الانتباه إلى تناول كمية كافية من السوائل معها. ليس لها تأثيرات جانبية.

الملينات التناضجية Osmotic laxatives

وتسمى أيضاً الملينات الملحية saline purgatives وهي عبارة عن مواد ممتصصة للماء ولا تمتلك من السبيل الهضمي. تحتجز هذه المواد كمية السوائل المتناولة معها بالقوة الحلوية osmotic force وتسرع عبورها عبر الأمعاء الدقيقة وعندما تصل هذه الكمية الكبيرة إلى الكولون تقوم بالضغط على جدرانه وتزيد الحركة وتسبب الإسهال خلال ساعات من تناولها وقد تسبب تشنجات بطنية. تستخدم لعلاج الامساك الحاد والوقاية من الامساك المزمن وتتضمن:

- **أملاح المغنيزيوم** (سلفات أو سترات المغنيزيوم أو هيدروكسيد المغنيزيوم) وتعتبر الكمية المتناولة فموياً صغيرة لتحدث تأثيرات جانبية جهازية ولكن يجب تجنب اعطائها للأطفال الصغار والمرضى ضعيفي الوظيفة الكلوية حيث من الممكن حدوث حصار قلبي أو حصر عصبي عضلي أو تثبيط للجملة العصبية المركزية (نتيجة اختلال تركيز الشوارد).
- **اللاكتولوز**: هو عبارة عن سكر نصف صنعي من الفركتوز وال غالاكتوز ضعيف الامتصاص ويعمل بنفس الآلية المذكورة أعلاه. يحتاج من 2 - 3 أيام ليظهر تأثيره. تظهر التأثيرات الجانبية عند تناول جرعات عالية وتتضمن حدوث نفخة وتطبل flatulence وتشنجات واسهال واحتلال في تركيز الشوارد. قد يسبب حدوث التحمل.
- **السوربيتول**: مشابه لللاكتولوز.
- **البولي إتيلين غليكول PEG**: وهو مركب غير قابل للامتصاص يستعمل بشكل محليل معادلة للتتوتر لتنظيف الأمعاء والقولون بشكل تام قبل اجراء عمليات التنظير. لا يسبب حدوث مغص أو نفخة.

ملينات البراز Stool Softeners

مثل **دوكوسات الصوديوم Sodium Docusate** وهي عبارة عن مادة فعالة على السطح تستحلب الماء فتطرى البراز وتسهل مروره ولها خواص ملينة منها ضعيفة. تحتاج لعدة أيام حتى يظهر تأثيرها وتستخدم للوقاية أكثر منها للمعالجة الحادة للامساك. لا تعطى مع الزيوت المعدنية لأنها قد تسبب امتصاص هذه الزيوت.

تعتبر الزيوت المعدنية والبارافين السائل من ملينات البراز أيضاً حيث أنها تزيل البراز وتسهل مروره وقد قل استخدامها حالياً (الزيوت المعدنية تتداخل مع امتصاص الفيتامينات الذواقة في الدسم والبارافين السائل يسبب تخريش شرجي مع الاستعمال المديد وقد يستنشق أثناء تناوله).

الملينات المنبهة :Stimulant laxatives

تعمل هذه الأدوية بشكل أساسي من خلال زيادة الشوارد وبالتالي زيادة إفراز الماء من المخاطية المعوية وكذلك من خلال زيادة حركية الأمعاء عن طريق تببيه الضفيرة المعوية. من تأثيراتها الجانبية حدوث تشنجات غير طبيعية وقد يسبب استعمالها الطويل حدوث التحمل والاعتماد وتخرّب ألياف الضفيرة المعوية وبالتالي حدوث ضعف في مقوية الأمعاء ولا تعطى في حالات انسداد الأمعاء وأهمها:

- **البيزاكوديل Bisacodyl**

قد يعطى فموياً أو بشكل تحاميل وعند اعطائه بشكل تحاميل فإنه ينبه المخاطية الشرجية بقوة لیسبب حدوث التغوط خلال 15 - 30 دقيقة، أما عند الاعطاء الفموي فيظهر التأثير خلال 10 - 12 ساعة من التناول. يسبب حدوث مغص بطني واسترخاء القولون مع الزمن. الجرعة الفموية 5 - 10 مغ للبالغين و5 مغ للأطفال.

- **زيت الخروع Castor oil:** منبه قوي للأمعاء يتحلله في القسم العلوي للأمعاء الدقيقة إلى حمض دسم غير مشبع ينبه حركية الأمعاء وله تأثير مهيج موضعي ويسبب تقلص الرحم وقد استعمل سابقاً لتنظيف الأمعاء قبل عمليات التنظير والعمليات الجراحية هو الآن نادر الاستخدام.

- **مشتقات الانتراكينون وأهمها السنافر** وهو من ملينات شائعة الاستخدام ويظهر تأثيره بعد اعطائه فموياً خلال 8 - 10 ساعات وهو ينبه الضفيرة المعوية ليزيد الحركة الحوية ويسبب التغوط.

- **الغليسيرول أو الغليسيرين:** وقد يصنف كمزيل أو مسهل تناضجي أو مرطب للبراز.
- **أملاح الدهوكوسات وبيكوكسلافات الصوديوم:** تعتبر أيضاً من ملينات المنبهة.

مفعلات قنوات الكلور:

Lubiprostone: يعزز افراز السوائل في ملعة الأمعاء وبالتالي يسهل مرور البراز دون أن يسبب تبدلات هامة في توازن شوارد الدم. يستعمل لمعالجة الامساك المزمن ولا يسبب حدوث تحمل مع الزمن ولكن قد يسبب الشعور بالغثيان وتدخلاته الدوائية قليلة.

شادات مستقبلات السيروتونين:

Tegaserod: ينبه مستقبلات 5-HT4 في الجهاز المعدي المعوي ويزيد التحوي ويسبب تسريع التفريغ المعدني من خلال تعزيز النقل في الأمعاء الدقيقة والغليظة. يظهر تأثيره خلال 48 ساعة ويستخدم لمعالجة الحالات المزمنة.

الجلسة العملية السادسة

مضادات الإقياء Antiemetics

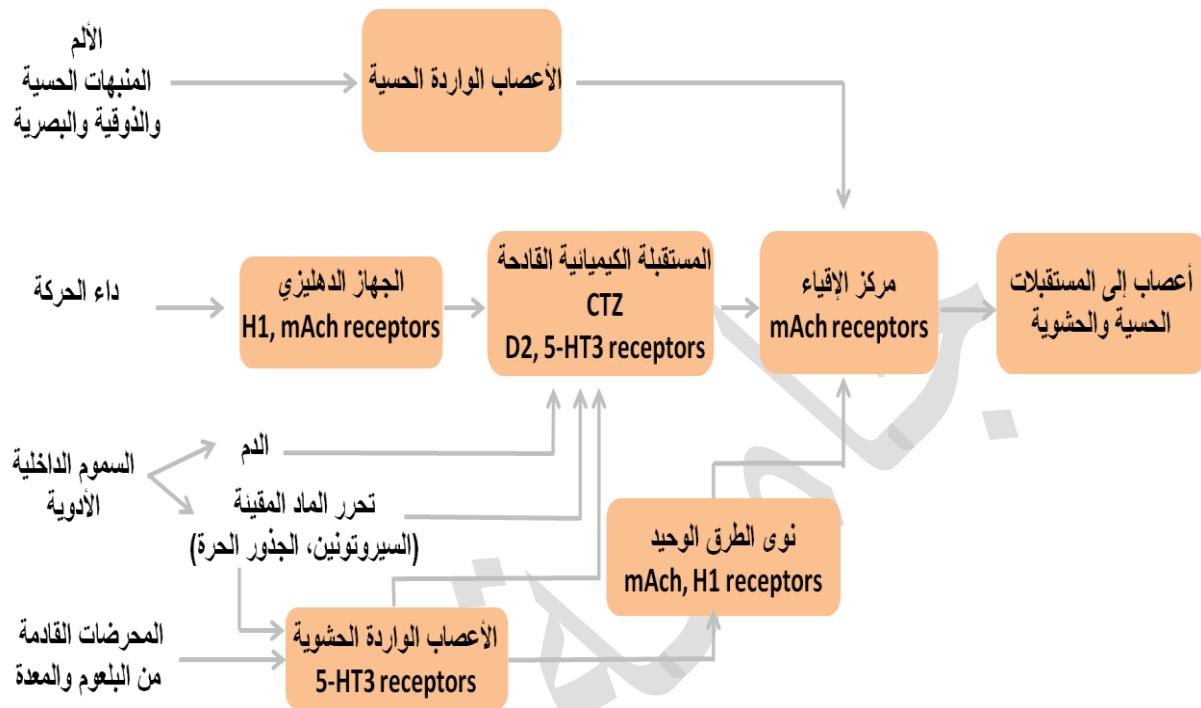
يحدث الإقياء نتيجة تنبية مركز الإقياء الموجود في البصلة تحت تأثير عدة عوامل مثل:

- الألم والمنبهات الشمية والبصرية والذوقية
- المنبهات القادمة من البلعوم والمعدة
- المنبهات الموجودة في الدم كالسموم والأدوية (الكيميائية والديجوكتسين والأفيونات)
- داء الحركة.

وقد يحدث الإقياء أثناء الحمل أو مصحوباً مع الأضطرابات الاستقلابية (فرط حمض البول في الدم) أو العصبية (كالأورام الدماغية والشقيقة) أو الهضمية (كالتهاب الكبد والبنكرياس وانسداد الأمعاء) أو بسبب الأدوية (المعالجة الكيميائية، الأفيونات، الديجوكتسين) أو بعد الجراحة.

تضم الوسائط الكيميائية التي تلعب دوراً في حدوث الإقياء كل من الأستيل كولين والدوبامين والهيستامين والسيروتونين التي تعمل على المستقبلات الموسكارينية، D₂, H₁ ومستقبلات 5-HT₃ على التوالي. ويعتقد أيضاً أن الإنكافالين (أفيون داخلي المنشأ) يلعب دوراً في احداث الإقياء عن طريق ارتباطه بالمستقبلات الأفيونية في CTZ وفي enkephalin مركز الإقياء وكذلك المادة P Substance P عن طريق ارتباطها بمستقبلات النوروكتينين-1 neurokinin-1 في CTZ.

المنبهات



الأدوية المستخدمة في معالجة الإقياء:

أولاً: حاصرات مستقبلات السيروتونين 5-HT3:

تعتبر هذه الأدوية الأكثر استخداماً لعلاج الإقياء المحرض بالأدوية الكيميائية والعلاج الشعاعي منذ طرحها في أوائل التسعينيات وكذلك تستخدم لعلاج الإقياءات التالية للجراحة. أشهرها Ondansetron و يوجد Granisetron و Tropisetron و Palonosetron Dolasetron (حقن وريدي فقط). تحصر هذه الأدوية مستقبلات السيروتونين في CTZ و والأعصاب الواردة الحسوية. تعتبر هذه الأدوية جيدة التحمل ومن التأثيرات الجانبية الشائعة حدوث امساك أو اسهال وصداع.

ثانياً: حاصرات مستقبلات الدوبامين D2:

1. الفينوتيازينات:

مثل الكلوربرومازين Chlorpromazine والبروكلوربرومازين Prochlorperazine و Thiethylperazine. تعمل على حصر مستقبلات الدوبامين D2 في CTZ ولها خواص حاصرة للمستقبلات الكولينية والهيستامينية. تستخدم لعلاج الإقياء المحرض بالأشعة أو زيادة حمض البول في الدم أو التهاب المعدة والأمعاء الفيروسي والإقياء المرافق لداء الحركة والإقياءات الحملية الصباحية. أهم تأثيراتها الجانبية حدوث أعراض خارج هرممية extrapyramidal effects بسبب الحصر غير الانتقائي لمستقبلات الدوبامين، تركين، هبوط ضغط دم انتصابي وفرط برولاكتين الدم.

2. مشتقات البوتيروفينون: الـهـالـوـبـيرـيدـول Haloperidol والـدـرـوـبـيرـيدـول Droperidol تترك لعلاج المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج بالأدوية الأخرى (لها تأثير مركن قوي).

3. ميتوكلوبراميد ودومبـيرـيدـون:

تحصر مستقبلات D2 في CTZ ولها خواص حاصرة لمستقبلات D2 في الجهاز الهضمي (مما يزيد من تحرر الأستيل كولين وبالتالي زيادة الإفراز المعيوي). تستخدم لعلاج الإقياء المحرض بالأشعة والعلاج الكيميائي أو زيادة حمض البول في الدم. الأضطرابات المعدية المعاوية.

تحصر الميتوكلوبراميد بالجرعات العالية مستقبلات 5-HT3 ويسبب استخدامه حدوث أعراض خارج هرممية، تركين، وفرط برولاكتين الدم. يتميز الدومبـيرـيدـون بأنه لا يعبر الحاجز الدماغي الدموي وبالتالي فإن استخدامه لا يسبب حدوث الأعراض خارج الهرمية.

ثالثاً: مضادات مستقبلات الهـيـسـتـامـين H1:

تستخدم لعلاج الإقياء المرافق لداء الحركة وأهمها ديمـينـهـيدـريـنـات Dimenhydrinate، بـروـمـيـتاـزـين Promethazine (إقياءات الحمل)، مـيـكـلـيـزـين Meclizine (إقياءات الحمل)، سـيـنـارـيزـين Cinnarizine (الدوار الدهليزي)، سـيـكـلـيـزـين Cyclizine (إقياءات الحمل)، دـيفـينـهـيدـرامـين Diphenhydramine، دـوكـسـيـلامـين Doxylamine (إقياءات الحمل). تحصر مستقبلات H1 والمستقبلات الموسكارينية وتسبب نعاس وتركين وجفاف فم واحتباس بول وتغييم الرؤية.

رابعاً: حاصرات المستقبلات الموسكارينية:

أهمها السكوبولامين scopolamine أو الهيосسين hyoscine. تستخدم لعلاج الإقياء المرافق لداء الحركة motion sickness وتسرب التأثيرات الجانبية المعروفة الناتجة عن حصر المستقبلات الموسكارينية.

خامساً: حاصرات مستقبلات neuropeptid receptor 1

الأبريبيتانت Aprepitant ويستخدم لعلاج الإقياء المحرض بالعلاج الكيميائي ويعمل من خلال حصر مستقبلات المادة P في الـ CTZ

سادساً: الستيروئيدات القشرية:

مثل Methylprednisolone و Dexamethasone. ربما تعمل عن طريق تثبيط انتاج البروستاغلاندينات وتسخدم لعلاج الإقياء المحرض بالعلاج الكيميائي غالباً بالمشاركة مع العوامل الأخرى كالأندروستيرون والأبريبيتانت.

سابعاً: القنabinoids: Cannabinoids

دروناينول Dronabinol ونابيلون Nabilone وهي من مشتقات الماريجوانا. آلية عملها غير معروفة بدقة وتسخدم لعلاج الإقياء المحرض بالعلاج الكيميائي عند فشل العلاج بالأدوية الأخرى. يسبب كآثار جانبية حدوث النشوة والتركيز والهلوسات وفتح الشهية وجفاف الفم.

ثامناً: البنزوديازيبينات Benzodiazepines

مثل لورازيبام وديازيبام وتسخدم قبل البدء بالعلاج الكيميائي لتحفييف الإقياء المتوقع بعد العلاج ولعلاج الإقياء المحرض بالقلق.

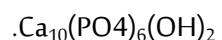
الجلسة العملية السابعة

أدوية تخلخل العظام

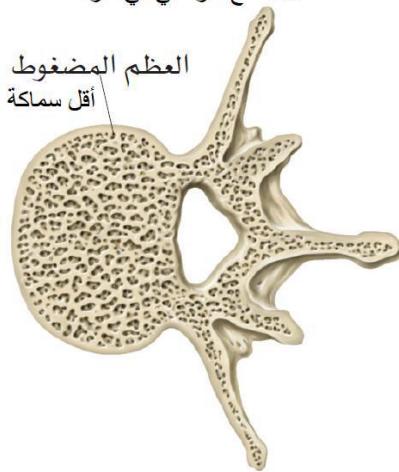
بنية العظم الطبيعية:

تتألف العظام الطبيعية من طبقة عظمية مضغوطة أو صلبة تحيط بالعظم الإسفنجي الذي يقع داخله النخاع العظمي. ويختلف سمك الهيكل الخارجي العظمي المضغوط بحسب أجزاء الهيكل العظمي، فهو مثلاً أسمك بكثير في الجمجمة وعظام الأرجل والأيدي مما هو عليه في العمود الفقري.

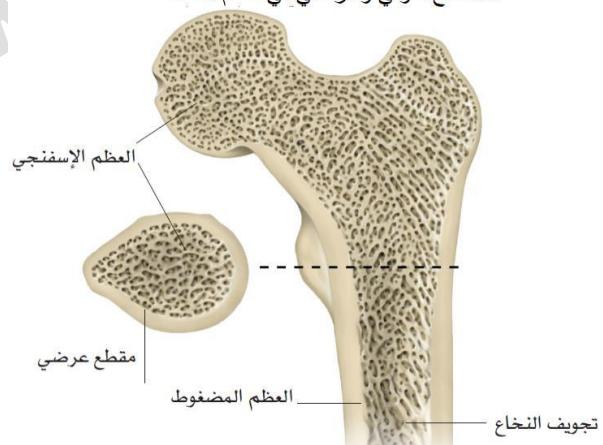
ويتألف العظم من قسم عضوي مكونه الأساسي بروتين الكولاجين (يمنح العظم بعض المرونة والقدرة على تحمل الصدمات) وقسم معدني مكون بشكل أساسي من الكالسيوم والفوسفور مشكلة مركب هيدروكسي أباتيت



2. قطع عرضي في فقرة



1. قطع طولي وعرضي في عظم الفخذ



هل العظم نسيج حي أم ميت؟

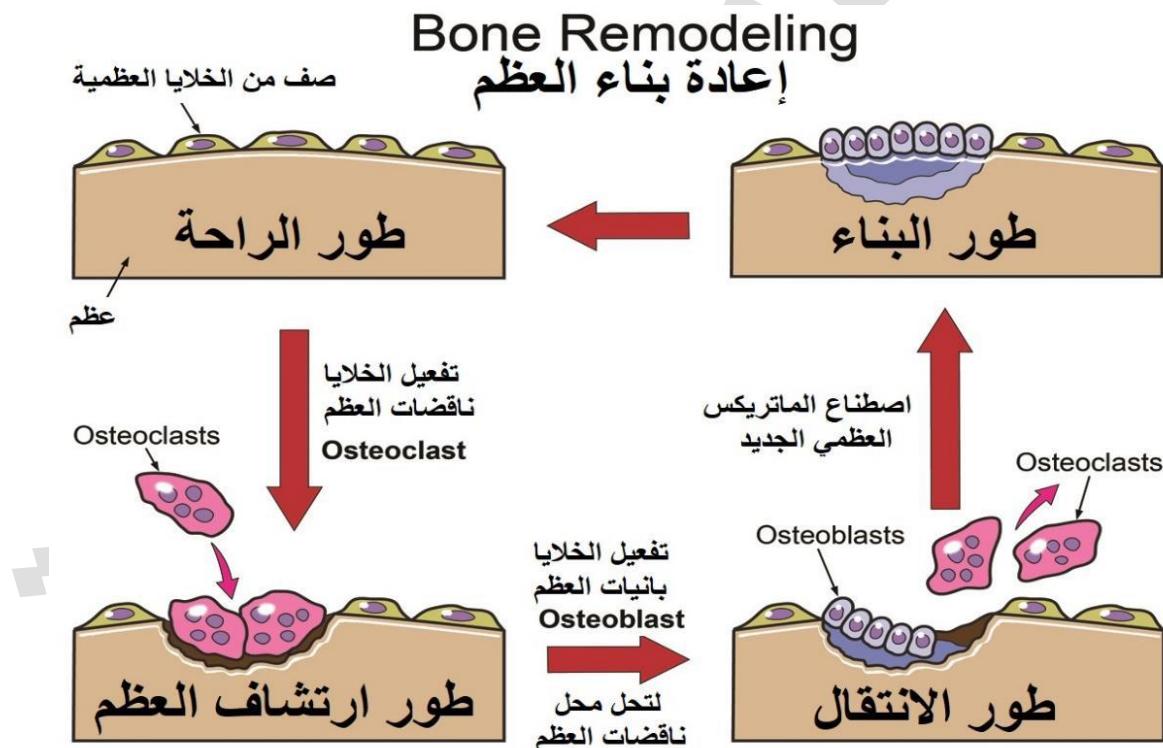
العظم هو نسيج حي يجب أن يتجدد باستمرار ليحافظ على سلامته وقوته، ولو لا هذه العملية التي تجري على العظام (والتي تسمى إعادة تشكيل أو إعادة بناء العظم bone remodeling) يبدأ الهيكل العظمي لدينا بالمعاناة من التعب والآلام ويزداد خطر تعرضه للكسور حتى لو كنا في عمر صغيرة.

يخضع النسيج العظمي لدورات متلاحمة من الارتشاف والبناء بواسطة نوعين من الخلايا:

- 1- ناقضة العظم Osteoclast: التي تدمر العظام بإفراز إنزيمات تحطم الكولاجين ومادة حمضية تحل القسم المعدني.
- 2- بانية العظم Osteoblast: التي تصنع عظاماً جديدة. ويتشكل النوعان في نخاع العظم.

يتجدد العظم الأسفنجي كلّياً (يستبدل) كل 3 - 4 سنوات بينما العظم المضغوط يستبدل بإعادة البناء كل 10 سنوات.
ولكن كلما تقدمنا في السن، يزداد نشاط الخلايا ناقضة العظم وينقص نشاط الخلايا بانية العظم → خسارة أكثر في العظام وتتجدد أقل.

يساهم في تنظيم هذه العملية بين الهدم والبناء عدد من العوامل أهمها: هرمونات جارات الدرق وهرمونات الدرق، الهرمونات الجنسية وفيتامين D وغيرها.



1- هرمون جارات الدرق (PTH)

يضبط تراكيز الكالسيوم الدموية حيث يتحرر عند انخفاض تراكيز الكالسيوم في الدم، يؤدي:

- 1- تكاثر وتمايز بانيات العظم ويعزز تفعيل ناقصات العظم، والمحصلة هي زيادة الارتشاف العظمي
- 2- زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء
- 3- زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم في الكلى

وبالتالي، زيادة تراكيز الكالسيوم في الدم وخفض الفوسفات بنسبة خفيفة لأنه يعزز إطراحها

لكن وجد أنه يسبب بعض اضطرابات منخفضة ومتوسطة تعزيز بناء العظم من دون أن يسبب في البداية ارتشاف عظمي.

2- الكالسيتونين :Calcitonin

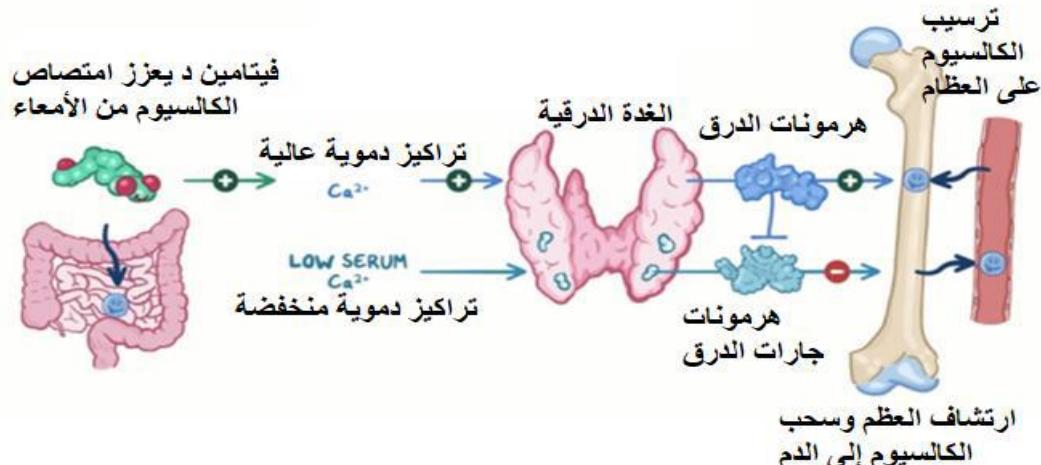
يفرز من الغدة الدرقية، وهو يثبط الارتشاف العظمي من خلال تثبيط فعالية الناقصات، وينقص عودة امتصاص الكالسيوم والفوسفات من الكلى (يُخفض تراكيز الكالسيوم في الدم) ويحدد إفرازه بتراكيز الكالسيوم الدموية .

3- فيتامين D :

له مصدراً إما من الوارد الغذائي أو عن طريق تشكيله في الجلد بتأثير الأشعة فوق البنفسجية، وهو يعزز امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وينقص إطراحه الكلوي ويعرض ارتباط الكالسيوم بالعظم بتحريض إفراز هرمونات الدرق.

4- الهرمونات الجنسية:

يساهم كل من التستوستيرون والإستروجينات بزيادة الكتلة العظمية حيث أنها تثبط الارتشاف. لذلك فإن نقص الإستروجين (الهرمون الأنثوي) بعد سن الإياس عندما يتوقف المبيض عن إنتاج الأستروجين يؤدي إلى سرعة تناقص كتلة العظام عند المرأة ولذلك فهي أكثر عرضة لأمراض هشاشة العظام بدءاً من عمر 50.



ما هي هشاشة العظام وكيف تبدو؟

لعل اسم المرض يختصر ما يحدث للعظام

osteo: عظم، porosis: ثقوب من

- في حال الإصابة بهشاشة العظام، تقل كثافة كل من العظام المضغوطة والإسفنجية. وتضعف هشاشة الطبقة الخارجية للعظم المضغوط من قوة العظم بشكل كبير ما يزيد من احتمال الإصابة بكسور.

- يحدث تخلخل العظام عندما يختل التوازن بين الارتشاف والبناء ويكون لصالح الارتشاف، وهو يؤهّب لحدوث كسور عظمية في مواقع مختلفة من الهيكل العظمي وأكثرها شيوعاً الفقرات والفخذ والمعصم والورك.

- وهو عادةً مرض لا عرضي لا يكتشف المريض وجوده حتى يحدث كسر للعظم أو تقوس العمود الفقري الناتج عن هشاشة العظام (حدبة الأملة).





لشاشة العظام نمطان رئيسيان:

أولي: مع التقدم بالعمر (بعد السبعين عند كل الجنسين) وبالتالي للإيام عن النساء.

ثانوي: بسبب أمراض أخرى (اضطرابات الغدة الدرقية) أو أدوية (خاصة الكورتيزون، هيبارين، أدوية الصرع)،

عوز غذائي (نقص الكالسيوم وفيتامين د في الوجبات اليومية)، قلة النشاط الجسدي، التدخين والكحول.

❖ الأدوية المستعملة في معالجة ترقق العظام:

تعمل معظم علاجات هشاشة العظام المرخصة حالياً على الحد من خسارة العظام. فتقلل من خطر الإصابة بالكسور، لكنها لا تشفى من هشاشة العظام. يجب كصيدي أن تخبر المريض أن الأدوية المستخدمة في علاج هشاشة العظام لن يكون لها تأثير فوري على الأعراض الحالية، وخصوصاً على الألم وأنه لا يمكن أن يعود شكل الفقرات المتضررة، عند التعرض إلى كسور في العمود الفقري إلى وضعه الطبيعي. وتظهر فوائد الأدوية المأخوذة في فترة تتراوح بين ستة أشهر إلى سنة من بعد بدء العلاج.

1- البايفوسفونات :Bisphosphonates

وتتوفر حالياً خمسة أنواع من البايفوسفونات وهي:

Zoledronate - Ibandronate - Risedronate - Alendronate - Etidronate

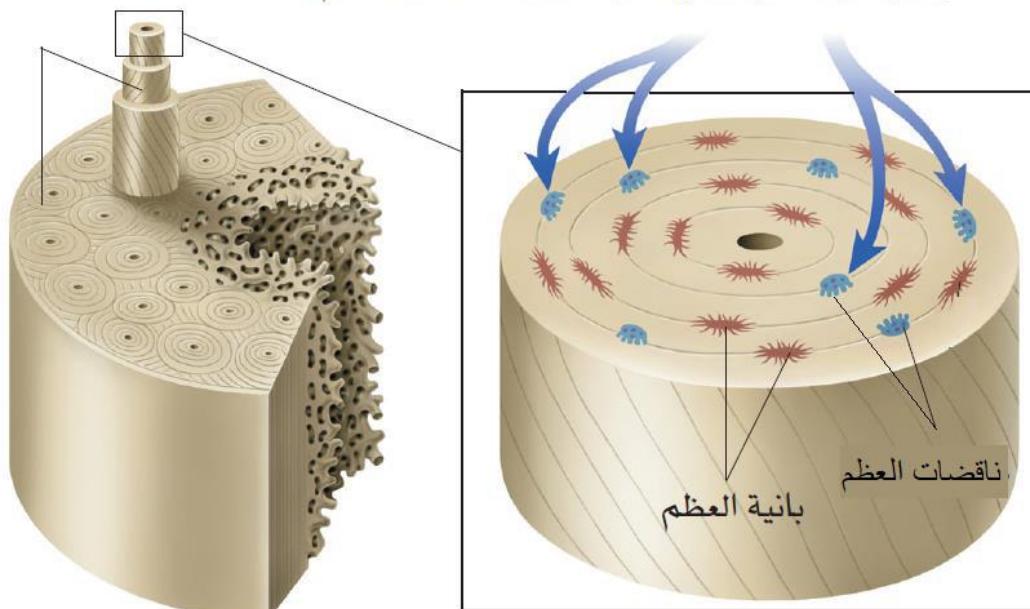
وهي الخط الأول لمنع الإصابة بهشاشة العظام وعلاجه، ومن بين هذه الأدوية يعتبر الأليندرونات Alendronate هو الأكثر استخداماً بسبب كلفته المنخفضة.

يتكون العظم المضغوط من أنابيب متعددة الطبقات تسعى القنوات الهافيروسية. تقع الخلايا بانيات العظم وناقضات العظم بين طبقات القنوات الهافيروسية وعلى سطح العظم الإسفنجي. وتثبط البايفوسفونات من عمل الخلايا الناقضة.

- آلية التأثير: تثبط ناقضات العظم وتعزز موتها الخلوي.

- **طريقة الاستخدام:** امتصاصها الفموي ضعيف ويقلل الطعام من امتصاصها، وبالتالي تؤخذ على معدة فارغة صباحاً مع تناول كأس كبيرة من الماء بعد تناولها وأن يبقى المريض بوضعية الوقوف أو الجلوس المستقيم وتجنب الاضطجاع لمدة نصف ساعة بعد تناولها لأنها مهيجة للقناة الهضمية بشدة وبشكل خاص للمري. تعطى مضغوطة فموية أو حقناً وريدياً لمن لا يتحملها هضميأً.
- **التأثيرات الجانبية:** الإسهال والألم والانتفاخ في البطن، وأعراض في البلعوم أو المري، حرقة المعدة أو عسر الهضم، أو القرحة والتهاب المري أحياناً. لا تعطى للحامل أو المرضع.

صورة مكبرة للفتوات الهافيروسية البايفوسفونيت تثبيط من عمل الخلايا الناقضة للعظم



2- الاستروجينات:

المعالجة الهرمونية المعاوضة أثبتت فعالية في تخفيف تفاقم تخلخل العظام وخاصة عند النساء ولكنها حضرت ظهور مخاطر أخرى مثل سرطان الثدي وسرطان الرحم وتآثيرات أخرى وبالتالي تم تطوير معدلات لمستقبلات الأستروجين ولكن انتقائية بحيث تكون شادة لمستقبلات الأستروجين في نسج محددة وحاصرة لها في نسج أخرى مثل الرالووكسيفين .Raloxifene

► دالوكسيفين : Raloxifene

يُستخدم لمعالجة هشاشة العظام عند النساء بعد سن الإياس فهو يملك فعالية شادة لمستقبلات الأستروجين في العظام وحاصرة لها في الثدي والرحم وهو يسبب تثبيط لفعالية ناقضات العظام وزيادة فعالية بانيات العظام. لا يعطى للحامل والمريضات سرطان الرحم أو الثدي.

3- هرمون جارات الدرك:

► :Teriparatide

شكل مؤشب من هرمون PTH، يعزز نضج طلائع الخلايا البانية للعظم وفعاليتها. يعطى حقنًا تحت الجلد.

4- الكالسيتونين:

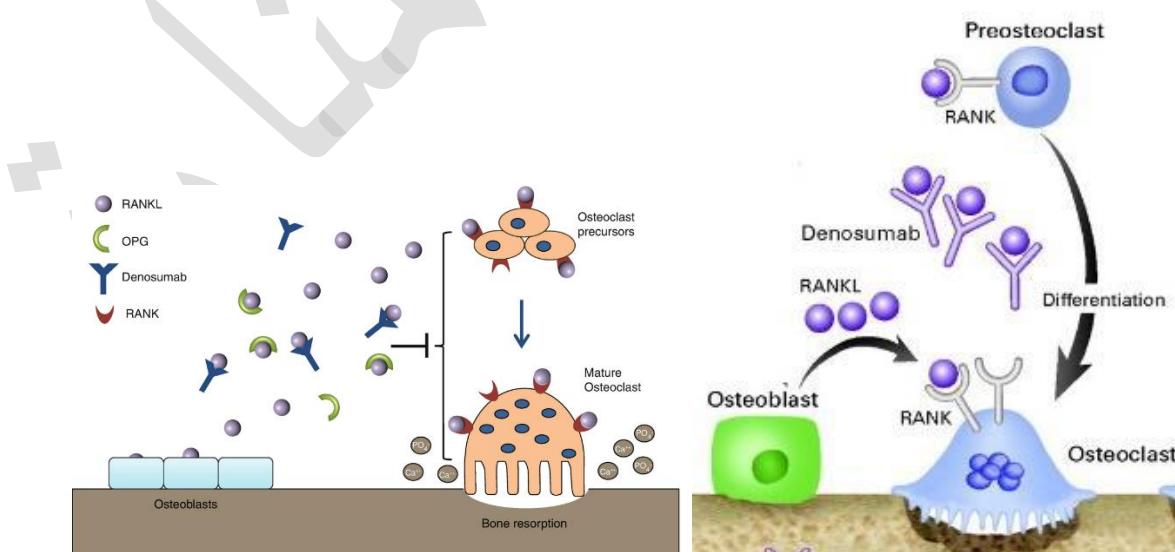
يستعمل الكالسيتونين المأخوذ من سمك السلمون الذي يملك فترة تأثير أطول من الكالسيتونين البشري. يثبط الارتشاف العظمي، ويعطى حقنًا أو عبر الأنف.

5- دينوسوماب:Denosumab

لكي تحول طليعة الخلايا الناقضة للعظم إلى الخلايا الناقضة الفعالة يجب أن يرتبط مستقبل سطحي فيها (RANK) بمركب (RANKL)، نتيجةً لهذا الارتباط يتم نضج طلائع الخلايا الناقضة للعظم.

يقوم الدينوسوماب (وهو ضد وحيد النسيلة ضد مركب RANKL) بثبيط هذا النضج وتثبيط تكوين الخلايا الناقضة للعظم. يعطى بشكل حقنة واحدة تحت الجلد كل 6 أشهر. ويستخدم للحد من خطورة الكسور للمصابات بالهشاشة فوق سن الـ50، ومرضى السرطان المنتشر للعظم.

اعتمدته FDA في 2010 كعلاج لهشاشة العظام للنساء ما بعد سن الإياس. يُمنع استخدامه عند المصابين بانخفاض نسبة الكالسيوم في الدم أو الحامل أو تحت 18 سنة.



6- فيتامين D وأملاح الكالسيوم:

لا تعتبر علاجاً في حد ذاتها بل داعماً لزيادة فعالية بقية العلاجات في الوقاية والمعالجة. يعمل فيتامين D من خلال تعزيز امتصاص الكالسيوم من الأمعاء ويحد من فرط نشاط جارات الدرق. من الضروري إعطاؤه لكتاب السن حيث تقل القدرة على تركيبه مع التقدم في السن ويقل وارده الغذائي وكذلك الأمر بالنسبة للكالسيوم حيث يضعف امتصاصه المعاوي ويقل وارده الغذائي.

جامعة المنارة

الجلسة العلمية الثامنة

المرخيات العضلية الهيكيلية

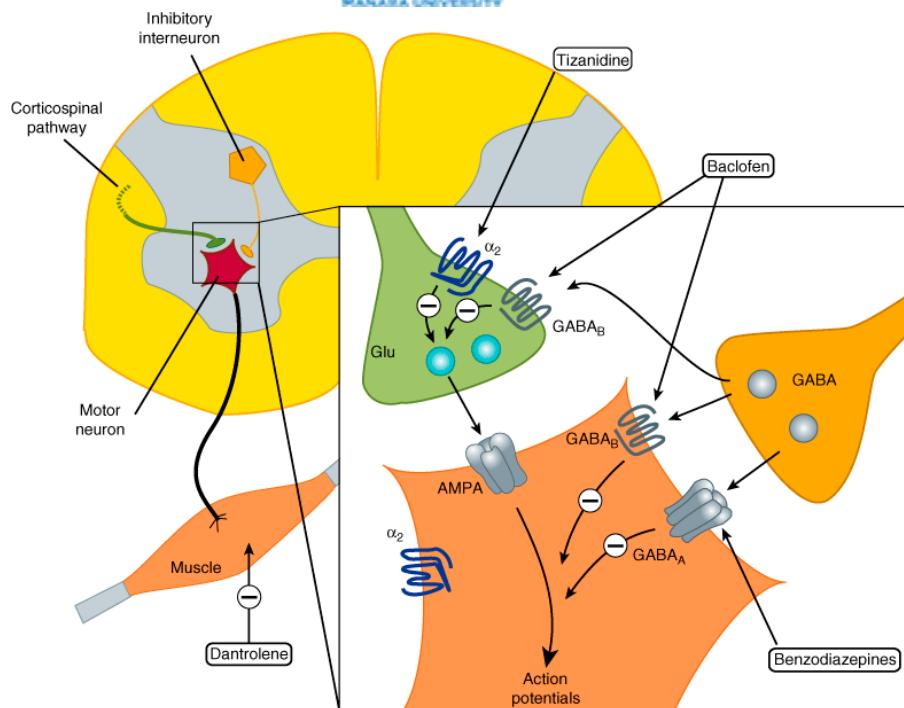
تُعصب الألياف العضلية الهيكيلية بألياف عصبية تنشأ من العصبونات المحركة في القرون الأمامية للنخاع الشوكي.

تصنع نهاية الليف العصبي مع الليف العضلي منطقة تسمى الوصل العصبي العضلي، حيث يتحرر الأستيل كولين من نهاية الليف العصبي ويرتبط بمستقبلاته النيكوتينية Nm على سطح الليف العضلي، وهذا يسبب في النهاية زيادة تراكيز الكالسيوم في سيتوبلاسما الليف العضلي (التي تتدفق عبر قنوات من الشبكة الهيولية الداخلية) وهذا يسمح بتدخل خيوط الأكتين مع الميوzin وإنعام التقلص العضلي.

تخرج العصبونات الصادرة المحركة من الجذر البطني للنخاع الشوكي، وهي تخضع لتأثيرات عصبونات مثبطة في النخاع الشوكي (تحرر نوافل عصبية مثبطة مثل GABA)، وعصبونات أخرى منشطة تأتي من مراكز عليا في CNS (تحرر نوافل عصبية منشطة مثل الغلوتامات)، ويوجد مستقبلات ألفا 2 في هذه العصبونات المحركة والعصبونات المنشطة لها (ويسبب تنبية هذه المستقبلات تثبيط هذه العصبونات وإضعاف قابليتها للاستثارة).

التشنج العضلي هو زيادة مقوية العضلات، وعادةً يتراافق مع بعض الأمراض العصبية المركبة مثل الأذیات النخاعية والشلل الدماغي وأمراض أخرى (التصلب المتعدد والسكبة الدماغية)، كما ويترافق مع حالات أخرى مثل التعب وتبدلات تراكيز الكهارل الدموية وبعض الحالات النفسية وبعض الأمراض الانتانية (الكزاز والكلب) أو نتيجة التسمم ببعض المواد.

تقسم المرخيات العضلية الهيكيلية إلى: المرخيات العضلية المحيطية (حاصرات الوصل العصبي العضلي) والمرخيات العضلية المركبة.



المرخيات العضلية الهيكليّة المحيطية

يمكن أن يُثبِّط النقل العصبي العضلي الهيكلي محيطيًا بعدة آليات:

A. قبل مشبكية:

- 1- تثبيط نقل الكولين إلى المَهَايِّة العصبية الكولنرِجِيَّة بواسْطَة Hemicholiniums. (يُستعمل فقط في الأبحاث).
2. تثبيط الناقل الذي يُدخل الأستيل كولين إلى حويصلاته VAT (vesicle-associated transporter) بواسْطَة Vesamicol (VAT) (vesicle-associated transporter) (يُستعمل فقط في الأبحاث).
3. تثبيط تحرر الأستيل كولين من حويصلاته بواسطَة Botulinum toxin (السموم الوشيقية)، وهنا يكون التثبيط غير عكوس. تستعمل السموم الوشيقية مثلًا:
 - حالات تشنج الأَجْفَان حيث تطبق موضعياً.
 - حالات فرط التعرق.
 - التخفيف من التجاعيد حول العينين والفم لفترة قصيرة (1 - 3 أشهر).

B. بعد مشبكية:

1- حصر المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي عبر مثبطات تنافسية للأستيل كولين (حاصرات غير نازعة للاستقطاب).

2- حصر المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي عبر حاشرات نازعة للاستقطاب.

3- حصر تحرر شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية في العضلات الهيكلية عبر دواء Dantrolen مثلاً.

- **الحاشرات غير النازعة للاستقطاب (التنافسية):**

يعد التوبوكوارين أقدمها، هناك أيضاً Metocurine - Rocuronium - Vecuronium - Pancuronium - Mivacurium وغيرها.

آلية تأثيرها: ترتبط مع المستقبلات النيكوتينية وتمنع ارتباطها بالأستيل كولين.

يمكن التغلب على تأثيراتها بزيادة تراكيز الأستيل كولين في الفجوة المشبكية بواسطة (نيوستغمين، بيريدوستغمين وإيدروفونيوم وغيرها).

- **الحاشرات النازعة للاستقطاب:**

مثل: سوكسينيل كولين Succinylcholine ويسمي أيضاً Suxamethonium، ويسبب في البداية حدوث نزع استقطاب (فيحدث رجفان مؤقت للعضلة) ويبقى الغشاء متزوج الاستقطاب ولا يستجيب لأي منه لاحقاً، ويفبدأ هنا حدوث الشلل ويستمر الشلل الناجم عنه بعد الرجفان البديئي لعدة دقائق.

تملك الحاشرات النازعة وغير النازعة للاستقطاب أهمية كبيرة في عملية التخدير قبل الجراحة من خلال إتمام الارتخاء العضلي.

- **Dantrolen:**

يؤثر مباشرةً على الخلايا العضلية ولا يملك تأثير على الوصل العصبي العضلي، حيث يثبط نمط معين من القنوات التي تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية البطانية والتي تسمى قنوات RyR. إذاً هو يحصر تحرر شوارد الكالسيوم وبالتالي يثبط المرحلة الهامة لتدخل الأكتين مع الميوzin وبالتالي التقلص العضلي.

يُستخدم وريدياً لـ **العلاج فرط الحرارة الخبيث Malignant hyperthermia** وهو مرض مرتبط بالملورثات يتميز بتحرر كبير جداً لـ شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية في العضلات الهيكلية، في بعض الحالات يمكن إثارة فرط الحرارة الخبيث في سياق التخدير العام باستخدام السوكسينيل كولين أو التوبوكوارين.

المرخيات العضلية الهيكيلية المركزية

وهي تستعمل لمعالجة الآلام الناتجة عن التشنّج العضلي (آلام الظهر والآلام العضلية، الخ)، وهي تدرج تحت ما يسمى حالات تشنّج العضلات الهيكيلية ويجب فصلها وتمييزها عن حالات تشنّج العضلات الملساء المستعملة في تشنّجات القناة الهضمية والبوليّة والرحمية.

قد تبدي تأثيراتها على مستوى النخاع الشوكي أو الدماغ، وأهمها:

Diazepam	Baclofen	Tizanidine	Carisoprodol	Chlorzoxazone
Orphenadrine	Methocarbamol	Cyclobenzaprine	Pregabalin	Gabapentin

- **Diazepam**: يعزز عمل الغابا عبر استهداف مستقبلات GABA في العصبون المحرّك وبالتالي هو يعزز التأثيرات المثبطة للعصبون المحرّك ويقلل من استثارته.
- **Baclofen**: شاد لمستقبلات GABA في العصبون المحرّك، مما يعزز التأثيرات المثبطة للعصبون، كما أنه يملك فعل مسكن للألم من خلال تثبيط تحرّر المادة P في النخاع الشوكي.
- **Tizanidine**: شاد لمستقبلات α2 في العصبونات النخاعية، وهذا يسبّب إنقاص استثارّة العصبونات المحرّكة.
- **غابابنتين وبريجابالين**: تبدي فعالية حالّة للتشنّج، بما فيها المرافقه للألم الظهر وللتصلّب المتعدّد من خلال تعزيز فعالية الغابا وإنقاص فعالية الغلوتامات.

أما الأدوية الباقيّة فالّيّتها غير محدّدة بدقة، ويعتقد التالي:

- **Chlorzoxazone**: ربما يعزز فتح قنوات البوتاسيوم في العصبونات المحرّكة.
- **Carisoprodol**: هو مستقلب للميروبامات، ويكون شاد لمستقبلات الغابا A.
- **Methocarbamol**: مثبط لـ CNS بآلية غير محدّدة.
- **Orphenadrine**: حاصر لمستقبلات الموسكارينية ومستقبلات الغلوتامات NMDA.
- **Cyclobenzaprine**: يبدي خواص حاصرة موسكارينية، ويؤثّر على جذع الدماغ من خلال تداخله مع المنعكّسات متعدّدة المشابك.

ملاحظة مهمة:

- يستخدم كل من باكلوفين وديازيبام وتيزانيدين ودانترولين والسموم الوشيقية في حالات التشنغ المزمن. لتخفييف التشنغ العضلي المؤلم الذي يرافق بعض الأمراض المزمنة في الجملة العصبية المركبة (التصلب اللويحي، الشلل الدماغي، السكتة الدماغية).
- بينما يستخدم كل من methocarbamol و Orphenadrine و chlorzoxazone و carisoprodol و cyclobenzaprine لمعالجة حالات التشنغ العضلي الحاد الناجمة عن رضح نسيجي موضعي أو الإجهاد العضلي.

جامعة المنارة

الجلسة العملية التاسعة

الأدوية المستخدمة في فقر الدم وعوامل النمو المكونة للدم

يعتبر فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ hypochromic, microcytic anemia الناجم عن عوز الحديد أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً. ينجم فقر الدم ضخم الأرومات megaloblastic anemia عن عوز الفيتامين B12 وحمض الفوليك وهي عناصر متممة ضرورية لنضج الكريات الحمراء بشكل طبيعي. أما فقر الدم الخبيث pernicious anemia فينجم عن عوز العامل الداخلي وهو بروتين في الأمعاء مسؤول عن عملية امتصاص الفيتامين B12 من الغذاء.

قد يحدث فقر في الخلايا الدموية نتيجة المعالجة الشعاعية أو الكيميائية للسرطان ويمكن أن يستخدم في هذه الحالة أشكال مؤشبة من عوامل النمو المكونة للدم أو عملية زرع للخلايا الجذعية الدموية.

أولاً: الحديد

يعتبر الحديد المكون المعدني الأساسي في جزيئه الهيم المسئولة عن نقل اجمالي الأوكسجين في الدم. يوجد معظم حديد الجسم في جزيئه الهيموغلوبين ويوجد جزء لا بأس به مرتبط ببروتين transferrin أو مخترن مع ferritin.

الحرائك الدوائية: يمتص الحديد الموجود في بروتين اللحم بفعالية من قبل خلايا المخاطية المغوية بشكل حديد هيمي (heme iron) وبواسطة نواقل خاصة (heme carrier protein 1) دون الحاجة إلى تحوله إلى عنصر حديد مفرد. أما الحديد الموجود في أنواع الطعام الأخرى فيمتص بشكل حديد ثانوي (iron ferrous) بواسطة نواقل المعادن الثنائية DMT1 بعد ارجاعه بواسطة أنزيم ferrireductase. ينحل الحديد الممتص بشكل فعال إلى الدم على شكل ferroportin ويتم أكسدته إلى Fe^{3+} بواسطة ferroxidase. يختزن الحديد الزائد على شكل ferritin في الخلايا البطانية المغوية وفي حالات فرط التحميل يختزن في الخلايا البارانشيمية في الجلد والكبد والأعضاء الأخرى.

يتواجد الفيريتين في البلاسما بشكل متوازن مع الفيريتين المختزن في الخلايا البطانية ولذلك فإن قياسه في المصل يقدر الكمية المختزنة من الحديد.

تطرح كميات بسيطة من الحديد في البراز وعن طريق الصفراء والتعرق ويحافظ الجسم على توازن الحديد من خلال تعديل امتصاصه ووزنه تبعاً لحاجة الجسم.

يعتبر فقر الدم بعوز الحديد هو الاستطباب الوحيد لاستعمال الحديد ويمكن تشخيص عوز الحديد من التبدلاته التي تطرأ على الكريمة الحمراء: خلايا صغيرة الحجم (mean cell volume, MCV <80 FL)، ناقصة المحتوى من الهيموغلوبين low serum ferritin (mean cell hemoglobin concentration MCHC <30%)

level (<20 mcg/L)

يعالج المريض بإعطاء مستحضرات فموية من الحديد الثنائي ferrous iron مثل:

Ferrous sulfate •

Ferrous gluconate •

Ferrous fumarate •

أو يعطي الحديد حقناً بشكل:

iron dextran •

iron sucrose •

sodium ferric gluconate complex •

لا يعطي الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي لأن الحديد في هذه الحالة يكون مرتفعاً في مخازنه.

ت.ج: غثيان، ازاعاج هضمي وتشنجات بطانية، امساك أو اسهال.

تضمن أعراض الانسمام الحاد بالحديد (تناول عدة أقراص مثلاً من قبل الأطفال) حدوث التهاب معدة وأمعاء ناري، صدمة، حماض استقلابي وموت. يحدث الانسمام المزمن عند الأشخاص الذين يحتاجون لنقل دم متكرر (مرضى فقر الدم المنجلبي) أو مرضى الهيموكروماتوز (مرض وراثي يتراافق مع شذوذات في امتصاص الحديد).

يعالج الانسمام بالحديد بإعطاء ممخلبات الحديد الحقنية مثل deferasirox أو الفموية مثل

ثانياً: الفيتامين B12 (cobalamin)

يعلم كعامل متمم في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية. يسبب نقصه فقر الدم ضخم الأرومات، أعراض هضمية واضطرابات عصبية. يحدث العوز عادة بسبب نقص العامل الداخلي المسؤول عن امتصاصه من الأنابيب الهضمي.

ينتج فقط من قبل الجراثيم ويمتص من الأنابيب الهضمي بواسطة العامل الداخلي. يختزن في الكبد بمقادير كبيرة تكفي عادةً لمدة خمس سنوات عند الأشخاص الطبيعيين.

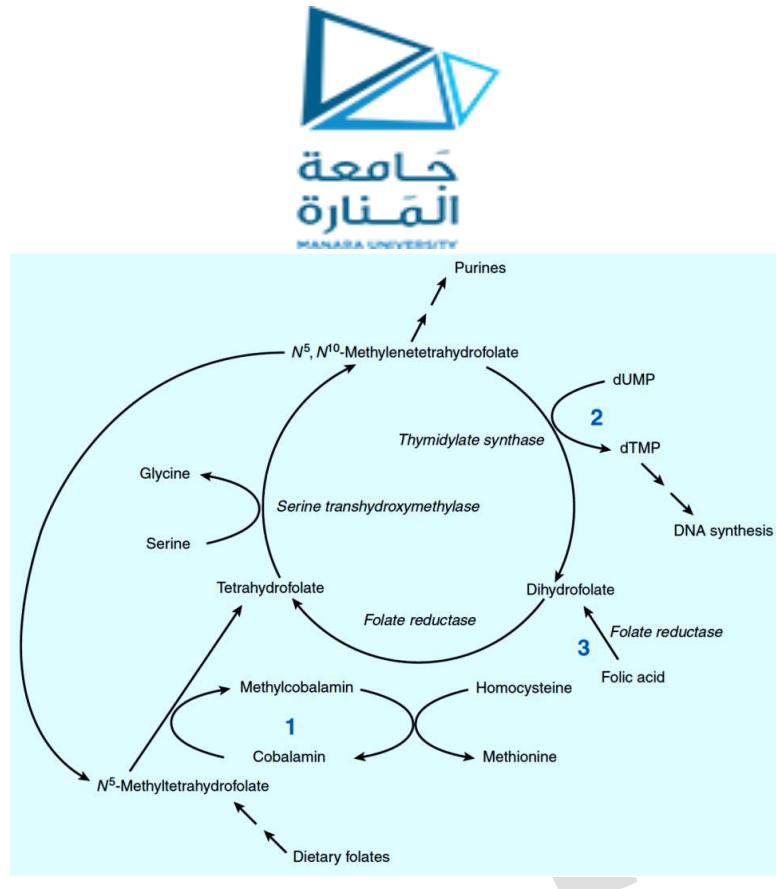
يعتبر **Cyanocobalamin** و **Methylcobalamin** و **Deoxyadenosylcobalamin** و **Hydroxocobalamin** الأشكال الفعالة منه عند البشر. أما

الجسم إلى الشكل الفعال.

يعتبر الفيتامين B12 ضرورياً لتصنيع **dTMP** والبورينات الضرورية لاصطناع **DNA**. يعد اصطناع **DNA** خطوة أساسية في تشكيل كريات حمراء جديدة.

يمكن لتناول حمض الفوليك أن يصحح من فقر الدم الناتج عن عوز الفيتامين B12 حيث يتحول إلى ديهيدروفولات بواسطة الأنزيم المرجع للغولات ولكن لا يؤثر على العيوب العصبية التي تنتج عن العوز.

يعطى **Hydroxocobalamin** و **Cyanocobalamin** حقنًا لمعالجة النقص الناتج غالباً عن سوء امتصاص الفيتامين B12 أو بسبب استئصال المعدة الجزئي.



ثالثاً: حمض الفوليك

يعتبر ضرورياً للتركيب الطبيعي لـDNA ويظهر عوزه بفقر الدم ضخم الأرومات ولكن قد يزيد عوزه أثناء الحمل من خطورة تشوّهات الأنابيب العصبي عند الجنين.

يمتص حمض الفوليك بشكل ثابت من الأنابيب الهضمي ويختزن بكميات معتدلة في الجسم ولذلك فإن نقص الوارد الغذائي منه يتظاهر بفقر الدم خلال بضعة أشهر.

يتحول حمض الفوليك إلى تراهيدروفولات بواسطة الإنزيم المرجع للفولات ويدخل في تشكيل حلقة dTMP الضرورية لاصطناع DNA.

ينجم العوز عن نقص الوارد الغذائي منه ويعالج عادةً بإعطاء مستحضرات حمض الفوليك الفموية ولكن يجب نفي فقر الدم بـvitamin B12 قبل استخدام حمض الفوليك كمعالجة مفردة لفقر الدم ضخم الأرومات.

عوامل النمو المكونة للدم:

لقد تم اكتشاف العديد من الهرمونات التي تنظم تمايز ونضج الخلايا الجذعية ضمن نقي العظم. ينتج اليوم العديد منها بواسطة تقنية DNA المؤشب و تستعمل لمعالجة المرضى المصابين بعوز الخلية الدموية.

(epoetin alfa and epoetin beta) Erythropoietin : الإريتروبويتين

عبارة عن غликوبروتين ينتج من الكلية ويعتبر نقصه مسؤولاً عن حالة فقر الدم المرافق للقصور الكلوي. يحرض الإريتروبويتين على تكاثر وتمايز كريات الدم الحمراء ويزيد من تحررها من نقي العظم.

تستعمل الأشكال المؤشبة منه (Darbepoetin alfa و Erythropoietin) في:

- علاج فقر الدم المرافق للفشل الكلوي
- عند مرضى الإيدز المعالجين بـ Zidovudine
- علاج مرضى السرطان المعالجين بـ معالجة كيميائية مثبطة لنقي العظم

قد يسبب استعمال الإريتروبويتين ارتفاع في الضغط أو اضطرابات في التخثر ونادراً اضطرابات لا تنسجية في الكريات الحمر.

عوامل النمو النقوية : Myeloid Growth Factors

وتتضمن:

- العامل المنبه لمستعمرة المحببات granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) وأشكاله المؤشبة المنتجة من الجراثيم Lenograstim و Pegfilgrastim و Filgrastim
- عامل النمو المنبه لمستعمرة المحببات والبالعات GM-) granulocyte-macrophage colony stimulating factor sargramostim (CSF) وشكله المؤشب المنتج من الخمائـر

ينبه G-CSF مستقبلاته الموجودة على سطح العدلات البالغة وخلاياها السلف مما يعرض تكاثر وتمايز هذه الخلايا وينبه وظيفة العدلات البالغة ويطيل من عمرها.

ينبه GM-CSF تكاثر وتمايز الخلايا السلفية الباكرة والمتأخرة للمحببات من خلال تفعيل مستقبلات مختلفة عن مستقبلات G-CSF وكذلك تكاثر وتمايز الحمر والنواة.

تستخدم هذه العوامل في حالات نقص العدلات Neutropenia البديئي والثانوي مثل نقص العدلات الخلقي وفقر الدم اللاتنسجي أو لتسريع استعادة العدلات بعد المعالجة الكيميائية للسرطان.

إن سمية G-CSF قليلة ولكنه قد يسبب أحياناً ألم عظيم أما تأثيرات GM-CSF فهي أكثر شدة وتتضمن حمى وألام مفصليية وازدياد أوعية شعرية مع وذمة.

Megakaryocyte Growth Factor

وتضم الإنترلوكين 11 (IL 11) وأشكاله المؤشبة Thrombopoietin Oprelvekin.

تنبه هذه العوامل النواة السلفية البديئية وتزيد من عدد الصفيحات في الدوران المحيطي.

تستخدم عند الأشخاص الذين يعانون من نقص صفيحات بعد المعالجة الكيميائية للسرطان أو في حالة فرفريّة نقص الصفيحات thrombocytopenic purpura.

تضمن الآثار الجانبية حدوث تعب وصداع ودوخة واحتباس سوائل.

Romiplostim: هو عبارة عن بروتين معدل وراثياً يحرض مستقبلات thrombopoietin وهو دواء مرخص لعلاج فرفريّة نقص الصفيحات.

Eltrombopag: يحرض مستقبلات thrombopoietin يستخدم في حالة نقص الصفيحات ولكن استخدامه محدود بسبب سميته الكبدية.

الجلسة العملية العاشرة

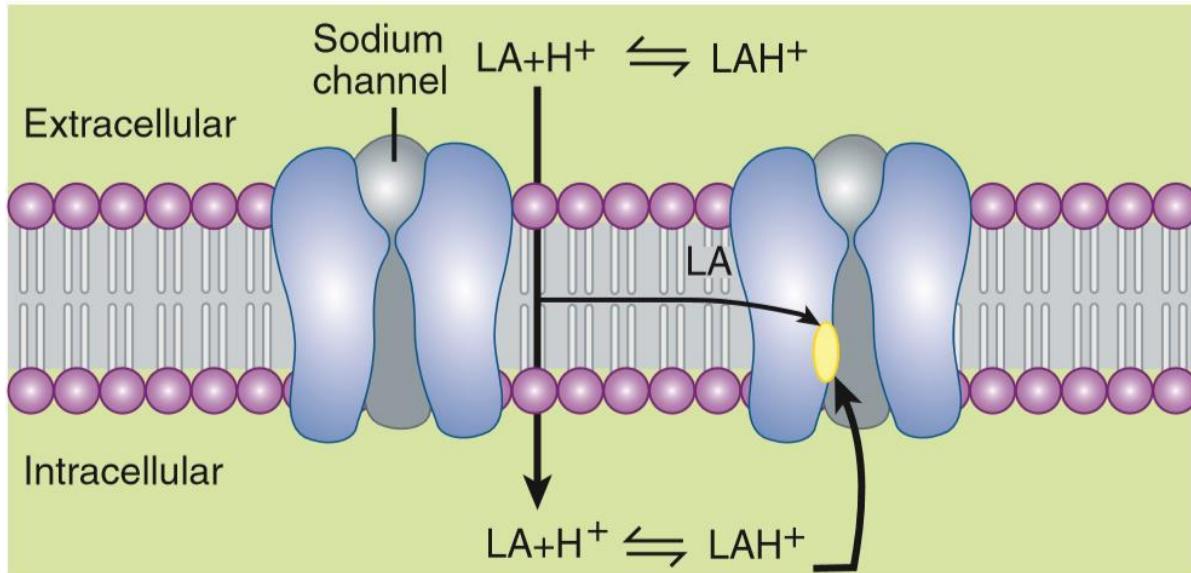
المخدرات الموضعية Local Anesthetics

تعريفها:

هي مركبات دوائية تُضعف الإحساس في مناطق محددة من الجسم دون إن تسبب فقدان في الوعي.

آلية العمل:

- تحصر النقل العصبي للتنبيه من المحيط إلى الجملة العصبية المركبة (CNS) ويحدث ذلك من خلال حصرها لقنوات الصوديوم الفولتاجية في الأغشية الخلوية وبالتالي يقل تدفق الصوديوم (اللازم لبدء كمون عمل جديد) إلى داخل الخلايا.
- تخرب المخدرات الموضعية الأغشية الخلوية بالشكل غير المتشرد وتحول في الداخل إلى الشكل المتشرد الذي سيرتبط مع قنوات الصوديوم ويحظرها، لذلك يساهم pH الوسط و pK_a المادة في فعاليتها.
- مثلاً في موقع الخمج (الالتهاب) تنخفض قيم pH للنسيج وهذا يتداخل مع فعالية هذه المخدرات (تقل إمكانية عبورها للأغشية الخلوية لأن الوسط الحمضي سيزيح التوازن باتجاه الشكل المترن).
- أيضاً تسبب معظم المخدرات توسيع وعائي محيطي (باستثناء الكوكائين)، وهذا قد يسبب الانتشار السريع للمخدر الموضعي من مكان الحقن إلى الدوران الجهازي مما يقلل من فعاليتها الموضعية ويزيد من سميتها، لذلك فهي تشارك مع مقبضات للأوعية الدموية مثل الإبينفرين الذي يقلل من ذلك.



الآثار الجانبية:

- 1- قد تسبب تفاعلات تحسسية موضعية
- 2- من أهم التأثيرات السمية الناجمة عن الامتصاص الجهازي لها هي السمية العصبية والتي تتجلى بثبيط مركري في البداية ثم يحدث إثارة شديدة ثم بالجرعات الأعلى يحدث ثبيط شديد لل CNS قد يسبب حدوث ثبيط تنفسى
- 3- قد تسبب سمية قلبية تتجلى بثبيط للقلوصية وتباطؤ عدد ضربات القلب (هنا تعالج السمية بإعطاء O₂ وتمسید القلب أو إعطاء الأدرينالين وريدياً).

تارixياً:

أول مخدر تم استخدامه هو الكوكائين ولكن قل استعماله بسبب سوء استخدامه.

أفرادها المستخدمة:

Lidocaine هو الأكثر استخداماً

Tetracaine

Ropivacaine

Procaine

Bupivacaine

Mepivacaine

تختلف في بدء تأثيرها ومدة التأثير وثباتيتها وسميتها.

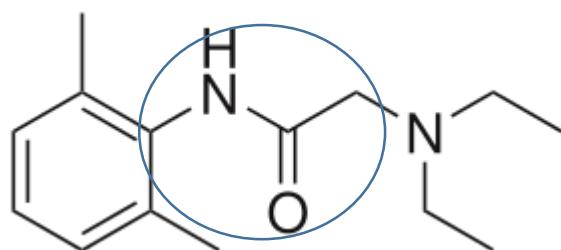
التركيب الكيميائي:

المخدرات الموضعية تتكون من مجموعة محبة للدسم ترتبط مع سلسلة كربونية مرتبطة مع مجموعة محبة للماء برابطة استرية أو أميدية.

(المركبات الحاوية على روابط استرية تكون أقل ثباتاً من الأميدية)

المركبات الحاوية رابطة أميدية:

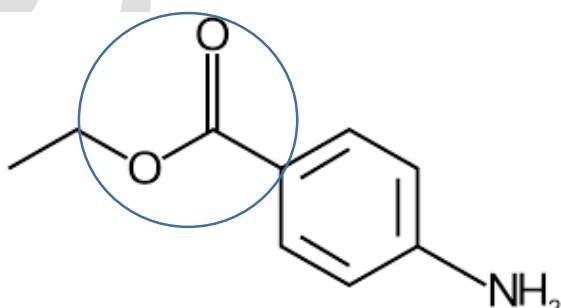
Lidocaine – Bupivacaine – Mepivacaine - Prilocaine



Lidocaine

المركبات الحاوية رابطة استرية:

Cocaine - Tetracaine – Procaine - Benzocaine



Benzocaine

طرق التخدير الموضعي:

- 1- **التخدير الموضعي أو السطحي:** يطبق المخدر على الأغشية المخاطية.
 - 2- **التخدير الارشادي:** يحقن المخدر في عدة مواقع من منطقة محددة من النسيج المحدد (الجلد).
 - 3- **التخدير فوق الجافية:** يتم الحقن فوق الجافية وتستعمل في عمليات جراحية محددة (حوض، بطن، أطراف وصدر) وتستعمل بكثرة في الولادات القيصرية.
 - 4- **التخدير الشوكي:** يتم بواسطة إبرة طويلة في الفراغ تحت العنكبوتي ويسحب جزء من السائل الدماغي الشوكي ويحقن نفس الحجم من المخدر.
ملاحظة: في الحقن فوق الجافية يمكن حقن حجوم أكبر، لكن بدء التأثير يكون أسرع مع التخدير الشوكي (5 دقائق مقابل 15 – 30 دقيقة مع فوق الجافية)
 - 5- **طرق أخرى:** الحقن بجانب العصب المستهدف كالي تستعمل من قبل أطباء الاسنان (تخدير العصب السفلي).
- من العوامل المحددة لفعالية المخدرات الموضعية: قابلية الانحلال في الدسم و pKa المادة و pH الوسط والارتباط ببروتينات البلازمما، كذلك تملك المخدرات الموضعية التي ترتبط بشدة مع البروتينات الشحمية النسيجية للأغشية العصبية تأثيراً مطولاً (ليفوفيكائين وتراكائين وروبيفاكائين).

الجلسة العملية الحادية عشرة الأدوية المضادة للديدان

المجموعة الأولى: الأدوية المضادة للديدان الحبلية (الديدان المسودة **nematodes**):

- يُقدر وجود أكثر من بليون شخص حول العالم مصاب بالديدان الحبلية المسودة

- أهم الحبليات المسودة:

1. **Pinworm**: تدعى بالعربية السُّرْمِيَّة الدُّودِيَّة أو الديدان الشعرية أو الدبوسية أو الأقصورة وأما الاسم الأشع المعروفة جميعاً فهو الحرقض.

2. **Whipworm**: تدعى السوطاء أو المسلكة الشعرية الذيل أو المسلكة الشعرية الرأس أو الدودة السوطية أو شعرية الذيل الدقيقة.

3. **Roundworm**: الديدان المدور وأهم أنواعها دودة الأسكاريس.

4. **Hookworms**: الديدان الشخصية أو الملقة أو الخطافة ولها نوعان (الفتاكه الأمريكية المنتشرة في أمريكا والانكلستوما العفجية التي تنتشر في الشرق الأوسط وآسيا).

- تستخدم لمعالجة هذه المجموعة من الديدان أحد هذه الأدوية: البيندازول - ميبيندازول - تيابيندازول - بيرانتيل.

أولاً: **البيندازول** **Albendazole**:

- آلية التأثير:
 - تثبيط تجمع النبيبات الدقيقة (تشكل نتيجة بلمرة وحدتي تيوبولين وهي مكونات ضرورية لبنية الخلية ووظائفها).
 - تثبيط دخول الغلوكوز لداخل الدودة مما يؤدي إلى استنفاد طاقة الدودة والمخزون من الغليكوجين وATP وبالتالي موت الدودة.
- الاستخدام السريري: يمتلك طيفاً واسعاً، خط أول لإصابة الأسكاريس والشخصية والحرقش. يستخدم أيضاً في علاج الكيسة العدارية (هنا مدة العلاج طويلة)، والدودة الشريطية الخنزيرية في مرحلة اليرقة.
- التأثيرات الجانبية والسمية: تظهر بعض التأثيرات السمية الخفيفة خلال خلطات العلاج القصيرة (1 - 3 يوم) كالصداع والغثيان. مع الاستخدام المطول يمكن حدوث قلة البيض وارتفاع أنزيمات الكبد الوظيفية. لا يعطى للحامل أو المرضع. لا يعطى للأطفال تحت السنين.

- **الجرعة وطريقة الإعطاء:** يزداد امتصاصه بوجود الدسم (ينصح بأخذه مع أو بعد الطعام). يعطى بجرعة 400 - 800 ملг/يوم (مضغوفة أو مضغوطتين / يوم) لمدة 3 أيام متتالية وتكرر الجرعة بعد 3 أسابيع. يمكن مشاركته مع الميترونيدازول.

2. ميبيندازول :Mebendazole

- **آلية التأثير:** نفس آلية عمل الميترندازول.
- **الاستخدام السريري:** خط أول لعلاج الإصابات بالإسكاريس والحرقش والسوطاء.
- **التأثيرات الجانبية والسمية:** تهيج معدى معوي (إسهال - آلام بطنية)، بالجرعات العالية تحدث قلة محبيات. الدواء ماسخ للحيوانات ولذلك هو ممنوع الاستخدام للحامل. لا يفضل إعطاؤه للأطفال تحت السنين.
- **الجرعة وطريقة الإعطاء:** 100 ملг مرتين في اليوم لمدة 3 أيام وتكرر بعد 3 أسابيع. لا يجب مشاركته مع الميترنيدازول والسبب (هذه المشاركة قد تحرض حدوث متلازمة ستيفن جونسن Steven – Johnson Syndrome أو ما يعرف ب Toxic Epidermal Necrolysis وهو طفح جلدي مؤلم مع ظهور حويصلات وتأكلات في الجلد والأغشية المخاطية).

3. تيابيندازول **Thiabendazole:** يمتلك نفس خواص ميبيندازول ولكنه يمتص فمويا وهو أكثر سمية وتأثيرات جانبية.

4. بيرانتيل Pamoate :Pyrantel Pamoate

- **آلية التأثير:** يفعل المستقبلات النيكوتينية الموجودة في المشبك العصبي العضلي عند الحبليات، يحدث تقلص العضلات ناتج عن إزالة الاستقطاب ثم يتبعه شلل. الدواء غير فعال على المثقوبات والشريطيات.
- **الاستخدام السريري:** له فعالية واسعة على الحبليات من الديدان البالغة لكنه لا يقتل البيوض. وهو الدواء المختار للإصابات بالديدان الشصية والإسكاريس، دواء بديل للحرقش. الدواء ضعيف الامتصاص عند الإعطاء الفموي.
- **التأثيرات الجانبية والسمية:** التأثيرات الجانبية محدودة لكن تتضمن شكاوى معدية معوية (غثيان، إقياء، إسهال)، صداع، ضعف عام.

الجرعة وطريقة الإعطاء: جرعة وحيدة 10 ملг/كغ تكرر بعد 2 - 3 أسابيع. لا تعطى للحامل ولا للأطفال تحت عمر 6 أشهر. قد يفضل بعض الصيادلة وصف ملين معوي لتسرير طرح الديدان المشلولة رغم أن الحركة المعوية التمعجية الطبيعية كفيلة بطرحها للخارج.

المجموعة الثانية: الأدوية المضادة للديدان الشرطيية Cestodes والمسطحة Trematodes

1. الشرطيات وتميز بطولها الذي قد يصل حتى 20 متر وأهمها:

الشريطية العزلاء (بقر) - الشريطية المساحة / الوحيدة (خنزير) - شريطية الكلاب (المشوكة الحبيبية)

2. المثقوبات: المنشقات (البلهارسيا) - مثقبات (متوارقات)

يستعمل لعلاج الإصابة بالديدان الشريطية: نيكلوزاميد وبرازيكوانتيل ويمكن أن يستعمل ألبندازول.

1. نيكلوزاميد : Niclosamide

- آلية التأثير: يثبط الفسفرة التأكسدية ويثبط فسفرة ADP إلى ATP.
- الاستخدام السريري: للإصابات بالشريطية العزلاء والمساحة، غير فعال في داء الكيسات المذنبة (يُستخدم لها Albendazole وألبيندازول Praziquantel) أو الكيسة العدارية (يُستخدم لها Albendazole). يقتل رأس الديدان وقطع الشريطيات، لكن لا يقتل البيوض.
- التأثيرات الجانبية والسمية: اضطرابات معدية معوية، صداع، طفح، حمى.
- الجرعة وطريقة الإعطاء: 2 غ جرعة واحدة. قد يجدر إعطاء ملين للتخلص من البيوض والقطع الميتة.

2. برازيكوانتيل : Praziquantel

- آلية التأثير: يزيد من نفوذية الأغشية الخلوية للكالسيوم مسبباً إزالة استقطاب وتقلص أولي ملحوظ، ثم يليه شلل عضلات المثقوبات والشريطيات، ثم يتبع ذلك تشكّل فجوات وموت الطفيلي.
- الاستخدام السريري: فعال في إصابات المثقوبات والشريطيات، **وهو الدواء المختار في البلهارسيا**.
- التأثيرات الجانبية والسمية: تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة صداع، دوخة، نعاس، توعك، وبشكل أقل تهيج معدى معوي، طفح جلدي، حمى. يزيد معدل الإجهاض في الدراسات على الحيوان لذا لا يعطى للحوامل.
- الجرعة وطريقة الإعطاء: 10 - 15 ملغ/كغ مرة واحدة.

ومن الأدوية الأخرى الهامة الطاردة لأنواع أخرى من الديدان نلخصها في الجدول التالي:

اسم الدواء	فعال ضد	آلية التأثير
Diethylcarbamazine ديميتييل كاربامازين	الديدان الفيلاريكية (المسببة لداء الفيل)	زيادة حساسية الديدان على آليات الدفاع المناعية للمضيف
Ivermectin إيفرمكتين	كلابية الذنب الإسطوانيات الفيلاريكية (داء الفيل) الجرب + القمل	يفتح قنوات الكلور في مستقبلات الغلوتامات مما يسبب شلل للديدان. لا يؤثر على المضيف، لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي
Piperazine بيپرازین	بدائل لعلاج الإسکاریس	يشل الدودة وتطهر الديدان المشلولة حيّة بفضل التمعجات الطبيعية

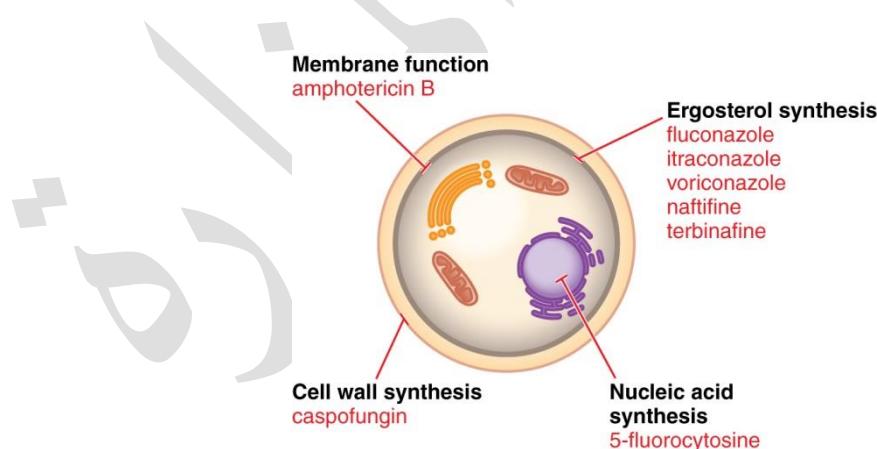
ملاحظة مهمة: من الضروري علاج كل أفراد العائلة معاً.

الجلسة العملية الثانية عشرة

مضادات الفطور Antifungal Agents

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

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

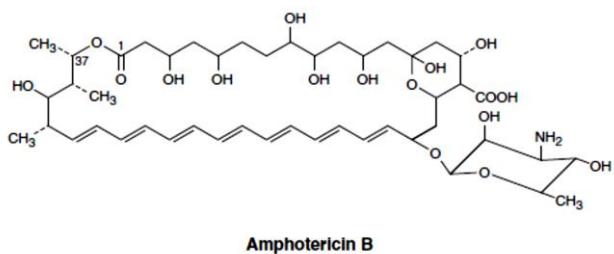


مضادات الفطور الجهازية المستخدمة لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية:

Systemic Antifungal Drugs for Systemic Infections

Amphotericin B

ينتج من *Streptomyces nodosus*. مضاد فطوري ماكروليدي غير منحل بالماء ويحضر بشكل معلقات غروانية أو ضمن



Liposomal (lipid-associated delivery system

(Amphotericin B

امتصاصه ضعيف من السبيل الهضمي ولذلك

يعتبر فعالاً في علاج الالتهابات الفطرية في اللمعة

الهضمية عندما يستخدم فموياً.

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 باحتواهه Ergosterol بدلاً من ما

يعطي هذا الدواء انتقائيته كمضاد فطري حيث يرتبط مع ergosterol ويعدل من نفوذية الغشاء باحداث فراغات فيه

مما يسبب تسرب شوارد الخلية وجزئتها وبالتالي موت الخلية الفطرية.

تحدث المقاومة لـ Amphotericin B بسبب انقصاص محتوى الغشاء الخلوي من ergosterol أو بتعديل ألفته للارتباط

بالدواء.

يعتبر مضاد فطري واسع الطيف يؤثر على المبيضات البيضاء *Candida albicans* والمستخفيات *Cryptococcus* والمعضيات المسببة للعدوى الفطرية المتوطنة *endemic mycoses* مثل النسجات *neoformans* والكريوانية *Coccidioides immitis* والكروانية *Blastomyces dermatitidis* والرشاشيات *Aspergillus fumigatus* والفطار البرعمي *Pseudallescheria boydii* و *Candida lusitaniae*. تمتلك بعض الفطور مثل *Aspergillus fumigatus* مقاومة داخلية للأمفوتريسين B.

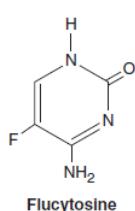
الاستخدام السريري:

يستخدم كدواء أساسى بدئى لعلاج الانتانات الفطرية المهددة للحياة (التهاب الرئة، التهاب السحايا، انتانات الدم الفطرية) ثم يستبدل بالأدوية الأزولية 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 كفسول 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. تظاهرة الأذية الكلوية بحدوث حموض أنبوبي واطراح مفرط للبوتاسيوم والمغنيسيوم. قد يحدث فقر دم بسبب انخفاض إنتاج الإريتروبويتين. قد يحدث نوبات اختلاجية بعد الحقن داخل القراب.

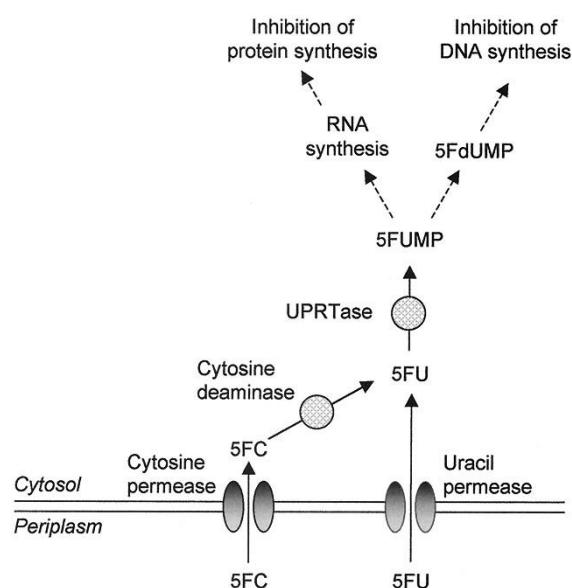
Flucytosine: مضاد للبيرميدين منحل في الماء مشتق من دواء العلاج الكيميائي (5-FU) 5-fluorouracil. طيفه المضاد للفطور أضيق من الأمفوتريسين.



يستخدم بجرعة 150 مغ/كغ/اليوم عند المرضى سوبي الوظيفة الكلوية. امتصاصه جيد وارباطه ضعيف ببروتينات البلازما ويتواءج بشكل جيد ضمن سوائل الجسم بما فيها CSF. يطرح بالترشح الكبيبي وعمره النصفي 4.3 ساعات. يجب ضبط الجرعة في حال نقص الوظيفة الكلوية.

آلية التأثير والمقاومة:

يدخل Flucytosine الخلية بواسطة أنزيم cytosine permease. يتحول داخل السيتوبلاسم إلى 5-FU ثم إلى (FdUMP



فلوروديوكسي يوريدين أحادي الفوسفات و (FUTP) فلورووريدين ثلاثي الفوسفات التي ثبت اصطناع RNA 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 الأزولية بآلية غير محددة.

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

الاستخدام السريري والتأثيرات الجانبية:

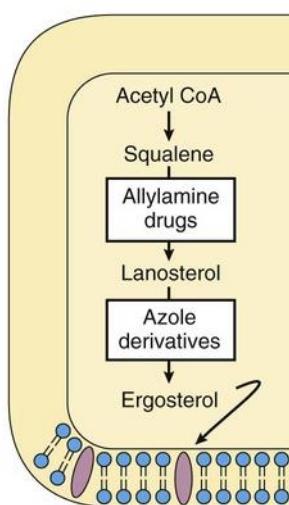
يقتصر طيف التأثير على المستعفية المورمة *C. neoformans* وبعض المبيضات وبعض أنواع العفن المسبب لالتهابات الجلد الفطرية المزمنة (chromoblastomycosis) مثل الفطار البرعمي. يستخدم مع amphotericin B لعلاج التهاب السحايا بالمستعفية المورمة ومع .chromoblastomycosis لعلاج itraconazole

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

الأزولات: Azoles

تقسم حسب البنية الكيميائية إلى الإيميدازولات والтриازولات. تتضمن الإيميدازولات Ketoconazole وكل من

المستخدمان موضعياً أما التريازولات فتضم Clotrimazole و Miconazole . Posaconazole و Voriconazole و Fluconazole و Itraconazole



آلية التأثير:

تبطط الأزولات اصطناع الإرغوستيرول (تبطط تحول لانوستيرون إلى إرغوستيرول) بتثبيط أنزيمات السيتوكروم الفطريه وتسبب خلل في بناء الغشاء السيتوبلاسيي الفطري ووظيفته وهذا يقود الى تثبيط نمو الخلية الفطرية. تعود السمية الانتقائية لهذه الأدوية إلى ألفتها العالية لأنزيمات السيتوكروم الفطريه بالمقارنة مع أنزيمات الانسان.

وتمتلك الإيميدازولات ألفة أقل لأنزيمات السيتوكروم الفطريه مما يعتبر مسؤولاً عن تداخلاتها الدوائية وتأثيراتها السمية بالمقارنة مع التريازولات.

الاستخدام السريري والتأثيرات الجانبية والتدخلات الدوائية:

تمتلك طيف تأثير واسع يتضمن المبيضات والمستخفيه المورمه والمعضيات المسببه للعداوي الفطريه المتوطنه المسبيه بالتوسجات والكروانيات والفطار البرعمي وكذلك الانتنات الناتجه عن الفطور الجلدية *dermatophytes* وحتى الرشاشيات (*P boydii* و *voriconazole* و *itraconazole*). وهي فعالة ضد الفطور المقاومه داخلياً للأمفوتريسين B مثل

تعتبر الأزولات بشكل عام مركبات غير سامة. قد يحدث انزعاج هضمي واضطرابات في أنزيمات الكبد وفي حالات نادرة التهاب كبد. سنورد التأثيرات الجانبية والتدخلات الدوائية الخاصة بكل مركب فيما يلي.

Ketoconazole:

أكثر الأزولات 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 الأزولات المختارة لعلاج انتانات الفطار البرعمي والنوسجات والشعرية المبوغة *Sporothrix*. يمتلك فعالية تجاه الرشاشيات ولقد حل voriconazole بدلاً عنه لهذا الغرض. يستخدم بشكل كبير لعلاج انتانات 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 لأنها أقل الأزولات المؤثرة على الأنزيمات البشرية وتحمله الهضمي جيد. يوجد بشكل فموي وحقني وريدي ويستخدم بجرعة 100 - 800 مغ/اليوم.

يعتبر الأزول الأول المختار لعلاج الوقاية من التهاب السحايا بالمستخفيات. مكافئ للأمفوتريسين في علاج انتان الدم بالمبضمات. يستخدم لعلاج انتانات الجلد المخاطية بالمبضمات. لا يمتلك فعالية تجاه الرشاشيات.

:Voriconazole

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

تتجلى سمية الدواء بحدوث طفح وارتفاع أنتيمات الكبد. قد يحدث اضطرابات في الرؤية (تعييم، 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 للاكتانات 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 ثلاثة جرعات. يتحسن الامتصاص عند تناول الدواء مع الطعام الدسم. يتداخل مع cyclosporine و tacrolimus. 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 and substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
CYP2C9 inhibitor	CYP3A4 inhibitor		
CYP2C19 inhibitor	CYP2C19 inhibitor		

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

لا تتدخل هذه الأدوية بشكل متساوي مع الآزولات.

Alfentanil أفيون	Eplerenone مدر مناهض للألدوسτيرون	Losartan خافض ضغط	Saquinavir مضاد فيروسي
Alprazolam BDZs	Ergot alkaloids للشقيقة، مضاد للتزف الرحمي	Lovastatin خافض شحوم	Sildenafil علاج الضعف الجنسي

Astemizole مضاد هيستامين	Erlotinib مضاد للسرطان	Methadone أفيون	Sirolimus مثبط للمناعة
Buspirone حال للقلق	Eszopiclone منوم حال للقلق	Methylprednisolone كورتيزون	Solifenacin مضاد للتشنجات البولية
Busulfan مضاد للسرطان	Felodipine خافض للضغط	Midazolam BDZs	Sunitinib مضاد للأورام
Carbamazepine مضاد للصرع	Fexofenadine مضاد هيستامين	Nevirapine مضاد فيروسي	Tacrolimus مثبط للمناعة
Cisapride يزيد الحركة المعوية	Gefitinib مضاد للسرطان	Omeprazole مضاد حموضة	Triazolam BDZs
Cyclosporine مثبط للمناعة	Glimepiride خافض سكر	Phenytoin مضاد للصرع	Vardenafil علاج الضعف الجنسي
Digoxin مقوى للقلب	Glipizide خافض سكر	Pimozide مضاد ذهان	Vinca alkaloids مضاد انقسام
Docetaxel مضاد للسرطان	Halofantrine مضاد للملاريا	Quinidine مضاد للانظميات	Warfarin مضاد تخثر
Dofetilide مضاد للانظميات	Haloperidol مضاد ذهان	Ramelteon حال للقلق	Zidovudine مضاد فيروسي
Efavirenz مضاد فيروسي	Imatinib مضاد للسرطان	Ranolazine علاج الذبحة الصدرية	Zolpidem منوم حال للقلق

Eletriptan مضاد للشقيقة	Irinotecan مضاد للسرطان	Risperidone مضاد ذهان	
----------------------------	----------------------------	--------------------------	--

الإيكينوكاندينات :Echinocandins

وتضم Caspofungin، Micafungin، Anidulafungin، Caspofungin والمبيضات. تتواجد بشكل حقن وريدية ويعطي بجرعة تحميل بمقدار 70 مغ تتابع بجرعات صيانة 50 مغ. ينحل في الماء وهو عالي الارتباط بالبروتين. عمره النصفي من 9 - 11 ساعة ويستقلب ويطرح عبر الكلية والجهاز الهضمي. يتطلب 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 48.24 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 Anidulafungin و Micafungin لعلاج انتانات المبيضات والوقاية منها.

تعتبر جيدة التحمل مع تأثيرات هضمية قليلة. قد ترتفع الأنزيمات عند مشاركة cyclosporine مع caspofungin . يجب تجنب هذه المشاركة. يزيد Micafungin من مستويات cyclosporine، nifedipine و sirolimus . لا يسبب Anidulafungin حدوث تداخلات دوائية ولكن قد يحدث تحرر للهيبستامين 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 البنسليلوم. 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 الضارة تفاعلات تحسسية، التهاب كبد وتداخلات مع warfarin و terbinafine و phenobarbital . لا يعطى Griseofulvin للحوامل.

:Terbinafine

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

تعتبر مضبوطة واحدة يومياً لمدة 12 أسبوع فعالة جداً لعلاج الفطار الظفرى وأكثر فعالية من Griseofulvin أو itraconazole. تأثيراته الجانبية نادرة وتتضمن انزعاج هضي وصداع. لا يسبب تداخلات دوائية.

مضادات الفطور الموضعية Topical Antifungal Therapy

:Nystatin

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

الأزولات:

أهمها miconazole و clotrimazole وأيضاً ketoconazole . Tioconazole، Terconazole بالإضافة إلى . Sulconazole و Econazole و Butaconazole و Oxiconazole .

يستخدم miconazole و clotrimazole 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 و سعفة القدم tinea pedis و سعفة الأرفاع 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 naftifine و Terbinafine المستخدمين لعلاج سعفة الأرفاع وسعفة الجسم.

لعلاج النخالية المبرقشة Butenafine

: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 وDNA وRNA ضمن الخلية الفطرية.

جامعة المنارة

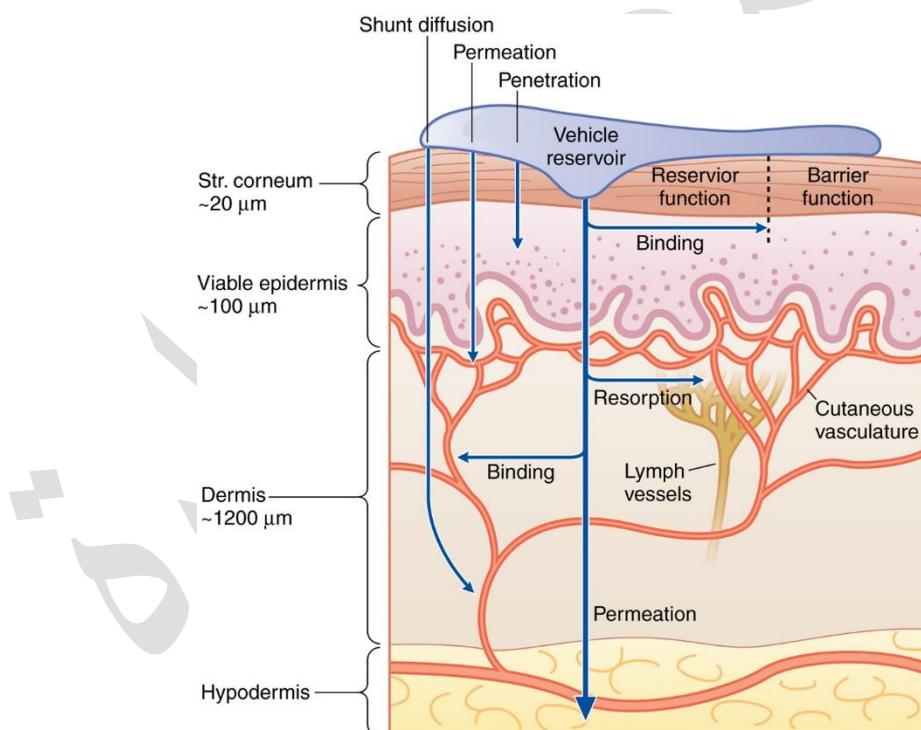
الجلسة العملية الثالثة عشرة

الأدوية الجلدية Dermatological Drugs

- تطبيق الأدوية على الجلد له دفين هما:

1. المعالجة المباشرة للأمراض الجلدية
2. لإيصال الدواء إلى الأنسجة الأخرى

يتطلب العلاج الجلدي الأمثل معرفة فيزيولوجية دقيقة ومفصلة بالجلد.



- يتتألف الجلد من ثلاثة طبقات من الخارج إلى الداخل:

- طبقة البشرة: تحوي خلايا كيراتينية وميلانينية، تتالف من 4-6 طبقات، يحتاج تمثيلها إلى 35-40 يوم.

- الأدمة: لها دور الداعم (الكولاجين والإيلاستين)، ولها دور بال營نديه.

- تحت الأدمة

آلية امتصاص الجلد:

- إنَّ عبور الدواء عبر الطبقة الخارجية المتقرنة هي الخطوة المحددة لمستوى الامتصاص والوصول إلى طبقات الجلد الأعمق.

- تختلف الأدوية الجلدية في اختراقتها للجلد حسب طبيعة المادة الفعالة والسواغات المستخدمة، وكذلك حسب سماكة الطبقة المتقرنة (تغير نفوذيتها في الحالات الجلدية المرضية)، وقد ترتبط بأهداف في الجلد أو قد تصل للجملة الوعائية الدموية

- تسمح الطبقة المتقرنة المعرضة للإマهه بزيادة الامتصاص الجلدي، غالباً ما يتم تأمين هذه الإماهه الجلدية باستخدام أدوية ذات سواغات كتيمة مثل المراهم، وأيضاً استخدام الملنات، والأغطية

الجرعة:

- للحصول على الفعالية العلاجية يجب تطبيق كمية مناسبة وكافية على موضع الإصابة لدى المريض البالغ يمتلك الأطفال نسبة مساحة الجسم / كتلة الجسم أكبر منها لدى البالغين، لذلك فإذا تم وضع نفس كمية الدواء للبالغ عند الطفل فقد تسبب للطفل أعراضًا جهازية.

- يتم تطبيق الأدوية الموضعية غالباً مرتين في اليوم. إن تطبيق بعض الأدوية مرة واحدة فقط في اليوم بجرعة أكبر يمكن أن تعطي نفس الفعالية التي تعطى هذه الأدوية بجرعة أقل وبتطبيق أكثر من مرة في اليوم.

الأدوية الجلدية المستخدمة:

✓ الكورتيكosteroids السكرية الموضعية:

بيتاميتازون - كلوبيتازون - فلوسينولون - تريامسينولون - Desoximetasone - هيدروكورتيزون

إن تطبيق الكورتيكوييد مرتين خلال اليوم هو أمر كافٍ، وإن التطبيق الأكثر تكراراً لن يحسن من الاستجابة.

من الكورتيكوييدات مديدة التأثير:

تريام سينولون أسيتونيد (kenalog 20)

والتي تذوب تدريجياً وبالتالي تملك فترة تأثير مددة.

سمية الكورتيكوييدات الموضعية:

يسبب الاستخدام المزمن للصف الأول (بيتاميتازون، كلوبيتازون) من الكورتيكوييدات السكرية ضمور في الجلد، خطوط وشروح ضيقة في الجلد، توسيع شعيرات دموية، فرفورية، اندفاعات عدّية.

استخدام الستيروئيدات المفلورة على الوجه يسبب التهاب جلد بالمنطقة المحيطة بالفم، بالإضافة إلى العدّ الوردي، لذلك يجب على المرضى ألا يستخدموا الستيروئيدات المفلورة على الوجه.

توصف الكورتيكوييدات الجهازية لعلاج الأمراض الجلدية الشديدة فقط (التهاب الجلد التحسسي التماسي، الفقاع الشائع المهدد للحياة) بسبب الآثار الجانبية المرتبطة باستخدامها الفموي المديد.

✓ الريتينوئيدات:

مركبات ذات نشاط حيوي مشابه لفيتامين A، ترتبط بمستقبلات نووية خاصة بها.

دورها:

في الرؤية، تنظيم التكاثر الخلوي والتمايز الخلوي، تنظيم نمو العظام، الدفع المناعي، كبت الأورام.
أصبح استخدام الريتينوئيدات لعلاج العدّ ومشاكل التقرن محدوداً بسبب الآثار الجانبية السامة للريتينوئيدات الجيل الأول.

تم حل هذه المشكلة من خلال التعديلات الجزيئية على الريتينوئيدات الجيل الأول، فنتج أجيال جديدة من المركبات الريتينوئيدية مع هامش أمان أكبر.

من أفراد الجيل الثاني (Methoxsalen, Acitretin)

كما تم تصنيع الجيل الثالث من الريتينوئيدات مثل (Adapalene)

الريتينوئيدات الموضعية:

1- تصحح فرط التقرن

2- وتنقص عدد مستعمرات propionic bacterium

3- وتنقص الالتهاب

وهذا ما يجعل من الريتينوئيدات حجر الأساس في علاج العدّ.

تعتبر الريتينوئيدات الموضعية خط العلاج الأول للعدّ غير المصحوب بالتهاب وغالباً ما تكون مترافقه مع علاجات أخرى في حال كان العدّ مصحوب بالتهاب.

بيتا كاروتين:

آلية عمله غير مؤكدة لكن يمكن أن تتضمن تأثير مضاد للأكسدة والذي ينقص إنتاج الجنور الحرة.

مضادات الهيستامين:

تملك مضادات الهيستامين الفموية وخاصة حاصرات مستقبلات H1 فعالية مضادة للأستيل كولين وهي مركنة، وهذا ما يجعلها مفيدة في السيطرة على الحكة (دوكسين).

إن الحصر التام لمستقبلات H1 لا يوقف الحكة بشكل تام، ويمكن أن تكون المشاركة العلاجية بين حاصرات H1 وH2 أفضل من استخدام حاصرات H1 لوحدها.

يمكن أن يستخدم الكريم الموضعي من دوكسيبين بتركيز 5% بالمشاركة مع المستيروئيدات السكرية الموضعية ذات الفعالية المتوسطة إلى منخفضة.

الصادات الحيوية:

تستخدم هذه الأدوية لعلاج انتانات جلدية سطحية (تقحّح الجلد)، والأمراض غير المعدية مثل العدّ الوردي والتهاب الجلد المحيط بالفم

الصادات الحيوية الموضعية فعالة جداً لعلاج الإنتانات الجرثومية السطحية والعدّ الشائع (المضادات الميكروبية الموضعية لعلاج العدّ هي **Erythromycin** و **Clindamycin**) يوصف العلاج الجهازي للمرضى الذين يعانون من أمراض أكثر انتشاراً والعدّ المعنّد على العلاج الموضعي.

تعطى الصادات الحيوية عادة مرتين في اليوم، وتنخفض الجرعات تدريجياً

مضادات الفطور:

تم تطوير عدة مضادات فطور فموية وموضعية

أكثر مضادات الفطور تأثيراً وفعالية هي (**Griseofulvin**، الإيميدازولات الفموية والموضعية، كلوتريمازول، كيتوكونازول، نيسستاتين، تولنافتات، نافتيفين، تيرينافين)

(ميوكونازول وتيرينافين) فعالة في العلاج الموضعي لسعفة القدم وسعفة الرأس غير المرافق بمضاعفات.

Griseofulvin فعال لعلاج فطور الأظافر (العلاج لمدة 12 – 18 شهر)

يتجلى العلاج المتناسب للفطور الظفرى لأظافر اليدين باستخدام **Itraconazole** بإعطاء 200 ملغ مرتين باليوم لمدة أسبوع، ثم أخذ أسبوع نقاوة، وهكذا لمدة شهر

مضادات الفيروسات:

إن الإنتانات الفيروسية التي تصيب الجلد شائعة جداً وتتضمن التاليل التي يسببها فيروس الورم الحليبي البشري . فيروس الحلاّ البسيط **HSV** وغیرها. **HPV**

يستخدم دواء الأسيكلوفير لعلاج كل من فيروس الحُمّاق / الجدري HPV و VZV.

الأدوية المستخدمة لعلاج الجائحات:

إنّ الجائحات الناتجة عن الطفيليّات الخارجيّة مثل القمل والجرب شائعة في كل أنحاء العالم

Permethrin: يستخدم كريم بتركيز 5% لعلاج الجرб. يتوافر كريم بتركيز 1% وكريم غسول ومحاليل موضعية كأدوية تصرف بدون وصفة طبّية لعلاج القمل. أثبتت فعالية permethrin للاستخدام عند الأطفال بعمر الشهرين.

Malathion: تمت الموافقة عليه لعلاج قمل الرأس عند الأطفال بعمر 6 سنوات.

Benzyl alcohol: يسبب إغلاق الفتحات التنفسية لدى القمل مما يؤدي إلى اختناقها.

الجلسة العملية الرابعة عشرة مدخل إلى علم الأدوية التجريبي

Introduction to experimental pharmacology

أهداف علم الأدوية التجريبي:

يلعب علم الأدوية التجريبي دوراً هاماً في عملية تحديد هوية الجزيئات الجديدة التي تملك خصائص دوائية انتقائية والتي قد تكون مفيدة سريرياً. ولا يمكن تطوير أي دواء قبل أن تجرى له اختبارات دوائية نوعية.

ويمكن أن نلخص أهداف علم الأدوية التجريبي كالتالي:

- الوصول إلى أدوية فعالة في معالجة الأمراض ومتاحة للاستعمال عند البشر.
- دراسة سمية الدواء (الأثار الجانبية، القدرة على إحداث تبدلات جينية وتأثيرات مسرطنة، التأثيرات على الأجنة)
- دراسة آلية عمل الدواء ومكان تأثيره

ويتعامل علم الأدوية التجريبي مع تأثيرات الأدوية على الحيوانات إما:

- بتطبيق الدواء على الحيوان
- أو بتطبيقه على العضو المعزول من الحيوان

حيوانات التجربة:

يستعمل سنوياً أكثر من 100 مليون حيوان في التجارب المخبرية على مستوى العالم ومنها: الجرذان، الفئران، الأرانب، خنزير غينيا، الهايمستر، القطط، الكلاب، الضفادع، القردة وغيرها... وتعد الجرذان والفئران أكثرها استعمالاً.

يمكن أن تحرض الأمراض عند الحيوانات لتكون مشابهة لأمراض البشر وبالتالي الحصول على ما يسمى الطراز أو الأنموذج الحيواني (**animal model**) ويكون ذلك إما بحقن مواد كيميائية أو عوامل كمحبة أو بإجراء عمل جراحي أو بإحداث تعديلات جينية (باهظة الثمن)، أمثلة:

- حقن دواء streptozocin ← تحرير الداء السكري النمط الأول لدى الجرذان
- استئصال المبايض (عملية جراحية) عند إناث الجرذان ← تحرير مرض تخلخل العظام

التعامل مع حيوانات التجربة:

- ✓ اللطف
- ✓ عدم تعريضها لعوامل مؤذية لا يقتضيها البحث
- ✓ حضنها في أقفاص خاصة بكل منها
- ✓ تزويد الأقفاص بعبوات لشرب الماء وغذاء مناسب لكل نوع
- ✓ الغرف المخصصة بها مزودة بمكيف، وساحبة للهواء، وأن تكون درجة حرارة الغرفة ثابتة ما بين 20-25 درجة مئوية
- ✓ من الهام أن تترك الحيوانات لفترة أسبوع حتى تتأقلم قبل إجراء الدراسة عليها

يوضح الجدول التالي الاختلاف في صفات بعض حيوانات التجربة:

حيوان التجربة			الصفات
الأربن	الفأر	الجرذ	
300-150	5	20-10	متوسط المتناول من الطعام (غ)
2-1.5 كغ	25-20 غ	200-150 غ	وزن الحيوان البالغ
4 أشهر	35 يوماً	60-40 يوماً	البلوغ
أيار-أيلول	خلال السنة	خلال السنة	وقت التكاثر
36-28	20-19	23-21	فترة الحمل (اليوم)
8	3-2	3-2	فترة الحياة (السنة)
6 أشهر	20 يوماً	45 يوماً	الوقت المناسب لإجراء التجارب
39.5-38.5	39.2-37.9	38.8-37.7	درجة حرارة الجسم (درجة مئوية)
300-130	780-330	500-300	عدد ضربات القلب بالدقيقة
110/80	147/106	130/95	ضغط الدم

الجدول (1): صفات حيوانات التجربة (للاطلاع)

ملاحظة: يجب استعمال طريقة للتمييز بين أفراد المجموعة الموضوعة في الحاضنة، ويتم ذلك عادةً باستعمال محلول حمض البيكيريك المائي بتركيز 10%.

طرق إعطاء الأدوية لحيوانات التجربة

الجرذ:

طريقة المسك:

يمسّك من الذيل أقرب ما يمكن للجسم (قاعدة الذيل)، وإذا كان وزن الجرذ كبير (> 300 غ) فيمسّك من الجلد في أعلى الجسم ويثبت.

اعطاء الأدوية حقناً:

الحقن تحت الجلد: تصنع ثنية في الجلد خلف الرقبة ويتم الحقن في قاعدة المثلث المتشكل من ثنية الجلد ويتم الحقن بزاوية 45 درجة، ولا يجوز تجاوز 5 مل في مكان الحقن، كما ويمكن الحقن في عدة مناطق على امتداد جلد الظهر إذا كان لا بد من إعطاء حجوم كبيرة.

الحقن في البريتowan: يمسّك الجرذ من الخلف ويثبت جدأً، يتم الحقن في الربع السفلي الأيمن بزاوية 15-20 درجة ويمكن حقن حتى 5 مل.

الحقن الوريدي: يتم في وريد الذيل ويجب عدم تجاوز 2 مل، ويفضل وضع الذيل في ماء ساخن قبل الحقن، بعد سحب المحقنة يطبق ضغط بالقطن مكان الحقن.

الحقن العضلي: في عضلة الفخذ ويجب عدم تجاوز 0.25 مل في مكان الحقن.

الاعطاء الفموي:

يحتاج لأنبوب تغذية له نهاية كروية.

الفأر:

طريقة المسك: يمسّك أيضاً من الذيل، وكذلك الجلد حول الرقبة، كما ويمكن أحياناً استعمال أدوات على شكل ملاقط لمسكها من الذيل أو الجلد.

اعطاء الأدوية حقناً:

- تحت الجلد (حتى 1 مل)
- وريدي (0.5 مل)
- في البريتowan (1-2 مل)

علمًا أنه تفادى إعطاء الأدوية حقنًا عضلياً للفئران، ولكن بعض المراكز تسمح بذلك شريطة عدم تجاوز 0.05 مل مكان الحقن، بنفس الطريقة المذكورة عند الجرذان لكن بحجم أقل، انظر الجدول (2).

(ملاحظة): هناك أدوات على شكل أسطوانات تسمح بثبيت الفئران والسماح لذيلها أن يبقى حراً لإمكانية حقن الدواء أو سحب الدم).

الإعطاء الفموي:

مثل الجرذان لكن الحجم أقل، انظر الجدول (2).

الأرباب:

طريقة المسك:

- إذا كان وزن الأرباب صغيراً، يمسك من أذنيه.
- أما إذا كان وزنه كبيراً، فيمسك من الأذنين مع الجلد المحيط بالرقبة بيد مع وضع اليد الأخرى حول الحوض تفادياً للركل.

(ملاحظة): هناك أقفاص خاصة تسمح بثبيت الأرباب مع إمكانية أن تبقى أذنيه خارجاً لحقن الأدوية أو سحب الدم، كما ويمكن أن يغطي الأرباب بقطعة قماش تحيط بكمال الجسم باستثناء الأذنين).

اعطاء الأدوية للأرانب:

فموياً: مثل الجرذان والفئران.

حقناً:

- تحت الجلد: مثل الفئران والجرذان لكن لا يتم الحقن في الجلد خلف الرقبة، إنما في عدة مناطق حول الخاصرة (5-10 مل مكان الحقن).

- العضلي: مثل الجرذ (أقل من 1.5 مل).

- الوريدي: يحلق الفرو على الأذن وتذلك الأذن عند حافتها لتوسيع الوريد الهايلي الذي سيتم الحقن فيه (يمكن حقن 5-10 مل لكن ببطء والمعتاد هو أقل من 1 مل).

- الحقن ضمن الأدمة: مثل الحقن تحت الجلد لكن توضع الإبرة بزاوية 10-15 درجة ويحدث انتباخ يبقى لفترة دقائق وهذا يؤكد أن الحقن تم في الأدمة وليس تحت الجلد.

- الحقن في البريتون: لا يطبق كثيراً على الأرباب، لكن هناك بعض المراكز قد تطبق هذه الطريقة.

الحجم بالمل للسائل المحقون

حيوان التجربة	وريدي	عضلي	البريتون	تحت الجلد	فموي
فئران	0.5	0.05	2-1	1-0.5	1
جرذان	2-1	0.25-0.1	5-2	5-2	5
أرانب	10-5	1.5-0.5	20-10	10-5	20

الجدول (2): الحجم بالمل للسائل المحقون لحيوانات التجربة بمختلف طرق الإعطاء

سحب الدم من حيوانات التجربة

بشكل عام لا يجوز سحب أكثر من 6% من وزن الحيوان (60 مل/كغ)، ولا يمكن أن نسحب أكثر من 1% من الوزن إذا كنا نسحب دم بفواصل أسبوعين.

من الهام أن يطبق ضغط على الوعاء الدموي بعد سحب الدم منه

سحب الدم من الفئران:

- من وريد الذيل: (أقل من 0.1 مل)، ويمكن أن ننزع السيرينج ونحتفظ بالإبرة ويجمع الدم في وعاء شعري للعينات الصغيرة جداً.

- من الجيب الوريدي الحاجي:

تخرد الفئران تخدراً عاماً، بعدها يدخل أنبوب شعري بعد كسر طرفه في منطقة اتصال الجفنين القريبة من الأنف ويدور بلف بحيث يسمح بقطع الطبقة الليفية المحيطة بالجيوب الوريدي، عندها يبدأ الدم بالتدفق. في الم نهاية يسحب الأنبوب ويغلق الجفنان ويطبق قطن عليهما مع الضغط لمنع حدوث التزف، وتعطى قطرات ومراهم عينية تحوي صادات حيوية.

(ملاحظة: لا نسحب من نفس العين أكثر من 3 مرات ويجب أن تكون الفواصل أسبوع على الأقل).

- سحب الدم من القلب:

تخرد الفئران تخدراً عاماً، ويجلس عظم القص حتى الم نهاية الذيلية له، يجس نبض القلب على الجهة اليسارية وإلى الأعلى قليلاً من نهاية القص وعندما نحس بأقوى نبض تدخل الإبرة حيث نشعر بمقاومة لدى اختراقها القلب، وهنا يمكن سحب كمية كبيرة من الدم. تستعمل هذه الطريقة عادةً عندما نريد التضحية بالحيوانات في نهاية التجربة.

سحب الدم من العردان:

- من وريد الذيل (حتى 1 مل): مثل الفئران
- الضفيرة الوريدية الحاجبة: مثل الفئران ولكن الاختلاف هو أنه عند الجرذ يكون الغطاء الليفي كثيفاً.
- من القلب: مثل الفئران.
- من الوريد الظاهري في قدم الجرذ

سحب الدم من الأرانب:

من الشريان الأذني المركزي أو الوريد الهامشي الأذني: باستعمال الإبرة أو بإجراء شق باستعمال شفرة.
من القلب: مثل الفئران والجرذان.

المحاليل الفيزيولوجية للأعضاء المعزولة

Krebs, Tyrode, Frog Ringer:
تحضر كلها في ماء مقطر، ويجب تحضيرها واستعمالها خلال 24 ساعة، وأهمها:
تحضيرها: (المواد التالية مقدمة بالغرام تضاف إلى لتر ماء مقطر):

<u>Krebs</u>	<u>Tyrode</u>	<u>Frog Ringer</u>
NaCl (6.9)	NaCl (8)	NaCl (6.5)
NaHCO ₃ (2.1)	NaHCO ₃ (1)	NaHCO ₃ (0.2)
Glucose (2)	Glucose (1)	Glucose (2)
K H ₂ PO ₄ (0.16) KCl (0.36)	Na H ₂ PO ₄ (0.05) KCl (0.2)	Na H ₂ PO ₄ (0.01) KCl (0.14)
CaCl ₂ (0.28)	CaCl ₂ (0.2)	CaCl ₂ (0.12)
MgSO ₄ ·7H ₂ O (0.29)	MgCl ₂ (0.1)	

دور المواد الكيميائية في محاليل التغذية:

كلوريد الصوديوم: ضروري للحفاظ على توتر سوي للمحلول.
كلوريد الصوديوم وكlorيد البوتاسيوم: يحافظان على الكمون الغشائي.
بيكربونات الصوديوم: تحافظ على pH الوسط (قلونة).
NaH₂PO₄ و KH₂PO₄: تعمل كوقاءات.

كلوريد المغنيسيوم أو كبريتات المغنيسيوم: لها دور كمري للعضلات المساء.

شوارد الكالسيوم: ضرورية لحفظ عملية التقلص.

الغلوکوز: يؤمن الطاقة للخلايا.

جامعة المنارة