أدوية الجهاز التنفسي

Respiratory system Drugs

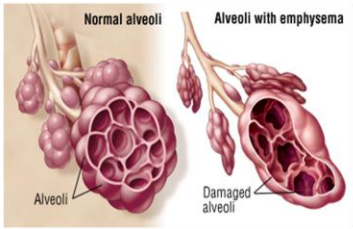
مقدمة عامة:

يقوم جهاز التنفس بتزويد الجسم بحاجته من الاكسجين والتخلص من غاز ثاني أكسيد الكربون كما يساهم في تنظيم درجة حرارة الجسم أثناء طرحه لبخار الماء.

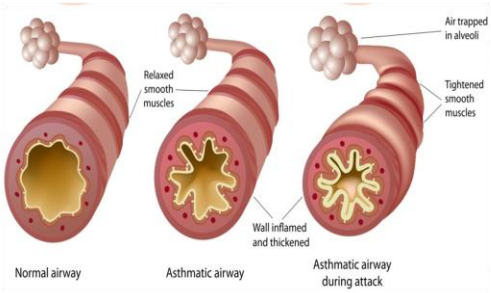
هناك العديد من الأمراض التي قد تصيب جهاز التنفس وأهمها:

- الربو القصبي
- أمراض الرئة الانسدادية المزمنة
- التهاب الانف التحسسي

أمراض الرئة الانسدادية المزمنة

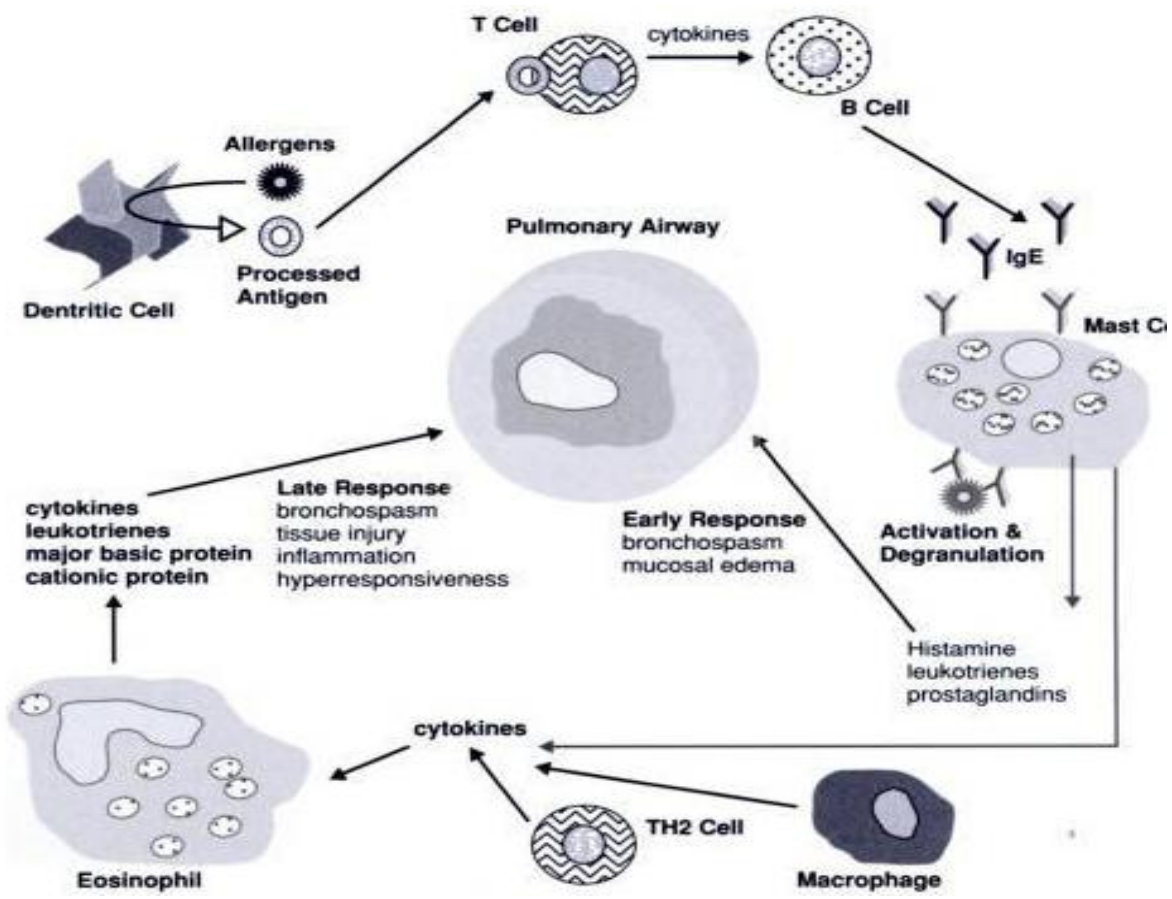


الربو القصبي



التهاب الأنف التحسسي

يتميز الربو بنوبات من التشنج القصبي الحاد والتي تتظاهر بقصر التنفس، السعال، ضيق الصدر، تنفس صفيري (وزيز) وسريع. وهو ذو منشا تحسسي في أغلب الحالات إذ ينتج عن ارتباط المستضدات مع الأضداد الخاصة الموجودة على سطح الخلايا البدينة ضمن مخاطية الطرق التنفسية، والذي ينتج عنه اصطناع وتحرر العديد من الوسائط في الجسم كالهيستامين والبروستاغلاندينات واللوكوترينات مسببة بذلك التهاب القصبات الذي يقود إلى فرط حساسية القصبات تجاه العديد من العوامل المخرشة. يمكن تلخيص إمراضية مرض الربو بالشكل التالي:



إن الربو هو مرض غير مترق فهو لا يؤدي بشكل محتم إلى داء رئوي ساد مزمن معطل (أي انه عكوس نسبياً). يتميز السير السريري لمرض الربو بوجود الهجمات والهدآت معاً . إن حوادث الوفاة الناجمة عن الربو نادرة نسبياً إلا انه يشكل نسبة هامة من مرضى المشافي والعيادات الخارجية. وتهدف المعالجة إلى إزالة الأعراض ومنع تكرر النوب الربوية إذا امكن ذلك.

ويمكن تلخيص تدبير مرض الربو بالمخطط التالي:

الموسعات القصبية

مسكنات قصيرة الأمد
النوبة الحادة
توتر العضلات الملساء القصبية

- β_2-selective agonists
- Muscarinic antagonists
- Metylxantines

مضادات الالتهاب

مسكنات طويلة الأمد
الوقاية من حدوث نوبات الربو
منع تحرر الوسائط الالتهابية

- Glucocorticoids
- Mast cell stabilizers
- Anti-IgE antibody

من ناحية أخرى تتمثل الأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة بانسداد مزمن ولا عكوس في الطرق الهوائية ويعد التدخين العامل الاكثر خطورة في حدوثها كما وتعتبر خامس سبب لحدوث الوفاة في الولايات المتحدة الامريكية إذ انها تصيب

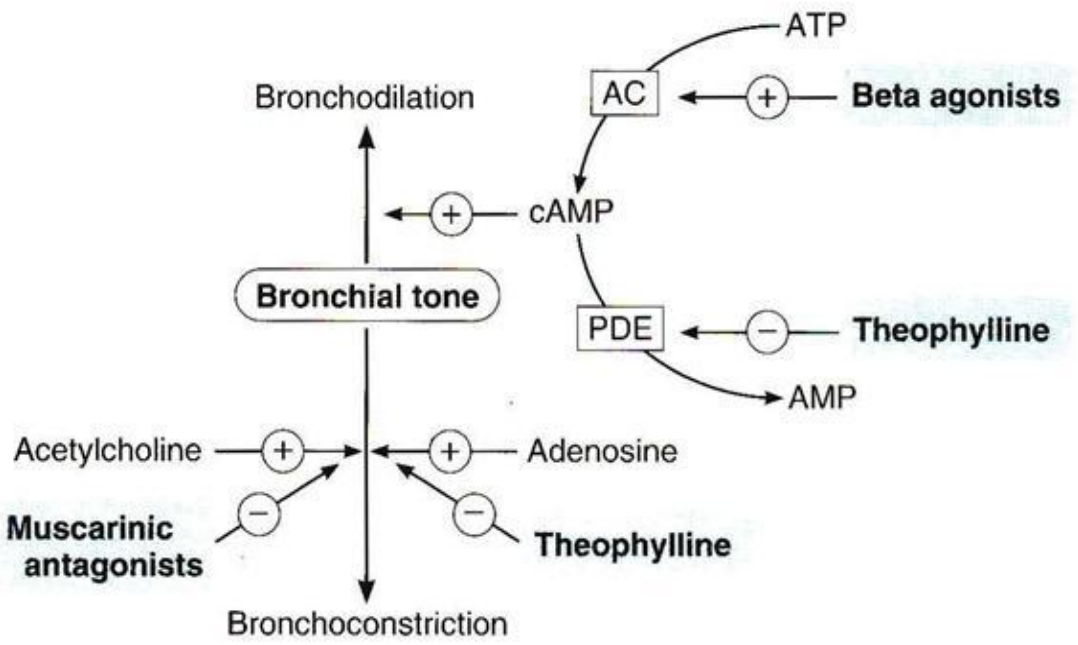
حوالي ثلاثين مليون شخصاً. قد تستجيب هذه الأمراض على الموسعات القصبية وقد تفيد الكورتيكوئيدات السكرية في معالجة النوب الاسعافية عند المرضى.

سنتناول في هذه المحاضرة الأدوية المستخدمة في علاج أعراض الربو والأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة لننتقل فيما بعد إلى الادوية المستخدمة لعلاج السعال والمفرزات التنفسية ولننتهي بالادوية المستخدمة لعلاج التهاب الانف التحسسي.

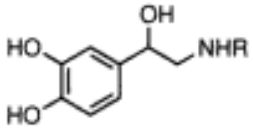
علاج الربو والأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة

الموسعات القصبية:

بشكل عام يخضع توتر العضلات الملساء القصبية في الحالة الطبيعية لسيطرة مؤمنة من خلال التوازن بين الجهاز الودي (بتأثير الأدرينالين والنورأدرينالين) والجهاز نظير الودي (بتأثير الأستيل كولين)، وهذا ما يبرر استخدام ادوية مؤثرة على هذه الانظمة لعلاج الربو. فمثلاً تمارس مقلدات بيتا 2 دورها من خلال تنشيط أنزيم الأدنيل سيكلاز وبالتالي تفعيل تشكل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي ضمن خلايا العضلات الملساء للقصبات مما يسبب تمدد وتوسع ضمن الطريق التنفسي. في حين يقوم التيوفيللين بإبطاء تخرب الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي عن طريق تثبيط أنزيم الفوسفودي استراز كما هو موضح في الشكل التالي:



مقلدات بيتا2 الانتقائية:



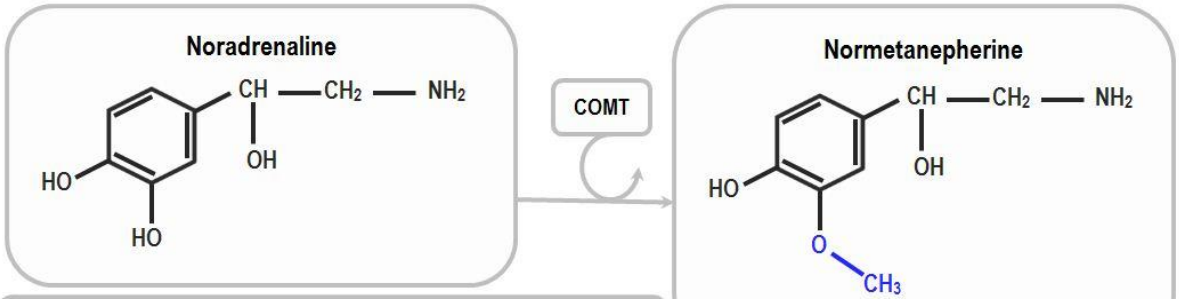
Norepinephrine (NE) R = H

Epinephrine (EPI) R = CH_3

Isoproterenol (ISO) R = $HC(CH_3)_2$

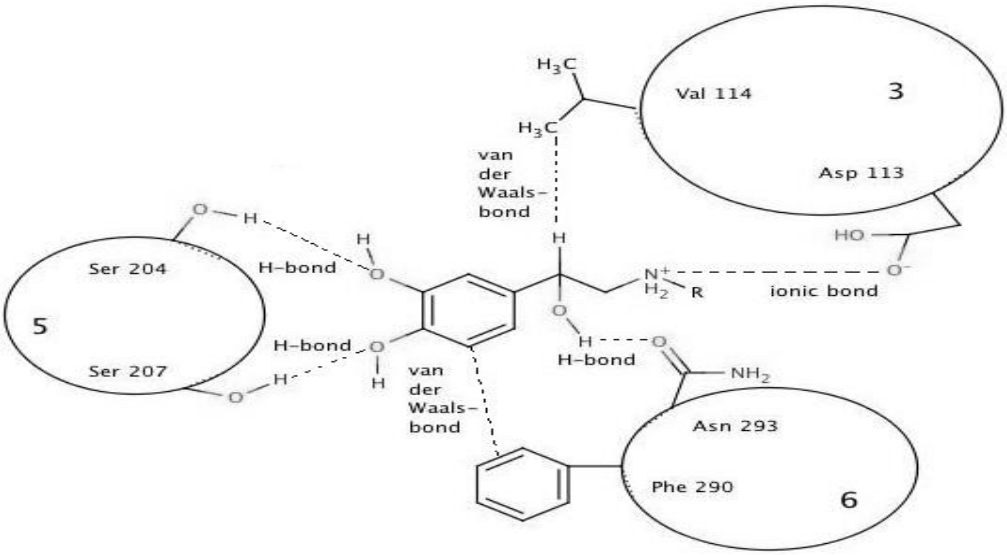
تعتبر هذه المركبات محاكيات لعمل النورأدرينالين والأدرينالين وتتميز عن بقية مقلدات الجهاز الودي بانتقائيتها لمستقبلات بيتا 2، بطول عمرها النصفي وبمقاومتها للاستقلاب.

كما هو معروف فإن الأدرينالين والنورأدرينالين نعتبر غير انتقائية بمعنى انها ترتبط بجميع المستقبلات الادرنرجية، وينتج عن ارتباطها بهذه المستقبلات استجابات وفعاليات مختلفة باختلاف نوع المستقبل، فعلى سبيل المثال يتمتع النورادرينالين بفعالية موسعة للقصبات (بيتا2) ولكنه في الوقت نفسه يمتلك تأثيراً رافعاً للضغط (ألفا 1) ومقوي لمعدل ونبض القلب (بيتا1) بالإضافة إلى ذلك فإنه يعاني من سرعة كبيرة في الاستقلاب ناتجة عن حساسيته لانزيمات عدة مثل الكاتيكول اوميتيل ترانسفيراز أو المونوامينو اكسيداز.



هذه المشاكل التي يعاني منها الأدرينالين جعلت من الضروري إيجاد محاكيات لبيتا2 دون التاثير على بقية المستقبلات بالإضافة إلى الحصول على مركبات مقاومة للاستقلاب تسمح بإعطاء ومدة تأثير مقبولة.

من أجل تحقيق هذا الهدف لا بد أولاً من معرفة بنية المستقبل الأدرنرجي ونوع الروابط التي يشكلها مع المقلدات:

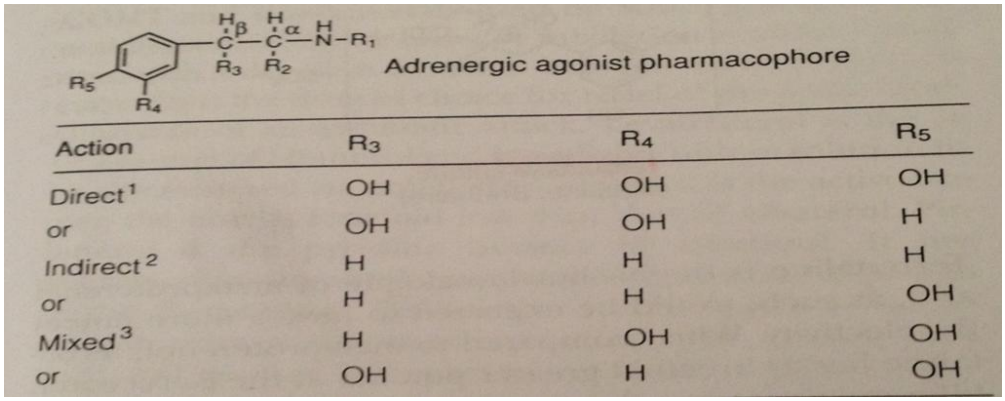


كما يوضح الشكل السابق فإن المقلدات الأدرنرجية تشكل مع مستقبلاتها روابط هيدروجينية، شاردية، وروابط فاندرفالس. بالإضافة إلى هذه الروابط تشغل بعض المجموعات الوظيفية للمقلد جيوباً خاصة كارهة للماء ضمن المستقبل.

تلعب الكيمياء الفراغية أيضاً دوراً هاماً في الارتباط بالمستقبل بحيث يكون الشكل الفراغي R هو الشكل المفضل لهذا الارتباط. مما سبق يمكننا تحديد الفارماكوفور الضروري لفعالية المقلدات الأدرنرجية.

علاقة البنية بالتأثير للمقلدات الأدرنرجية

إن الفارماكوفور الأساسي لكل المقلدات الأدرنرجية هو بيتا-فينيل إيتيل أمين المتبادل، هذا وتؤثر طبيعة وعدد على المتبادلات على آلية تأثير المركب فيما إذا كانت مباشرة، غير مباشرة أو مختلطة. كما هو محدد في الشكل التالي:



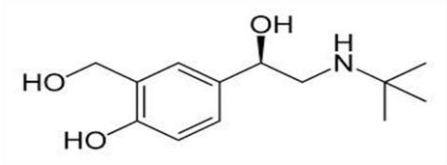
Action	R_3	R_4	R_5
Direct[1]	OH	OH	OH
or	OH	OH	H
Indirect[2]	H	H	H
or	H	H	OH
Mixed[3]	H	OH	OH
or	OH	H	OH

نستنتج مما تقدم ضرورة وجود مجموعتي هيدروكسيل في كل من الموقعين التاليين: ذرة الكربون بيتا والموقع ميتا من حلقة البنزن من أجل الحصول على فعالية مقلدة مباشرة.

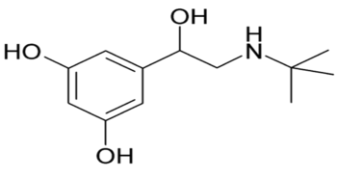
فيما يتعلق بالانتقائية لمستقبلات بيتا 2 فإنها تتعلق بشكل أساسي بوجود متبادل على مجموعة الأمين بحيث تزداد بازدياد حجم المتبادل المذكور. من ناحية أخرى يبدي وجود متبادلات على ذرة الكربون ألفا زيادة في مدة التأثير لأنها تجعل المركب مقاوم للاستقلاب بواسطة أنزيم المونوأمينوأكسيداز، وفي حال كون ذلك المتبادل هو الإيتيل فإن المركب الناتج يبدي انتقائية للمستقبل بيتا2 .

فضلاً عن ذلك وحتى يكون المقلد الأدرنرجي انتقائياً بشكل كافي لمستقبلات بيتا2 فإنه يجب أن يحوي حلقة فينيل متبادلة مناسبة، بشكل عام جميع مقلدات بيتا 2 الانتقائية المسوقة حالياً تحتوي على حلقة ريزورسينول، جزء حمض الصفصاف أو مجموعة فورم أميد تلعب دوراً في الانتقائية بالإضافة إلى أنها تقاوم الاستقلاب لأنزيم الكاتيكول أوميتيل ترانسفيراز وتزيد بذلك مدة التأثير.

ومن المركبات الانتقائية لمستقبلات بيتا2 نذكر كل مما يلي:

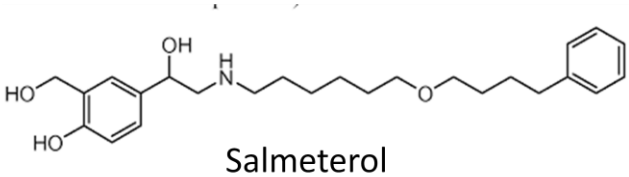


(R) Salbutamol
بخاخ أو مضغوطات
عمر نصفي أطول
5 ساعات

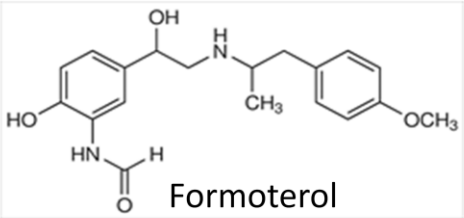


(R) Terbutaline
15-5 ملغ فموي أو بخاخ
أو تحت الجلد
عمر نصفي 4-3 ساعات

تم حل مشكلة العمر النصفي القصير للمحاكيات السابقة عن طريق زيادة حجم المتبادل على ذرة الآزوت مما يزيد من الخصائص المحبة للدسم للمركب وبالتالي يطيل من إقامته في الرئتين بالإضافة إلى مقاومتها لأنزيمات الاستقلاب ومن هذه المركبات نذكر:



Salmeterol
ضعف فعالية السالبوتامول وعمر نصفي
12 ساعة،نقطة بداية تاثير بعد 20 دقيقة
جرعة50مكغ/12ساعة

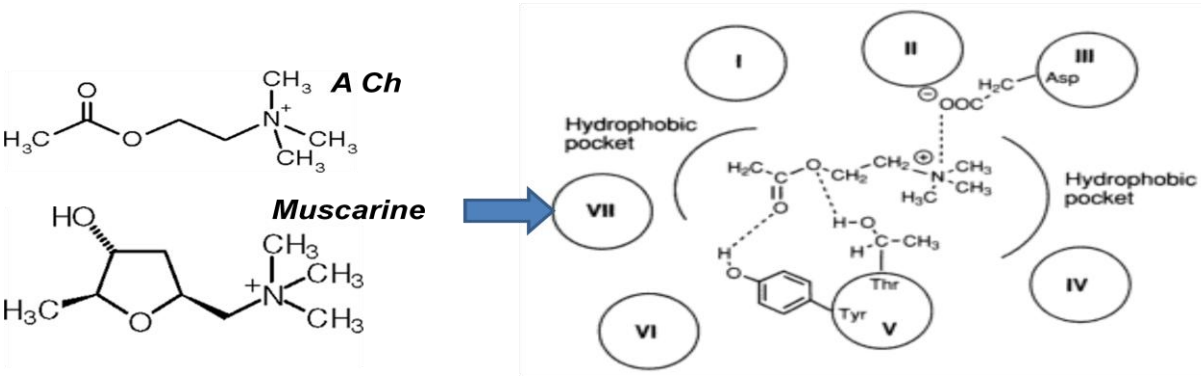


Formoterol
عمر نصفي 12 ساعة، نقطة بداية تأثير
أسرع لانه أكثر انحلالية في الماء

مضادات المستقبلات الموسكارينية:

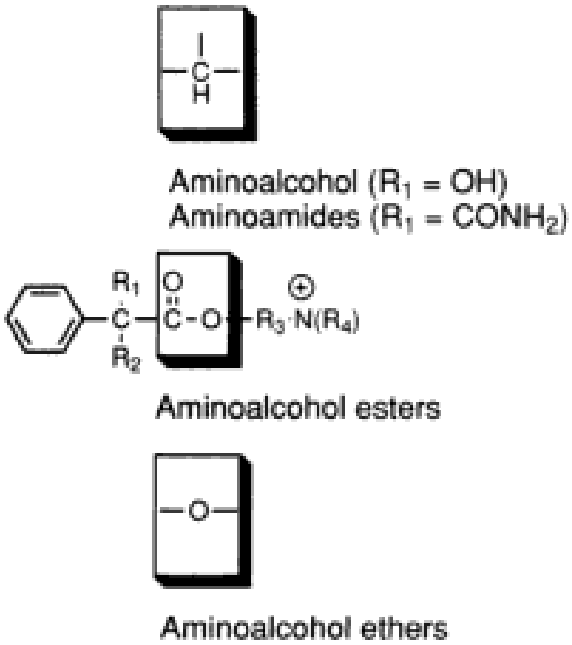
تتوزع المستقبلات الموسكارينية في عدة مواقع ضمن الجسم ومنها العضلات الملساء القصبية، حيث يترافق تنبيه هذه المستقبلات مع تضيق في القصبات بينما يسمح حصرها بمعاكسة الفعل المقبض ومنه توسع القصبات.

يرتبط الأستيل كولين مع المستقبلات الموسكارينية بروابط شاردية وهيدروجينية كما هو موضح في الشكل التالي:



وبالتالي فإن بنية الفارماكوفور لكل الحاصرات الموسكارينية شبيهة ببنية الأستيل كولين مع استبدال مجموعة ميتيل الأستيل بحلقة فينيل واحدة على الأقل تسمح بالارتباط بجيب كاره للماء في بنية المستقبل وتمنع بذلك التغير في شكل المستقبل والذي يعد ضرورياً للفعل المقلد.

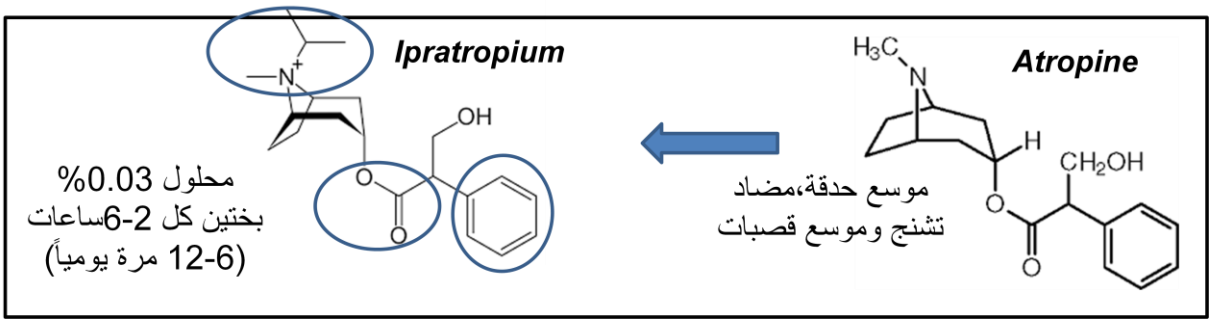
يصنف الفارماكوفور السابق بشكل عام كإستر أمينوكحول، والتي قد تستبدل فيه وظيفة الاستر بوظيفة اخرى كما في الشكل:



. The pharmacophore for all classes of antimuscarinic

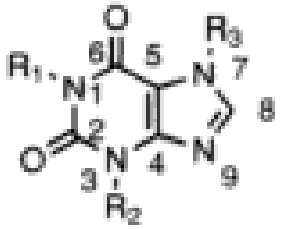
يعتبر الأتروبين المركب النموذجي لحاصرات الموسكارين، ورغم أنه لا يحتوي في صيغته على أزوت رباعي فإن ذرة الآزوت تتبرتن عند درجة الحموضة الفيزيولوجية مؤمنه بذلك الارتباط مع المستقبلات وبالتالي فعاليته كموسع للحدقة، مضاد للتشنج وموسع للقصبات.

يسمح تحول الأمين الثالثي في الاتروبين إلى أمونيوم رباعي ضمن مركب **Ipratropium bromide** بالحصول على مركب خالي من التأثيرات الجانبية المركزية (كونه يخسر توافره الحيوي الفموي) وفعال كموسع للقصبات عندما يعطى عن طريق الاستنشاق، فهو يستخدم كبخاخ (محلول 0.02%) بمقدار بختين وذلك كل 2-6 ساعات ويبدي فعالية في الوقاية ومنع أعراض الوزيز وقصر النفس في الربو والامراض الرئوية الانسدادية المزمنة.



مركبات ميتيل كزانتين:

وهي عبارة عن قلويدات البورين الطبيعية، ومن أهمها نذكر الكافائين، التيوبرومين والتيوفيللين المستخلصة من القهوة، الكوكا والشاي على التوالي. وتختلف هذه القلويدات عن بعضها البعض بموقع وعدد مجموعات الميتيل على حلقة الكزانتين الأساسية.

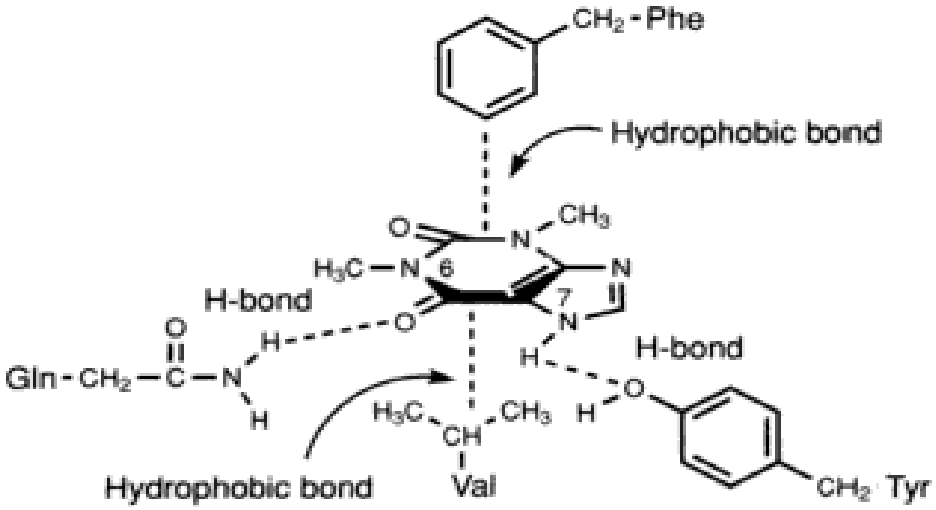


	R_1	R_2	R_3
Caffeine	CH_3	CH_3	CH_3
Theophylline	CH_3	CH_3	H
Theobromine	H	CH_3	CH_3

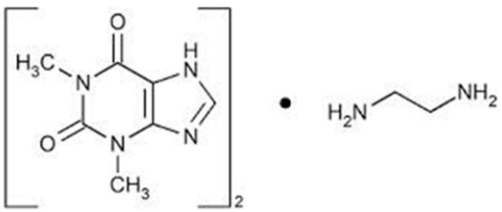
تتميز مركبات ميتيل الكزانتين والتيوفيللين على وجه التحديد عن المحاكيات الودية والعوامل المضادة للالتهاب بكونه أرخص ثمناً وأكثر توافراً حتى في المجتمعات الفقيرة رغم أنه لا يضاريها بمدى فعاليتها.

تعد آلية تأثير التيوفيللين غير واضحة بشكل تام فهو يتمتع ببهض الفعالية المضادة للالتهاب بالإضافة إلى أنه موسع مباشر للقصبات عن طريق تثبيط أنزيم الفوسفو دي إستراز أو عن طريق تثبيط الأدينوزين (ذو الدور في تقلص العضلات الملساء في الطرق الهوائية وتحرر الهيستامين من الخلايا البدينة)، كما يشارك التيوفيللين في تحفيز تحرر الكاتيكول أمينات. كما تمتلك هذه المركبات فعالية منشطة لمركز التنفس في الدماغ.

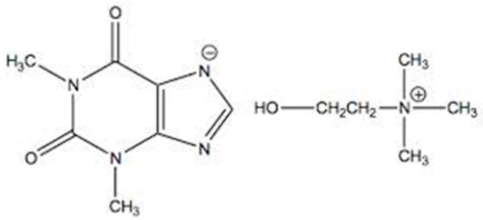
يوضح الشكل التالي كيفية ارتباط التيوفيللين بالموقع الفعال للأنزيم حيث يتوضع كما هو مبين بين ثمالة الفينيل آلانين والفالين بواسطة روابط كارهة للماء. يدعم هذا الارتباط من خلال تشكل روابط هيدروجينية ما بين هيدروجين الازوت رقم 7 والكربونيل في الموقع 6 مع كل من التيروزين والغلوتامين على التوالي.



يحتوي التيوفيللين كيميائيا على وظيفتين قلوية وحمضية ولكنه يتصرف في الجسم كحمض، ولكن انحلاليته ضعيفة بالماء لذلك يلجأ إلى تحضيره على شكل أملاح من أجحل تحسين هذه الانحلالية. من أهم الاملاح نذكر الأمينوفيللين والأوكسي تريفيللين.



Aminophylline (70%)
مضغوطات وشكل سائل وحقني وتحاميل

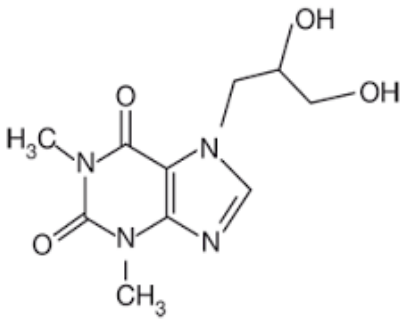


Oxytriphylline (64%)
مضغوطات وشكل سائل

يستخدم التيوفيللين لعلاج تشنج القصبات في الربو والأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة بجرعة 3-4 ملغ/كغ كل 6 ساعات وهو يتمتع بالإضافة إلى تاثيره الموسع للقصبات بتأثير موسع للأوعية الدموية الرئوية، مدر ومثبط لتقلصات الرحم بالإضافة إلى أنه يزيد الإفراز الحمضي في المعدة ويحرض مركز التنفس.

يعطي التيوفيللين بالاستقلاب مستقلبات عديدة تعد من مشتقات حمض البولة ولكن حمض البول لا يتشكل بالكامل لذلك فإنه من الممكن إعطاء التيوفيللين لمرضى النقرس. يبدي الدواء تداخلات مع الأدوية المؤثرة على استقلابه حيث يترافق ارتفاع مستوياته البلاسمية مع تأثيرات جانبية قلبية بشكل رئيسي (اضطراب نظم) واختلاجات.

من مركبات ميتيل الكزانتين الأخرى نذكر الديفيللين وهو مشتق ثنائي هيدروكسي بروبيل للتيوفيللين وليس ملحاً له، لا يستقلب في الجسم ليعطي التيوفيللين. يمتلك الدواء فعالية موسعة للقصبات منخفضة بالمقارنة مع التيوفيللين ولكنه ذو تأثيرات جانبية أقل. وهو يمتلك الصيغة التالية:



الكورتيزونات:

الستيروئيدات هي مجموعة كبيرة من مركبات التيربين رباعية الحلقة المنتشرة في النبات والحيوان. وقد تم تحضير العديد من المشتقات الصنعية من الكورتيزون لتحسين الخصائص الدوائية. يمكن تمييز أربعة أنواع من الكورتيزونات وهي:

- الهرمونات الجنسية: المسؤولة عن تمايز الخواص الجنسية وتطور العضلات والشعر
- الحموض الصفراوية: وهي مشتقات من الكوليسترول وتساعد في هضم الدسم.
- الفيتامينات: ومنها الفيتامين د ومشتقاته المساعدة في توازن الكالسيوم
- الكورتيكوئيدات القشرية: وتصطنع في قشر الغدة الكظرية وهي تقسم إلى الكورتيزونات المعدنية والكورتيزونات السكرية. تؤثر الكورتيزونات المعدنية على احتباس الصوديوم والماء في حين تدعى الكورتيزونات السكرية بهذه التسمية لتأثيرها على توازن الغلوكوز في الجسم بالإضافة إلى ذلك فإنها تتمتع بفعالية هامة مضادة للالتهاب تجعلها هامة في علاج الربو والأمراض الرئوية الانسدادية.

تعود فعالية الكورتيزونات المثبطة لالتهاب مخاطية الطرق الهوائية إلى تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية من جهة وإلى تثبيط تحرر الهيستامين من جهة اخرى. وبالفعل فإن هذه المركبات تنشط اصطناع الليبوبروتين وهو البروتين المثبط للفوسفوليباز A2 الأنزيم الضروري لتحطم الغشاء لتحرر حمض الأراشيدونيك المسؤول عن إنتاج البروستاغلاندينات الالتهابية.

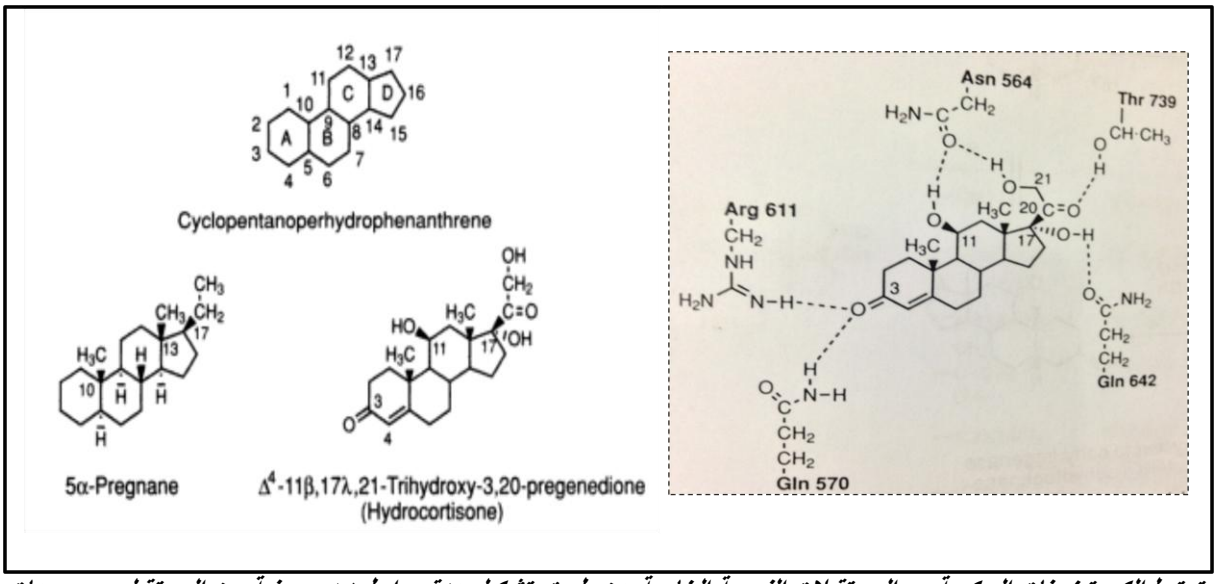
ليس للستيروئيدات القشرية تأثير مباشر على العضلات الملساء للطرق الهوائية إنما تنقص من فرط استجابتها لمختلف المنبهات المقبضة القصبية مخفضة بذلك من تواتر النوبات إذا تم تناولها بشكل منتظم.

ولكن وبسبب التأثيرات الجانبية التي تترافق باستخدام الستيروئيدات القشرية فإنها تترك لتعطى للمرضى في الحالات الإسعافية وفي حال عدم الاستجابة للموسعات القصبية المباشرة. كا يحاول قدر الإمكان تجنب وصول الدواء إلى الدم وذلك عن طريق استخدامها موضعياً على شكل بخاخات ضمن القصبات. ولكن حتى في حالة الستيروئيدات الاستنشاقية فإن جزءاً من الجرعة المعطاة يتم امتصاصه فموياً ليصل إلى الدم أو يصل إلى الدم عن طريق الأسناخ الرئوية. لحسن الحظ، أغلب الكورتيزونات المستخدمة لعلاج الربو تخضع للاستقلاب بالكبد أو بالدم معطية مشتقات غير فعالة.

قبل البدء بالحديث عن الكورتيزونات السكرية ذات الفعالية المضادة للالتهاب والمستخدمة في علاج الربو، لا بد منالتنويه إلى أهمية مراقبة استخدام هذه المركبات عند مرضى السكري وارتفاع الضغط الشرياني وإلى أن الاستعمال المديد لهذه الأدوية يثبط من الاصطناع الداخلي لها من قبل قشر الكظر.

بنية الكورتيزونات وارتباطها بمستقبلاتها:

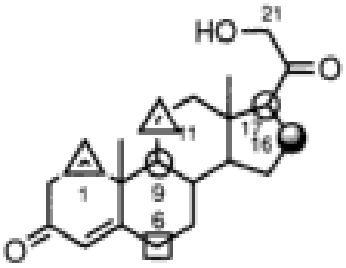
كما سبق وذكرنا الستيروئيدات مؤلفة من بنية رباعية الحلقات، إن إضافة مجموعات ميتيل في كل من الكربون 10 و 13 ومجموعة إيتيل في الكربون رقم 17، يعطي بنية مؤلفة من 21 ذرة كربون تسمى بنية البريغنان. جميع الغلوكوكورتيكوئيدات عبارة عن ومشتقات للبريغنان وهي تمتلك على الأقل رابطة مضاعفة ضمن الحلقة A ومجموعات هيدروكسيل في الكربون11، 12 و 21 بالإضافة إلى مجموعة كيتون في الموقع 20 (مثل الهيدروكورتيزون).



ترتبط الكورتيزونات السكرية مع المستقبلات النووية الخاصة عن طريق تشكيل عدة روابط هيدروجينية بين المستقبل ومجموعات الكربونيل في الموقعين 3 و 20 ومجموعات الهيدروكسيل في المواقع 11،17 و 21.

علاقة البنية بالتأثير للكورتيزونات السكرية:

إن البنية رباعية الحلقات للكورتيزونات ضرورية لكلا التأثيرين (المضاد للالتهاب والحابس للشوارد والماء) فمثلاص يتمتع الهيدروكورتيزون، الكورتيزون، البريدنيزولون والبريدنيزون بالتأثير على النوعين من المستقبلات. ولكنه في حالة الربو من الضروري استخدام كورتيزونات مضادة للالتهاب فقط ولذلك فقد قم تطوير مركبات نوعية بهذا الهدف ويشير الجدول التالي إلى المواقع التي تجري عليها الدراسة



Both anti-inflammatory and mineralcorticoid activity increased (open circle)	Anti-inflammatory activity increased (triangle and square)	Mineralocorticoid activity decreased (closed circle and square)
17α-OH	1-dehydro	6α-CH_3
9α-F	6α-F	16α-& 16β-CH_3
9α-Cl	11β-OH	16α,17α-acetonide
21-OH		16α-OH

نلاحظ أنه يمكن زيادة الفعالية المضادة للالتهاب مثلاً عن طريق إضافة رابطة مضاعفة في الموقع 1 ومجموعة هيدروكسيل في الموقع 11. يترافق إدخال متبادلات في الموقع 16 (ميتيل أو هيدروكسيل) بانخفاض في الفعالية الحابسة للشوارد والماء.

نستنتج أنه بجمع هذه المعلومات يمكن زيادة الفعالية المضادة للالتهاب وانخفاض الفعالية على احتباس الشوارد ومن هذه المركبات نذكر:

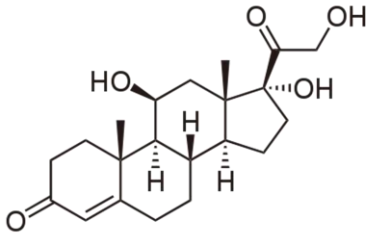
الكورتيزونات الجهازية:

ونذكر منها الهيدروكورتيزون، الربيدنيزولون والميتيل بريدنيزولون.

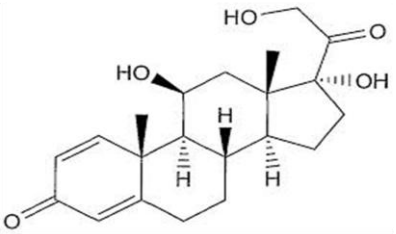
<u>الهيدروكورتيزون:</u>

- **ستيروئيد داخلي المنشأ ذو فعالية مضادة للالتهاب ومعدنية، البنية الأساسية التي تقاس عليها فعالية المركبات الاخرى**
- **الجزء الفعال: حلقة البريغنان (الحلقة A مع الكيتون 3 والسلسلة الجانبية على 17 والتي تضم كيتون 20 وهيدروكسيل 21**

تزداد الفعالية بالهيدروكسيل 11 و17



<u>Hydrocortisone</u>



<u>prednisolone</u>

<u>البريدنيزولون</u>: من الغلوكوكورتيزونات المستخدمة لعلاج اربو (غير انتقائي) وهو يستخدم للمعالجة الإسعافية للربو بجرعة فموية من 30-60 ملغ/يوم من البريدنيزولون.

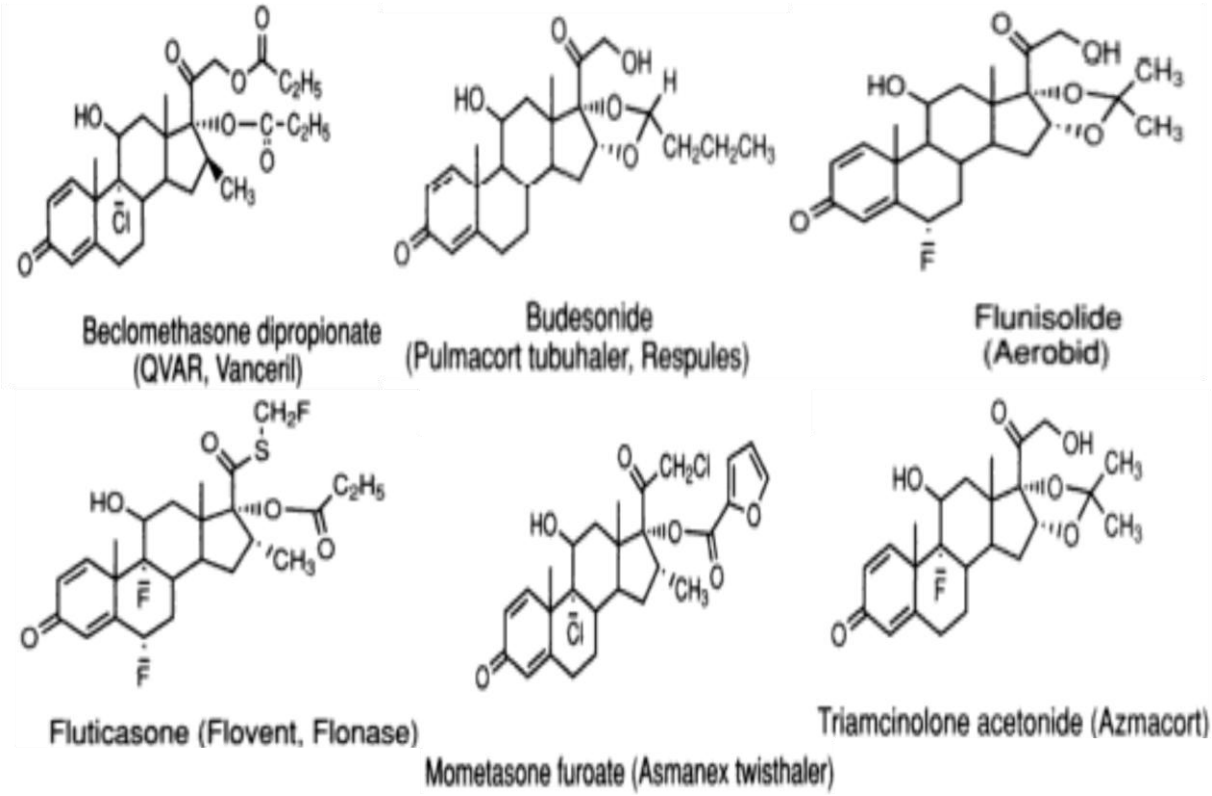
- **رابطة مضاعفة في الموقع 1 تزيد من الخصائص المضادة للالتهاب على حساب الخصائص المعدنية**
- **4 مرات فعالية الهيدروكوتيزون المضادة للالتهاب ونصف فعاليته المعدنية**
- **مدة تأثير أطول –تأخير الإرجاع – الرابطة المضاعفة**

ميتيل البريدنيزولون:

- مجموعة ميتيل في الموقع 6: زيادة الفعالية المضادة للالتهاب (5 أضعاف الهيدروكورتيزون) وانخفاض الفعالية الحابسة للشوارد والماء.
- جهازياً بجرعة :1-2 ملغ/كغ من 1-2 مرة يومياً (تخفيض الجرعة تدريجياً بعد أسبوع أو 10 أيام)

الكورتيزونات الاستنشاقية:

نذكر منها ما يلي:



Beclomethasone Dipropionate

يعتبر كطليعة دواء ليبوفيلي، تسمح إضافة مجموعة الميتيل في الموقع 16 بانخفاض التأثير الجانبي بينما تسبب مجموعة الكلور في الموقع 9 بزيادة كلا التأثيرين. بالنتيجة يتمتع المركب بفعالية مضادة للالتهاب جيدة مع تأثير خفيف حابس لشوارد الصوديوم. يستقلب المركب بالرئة ليعطي المركب الأكثر فعالية 17-Monopropionate بينما يعطي الكحول الحر بعد الاستقلاب بالكبد. يستخدم الدواء بجرعة 200-400 مكغ يومياً.

Budesonide

يعد الدواء من الأجيال الحديثة غير الحاوية على مجموعات هالوجينية، غياب هذه المجموعات لا يسبب انخفاض الفعالية حيث يحتوي المركب بالمقابل على مجموعة أسيتال ما بين مجموعات الهيدروكسيل على ذرتي الكربون 16 و 17 .

تسبب تلك المجموعة انخفاض الفعالية المعدنية مع فعالية مضادة للالتهاب موضعية عالية . تمتلك المجموعات خواص ليبوفيلية تجعلها مقاومة للاستقلاب ضمن أنسجة الرئة (إطالة في مدة التأثير). يتمتع أحد المماكبات الضوئية R بضعف فعالية المماكب الثاني S.كما يمتلك الدواء ألفة عالية للمستقبلات المضادة للالتهاب بالمقارنة مع الفلوتيكازون ولكن فعاليته الجهازية أقل بكثير بسبب استقلاب المرور الأولي بالكبد.

بسبب وجود الكحول في الموقع 21 لا يعد الدواء طليعة دواء بل دواء فعال ولكن فقط 34% من الجرعة المستنشقة تصل إلى الرئة. يعطى الدواء بمقدار 1-2 بخة (200-400) مكغ مرتين يومياً.

Flunisolide

يعد الدواء مشتق أسيتال (أسيتونيد) ضمن الموقعين 16 و 17 مما يخفض من الفعالية المعدنية، يسبب وجود مجموعة فلور في الموقع 6 زيادة في الفعالية المضادة للالتهاب. يتمتع الدواء بألفة تعادل 20% من فعالية Budesonide للمستقبل. يصل 40% من الجرعة المعطاة إلى الدم، يستقلب الدواء بسرعة (الموقع 6) ليعطي مركب مع فعالية تعادل 1% من فعالية المركب الأصلي. يعطى الدواء بمقدار بختين مرتين يومياً.

Fluticasone Propionate

يعد الدواء الوحيد الحاوي على مجموعة فلوروميتيل في الموقع 20 بالإضافة إلى وجود مجموعة استر البروبيونات في الموقع 17. يتمتع المركب بفعالية تعادل 36 مرة فعالية البيكلوميتازون وضعف فعالية ال Budesonide تزيد مجموعة الفلور في الموقع 9 من الفعالية المضادة للالتهاب والفعالية المعدنية في حين تزيد نفس المجموعة في الموقع 6 فقط من الفعالية المضادة للالتهاب. يتم تعطيل المركب بعد تعرضه للاستقلاب بالكبد. تتراوح الجرعة اليوميمة منه من 80 إلى 400 مكغ مرتين يومياً.

Mometasone Furoate

يعد هذا الدواء من الغلوكوكورتيزونات المطورة والمسوقة حديثاً، يحتوي الدواء على حلقة غير متجانسة في الموقع 17 تسمح بزيادة الفعالية المضادة للالتهاب الموضعية (تحسن من تأثيره الموضعي). إضافة مجموعة كلور في الموقع 21 بالتزامن مع إستر حمض الفوريك في الموقع 17 بتحسين الفعالية المضادة للالتهاب.

تخفض مجموعة الميتيل في الموقع 16 من التأثيرات الحابسة للشوارد في حين تزيد مجموعة الكلور في الموقع 9 من كلا التأثيرين. يستخدم الدواء موضعياً لعلاج الربو في حين يصل فقط 1% من الجرعة المعطاة جهازياً. يتمتع المركب بعمر نصفي طويل يسمح بإعطائه مرة واحدة يومياً (110-220) مكغ عادة في المساء.

Triamcinolone Acitonide

يحتوي المركيب على مجموعة أسيتونيد تخفض من الفعالية المعدنية. تزيد مجموعة الكلور في الموقع 9 من كلا التأثيرين. تعادل ألفة الدواء للمستقبل 10 أضعاف فعالية البيكلوميتاوزون ولكنه 6 مرات أقل من الموميتازون. يصل حوالي 25% من الجرعة المستنشقة فموياً إلى الدوران الجهازي.

الأدوية المستخدمة لعلاج المفرزات التنفسية والسعال

تعد مضادات السعال، المقشعات وحالات المخاط من بين الأدوية المستخدمة لعلاج المفرزات ضمن الطرق التنفسية والسعال وذلك خلال إصابات الرشح، التحسس،التهاب الجيوب، إنتانات الرئة والربو أيضاً.

بشكل عام تختلف أنواع الادوية المستخدمة لعلاج السعال باختلاف نوعه حيث يمكننا التمييز بين نوعين من السعال:

- السعال الرطب أو المنتج وهو السعال الذي يترافق مع وجود القشع أو البلغم ويتم تدبيره عن طريق إعطاء الأدوية الفعالة على المخاط.
- السعال الجاف غير المنتج ولا يترافق مع إنتاج قشع أو بلغم. ويستخدم لعلاجه مضادات السعال.

سنتناول فيما يلي الأدوية الفعالة على المخاط لننتقل فيما بعد إلى مثبطات السعال الجاف.

الأدوية الفعالة على المخاط Mucoactive Agents

يطلق هذا المصطلح على الأدوية المستخدمة لعلاج السعال المنتج عن طريق تخفيف كمية المفرزات التنفسية أو تحسين تصريفها. وهي تتضمن أربع مجموعات أساسية تختلف فيما بينها من حيث ألية التأثير: المقشعات، حالات المخاط، محركات المخاط ومنظمات المخاط.

قبل البدء بالحديث بالتفصيل عن هذه العوامل الفعالة على المخاط لا بد من التذكير ببنية المخاط وبالفرق بين المخاط والقشع (أو البلغم). تطلق تسمية المخاط (Mucus) على مفرزات الاغشية المخاطية بشكل عام والتي تتضمن الغدد تحت المخاطية والخلايا السطحية في حين يطلق تسمية القشع أو البلغم (Sputum) على المفرزات المطروحة من الجسم والتي تحتوي على مفرزات الطرق التنفسية والأنفية بالإضافة إلى الجراثيم والمنتجات الالتهابية.

يتألف المخاط من مكون أساسي يسمى الغلوكوبروتين وهو ذو وزن جزيئي مرتفع بنيته الأساسيه البواي سكاريد، هذه البمية تعطي للمخاط حواصه الفيزيوكيميائية المميزة والتي يعد في مقدمتها اللزوجة والمرونة. ويزداد المخاط في العديد من الأمراض التنفسية ومنها على سبيل المثال الربو والرشح بالإضافة إلى داء التليف الكيسي.

سنتناول فيما يلي المجموعات الأساسية للأدوية الفعالة على المخاط :

المقشعات Expectorants:

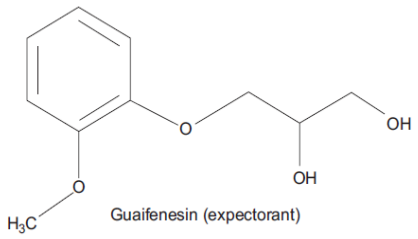
وهي الأدوية التي تحرض على طرد المخاط من الجهاز التنفسي ويتطلب ذلك السعال من أجل حمل المفرزات من الرئتين إلى الجهاز التنفسي العلوي. تؤثر المقشعات عن طريق زيادة حجم مفرزات الطرق الهوائية (إما عن طريق تنشيط إفراز المخاط أوزيادة نقل الماء إلى مفرزات الطرق الهوائية وبالتالي زيادة رطوبتها و تسهيل حركتها). وتتم هذه العملية إما بخلق فرق في الضغط الحلولي يدفع بجزيئات الماء نحو تلك الطرق او عن طريق تنشيط إنتاج بروتينات بطانية المتحكمة بنقل الماء والشوارد.

أثبتت الدراسات عدم جدوى إضافة الماء فموياً أو وريدياً لزيادة في ترطيب المفرزات التنفسية إنما يستخدم لهذا الغرض بخاخات عالية الضغط الحلولي مسببة بذلك سحب الماء إلى الطرق الهوائية وزيادة إفراز المخاط. قد تحتوي هذه المحاليل على يوريا أو

أملاح حمض الأسكوربيك أو أملاح الأمونيوم (كلورايد او خلات) كذلك قد تستخدم بخاخات حاوية على بودرة المانيتول. وتعتبر هذه الطرق ذات أهمية بشكل خاص في الحصول على القشع لأسباب بحثية وتشخيصية لانها ذات تأثيرات مخرشة للطرق التنفسية وبالتالي لم يتم التاكيد من الاستفادة من الاستخدام الطويل لهذا النوع من المعالجة.

ومن بين الأدوية المقشعة نذكر أيضا:

Guaifenesin : يعد الغوافينيزين من بين المقشعات التي تزيد من سيولة المفرزات التنفسية وتساعد في تخفيف لزوجتها، تسمح تلك العملية بسهولة خروج المفرزات من القصبات لطردها. يستخدم الدواء بشكل واسع سواء لوحده لعلاج السعال المنتج بجرعة 200-400 مغ كل 4 ساعات أو بالمشاركة مع أدوية أخرى (مضادات الاحتقان كالبسودوافدرين أو مضادات التحسس كالأوكسيميمازين).



Guaifenesin (expectorant)

حالات المخاط Mucolytics:

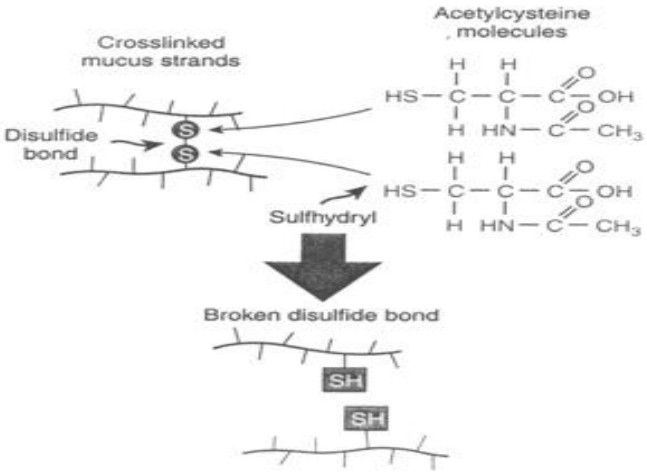
وهي الأدوية التي تغير من الخصائص الفيزيائية، الكيميائية والحيوية للمفرزات التنفسية جاعلةً تصريفها أكثر سهولة حيث تؤدي إلى تخفيض لزوجة ومرونة هذه المفرزات بشكل غير انتقائي عن طريق تخريب شبكة البوليمير (المخاط) وبالتالي تسهيل خروج المفرزات من الطرق الهوائية. يمكن تصنيف هذه المجموعة إلى ثلاث تحت وحدات وهي حالات المخاط التقليدية، حالات المخاط الببتيدية وحالات المخاط اللاتخريبية. وسنتحدث عن كل مجموعة منها بالتفصيل:

حالات المخاط التقليدية Classical Mucolytics:

وهي عبارة عن مركبات حاوية بشكل عام على مجموعات تيول حرة، وهي تمارس دورها عن طريق تقطيع الروابط ثنائية الكبريت التي تربط الوحدات المونوميرية للمخاط او عن طريق تمزيق الروابط الهيدروجينية الموجودة والرابطة للمخاط. هناك العديد من حالات المخاط التقليدية نذكر منها:

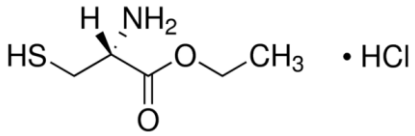
N-Acetyl-Cysteine :

يعد هذا المركب من حالات المخاط التقليدية وهو يحتوي في بنيته على مجموعة تيول حره تساهم بكسر الجسور ثنائية الكبريت الرابطة لشبكة المخاط. يؤدي استخدام المركب لانخفاض في لزوجة ومقاومة المخاط.



يمكن استخدام الدواء فموياً أو استنشاقياً إلا أن استخدامه الفموي يترافق مع تخريش هضمي واحساس بالحرق في حين يترافق الاستنشاق مع طعم ورائحة كبريتية بالإضافة إلى تضيق في الطرق التنفسية. يستخدم لعلاج السعال المنتج الحاد بجرعة 200 مغ من 2-3 مرات يومياً، كما يستخدم لعلاج التسمم بالباراسيتامول.

: L-cysteine-ethyl ester hydrochloride



يعد الدواء طليعة دواء للأستيل سيستئين، يعطى فموياً ليتحول ضمن الجسم بالاستقلاب إلى مركب الأستيل سيستئين. لايسبب الدواء تأثيرات جانبية هضمية مثل الدواء السابق كونه طليعة دواء.

حالات المخاط الببتيدية *Peptide Mucolytics* :

وهي تحل سلاسل ال DNA وشبكة ال F-actin المشخصة للقيح. ونذكر منها:

Dornase alfa (Pulmozyme) : من بين حالات المخاط الببتيدية، يحلمه المركب ال DNA الموجود ضمن المخاط مخفضاً بذلك من لزوجة المفرزات. وهو يعد حال المخاط الببتيدي الوحيد المسوق في امريكا وكندا. يستخدم بشكل خاص في حالة ال Cystic Fibroses التي تزداد فيها لزوجة المفرزات المخاطية، وذلك على شكل بخاخ بجرعة 2.5 ملغ يومياً.

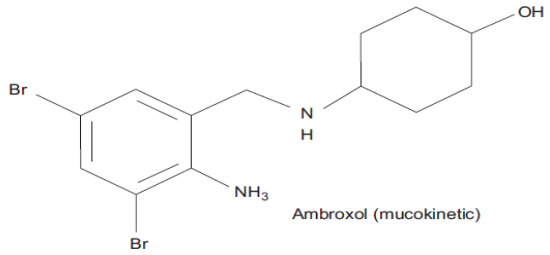
حالات المخاط اللاتخريبية *Non destructive Mucolytics*:

مثل الديكستران والهيبارين خفيفة الوزن الجزيئي. تخفض هذه المركبات من لزوجة المخاط والقشع وذلك بتعطيلها لشبكة الروابط الهيدروجينية وروابط فاندرفالس المساهمة في بناء بوليمير المخاط. يسمح هذا التغيير بزيادة دخول الماء وبالتالي زيادة إماهة المخاط.

محركات المخاط *Mucokinetic Agents*:

وتشمل الأدوية التي تسهل من طرد المفرزات عن طريق تنشيط حركة المفرزات ضمن الطرق التنفسية ، يمكن تحقيق ذلك عن إما بتنشيط إفراز المخاط (زيادة الحجم) أو تنشيط حركة الأهداب الناقلة للمخاط نحو الخارج (البروميكسين). يمكن أيضاً للأدوية المحسنة من جريان الهواء ضمن الطرق التنفسية مثل الموسعات القصبية (محاكيات بتا الانتقائية، التيوفيللين والإيبراتروبيوم) أن تزيد من كفاءة السعال. من هذه الأدوية نذكر:

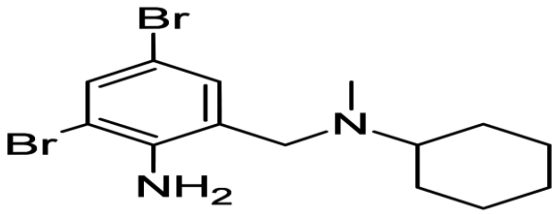
Ambroxol



Ambroxol (mucokinetic)

يعزز منازالة المخاط حيث يحرض إفراز عوامل سطحية تخفف من التصاق المخاط بالجدران مسهلاً بذلك من نقل وطرد المفرزات.

يستخدم بشكل واسع لعلاج السعال المنتج بجرعة 60-120 ملغ مقسمة على 2-3 جرعات يومياً.

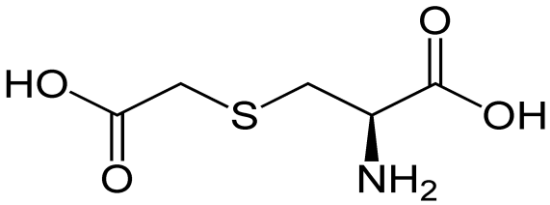


Bromohexine : يجعل البلغم أرق وأقل لزوجة عن طريق زيادة نسبة السيروم ضمن المفرزات القصبية مسهلاً نقلها وطردها، من ناحية أخرى يحسن المركب من حركة الأهداب الضرورية لنقل البلغم. يستخدم الدواء في حال السعال المترافق مع إفرازات وحركية مخاطية غير طبيعية، يعطى الدواء بجرعة 8-16ملغ /3مرات يومياً ولا ينصح باستخدامه عند الأطفال.

منظمات المخاط Mucoregulators:

تمارس هذه المجموعة دورها عن طريق تخفيف كمية مفرزات الطرق الهوائية. تستخدم في حال وجود فرط في كمية المفرزات المرافقة للالتهاب، حيث تقوم هذه المنظمات بعملها عن طريق تخفيف هذا الفرط في المخاط بدون التأثير على المستوى الأساسي للإفراز. من هذه الأدوية نذكر مضادات الالتهاب الستيروئيدية، حاصرات الاستيل كولين وبعض الصادات الحيوية الماكروليدية (الكلاريترومايسين و الأزيترومايسين) بالإضافة إلى الكاربوسيستئين.

Carbocysteine



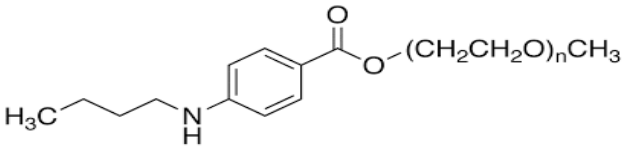
غير حال للمخاط إذ أنه لا يقطع الروابط ثنائية الكبريت ضمن المخاط ولكنه يخفض من كمية المخاط عن طريق التأثير على الخلايا المنتجة للمخاط. يستخدم بشكل خاص لزيادة تصريف المخاط في حالات التهاب الجيوب المزمن والسعال المنتج، حيث يعطى بجرعة 1.5-2.25 غ يومياً على 3-4 جرعات.

مضادات السعال Antitussives:

تستخدم لعلاج السعال الجاف غير المنتج، تقوم هذه المركبات بخفض تكرار وشدة السعال بدون التأثير على الأهداب وإنتاج المخاط. يمكن تصنيف هذه المركبات إلى المجموعات التالية:

- مسكنات السعال المحيطية: (اللامركزية) مثل استنشاق بخار صبغة Tincture Benzoin
- مسكنات السعال المختلطة:

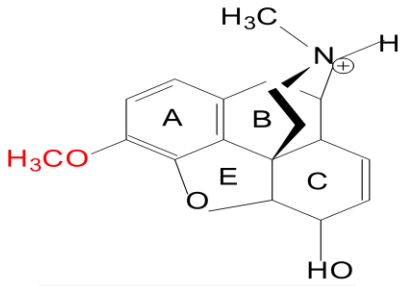
مثل Benzonatate وهو مضاد سعال مختلط (محيطي ومركزي) غير أفيوني ذو بنية مشتقة من البروكائين. يمارس فعله المحيطي كمخدر موضعي حيث يخفف من حساسية المستقبلات الموجودة في الطرق التنفسية السفلى والرئتين مخففاً من حدوث السعال بعد التنفس العميق. يستخدم الدواء بجرعة100-200 ملغ/3 مرات يومياً.



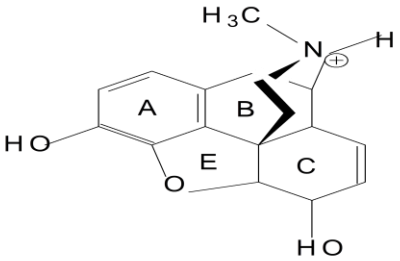
- مسكنات السعال المركزية:

تمارس هذه المركبات تأثيراتها عن طريق ارتباطها بمستقبلات خاصة في الجملة العصبية المركزية معطية بذلك تأثيرات مسكنة للألم ومضادة للسعال (تأثير على مركز التنفس) بدرجات متفاوتة حسب نوع المركب ودرجة انتقائيته على المستقبلات الأفيونية المختلفة. ومن هذه المركبات نذكر:

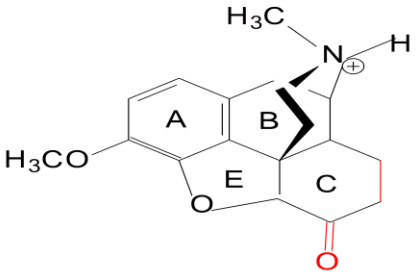
كودئين



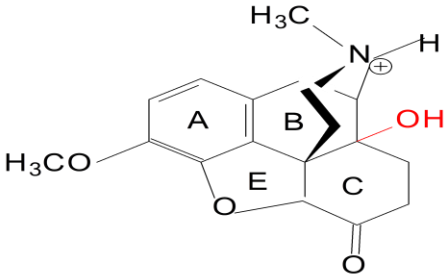
مورفين



هيدروكودون



أوكسيكودون



<u>المورفين:</u> يمتلك المورفين المشتق من نبات الخشخاش تأثيراً مسكناً للألم، مثبطاً لمركز التنفس ومضاداً للسعال (التأثير على مركز السعال ضمن البصلة السيسائية) ولكنه يسبب حدوث الاعتماد بالإضافة إلى تثبيط مركز التنفس بالجرعات غير المضبوطة.

<u>الكودئين:</u> ويتميز بوجود مجموعة الميتوكسي بدل الفينول الحر الضروري لارتباط المورفين بمستقبلاته الأفيونية وبالتالي الضرورية للتأثير المسكن للألم، لذلك فإن الكودئين يعتبر طليعة دواء مسكن ألم مركزي حيث تعود فعاليته المسكنه للألم إلى المورفين الناتج عن استقلابه. من ناحية أخرى يعتبر الكودئين مضاداً مركزياً للسعال قوياً مما يدعو إلى الاعتقاد بأن التأثير المضاد للسعال يعودإلى ارتباطه بمستقبلات غير المستقبلات الأفيونية. يستعمل الكودئين في السعال الجاف غير المنتج بجرعة تتراوح من 30-120 ملغ يومياً أو بمعدل 2-4 ملغ /كغ/يومياً للأطفال فوق السنة

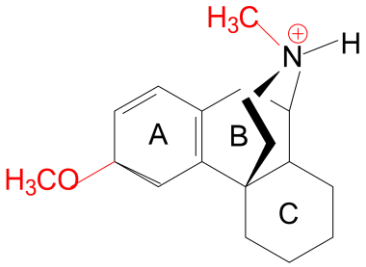
<u>الهيدروكودون:</u> يؤدي تحويل مجموعة الكحول إلى كيتون وإرجاع الرابطة المضاعفة ضمن الكودئين إلى ازدياد ملحوظ في الفعاليتين المضادة للألم والمضادة للسعال بالمقارنة مع الكودئين. يستخدم لوحده أو بالمشاركة مع الباراسيتامول.

<u>الأوكسي كودون</u>:يمتع بفعالية مسكنة للألم والسعال جيدة (تعادل فعالية المورفين) بدون نفس درجة السمية، يستخدم فموياً كمسكن للألم المتوسط إلى الشديد بجرعة 10-20 ملغ وكمضاد للسعال بمقدار 3-4 ملغ.

ومن مسكنات السعال المركزية نذكر أيضاً

الديكستروميتورفان:

دكستروميتورفان



ينتمي إلى مجموعة المورفينان (بنية تشبه المورفين ولكن من دون الحلقة الحاوية على أكسجين). يستعمل في مواضع استعمال الكودئين كمسكن للسعال، ليس له اي تأثير مسكن او مهدئ على عكس المشتق الميسر منه (ليفورفانول).

يستعمل الدواء بشكل واسع لوحده أو بالمشاركة مع أدوية اخرى بمقدار15-20 ملغ يومياً للبالغين و3-7 ملغ للأطفال.

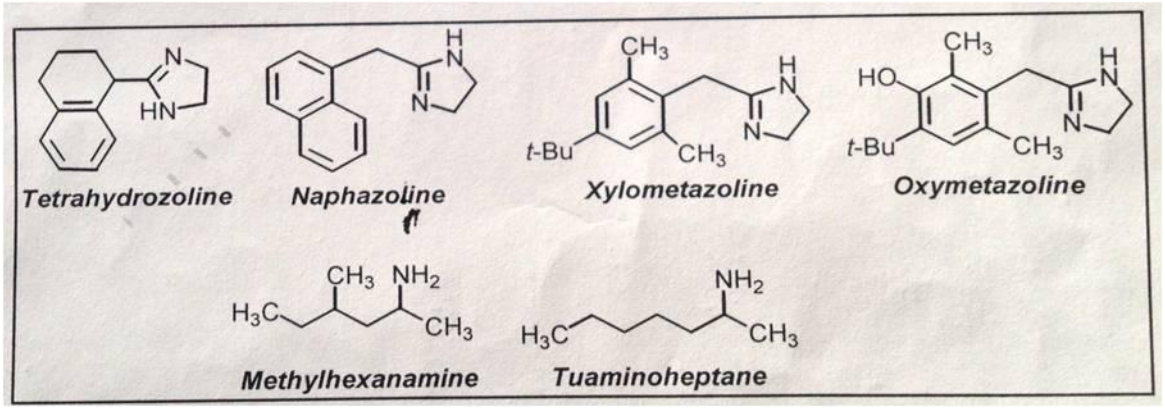
الأدوية المستخدمة لعلاج التهاب الأنف التحسسي

مضادات الاحتقان:

تسبب هذه الأدوية تقبضاً ضمن الأوعية المخاطية مسببةً بذلك تخفيف الاحتقان، جفاف وانفاض في سماكة المفرزات. نميز من هذه الأدوية ما يلي:

مضادات الاحتقان الموضعية:

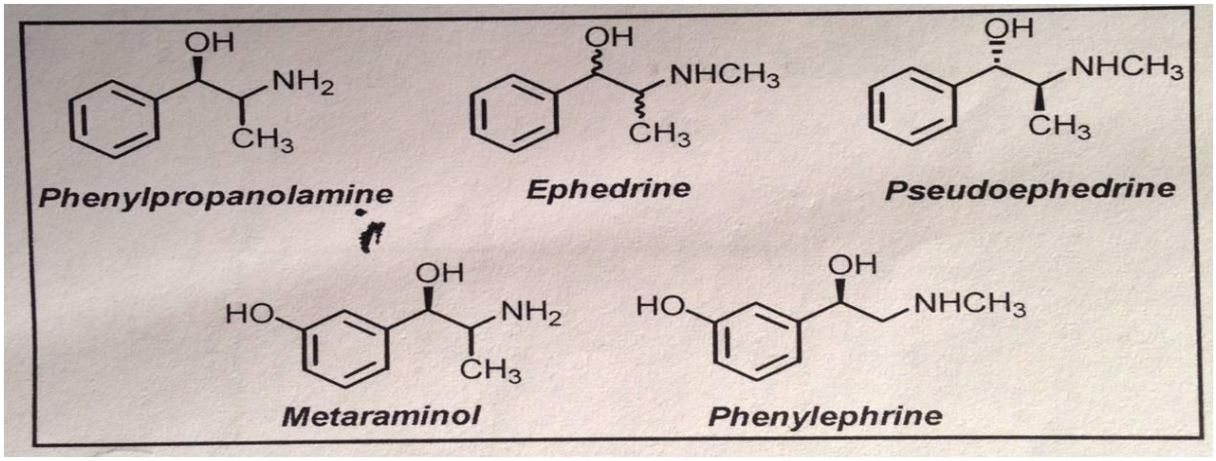
مثل مشتقات الإيميدازولين والامينات الأليفاتية بالإضافة إلى مركبات أخرى كالإفدرين والفينيل إفرين:



تعتبر جميع هذه المركبات من شادات ألفا 1 الودية، يسبب استخدام هذه الأدوية تقبض الأوعية وانخفاض في الاحتقان على مستوى الجهاز التنفسي العلوي. تستخدم هذه المركبات موضعياً على شكل قطورات أنفية علماً ان بعضها يمكن إعطاؤه جهازياً كالإفدرين (50 ملغ يومياً) والفينيل إفرين (15-45 ملغ يومياً) وذلك لمعالجة الرشح والزكام والتهاب الجيوب.

مضادات الاحتقان الجهازية:

وهي أيضاً منبهات للجهاز الودي، تمارس دورها على هذه المستقبلات بشكل غير مباشر ومنها نذكر الإفدرين والبسودوإفدرين والفينيل بروبانول أمين الخ.



يعد البسودوإفدرين من المركبات شائعة الاستخدام كمضاد لاحتقان الأنف وذلك بجرعة تتراوح من 60-240 ملغ يومياص 0مقسمة إلى 4-6 جرعات) وبجرعة 1 ملغ/كغ/4ساعات عند الأطفال (يفضل بعد 4 سنوات)

من الأدوية الاخرى المستخدمة لعلاج التهاب الأنف التحسسي هي مضادات الهيستامين والتي سنتحدث عنها في التفصيل في المحاضرة القادمة.